

Inmunología para el médico general

Antígenos e inmunógenos

Gloria Bertha Vega Robledo¹

¹Coordinación de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Antígeno (Ag). Molécula de procedencia exógena o endógena que resulta extraña al organismo. Puede ser específicamente unida por un anticuerpo (Ac) o por un receptor de célula T (TCR), pero no necesariamente genera una respuesta inmune. Para aquellas moléculas que inducen una respuesta inmune, se ha propuesto el término de **inmunógeno** (cabe señalar, que el conocimiento de estas diferencias, no ha evitado que ambos términos continúen utilizándose como sinónimos).

Algunas moléculas pequeñas, pueden unirse específicamente a los anticuerpos pero no activan a las células B o T (son antígenos, pero no inmunógenos). Sin embargo, moléculas con bajo peso molecular, por lo general inferior a 4,000 Da, llamadas **haptenos**, pueden unirse covalentemente con una proteína propia de mayor peso (**acarreadora o transportadora**) y formar un **inmunógeno**.

Este mecanismo está presente cuando algunos fármacos, originalmente carentes de inmunogenicidad, ingresan al organismo y la adquieren al unirse a proteínas autólogas.

Algo similar sucede en el mecanismo involucrado en la *dermatitis por contacto*: Moléculas como el pentadecatecol de la hiedra venenosa o iones metálicos como el cromo o el níquel presentes en aretes u otros accesorios, son haptenos, lo que les permite penetrar fácilmente la piel; estos haptenos se unen con proteínas propias y se crean complejos hapteno-acarreador, que funcionan como inmunógenos. Los inmunógenos son capturados por las células de Langerhans y presentados a células T en los ganglios más cercanos, lo que origina, en individuos hipersensibles, una potente respuesta que se manifiesta como una reacción severa en piel.

Superantígeno

Sustancia de origen viral o bacteriano, que tiene la propiedad de unir por fuera tanto moléculas de MHC II, como de TCR (en individuos que tienen una particular familia de genes de cadena variable beta). Actúan como una unión entre las dos y activan alrededor de 30% de los linfocitos, en tanto un antígeno convencional procesado únicamente activa 0.001% de estas células. De lo anterior se deriva, que la exposición a un superantígeno puede conducir a la liberación masiva de citocinas, lo que puede causar un síndrome clínico similar al shock séptico.

Epítipo o determinante antigénico. Es el sitio o porción inmunodominante de un antígeno, a través del cual se une con un anticuerpo o con un receptor del linfocito T. La **valencia** de un antígeno, corresponde al número de epítipos que contiene.

Así, un mismo antígeno puede tener epítipos para unirse con anticuerpos o con el receptor de la célula T. Los anticuerpos reconocen a la estructura expuesta, primaria o terciaria, del antígeno nativo y los receptores de T principalmente a la primaria (proveniente de antígenos, principalmente proteínicos, procesados), lo que implica la existencia de dos tipos de epítipos:

- **Lineal.** Formado por secuencias de aminoácidos continuos y contiguos.

- **Conformacional.** Constituido por secuencias de aminoácidos continuos o discontinuos y distantes, que se aproximan entre sí debido al plegamiento o conformación tridimensional del antígeno.

Inmunogenicidad. Es la potencia o capacidad que tiene una molécula para generar una respuesta inmune y depende tanto de su naturaleza, como de la inherente al individuo en el que actúa (receptor).

Naturaleza fisicoquímica de la molécula

Composición. Las proteínas son las que originan una mejor respuesta, ya que son potentes estimuladoras de las células T. A su vez los polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos casi no se unen a MHC, lo que disminuye su potencia.

Peso molecular. Es importante el tamaño (superior a 80 KDa), polisacáridos de alto peso molecular frecuentemente resultan inmunogénicos; sin embargo, existen moléculas grandes poco complejas y consecuentemente menos potentes. Por el contrario, otras de menor tamaño pero con una gran **complejidad** estructural (heteropolímeros o proteínas con inclusión de aminoácidos diferentes o aromáticos p.ej. tirosina) son más efectivas; los lípidos y ácidos nucleicos tienen una menor complejidad que las proteínas y los carbohidratos.

Una molécula *procesada* por el fagocito es más inmunogénica que en su estado *nativo*. A su vez, la *desnaturalización* de la molécula puede originar tanto pérdida como formación o exposición de nuevos epítipos, lo que modifica su inmunogenicidad.

Exposición

La cantidad del inmunógeno que interacciona con el individuo, es de vital importancia, ya que *dosis* pequeñas o muy elevadas inducen tolerancia o respuestas alteradas. Influye también en su efectividad la *frecuencia* de exposición a las moléculas; se ha visto que es más efectivo administrar al inmunógeno en forma *intermitente*, con lapsos que permitan la sensibilización, así como la adquisición y el incremento posterior de la memoria inmunológica. Los intervalos dependerán de la naturaleza del inmunógeno y de la vía de administración. Hay que recordar que un mayor número de inmunizaciones no necesariamente se traduce en un aumento en la cantidad de anticuerpos, ya que una de las características de la respuesta inmune adaptativa es la autolimitación.

Vía de administración

Las vías subcutánea e intradérmica, son las más potentes. Por el contrario, la vía oral es la ruta de ingreso al organismo en la que hay una menor respuesta a las moléculas extrañas, lo que podría atribuirse, principalmente, a la actividad que realizan los linfocitos TH3 ubicados en el aparato digestivo. Estas células secretan TGF beta, citocina que además de ejercer un efecto antiinflamatorio, induce tolerancia y estimula la producción de IgA. Su participación es vital, ya que interviene en el mecanismo de tolerancia a los alimentos y simultáneamente, provee al aparato digestivo de un anticuerpo protector.

Naturaleza del individuo

Factores como la especie, raza, herencia, sexo y edad, inciden importantemente en la inmunogenicidad de una molécula.

Moléculas con bajo poder inmunogénico se verán potencializadas, si el individuo se encuentra enfermo, desnutrido, sujeto a tratamiento con medicamentos o procedimientos inmunosupresores o bien, sometido a estrés físico, emocional y/o a contaminantes ambientales. Por el contrario, los efectos de un elemento agresor se minimizan en un organismo con integridad bio-psico-social.

Referencias

1. Ferreira A, Afani S, Lanza B, Aguillón J, Sepúlveda C. Inmunología básica y clínica. Ed. Mediterráneo, Santiago, Chile. 2005.
2. Fainboim L, Geffner J. Introducción a la inmunología humana. 5a edición. Editorial Panamericana, Argentina. 2006.
3. Chapman HA. Endosomal proteases in antigen presentation. *Curr Opin Immunology* 2006; 18: 78-84.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Philadelphia, USA, Saunders Elsevier, 2007.
5. Rosenbaum J, Ronick M, Song X, Choi D, Planck S. T-cell-antigen presenting cell interactions visualized *in vivo* in a model of antigen-specific inflammation. *Clin Immunol* 2008; 126: 270-276.
6. Mori L, De Libero G. Presentation of lipid antigens to T cells. *Immunology Letters* 2008; 117: 1-8.