

Mecanismos moleculares y celulares de la respuesta inmune en el pulmón

LUIS ARMANDO JIMÉNEZ-ÁLVAREZ
JOAQUÍN ZUÑIGA RAMOS
GUSTAVO RAMÍREZ-MARTÍNEZ ✉

Laboratorio de Inmunobiología y Genética, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Trabajo recibido: 30-X-2009; aceptado: 18-II-2010
Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

La acción integral de los diversos mecanismos de defensa a lo largo del aparato respiratorio permite remover o neutralizar partículas y/o microorganismos que entran por inhalación en las estructuras respiratorias. Estos mecanismos comprenden barreras mecánicas y fagocitosis, que pueden activarse por estímulos no específicos o por estímulos inmunogénicos. Son importantes para estos eventos los mecanismos de la inmunidad innata y la capacidad de células pulmonares como células dendríticas y macrófagos para iniciar una respuesta inmune antígeno-específica (humoral y celular) así como una reacción inflamatoria localizada. Los macrófagos alveolares y los linfocitos poseen la capacidad de producir moléculas como citocinas y factores de crecimiento y afectar a otras células inflamatorias, estructurales y efectoras. Los linfocitos B producen anticuerpos y los linfocitos T interactúan con células epiteliales infectadas, fagocíticas o con células tumorales para producir la lisis celular. Los linfocitos T cooperadores activados producen un amplio espectro de citocinas, dependiendo de las circunstancias de su activación, y determinan la polarización de las subpoblaciones efectoras de linfocitos.

Palabras clave: Inmunidad innata, inmunidad adquirida, polarización Th1 y Th2, macrófagos alveolares, receptores tipo Toll, sistema inmune de la mucosa, quimiocinas, citocinas.

Key words: Innate immunity, acquired immunity, Th1/Th2 polarization, alveolar macrophages, Toll-like receptors, mucosal immune system, chemokines, cytokines.

ABSTRACT

The integrated action of several defense mechanisms along the respiratory tract allows the clearance or neutralization of particles and/or microorganisms that are inhaled into respiratory structures. These mechanisms include mechanical barriers and phagocytosis, which can be activated by either nonspecific or immunogenic stimuli. Crucial in these processes are innate immunity mechanisms and the capability of pulmonary cells such as dendritic cells and macrophages to initiate an antigen-specific immune response (humoral and cellular) and a local inflammatory reaction. Alveolar macrophages and lymphocytes are capable to produce mediators such as cytokines and growth factors, and to affect other inflammatory, structural and effector cells. B-lymphocytes produce antibodies and T-lymphocytes interact with infected epithelial cells, phagocytes or tumor cells to produce cell lysis. Activated T-helper lymphocytes produce a wide spectrum of cytokines depending on the circumstances of their activation, and determine polarization of effector lymphocytes subpopulations.

INTRODUCCIÓN

El pulmón es un órgano involucrado directamente con el intercambio gaseoso y posee estrategias de defensa ante el posible desarrollo de infecciones y otras agresiones. Los mecanismos innatos de defensa actúan protegiendo las vías aéreas a través del reflejo tusígeno, eliminación mucociliar y las propiedades antimicrobianas de la superficie de la mucosa.

Los avances en el estudio de los mecanismos moleculares y celulares de la respuesta inmune, han permitido entender más acerca de los procesos regulatorios y efectores de la inmunidad innata y adquirida. En este contexto, un avance importante fue la descripción de los receptores tipo *Toll* o TLRs (del inglés *Toll like receptor*), los cuales promueven una respuesta rápida ante una gran variedad de agentes patógenos. Adicionalmente la identificación de receptores inhibitorios MHC-clase I específicos en células asesinas naturales (del inglés *natural killer* [NK]), receptores de activación y correceptores que reconocen los ligandos que se expresan en las células blanco, ha permitido conocer los mecanismos de regulación de la función de las células NK, así como su capacidad para discriminar entre células normales y aquellas potencialmente dañinas.^{1,2}

Actualmente se sabe que la inmunidad innata y adaptativa no son mecanismos independientes y que en realidad están estrechamente relacionados. En este contexto, la inmunidad innata no solamente precede a la adaptativa, sino que además de la eficacia de sus mecanismos de respuesta, ejerce un control importante en el tipo y calidad de las respuestas que llevan a cabo los linfocitos T y B. Adicionalmente, se ha demostrado la existencia de otras subpoblaciones celulares como las células Th17 y Th9 que son determinantes en el control de agentes patógenos.

El presente manuscrito tiene por objetivo describir de manera general los mecanismos inmunológicos que intervienen en la defensa pulmonar.

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA COMO UN PROCESO ÚNICO

El sistema inmune, tanto innato como el adquirido tiene la capacidad de diferenciar entre las

células propias y los agentes externos. La habilidad para detectar la presencia de patógenos es fundamental para la defensa del huésped. Una de las principales diferencias entre ambas respuestas radica en los mecanismos y receptores que utilizan para el reconocimiento inmune.

Los receptores de la respuesta innata identifican estructuras moleculares llamados patrones moleculares asociados a patógenos (del inglés *pathogen associated molecular patterns* [PAMPs]); ejemplos: glucanos, lipopolisacárido, peptidoglicano, ácido lipoteicoico, mananos, ADN bacteriano, ARN de doble cadena, entre otros. Se le ha considerado un proceso primitivo desde el punto de vista evolutivo, aunque se encuentra en plantas y animales.³

La inmunidad innata está directamente relacionada con la respuesta inflamatoria, la cual es mediada en primer término por macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y células cebadas.

Los receptores que actúan en los mecanismos adaptativos implican gran variabilidad y rearrreglo de ciertos segmentos de genes, proporcionan reconocimiento específico a antígenos extraños, desarrollan memoria inmunológica ante la infección, así como proteínas específicas hacia patógenos, y están mediados principalmente por linfocitos T y B (Tabla I).

Ambos sistemas están unidos por el uso de las mismas células efectoras, pero, ¿cómo se relacionan ambos sistemas en la generación de una respuesta inmune adaptativa? Un ejemplo importante lo constituyen aquellos casos en los que la respuesta inmune innata es incapaz de resolver una infección de modo tal que la respuesta inmune adaptativa se hace necesaria. Bajo esta circunstancia, la respuesta innata puede predeterminar al sistema adaptativo con respecto al tipo de infección al que se enfrenta. Este proceso lo realiza a través de la expresión de moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86 en la superficie de células presentadoras de antígeno.

El sistema inmune innato es capaz de controlar la expresión de ciertas moléculas coestimuladoras, y la inducción de la secreción de citocinas apropiadas y quimiocinas que regulan el tráfico de linfocitos hacia los sitios efectores adecuados, actuando ambos sistemas de manera conjunta.

Tabla I. Diferencias entre la respuesta inmune innata y adaptativa.

Propiedad	Respuesta innata	Respuesta adaptativa
Receptores	Incluido en el genoma No es necesario rearreglo genético	Codificados en segmentos de genes Es necesario el rearreglo
Distribución	No clonal Todas las células pertenecen a la misma clase	Clonal Todas las células son de diferentes clases
Reconocimiento	A través de patrones moleculares conservados (LPS, LTA, glicanos)	Por detalles de estructuras moleculares (proteínas, péptidos, carbohidratos)
Discriminación entre lo propio y lo extraño	Perfecta: seleccionado a través de tiempo de evolución	Imperfecta: seleccionado en células somáticas individuales
Tiempo de acción	Activación inmediata	Activación tardía
Respuesta	Moléculas coestimuladoras Citocinas (IL-1 β , IL-6) Quimiocinas (IL-8)	Expansión clonal o anergia

A continuación, se describen mecanismos celulares y moleculares relacionados con la respuesta inmune pulmonar que se desarrolla durante una agresión externa.

SISTEMA INMUNE DE LA MUCOSA

El pulmón y el intestino son las mucosas con el sistema inmune más extenso. En estos tejidos una capa de células epiteliales separa el interior del exterior del cuerpo y en él ocurre una integración de la respuesta inmune en diferentes sitios anatómicos de la mucosa, particularmente con respecto a la respuesta por inmunoglobulina A.⁴

Sitios efectores de la mucosa pulmonar

Antes de tratar de manera específica los mecanismos de respuesta celular de la mucosa pulmonar, es necesario definir la localización de las células T dentro del tejido, así como los órganos y conductos que regulan el movimiento de los antígenos, células presentadoras de antígeno, linfocitos y mediadores solubles involucrados en el control de la respuesta inmune adaptativa.

Existen linfocitos locales asociados al pulmón, algunos promueven funciones altamente especializadas, mientras que otros desempeñan

funciones comunes en diversos sitios de la mucosa pulmonar.

En el pulmón, los ganglios linfáticos mediastinales que drenan el tracto respiratorio inferior son los principales sitios de activación de linfocitos T. También es posible desarrollar tejido linfóide de *novο* como consecuencia de una infección o inflamación. Un ejemplo de ello es el tejido bronquial pulmonar asociado a tejido linfóide inducido por una infección viral respiratoria.^{5,6} Dichas estructuras parecen ser los sitios donde se inicia o mantiene la respuesta inmune. Una vez activados en los órganos linfoides secundarios, los linfocitos T son capaces de dejar dichos sitios inductivos y migrar a tejidos no linfoides.⁷ Esos linfocitos entran a los tejidos no linfoides durante una respuesta inmune primaria, convirtiéndose en las células efectoras de dicha respuesta.

Por otro lado, el microambiente en el que se lleva a cabo la presentación de antígenos parece ser exclusivo de cada sitio efector. En el pulmón, las células efectoras se localizan principalmente en el parénquima pulmonar y en las vías aéreas, el cual contiene una estructura de unidades alvéolo-capilares donde se realiza el intercambio gaseoso y está constituido por una capa de células epiteliales y endoteliales, además de un intersticio compuesto por tejido

conjuntivo y fibroblastos que contienen también células T, células presentadoras de antígeno y otros tipos celulares de origen hematopoyético. Las células T presentes en el parénquima o lámina propia pulmonar expresan fenotipos efectores o de memoria, similares a aquéllos descritos en el intestino. Por último, en el tracto respiratorio, los mecanismos de defensa participan a diferentes niveles e incluyen defensa mecánica y los propios de la inmunidad innata y adquirida (Figura 1).

RECONOCIMIENTO DE MICROORGANISMOS E INDUCCIÓN DE CITOCINAS

El reconocimiento de microorganismos y la liberación de citocinas, son los eventos iniciales que componen los mecanismos de defensa en el pulmón. Los microorganismos expresan patrones moleculares únicos; por otro lado, el hospedero cuenta con receptores de reconocimiento específicos (TLRs) para detectar estas moléculas asociadas a patógenos, que como consecuencia activa vías de señalización intracelular que culminan en la inducción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas e interferón tipo I, así como en la maduración de las células dendríticas que inducen la activación del sistema adaptativo. La mosca *Drosophila* carece de un sistema inmune adaptativo cuya defensa ante una infección está a cargo de los receptores *Toll*.⁸ Se ha identificado una familia de proteínas similares a éstos en ratón y humano, dichos receptores reconocen los diferentes PAMPs.

Los TLRs tienen un extremo aminoterminal rico en leucina, responsable del reconocimiento de los PAMPs; y en el extremo carboxiterminal, un dominio receptor de interleucina 1 (IL-1) que interviene en el inicio de la señalización intracelular.⁹ Dicha señalización culmina en la expresión de varias citocinas que amplifican la defensa innata. Las señales de activación comprenden dos vías principales, a) la primera comienza con la translocación del factor nuclear κ B (NF- κ B) del citoplasma al núcleo que, a su vez, transactiva varios genes de citocinas que participan en la respuesta. De este modo, los TLRs inician la respuesta del hospe-

dero, p. ej., el TLR4 reconoce lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas unidas a CD14, mientras que el TLR2 reconoce componentes de bacterias gram positivas, hongos y *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*); y b) la segunda vía activa las MAP cinasas p38 y la aminoterminal jun (JNK), participa en el incremento de la transcripción y regula la estabilidad del ARNm. Con excepción del TLR3, todos los demás TLRs activan NF- κ B y MAP cinasas por medio de receptores de IL-1 asociados a cinasas (IRAKs). Probablemente el descubrimiento de este tipo de moléculas adaptadoras es lo que confiere las bases moleculares de la especificidad de los TLRs.^{10,11}

Es importante destacar el papel que juegan las citocinas que se expresan de manera temprana, y que son producidas en respuesta al reconocimiento mediado por TLRs y promueven la participación de otras células en respuesta a los patógenos. Dos de las más importantes son la IL-1 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Los estudios referentes a la IL-1 han demostrado su papel en la inducción y mantenimiento de la respuesta inflamatoria innata. La infección por *Pseudomonas aeruginosa* en un modelo murino mostró que la ausencia del receptor de IL-1 (IL-1R) promueve la resolución de la infección, reduciendo la carga bacteriana comparado con el ratón silvestre.¹²

Existen tres sistemas de receptores, TLR, IL-1R y TNFR que inducen la translocación al núcleo de NF- κ B, así como la transcripción de genes fundamentales en el mantenimiento de la respuesta inmune innata. Una gran variedad de microorganismos inducen la expresión temprana del TNF- α en pacientes y en modelos animales con neumonía, la ausencia del TNF- α impide la eliminación de los microorganismos del pulmón.¹³ Aunque el TNF- α no interviene de manera directa en la migración de neutrófilos, regula la expresión de moléculas de adhesión entre los neutrófilos y las células endoteliales, así como de diversas quimiocinas que reclutan leucocitos hacia el sitio de la infección. En modelos murinos, se ha demostrado que la disminución en la expresión de TNF-alfa en tejido pulmonar se asocia con la progresión de la infección por *M. tuberculosis*.

MACRÓFAGOS ALVEOLARES

Los macrófagos alveolares (MA) son células especializadas que desempeñan un papel fundamental en procesos como homeostasis, remodelamiento tisular, respuesta a agentes externos (partículas orgánicas o inorgánicas) y a patógenos. Una de sus principales características funcionales es que poseen plasticidad fenotípica, la cual puede variar dependiendo de su estado de diferenciación y del microambiente del órgano en el que se encuentren. Adicionalmente, expresan diferentes TLRs para el reconocimiento de estructuras asociadas a patógenos. Los MA son células efectoras fundamentales en el control de infecciones pulmonares.¹⁵

Para evitar daño en las células alveolares tipo I y tipo II, resultado del efecto de las sustancias tóxicas inhaladas, los MA se mantienen en un estado de latencia, produciendo niveles muy bajos de citocinas inflamatorias y una capacidad fagocítica disminuida que correlaciona con la reducción en la expresión del receptor CD11b. Asimismo, son capaces de suprimir el inicio de la respuesta inmune adaptativa por sus efectos sobre las células dendríticas y linfocitos T intersticiales, y se adhieren estrechamente al epitelio alveolar, ligeramente separadas de las células dendríticas intersticiales. En cultivos *in vitro* de células dendríticas y MA, estos últimos suprimen la activación de los linfocitos T; además, utilizan múltiples mecanismos de supresión de las respuestas mediadas por células T a nivel intraalveolar, incluyendo secreción de factores de crecimiento como TGF- β , liberación de óxido nítrico, IL-10, disminución de expresión de CD80.¹⁶⁻¹⁸ En sarcoidosis, los MA actúan como células presentadoras de antígeno profesionales.^{19,20} El proceso de sarcoidosis se caracteriza por una acumulación persistente de células T CD4+ con un perfil Th1 en el pulmón. Se ha observado que la interacción entre los MA y las células T es un factor crítico en el inicio de la activación de las células T y su proliferación, conduciendo al desarrollo de alveolitis con infiltrados de células T CD4+.²¹ Esta interacción depende de la presencia de moléculas coestimuladoras como CD80 y CD86, miembros de la superfamilia del receptor de TNF (CD40 y CD27) y CD72 en las célu-

las pulmonares presentadoras de antígenos. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hay evidencia de que los MA liberan más IL-8 y menos TIMP-1 y TGF- β en relación con los MA de fumadores sin EPOC.^{17,22}

Los MA participan en el mantenimiento y remodelamiento del tejido pulmonar mediante la producción de factores de crecimiento y citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos y síntesis de moléculas de matriz extracelular, como la producción de colágena y metaloproteasas de matriz.¹⁸ Otra función importante de los MA es mantener la homeostasis del surfactante pulmonar.

Interacciones entre células NK y dendríticas

La interacción de las células NK con las células dendríticas tiene un papel importante, tanto en la inmunidad innata como adaptativa en respuesta a patógenos. En tejidos con inflamación, la unión de los receptores TLRs que expresan las células NK y dendríticas inducen la activación y adquisición de propiedades funcionales necesarias para controlar y, posiblemente, eliminar de manera rápida de microorganismos patógenos por mecanismos efectores innatos. Más aún, las células NK seleccionan las células dendríticas con las propiedades funcionales para la subsecuente activación de las células T. Este programa de maduración de células dendríticas mediado por las NK está modulado por citocinas liberadas durante las etapas tempranas de la respuesta inflamatoria (como IL-12, IFN- γ , IL-4). Ambos tipos celulares continúan dichas interacciones en los órganos linfoides donde determinan en gran medida la activación de células T.²³⁻²⁵

Independientemente de su estado de activación, las células NK parecen expresar únicamente TLR3 y TLR9, lo que les permite montar una respuesta contra productos virales y bacterianos. En particular, ARN de doble cadena o nucleótidos como CpG inducen la activación de células NK, que en presencia de IL-12 secretada por células dendríticas estimulan la liberación de IFN- γ y TNF- α . La unión simultánea del TLR3 expresado en células dendríticas y NK es suficiente para iniciar una serie de eventos que caracterizan las fases tempranas de la respuesta inmune innata.

Otro aspecto importante con respecto a estos tipos celulares tiene que ver con la polarización de las células T. La respuesta inflamatoria inducida por patógenos en el tejido pulmonar se caracteriza por la liberación de citocinas y quimioquinas que son producidas por células dendríticas residentes y por otros tipos celulares que incluyen células endoteliales, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células cebadas y eosinófilos. Algunos de estos factores favorecen la extravasación de células NK y su subsecuente activación; de hecho, la mayoría de las células NK CD15+CD56+ circulantes expresan receptores como CXCR1 y CX3CR1 que se unen a CXCL8, CCL3 y CXCL1.²⁶

Durante las fases tempranas de la respuesta inflamatoria, la unión de los TLRs activa a otros tipos celulares como los eosinófilos, liberando citocinas diferentes a IL-12 como IL-4, lo cual causa la inducción de respuestas de tipo adaptativo para que generen un estado de tolerancia, o a la generación ya sea de linfocitos Th2 o células T no comprometidas con un patrón de citocinas específico. Por otro lado, la exposición de las células NK a la IL-12 puede promover una maduración eficiente de células dendríticas.²⁷ Estos datos sugieren que dicho fenómeno contribuye a la selección de células dendríticas mieloides que son capaces de optimizar la respuesta tipo Th1. Por el contrario, la exposición de células NK a IL-4 induce una maduración anormal de las células dendríticas con alteraciones cuantitativas y cualitativas que pueden, eventualmente, inducir una respuesta tipo Th2.²⁸

PAPEL DE LAS CÉLULAS T CD8 Y $\gamma\delta$ EN LA INMUNIDAD INNATA

Las células T CD8+ desempeñan un papel importante en la inmunidad adaptativa. Recién se les ha atribuido un papel en la inmunidad innata, donde independientemente de la unión del receptor de células T, las células CD8 pueden desarrollar una respuesta contra patógenos secretando ciertas citocinas y eliminando directamente células tumorales. En infecciones pulmonares, un estudio describe otra función potencial para las células T CD8 que actúan en la inmunidad innata como la supresión de otras respuestas inmunes. En un modelo experimental con infección por el

virus de la influenza se generan células T CD8, que son capaces de reducir la inflamación de manera antígeno-independiente.²⁹ Se piensa que esta acción está mediada por IFN- γ que producen las células CD8 que permanecieron en el pulmón tras la resolución de la infección y que actúan de manera independiente al reconocimiento del antígeno. Estudios recientes sugieren que las mismas citocinas que atraen células T CD8 específicas, permiten la localización de células que no son antígeno-específicas para responder en el contexto de la inmunidad innata. Es posible que la respuesta de estas células T CD8 innatas sea un puente entre la respuesta innata y adaptativa.

Otra célula que desempeña un papel importante en la inmunidad innata es la célula T $\gamma\delta$. El concepto que se tiene de esta célula como "primera línea de defensa", "célula reguladora" o "puente entre la inmunidad innata y adquirida", han dejado claro su importancia dentro de la respuesta inmune. Las células $\gamma\delta$ maduras se dividen en distintos subtipos funcionales, los que parecen tener múltiples actividades en la inmunidad innata. En la inmunidad pulmonar, las células $\gamma\delta$ intraepiteliales participan en la reparación del tejido pulmonar dañado y su capacidad como presentadoras de antígeno.

Estudios realizados en un modelo murino de infección con *Listeria monocytogenes* se observó que las células T $\gamma\delta$ controlan el desarrollo de la respuesta inflamatoria. En su ausencia, las lesiones al tejido persisten por un período más largo de tiempo y son más severas.³⁰ También se demostró que los monocitos que responden al proceso inflamatorio maduran una vez que han llegado al sitio de la lesión, proceso que se ve alterado en ausencia de las células T $\gamma\delta$.

Se ha sugerido que estas células no sólo tienen un papel importante en el reclutamiento de monocitos, sino también en la respuesta inflamatoria que acompaña la lesión del tejido. Las células T $\gamma\delta$ intraepiteliales de piel son capaces de reconocer e inducir la proliferación de queratinocitos por medio de la secreción de un factor de crecimiento después del daño tisular, lo que favorece la reepitelización del tejido.³¹

Otra función que se atribuye a las células $T\gamma\delta$ es su capacidad para presentar antígenos. A pesar de que las células presentadoras de antígeno inducen una respuesta adaptativa antígeno específica, el procesamiento y presentación de antígeno son mecanismos innatos. Un estudio reciente muestra la capacidad altamente efectiva de la subpoblación de células $\gamma\delta V\gamma 9 + V\delta 2 +$ para presentar antígenos.³² Al contrario de las células dendríticas, las células $T\gamma\delta$ necesitan ser activadas antes de capturar el antígeno. Las células $T\gamma\delta$ activadas expresan de manera transitoria el receptor de quimiocinas CCR7, lo que potencialmente permite relocalizarlas en los ganglios linfáticos de modo similar a las células dendríticas. En este estado de activación, se incrementa en las células $T\gamma\delta$ la expresión de moléculas MHC de clase II y moléculas coestimuladoras como CD40, CD80 o CD86, induciendo respuestas primarias de células T $CD4 + \alpha\beta$ a antígenos que requieren o no procesamiento. Las células T $\gamma\delta$ activadas inducen también la proliferación y diferenciación de células T $CD8 + \alpha\beta$ en células citotóxicas.

PRIMERAS ETAPAS DE LA RESPUESTA INMUNE EN PULMÓN: DEL RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO A LA PRESENTACIÓN PARA CÉLULAS T

El primer paso necesario para la activación de las células T en la mucosa pulmonar, es la presentación del antígeno por parte de las células encargadas de este proceso. Los mecanismos de captura de antígeno en el tejido dependen en parte, de la naturaleza del mismo; p. ej., antígenos proteicos solubles (como algunos alérgenos) pueden ser absorbidos de manera pasiva a través de las superficies epiteliales de los tejidos de la mucosa. Muchos alérgenos poseen funciones enzimáticas para facilitar su entrada al tejido rompiendo las uniones entre células epiteliales;^{33,34} es decir, las características biológicas del antígeno determinan el modo de acceso al hospedero.

Las células dendríticas son esenciales en la activación de las células T vírgenes en los sitios inductivos de la mucosa pulmonar, están localizadas en regiones específicas de los pulmones formando una red contigua dentro de la lámi-

na propia pulmonar; sin embargo, son raras o están ausentes en las capas epiteliales (con excepción de la tráquea) en condiciones normales. En estado normal existe un tráfico bajo pero constante de células dendríticas inmaduras de los tejidos de la mucosa hacia los ganglios linfáticos.³⁵⁻³⁷

La inflamación de la mucosa resulta en un incremento importante del número de células dendríticas activadas, así como otras células presentadoras de antígeno en tejidos no linfoides y su migración hacia los ganglios linfáticos.³⁸

El incremento de células dendríticas en respuesta a señales inflamatorias, parece ser el resultado del reclutamiento de precursores de células presentadoras de antígeno circulantes inmaduras de la sangre que, posteriormente, se diferencian en un subtipo particular que está determinado por el microambiente inflamatorio que predomina en ese momento.³⁹

Las células presentadoras pueden captar el antígeno directamente por pinocitosis como las proteínas solubles, o bien por fagocitosis de material particulado. Se piensa que los antígenos particulados son más inmunogénicos e incluyen bacterias intactas o virus, así como material proveniente de células muertas o apoptóticas, o bien complejos inmunes. Algunos microorganismos infectan directamente a algunas células dendríticas u otras células capaces de presentar antígeno, mientras que otros son incapaces de hacerlo.^{40,41} Las células B de memoria antígeno-específicas son también células presentadoras de antígeno potenciales, capaces de reconocerlos por medio de las inmunoglobulinas que se encuentran en la superficie de la célula. Para tal fin, sólo está disponible un número limitado de ellas debido a su localización específica dentro de los órganos linfoides así como en el tejido, lo cual restringe su capacidad para reestimar a las células T que se colocan con las células T $CD4 +$ antígeno-específicas.

ACTIVACIÓN Y MIGRACIÓN DE CÉLULAS T

Los mecanismos involucrados en la migración de células T antígeno-específicas al pulmón no se conocen con precisión, pero se han logrado avances importantes. Las integrinas que expresan

los leucocitos que se encuentran presentes dentro de las vías aéreas están involucradas directamente en la fase efectora de la respuesta inflamatoria dentro del tracto respiratorio.⁴²⁻⁴⁴ La acumulación de linfocitos en el lavado bronquio-alveolar (LBA) y en el parénquima pulmonar como resultado del reto con un alérgeno se inhibe por la falta de expresión de las integrinas que contienen las cadenas $\alpha 4$ ($\alpha 4\beta 1$ y/o $\alpha 4\beta 7$), o bien de la P-selectina.⁴⁵ La sobreproducción de citocinas como IL-4, IL-9 o IL-13 induce la migración de células T hacia las vías aéreas, fenómeno típico del asma. Así, la naturaleza del agente agresor y de las citocinas y quimiocinas que se producen como resultado de la respuesta inmune, determinarán el tipo celular que migra en base a dichas señales en las diferentes patologías pulmonares.

Otro ejemplo es la unión de la colágena a la integrina $\alpha 1\beta 1$ (VLA-1), que es altamente expresada por células T CD8 virus específicas que se encuentran en las vías aéreas después de una infección con el virus de la influenza.⁴⁶ Aunque esta integrina parece no ser necesaria para la migración de células T CD8 dentro del pulmón, el bloqueo de la expresión de VLA-1, inhibe la protección contra una infección secundaria por un mecanismo que aún no ha sido definido.

Las células T efectoras en las vías aéreas que responden a una infección viral o a un reto de un alérgeno expresan la integrina $\alpha E\beta 7$.⁴⁷ La expresión de esta molécula de adhesión está íntimamente relacionada con los tejidos de mucosa donde se expresa la E-cadherina, ligando de dicha integrina. La función de $\alpha E\beta 7$ en el pulmón no está bien definida, aunque en el intestino parece desempeñar un papel importante en la retención de las células T y en la interacción con células epiteliales cuando el antígeno está presente.⁴⁸ Por otro lado, la integrina $\beta 2$ o CD11c, también se expresa en algunos subtipos de linfocitos T citotóxicos en el pulmón, aunque su función en las células T no se conoce con precisión.⁴⁹

Recientemente se ha descrito un mecanismo de migración de linfocitos T en pulmón que involucra receptores de prostaglandinas y leucotrienos. Las células T CD4 utilizan el receptor BLT1 del leucotrieno B4 en la migración temprana de células efectoras hacia los pulmones inflamados.⁵⁰ La prostaglandina D2 también está involu-

crada en la migración de células T CD4, especialmente en las células tipo Th2 hacia el pulmón y del pulmón a las vías aéreas. La prostaglandina D2 interactúa con su receptor DPi, que se expresa en el epitelio pulmonar, el cual induce la producción de quimiocinas que atraen linfocitos T. Los receptores de quimiocinas involucrados en la migración de células T CD4 Th2 al pulmón incluyen el CCR3, CCR4 y CCR8.

Otra subpoblación de linfocitos T CD4 que participan en el asma son las células T reguladoras (CD4+CD25+FOXP3+). La función más importante de las células Treg es la del mantenimiento de la tolerancia a lo propio y la homeostasis inmunológica. La pérdida de la función de las células T reguladoras contribuye a la aparición de múltiples patologías de tipo inflamatorio y autoinmune. También se ha implicado a las células Treg en su papel contra infecciones virales, reclusando a células NK, células dendríticas y células T hacia el sitio de infección.⁵¹

Las células Th17 son células productoras de IL-17, IL-21 e IL-22, cuya producción contribuye a la respuesta ante patógenos como *Listeria*, *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Leishmania* y *Francisella*. En la infección por *Chlamydia muridarum* (bacteria intracelular obligada) el incremento en la producción de IL-17 y la expansión de células Th17 confiere al huésped protección contra la infección pulmonar, sugiriendo que promueve una respuesta inmune Th1 por la modulación de la función de las células dendríticas. Las células Th17 contribuyen a la inducción y mantenimiento de autoinmunidad. Se ha asociado la producción de IL-17 con enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y reacciones alérgicas.^{51,52}

Estudios recientes han mostrado que TGF- β puede inducir la diferenciación de una nueva subpoblación de linfocitos T, las células Th9 (fenotipo descrito por Schmitt) con un patrón único de expresión y un perfil transcripcional que no puede considerarse dentro del marco de polarización tipo Th1, Th2, Treg o Th17. Son células que producen altos niveles de IL-9 e IL-10, poseen similitudes con las células Th2 y se ha observado su participación en las respuestas intestinales contra helmintos, función que se atribuía a las células Th2.^{53,54}

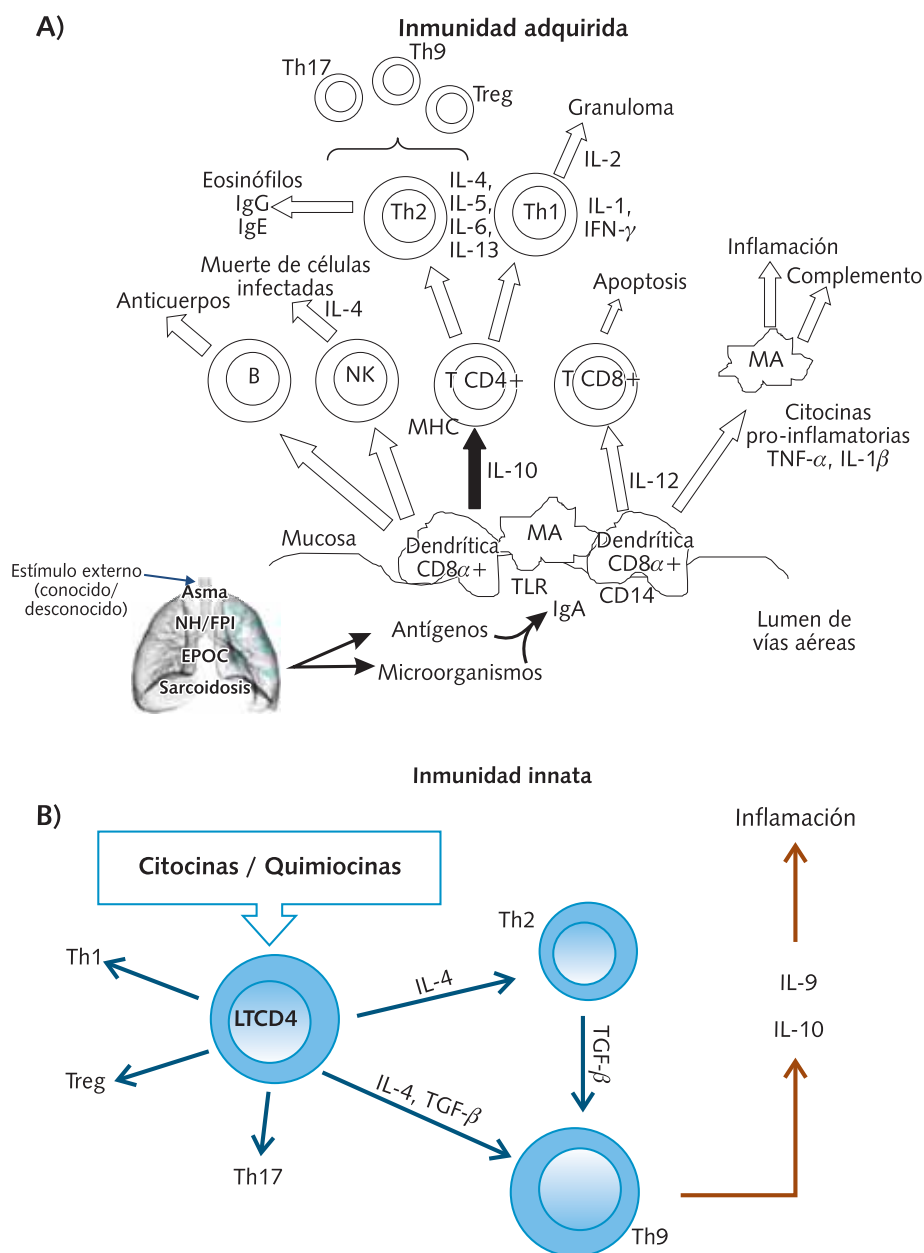


Figura 1. A) Principales vías de la respuesta inmune en pulmón. En las superficies de la mucosa se lleva a cabo la captación inicial de las sustancias o microorganismos provenientes del exterior. Posteriormente, el desarrollo de la respuesta inmune innata generando un proceso inflamatorio y la estimulación de vías linfocíticas produciendo una respuesta adaptativa versátil que involucre la producción de anticuerpos y una actividad específica de linfocitos T. **B)** Diferenciación de linfocitos TCD4 en Th1, Th2, Th17, Th9 y Treg. Tras la estimulación de las células T específicas, éstas proliferan (expansión clonal) y se diferencian en células efectoras. Estas subpoblaciones en su conjunto contribuyen en la defensa contra patógenos específicos y están involucradas en diversas patologías inflamatorias y autoinmunes.

Un ejemplo en donde se observan diferentes eventos inmunológicos es la sarcoidosis, que se caracteriza por la formación de granulomas. Sus causas pueden deberse a factores ambientales, genéticos o por una respuesta inmunitaria exagerada. Se considera una enfermedad con respuesta tipo Th1 por la acumulación de células T CD4 en los alvéolos y el intersticio, incrementándose como consecuencia la relación CD4/CD8 en el pulmón, con un cambio en la respuesta Th1/Th2 en los pacientes que progresan a fibrosis.⁵⁵

En pacientes con sarcoidosis se observa un incremento en la expresión del ligando y su receptor del TNF por células T, en la velocidad proliferativa de células inmunocompetentes de pulmón, acumulación de macrófagos que expresan un fenotipo semejante a monocitos (CD14), en los niveles de marcadores de activación (HLA-DR, HLA-DQ, CD71) y en moléculas de adhesión (CD49a, CD54, CD102). También se observa un aumento en la capacidad de la presentación de antígeno por MA y de citocinas derivadas de macrófagos (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, TNF- α , GM-CSF) y quimiocinas (CXCL10/IP10, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP1 α , CCL5/RANTES, entre otras), de citocinas profibrosantes derivadas de macrófagos (TGF- β , PDGF, IGF-I), neutrofilia en LBA, lo cual correlaciona con la producción de IL8/CXCL8 en pacientes con fibrosis. El conocimiento más detallado de los eventos a nivel celular y molecular de la respuesta inmune ha permitido diseñar tratamientos más eficientes, dirigidos contra puntos específicos de la respuesta inmune. Con base a esto, el tratamiento para esta patología incluye esteroides, metotrexato, azatioprina, ciclosporina A, así como anticuerpos monoclonales con una potente acción antiinflamatoria, la leflunomida un inhibidor selectivo en la síntesis de novo de las piridinas, lo que bloquea el ciclo celular de los linfocitos T activados y antibióticos como la rapamicina.⁵⁶⁻⁵⁹

CONCLUSIONES

Las diferentes subpoblaciones celulares y los componentes moleculares de la mucosa pulmonar constituyen un área extensa en contacto con el exterior encargada de la defensa ante agentes patógenos. Como consecuencia, las células de-

ben tener diversidad funcional, adquiriendo la habilidad para responder a una gran variedad de organismos filogenéticamente diferentes, manteniendo el equilibrio en los procesos dinámicos inflamatorios. Aun cuando existen avances importantes en el entendimiento de los diferentes procesos y moléculas involucrados en los mismos, queda por conocer más acerca de los eventos moleculares que controlan el tráfico y, en particular, la diferenciación celular que permite el establecimiento de las funciones efectoras.

La respuesta inmune constituye una red de eventos de origen innato y adaptativo que determinan el tipo e intensidad de la respuesta ante una agresión externa. El conocimiento que se tiene de ella ha variado con los descubrimientos recientes lo que, a su vez, ha modificado significativamente el enfoque terapéutico en el tratamiento de las enfermedades pulmonares.

REFERENCIAS

1. Moretta A, Bottino C, Vitale M, et al. *Receptors for HLA class 1-molecules in human natural killer cells*. Annu Rev Immunol 1996;14:619-648.
2. Moretta A, Bottino C, Vitale M, et al. *Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity*. Annu Rev Immunol 2001;19:197-223.
3. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. *Phylogenetic perspectives in innate immunity*. Science 1999;284:1313-1318.
4. Brandtzaeg P, Pabst R. *Let's go mucosal: communication on slippery ground*. Trends Immunol 2004;25:570-577.
5. Drayton DL, Chan K, Lesslauer W, Lee J, Ying XY, Ruddle NH. *Lymphocyte traffic in lymphoid organ neogenesis: differential roles of LT α and LT β* . Adv Exp Med Biol 2002;512:43-48.
6. Delventhal S, Hensel A, Petzoldt K, Pabst R. *Effects of microbial stimulation on the number, size and activity of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structures in the pig*. Int J Exp Pathol 1992;73:351-357.
7. Masopust D, Vezys V, Usherwood EJ, et al. *Activated primary and memory CD8 T cells migrate to nonlymphoid tissues regardless of site of activation or tissue of origin*. J Immunol 2004;172:4875-4882.
8. Hoffmann JA. *The immune response of Drosophila*. Nature 2003;426:33-38.
9. Takeda K, Kaisho T, Akira S. *Toll-like receptors*. Annu Rev Immunol 2003;21:335-376.
10. McGettrick AF, O'Neill LA. *The expanding family of MyD88-like adapters in Toll-like receptor signal transduction*. Mol Immunol 2004;41:577-582.

11. O'Neill LA, Fitzgerald KA, Bowie AG. *The Toll- IL-1 receptor adaptor family grows to five members*. Trends Immunol 2003;24:286-290.
12. Schultz MJ, Rijnveld AW, Florquin S, Edwards CK, Dinarello CA, van der Poll T. *Role of interleukin-1 in the pulmonary immune response during Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002;282:L285-L290.
13. Mehrad B, Strieter RM, Standiford TJ. *Role of TNK-alpha in pulmonary host defense in murine invasive aspergillosis*. J Immunol 1999;162:1633-1640.
14. Smith S, Liggitt D, Jeromsky E, Tan X, Skerrett SJ, Wilson CB. *Local role for tumor necrosis factor alpha in the pulmonary inflammatory response to Mycobacterium tuberculosis infection*. Infect Immun 2002;70:2082-2089.
15. Droemann D, Goldmann T, Branscheid D, et al. *Toll-like receptor 2 is expressed by alveolar epithelial cells type II and macrophages in the human lung*. Histochem Cell Biol 2003;119:103-108.
16. Chelen CJ, Fang Y, Freeman GJ, et al. *Human alveolar macrophages present antigen ineffectively due to defective expression of B7 costimulatory cell surface molecules*. J Clin Invest 1995;95:1415-1421.
17. Toossi Z, Hirsch CS, Hamilton BD, Knuth CK, Friedlander MA, Rich EA. *Decreased production of TGF-beta1 by human alveolar macrophages compared with blood monocytes*. J Immunol 1996;156:3461-3468.
18. Muijsers RB, ten Hacken NH, van Ark I, Folkerts G, Nijkamp FP, Postma DS. *L-Arginine is not the limiting factor for nitric oxide synthesis by human alveolar macrophages in vitro*. Eur Respir J 2001; 18: 667-671.
19. Lem VM, Lipscomb MF, Weissler JC, et al. *Bronchoalveolar cells from sarcoid patients demonstrate enhanced antigen presentation*. J Immunol 1985;135:1766-1771.
20. Venet A, Hance AJ, Saltini C, Robinson BW, Crystal RG. *Enhanced alveolar macrophage-mediated antigen-induced T-lymphocyte proliferation in sarcoidosis*. J Clin Invest 1985;75:293-301.
21. Moller DR. *Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999;16:24-31.
22. Pons AR, Noguera A, Blanquer D, Saulea J, Pons J, Agustí AG. *Phenotypic characterization of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in COPD*. Eur Respir J 2005;25:647-652.
23. Sivori S, Falco M, Della Chiesa M, et al. *CpG and double-stranded RNA trigger human NK cells by Toll-like receptors: induction of cytokine release and cytotoxicity against tumours and dendritic cells*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:10116-10121.
24. Schmidt KN, Leung B, Kwong M, et al. *APC-independent activation of NK cells by the Toll-like receptor 3 agonist double-stranded RNA*. J Immunol 2004; 172:138-143.
25. Pisegna S, Pirozzi G, Piccoli M, Frati L, Santoni A, Palmieri G. *p38 MAPK activation controls the TLR3-mediated up-regulation of cytotoxicity and cytokine production in human NK cells*. Blood 2004;104:4157-4164.
26. Moretta A. *Natural killer cells and dendritic cells: rendezvous in abused tissues*. Nat Rev Immunol 2002;2:957-964.
27. Marcenaro E, Della Chiesa M, Bellora F, et al. *IL-12 or IL-4 prime NK cells to mediate functionally divergent interactions with dendritic cells or tumors*. J Immunol 2005;174:3992-3998.
28. Della Chiesa M, Sivori S, Castriconi R, Marcenaro E, Moretta A. *Pathogen-induced private conversations between natural killer and dendritic cells*. Trends Microbiol 2005;13:128-136.
29. Marsland BJ, Harris NL, Camberis M, Kopt M, Hook SM, Le Gros G. *Bystander suppression of allergic airway inflammation by lung resident memory CD8+ T cells*. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101: 6116-6121.
30. Skeen MJ, Freeman MM, Ziegler HK. *Changes in peritoneal myeloid populations and their proinflammatory cytokine expression during infection with Listeria monocytogenes are altered in the absence of gamma/delta T cells*. J Leukoc Biol 2004;76:104-115.
31. Jameson JM, Cauvi G, Sharp LL, Witherden DA, Havran WL. *Gamma/delta T cell-induced hyaluronan production by epithelial cells regulates inflammation*. J Exp Med 2005;201:1269-1279.
32. Brandes M, Willmann K, Moser B. *Professional antigen-presenting function by human gamma/delta T cells*. Science 2005;309:264-268.
33. Kheradmand F, Kiss A, Xu J, Lee SH, Kolattukudy PE, Corry DB. *A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic lung disease*. J Immunol 2002;169:5904-5911.
34. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. *Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions*. J Clin Invest 1999;104:123-133.
35. Von Garnier C, Filgueira L, Wikstrom M, et al. *Anatomical location determines the distribution and function of dendritic cells and other APCs in the respiratory tract*. J Immunol 2005;175:1609-1618.
36. Liu LM, MacPherson GG. *Antigen acquisition by dendritic cells: intestinal dendritic cells acquire antigen administered orally and can prime naive T cells in vivo*. J Exp Med 1993;177:1299-1307.
37. Liu LM, MacPherson GG. *The role of dendritic cells in the uptake and presentation of oral antigens*. Adv Exp Med Biol 1994;355:81-86.
38. Oriss TB, Ostrokhova M, Seguin-Devaux C, et al. *Dynamics of dendritic cell phenotype and interactions with CD4+ T cells in airway inflammation and tolerance*. J Immunol 2005;174:854-863.
39. Van Furth R, Diesselhoff-den Dulk MC, Mattie H. *Quantitative study on the production and kinetics of mononuclear phagocytes during an acute inflammatory reaction*. J Exp Med 1973;138:1314-1330.

40. Aichele P, Zinke J, Grode L, Schwendener RA, Kaufmann SH, Seiler P. *Macrophages of the splenic marginal zone are essential for trapping of blood-borne particulate antigen but dispensable for induction of specific T cell responses.* J Immunol 2003;171:1148-1155.
41. Bender A, Albert M, Reddy A, et al. *The distinctive features of influenza virus infection of dendritic cells.* Immunobiology 1998;198:552-567.
42. Lazaar AL, Albelda SM, Pilewski JM, Brennan B, Puré E, Panettieri RA Jr. *T lymphocytes adhere to airway smooth muscle cells via integrins and CD44 and induce smooth muscle cell DNA synthesis.* J Exp Med 1994;180:807-816.
43. Lobb RR, Hemler ME. *The pathophysiologic role of alpha4 integrins in vivo.* J Clin Invest 1994;94:1722-1728.
44. Kanehiro A, Takeda K, Joetham A, et al. *Timing of administration of anti-VLA-4 differentiates airway hyper responsiveness in the central and peripheral airways in mice.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162(3 Pt 1):1132-1139.
45. Borchers MT, Crosby J, Farmer S, et al. *Blockade of CD49d inhibits allergic airway pathologies independent of effects on leukocyte recruitment.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001;280:L813-L821.
46. Ray SJ, Franki SN, Pierce RH, et al. *The collagen binding alpha1beta1 integrin VLA-1 regulates CD8 T cell-mediated immune protection against heterologous influenza infection.* Immunity 2004;20:167-179.
47. Marshall DR, Olivas E, Andreansky S, et al. *Effector CD8+ T cells recovered from an influenza pneumonia differentiate to a state of focused gene expression.* Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:6074-6079.
48. El-Asady R, Yuan R, Liu K, et al. *TG-[beta]-dependent CD103 expression by CD8(+) T cells promotes selective destruction of the host intestinal epithelium during graft-versus-host disease.* J Exp Med 2005;201:1647-1657.
49. Beyer M, Wang H, Peters N, et al. *The beta2 integrin CD11c distinguishes a subset of cytotoxic pulmonary T cells with potent antiviral effects in vitro and in vivo.* Respir Res 2005;6:70.
50. Tager AM, Bromley SK, Medoff BD, et al. *Leukotriene B4 receptor BLT1 mediates early effector T cell recruitment.* Nat Immunol 2003;4:982-990.
51. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. *IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation.* J Exp Med 2005;201:233-240.
52. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. *IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6.* J Clin Invest 2006;116:1310-1316.
53. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. *Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset.* Nat Immunol 2008;9:1341-1346.
54. Schmitt E, Germann T, Goedert S, et al. *IL-9 production of naive CD4+ T cells depends on IL-2, is synergistically enhanced by a combination of TGF-beta and IL-4, and is inhibited by IFN-gamma.* J Immunol 1994;153:3989-3996.
55. Vourlekis JS, Sawyer RT, Newman LS. *Sarcoidosis: developments in etiology, immunology, and therapeutics.* Adv Intern Med 2000;45:209-257.
56. Paramothayan NS, Jones PW. *Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis.* Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001114.
57. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. *Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial.* Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000;17:60-66.
58. Müller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. *Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen.* Eur Respir J 1999;14:1117-1122.
59. Yee AM, Pochapin MB. *Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy.* Ann Intern Med 2001;135:27-31.

✉ Correspondencia:

Biól. Gustavo Ramírez Martínez,
Laboratorio de Inmunobiología y
Genética. Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias Ismael
Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan
4502, colonia Sección XVI, México,
D.F., 14080. Teléfono 56 66 45 39,
extensión 5270
Correo electrónico:
grmunam@yahoo.com.mx