

Receptores de la inmunidad innata en procesos infecciosos pulmonares

ESMERALDA JUÁREZ CARVAJAL*
JOSÉ SULLIVAN LÓPEZ GONZÁLEZ†
MARTHA TORRES ROJAS*
EDUARDO SADA DÍAZ* ✉

* Departamento de Investigación en Microbiología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

† Departamento de Investigación en Cáncer Pulmonar, INER.
Trabajo recibido: 10-XI-2009; aceptado: 21-IV-2010
Conflicto de intereses: ninguno

RESUMEN

366

La mucosa del aparato respiratorio es una de las superficies tisulares más expuestas al ambiente externo, por lo que el sistema inmune pulmonar debe proteger al organismo de la presencia de material potencialmente patógeno. Las células responsables de la inmunidad local incluyen a los macrófagos alveolares, que realizan funciones de fagocitosis y quimiotaxis y generan múltiples mecanismos bactericidas, y a las células epiteliales, que

Palabras clave:

TLR, NLR, RLH, inmunidad innata.

Key words: TLR, NLR, RLH, innate immunity.

también contribuyen a la respuesta innata con producción de quimiocinas, citocinas y péptidos antimicrobianos. Las células de la defensa pulmonar cuentan con un repertorio de receptores para llevar a cabo el reconocimiento de patógenos, entre ellos los TLR, NLR, RLH y algunos otros, los cuales señalizan en respuesta al reconocimiento de patógenos para generar la respuesta inflamatoria y los mecanismos antimicrobianos necesarios para erradicar la infección. El conocimiento obtenido con relación a las interacciones entre los receptores de la inmunidad innata y sus ligandos naturales y sintéticos, así como acerca de la inducción específica de genes por los distintos mecanismos de señalización innatos y la participación de las células locales, permite hacer propuestas sobre su manipulación a fin de regular el proceso inflamatorio que, en ocasiones, contribuye al daño pulmonar.

ABSTRACT

The respiratory system's mucous membrane is one of the largest tissue surfaces exposed to the external milieu, and thus the pulmonary immune system must be able to protect the organism from potentially pathogenic agents. Cells responsible for local immunity include alveolar macrophages, which perform phagocytosis and chemotaxis and generate multiple bactericidal mechanisms, and epithelial cells, which also contribute to the innate response by producing chemokines, cytokines and antimicrobial peptides. Cells committed to lung defense have a repertoire of receptors to recognize pathogens, including TLR, NLR, and RLH, among others. After recognizing pathogens these receptors produce intracellular signaling to generate the inflammatory response and the antimicrobial mechanisms necessary for eradication of the infection. The knowledge that has been obtained on interactions of innate immunity receptors with their natural and synthetic ligands, as well as on the specific induction of genes by mechanisms of innate signaling and the participation of local cells, allows the proposal of their manipulation in order to regulate the inflammatory process that may occasionally contribute to lung damage.

INTRODUCCIÓN

El aparato respiratorio, con superficie de 150 m² y un volumen de 350 litros de aire respirados por hora, enfrenta un gran reto para la respuesta inmune porque mientras cumple su función primordial de intercambio de gases, interactúa simultáneamente con una variedad de microorganismos o sus componentes que entran con la respiración. En estas circunstancias, la fisiología y anatomía del aparato dan forma a la magnitud y umbral de activación de la respuesta innata responsable del reconocimiento de los microorganismos que logran acceso al espacio alveolar, así como de desencadenar los mecanismos efectivos que eliminen al agente infeccioso.¹

El parénquima pulmonar incluye a las células epiteliales, células dendríticas y en el espacio alveolar se localizan los macrófagos alveolares. En el pulmón, el resultado de la infección depende críticamente de la invasión y colonización de los macrófagos durante la infección primaria de microorganismos inhalados debido a que son los macrófagos alveolares los responsables de fagocitar y eliminar a los agentes infecciosos utilizando mecanismos bactericidas, como péptidos antimicrobianos, mientras producen mediadores solubles como quimiocinas y citocinas que activan a leucocitos y magnifican la respuesta inmune.^{2,3} Esta es la razón por la que los mecanismos de la inmunidad innata iniciados de manera inmediata en el macrófago han recibido tanto interés.

Se ha propuesto que cada órgano desencadena su respuesta innata de manera particular en función de tres factores.⁴ Primero, la carga bacteriana presente determina el umbral de activación de los receptores de la inmunidad innata en cada órgano. Tanto el hígado como el intestino son órganos con mayor exposición natural a microorganismos y sus productos y, en ambos órganos, la respuesta innata tiende a manifestarse con una inflamación controlada; por lo tanto, las células dendríticas plasmacitoides del hígado y los macrófagos del intestino responden a componentes bacterianos con una limitada respuesta inflamatoria en comparación con las mismas células localizadas en el bazo.^{5,6} Segundo, los perfiles de expresión de los receptores de la inmunidad innata son distintos en cada órgano; p. ej., la

expresión de los receptores innatos TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 y TLR5 se manifiestan en tejido pulmonar, mientras que en células epiteliales intestinales sólo se expresan TLR3 y TLR5; y en neumocitos tipo II, lo hacen TLR1, TLR2 y TLR4.^{7,8} Tercero, los receptores de la inmunidad innata originalmente descritos en las células fagocíticas, también se expresan en otras células permitiéndoles participar en la regulación del microambiente.⁹ Lo anterior refleja la importancia de definir con precisión los mecanismos innatos que participan en el reconocimiento y eliminación de patógenos en el pulmón.

La respuesta inmune innata se caracteriza por ser inmediata, esta propiedad se la confieren sus receptores. El reconocimiento de microorganismos se realiza a través de receptores que tienen alta afinidad por estructuras químicas, como lípidos, carbohidratos, péptidos y ácidos nucleicos presentes en los microorganismos a los que se les ha denominado patrones moleculares asociados a patógenos; son llamados así porque son estructuras típicamente invariables que se encuentran en casi todos los microorganismos.

A estos receptores especializados se les ha denominado receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PRR, por sus siglas en inglés). Los PRR se encuentran distribuidos con perfiles particulares en cada tipo de célula, pero su función es la misma independientemente de su localización celular; además, un solo receptor genera una respuesta celular mediante su interacción con varios ligandos que son estructuralmente distintos. No obstante, el nivel de especificidad de los PRR es tan fino que dos PRR distintos distinguen porciones de una misma molécula y no entrecruzan sus respuestas.¹⁰ Una vez activados, los PRR disparan eventos de señalización intracelular que llevan a la producción de mediadores de la inflamación.¹¹ Las dos familias de PRR más estudiados son los TLR (del inglés *toll like receptors*) y los NLR (del inglés *NOD like receptors*);^{12,13} pero existen otros PRR cuya participación en la respuesta a la infección cada vez se conocen mejor, entre ellos, las helicasas tipo RIG, lectinas tipo C, receptores purinérgicos, *scavenger* y otros.¹⁴

En este trabajo realizaremos una breve descripción de las células que participan en la

defensa innata del pulmón; posteriormente, revisaremos los receptores de la respuesta inmune innata, particularmente las familias de receptores TLR y NLR y, brevemente, algunos otros PRR que participan en los procesos pulmonares infecciosos. Asimismo, comentaremos las aplicaciones y perspectivas que el conocimiento de los mecanismos de reconocimiento y de respuesta de estos receptores permite proponer.

RESPUESTA INNATA PULMONAR

La arquitectura del aparato respiratorio es en sí misma una barrera protectora porque bloquea la entrada a las vías respiratorias bajas de partículas mayores de 5 μm . Los pulmones se pueden dividir en dos compartimentos funcionalmente distintos, los conductos aéreos recubiertos de la mucosa (células epiteliales ciliadas, células caliciformes, células dendríticas, macrófagos y linfocitos intraepiteliales) y el parénquima (alvéolos, donde se realiza el intercambio de gases, que cuenta con células epiteliales alveolares o neumocitos, macrófagos alveolares [$> 90\%$], células dendríticas y linfocitos).¹⁵

El epitelio respiratorio no sólo constituye una barrera física entre el interior del organismo y el ambiente externo, sino que regula diversas funciones como el control y balance del flujo de aire hacia el pulmón, activación de mecanismos inflamatorios, metabolismo y eliminación de agentes inhalados y regulación de la función del músculo liso de las vías respiratorias. Lo anterior se logra porque las células epiteliales pueden producir factores de crecimiento, péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas, gases y mediadores lipídicos; a través de esta modulación del microambiente también contribuyen a la reparación del daño del tejido.¹⁶ La mucosa respiratoria está expuesta a una variedad de componentes ambientales no patógenos que son inhalados, por lo que la respuesta inmune hacia los mismos consiste en una respuesta no inflamatoria tipo Th2 o de tolerancia, generalmente llevada a cabo por las células epiteliales alveolares tipo II, quienes tienen la capacidad de incorporar antígeno pero no pueden activar células T debido a que carecen de moléculas coestimuladoras.^{17,18}

El sistema inmune pulmonar también reconoce el material potencialmente patogénico. Una vez que un microorganismo ha logrado el acceso al alvéolo, las células epiteliales y los macrófagos alveolares son los encargados de responder a los invasores. En el pulmón de sujetos sanos, las células predominantes son los macrófagos alveolares, éstos son responsables de la primera respuesta a los microorganismos por medio de la fagocitosis, quimiotaxis y mecanismos bactericidas. Adicionalmente, las células epiteliales también contribuyen a la respuesta innata con producción de citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos, particularmente beta-defensinas.¹⁹ Generalmente esta respuesta involucra el reclutamiento de otras células de la respuesta inmune como los neutrófilos, eosinófilos y monocitos que amplifican la respuesta inflamatoria local y aportan mecanismos antimicrobianos para terminar con la infección.

Tanto los macrófagos alveolares como las células epiteliales alveolares realizan el reconocimiento inicial de los microorganismos invasores a través de los PRR como los TLR y NLR que, aunque participan activamente en la homeostasis pulmonar,²⁰ serán analizados a continuación en un contexto exclusivamente relativo a procesos pulmonares infecciosos.

RECONOCIMIENTO DE PATÓGENOS RESPIRATORIOS POR RECEPTORES DE LA INMUNIDAD INNATA

En un proceso infeccioso todos los componentes del microorganismo invasor son susceptibles de ser reconocidos por los PRR que se localizan en la membrana plasmática (Figura 1) y por los PRR de localización intracelular (Figura 2). Por otro lado, existe redundancia en el reconocimiento de los patrones moleculares de microorganismos por los diferentes PRR; p. ej., tanto TLR2, TLR1, NOD1 como NOD2 reconocen diferentes porciones de la peptidoglicana.¹¹⁻¹³ Esto confiere ventaja selectiva al organismo, pues con un número finito de receptores se puede defender de un número infinito de patógenos. La redundancia de PRR también implica una mayor modulación de la respuesta inmune por estos receptores. A continuación, analizaremos el papel de los PRR en los

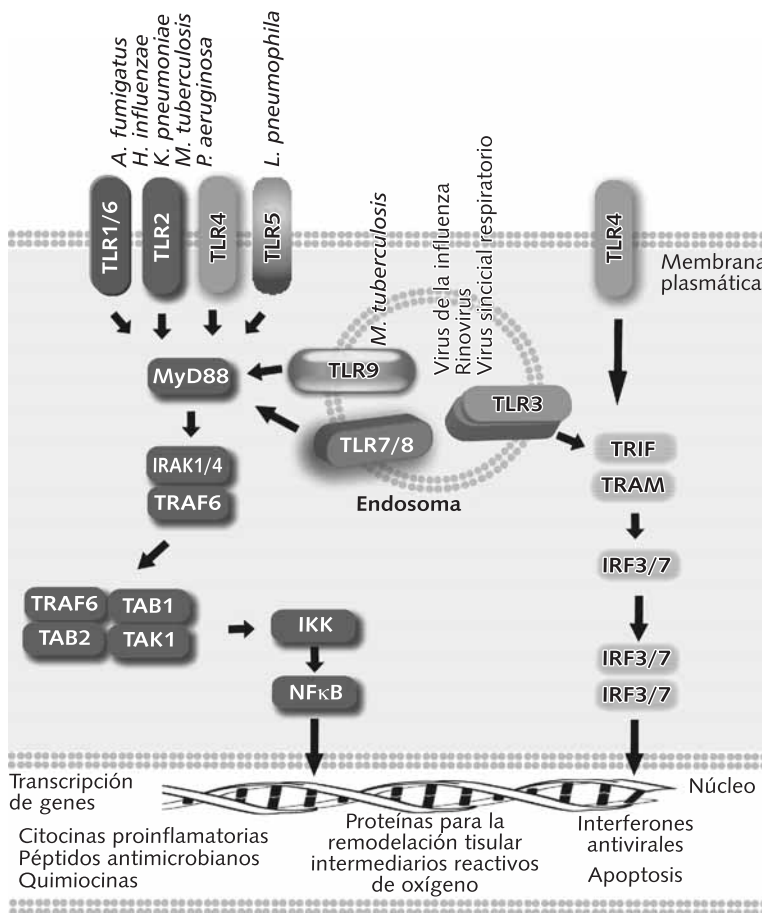


Figura 1. Receptores tipo Toll en el reconocimiento de patógenos pulmonares. Los TLR reconocen una variedad de patrones moleculares conservados en los microorganismos. Enseguida, los receptores inician cascadas de señalización que culminan con la traslocación del NFκB al núcleo para la activación de la transcripción de genes correspondientes a los programas inmunológicos disponibles para cada tipo celular.

369

procesos infecciosos pulmonares analizados por la familia de receptores.

Receptores tipo Toll (TLR)

El pulmón exhibe un patrón de expresión de TLR muy amplio en concordancia con su alto grado de exposición a microorganismos.²¹ Los TLR son moléculas transmembranales que reconocen estructuras microbianas particulares y se expresan en células de las vías respiratorias de diversas estirpes, incluyendo células epiteliales bronquiales, neumocitos tipo II y macrófagos alveolares en donde desencadenan señales intracelulares como consecuencia de dicho reconocimiento. Se han descrito 13 TLR en mamíferos y reconocen una gran variedad de moléculas; TLR1, TLR2, TLR6 y TLR10 reconocen zimosán, lipopéptidos y peptidoglicanos; TLR7, TLR8 y TLR9 reconocen ácidos

nucleicos y compuestos cíclicos; TLR3 reconoce RNA de doble cadena; TLR4 es el receptor de LPS, mientras TLR5 reconoce flagelina, sin embargo, para algunos TLR se desconoce su ligando.²² Debido a que estas moléculas están ampliamente distribuidas en todos los microorganismos, la diversidad de reconocimiento aumenta aun con un número finito de receptores. En la Tabla I aparecen éstos y otros receptores de localización membranar, así como los patógenos susceptibles de ser reconocidos por ellos.

Los TLR, mediante una cascada de señalización, inducen la expresión de una respuesta inflamatoria posterior al reconocimiento de sus ligandos y participan en el inicio de la respuesta adquirida.^{23,24} La unión de los TLR con su ligando causa dimerización de los receptores. Después de la dimerización, la porción citoplásmica de los TLR se une a diferentes moléculas adaptadoras a

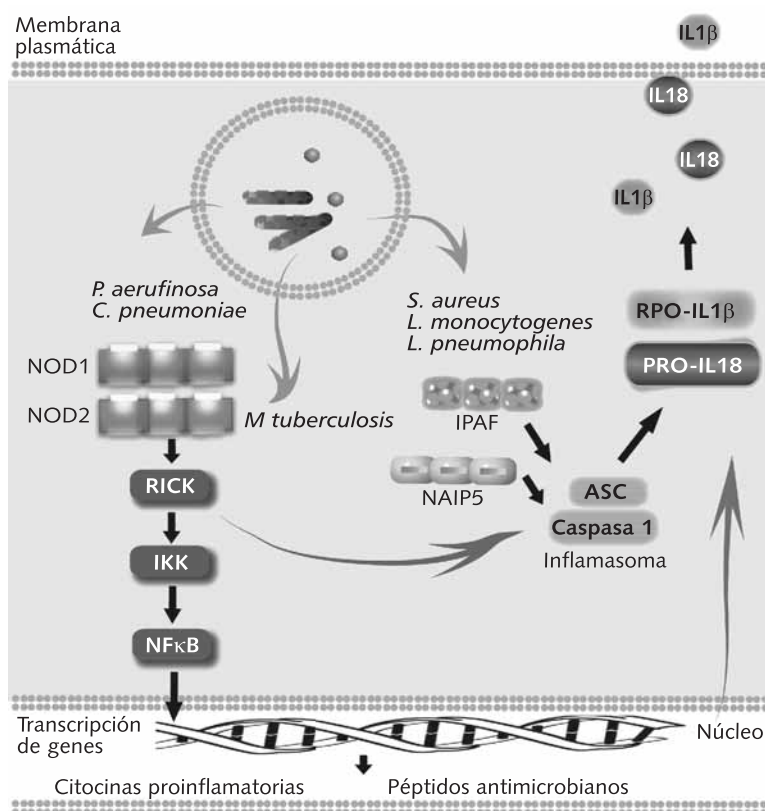


Figura 2. Los receptores tipo NOD participan en el reconocimiento de patógenos respiratorios. Los microorganismos que logran acceso directo o aquellos que pueden traslocar sus productos al citosol son reconocidos por los miembros de la familia NLR. Los receptores NOD1 y NOD2 pueden inducir la producción de citocinas proinflamatorias y de péptidos antimicrobianos, mientras que IPAF y NAIP forman un complejo con la proteína adaptadora ASC y con caspasa 1 (inflammasoma) para generar la forma biológicamente activa de IL1β e IL18.

través de su dominio de receptor TLR/IL1 (TIR). El adaptador mejor caracterizado por su participación en la señalización de la mayoría de los TLR es MyD88 (Figura 1), el cual recluta protein-quinasas del receptor de IL1 (IRAK), factor 6 del receptor de TNF (TRAF6) y la cinasa 1 activada por el TGFβ (TAK1). A partir de aquí se activan las cuatro principales vías de señalización: la vía del factor nuclear de transcripción κB (NFκB) y tres vías de protein-quinasas activadas por mitógeno (MAP cinasas) como ERK1/ERK2, p38 y JNK. TLR3 y TLR4 poseen una vía de señalización independiente de MyD88 y dependiente del activador de interferón asociado al receptor Toll (TRIF) y la molécula asociada al receptor Toll (TRAM).²⁵

Debido a que TLR2 y TLR4 reconocen estructuras lipídicas ampliamente distribuidas, tanto en bacterias gramnegativas como en grampositivas, son de gran importancia en el reconocimiento y resolución de la mayoría de las infecciones bacterianas de las vías respiratorias; p. ej., las células epiteliales bronquiales humanas producen

hBD-4 en respuesta a la infección *in vivo* e *in vitro* con *P. aeruginosa* por un mecanismo dependiente de TLR4, también responden a la infección por neumococo y por microorganismos gramnegativos como *H. influenzae* y *K. pneumoniae* a través de TLR2, TLR4 y NOD1.²⁶

El modelo murino ha permitido conocer la importancia de estos receptores. Los ratones que carecen de MyD88 son incapaces de controlar el crecimiento de patógenos respiratorios intracelulares como *L. pneumophila*, *K. pneumoniae* y *M. tuberculosis* a pesar de tener intacta su capacidad de montar una respuesta inmune adquirida, debido a que MyD88 es la proteína adaptadora de la mayoría de los TLR, este hallazgo remarca la importancia de los distintos TLR en el reconocimiento y control de infecciones pulmonares.^{27,28} Por otro lado, la deficiencia de TLR2 correlaciona con un incremento en la severidad de la enfermedad causada por neumococo y la tasa de mortalidad de meningitis por neumococo.²⁹ Además, TLR4 reconoce a la neumolisina del pneumo-

Tabla I. Receptores de la inmunidad innata de localización membranal y sus ligandos.

Receptor	Ligando	Localización subcelular	Patógenos reconocidos
Receptores tipo Toll			
TLR1	Lipoproteínas triaciladas	Membrana plasmática	<i>A. fumigatus</i>
TLR2	Ácido lipoteicoico, zimosán glicolípidos, glicoinositol-fosfolípidos y glicoproteínas	Membrana plasmática	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>
TLR3	RNA de doble cadena, poli I:C	Endosomal	Virus de influenza Virus sincial respiratorio
TLR4	LPS y lipoproteínas	Membrana plasmática	<i>P. aeruginosa</i>
TLR5	Flagelina	Membrana plasmática	<i>L. pneumophila</i>
TLR6	Lipopéptidos diacilados	Membrana plasmática	<i>M. tuberculosis</i>
TLR7	RNA de cadena sencilla, compuestos aromáticos sintéticos	Endosomal	Rinovirus
TLR8	RNA de cadena sencilla, imidazol	Endosomal	Virus de influenza Virus sincial respiratorio
TLR9	DNA de doble cadena no metilado	Membrana plasmática y endosomal	<i>M. tuberculosis</i>
TLR10	Desconocido, sólo en células humanas	Membrana plasmática	
TLR11	Profilina	Membrana plasmática	
TLR12 y TLR13	Desconocido, sólo en células murinas	Desconocida	
Receptores lectina tipo C			
MR	Manosa, fucosa, N -acetil -glucosamina	Membrana plasmática	<i>M. tuberculosis</i>
DC SIGN	Glicoproteínas, ManLAM	Membrana plasmática	<i>M. tuberculosis</i>
Dectin -1	Beta-glucanos, zimosán	Membrana plasmática	<i>M. tuberculosis</i> <i>A. fumigatus</i> <i>P. jiroveci</i>
Receptores scavenger			
MARCO	Lípidos oxidados, ozono	Membrana plasmática	
SRA	Lípidos oxidados, LTA, epóxidos	Membrana plasmática	

TLR: Receptores tipo Toll; LTA: Ácido lipoteicoico.

coco e induce mecanismos que limitan su capacidad de colonización.³⁰ En modelos murinos de infección por *M. tuberculosis*, los TLR estimulan la actividad antimicrobiana de macrófagos infectados induciendo la maduración fagosomal, la producción de LRG47 y los intermediarios reactivos de nitrógeno, todos estos mecanismos permiten la eliminación de la bacteria.³¹

También se ha reportado la participación de los TLR en la respuesta inmune hacia virus; el TLR3 reconoce virus de la influenza, rinovirus y el virus sincial respiratorio (RSV, por sus siglas en inglés);³² además, en estudios epidemiológicos, se han identificado polimorfismos

en el TLR4 asociados a bronquiolitis severa por RSV.^{33,34} La respuesta pulmonar antiviral, también será analizada más adelante en el contexto de otros receptores de la inmunidad innata.

Receptores tipo NOD (NLR)

Los microorganismos que pueden lograr acceso al citosol por ser invasivos o escapar del fagosoma, o aquellos contenidos en vacuolas que puedan traslocar sus productos al citosol por medio de sistemas de secreción, pueden activar a miembros de la familia NLR. Los NLR reconocen una variedad de patrones moleculares asociados a patóge-

Tabla II. Receptores de la inmunidad innata de localización citoplásmica y sus ligandos.

Receptor	Ligando	Distribución celular	Patógenos reconocidos
Receptores tipo NOD (NLR)			
NOD1	Ácido diaminopimélico (DAP)	Monocitos, macrófagos, neutrófilos células dendríticas, células epiteliales y fibroblastos	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
NOD2	Muramildipéptido (MDP)	Monocitos, células cebadas, células dendríticas	<i>M. tuberculosis</i> <i>L. monocytogenes</i>
IPAF	Flagelina	Monocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos B	<i>L. pneumophila</i>
NALPs	MDP, ATP extracelular, cristales de ácido úrico, RNA bacteriano	Monocitos, células dendríticas y células T y B	
NAIP	Flagelina	Macrófagos	<i>L. pneumophila</i>
Helicasas tipo RIG (RLH)			
RIG-I MDA5	RNA de doble cadena	Células dendríticas convencionales	Virus sincial respiratorio Virus parainfluenza Virus de influenza Coronavirus

372

nos similar o complementaria al reconocimiento por TLR (Tabla II). La peptidoglicana (PGN) es reconocida por NOD1/NOD2;³⁵ el receptor IPAF y la proteína neuronal inhibidora de apoptosis (NAIP) reconocen a la flagelina; los miembros de la subfamilia NALP reconocen al muramildipéptido (MDP) y a los adenovirus (no envueltos de DNA de doble cadena) que causan enfermedades respiratorias.³⁶

Los NLR están formados por un dominio de reconocimiento rico en repeticiones de leucina, un dominio central de oligomerización (NOD) y un dominio de señalización que puede contener dominios de reclutamiento y activación de caspasas (CARD), dominios de pirina o dominios de apoptosis del inhibidor de baculovirus que participan en la activación de diferentes vías de señalización (Figura 2). NOD1 y NOD2 se unen a través de su dominio CARD a la protein-quinasa RIP2 (RICK), quien recluta a IRAK2, TRAF6, TAB2 y TAK1 para activación del complejo IKK y la inducción de expresión de genes a través del NFκB; mientras que otros como IPAF y NALP1-3 parecen tener control postraducciona del procesamiento y secreción de IL1β e IL18

por un mecanismo dependiente de caspasa 1 y la proteína *speck-like* asociada a la apoptosis portadora de dominio CARD (ASC) denominado inflamasoma.^{37,38}

La familia NLR comprende alrededor de 20 miembros, sin embargo, sólo se ha estudiado la participación de algunos de ellos en el reconocimiento y resolución de la infección por patógenos que causan enfermedades respiratorias. Los macrófagos murinos, así como las células epiteliales alveolares y macrófagos alveolares humanos controlan la replicación intracelular de *L. pneumophila* por un mecanismo dependiente de NAIP5 e IPAF de manera independiente de TLR5, el cual también reconoce a la flagelina.³⁹ *S. pneumoniae* generalmente resistente a la eliminación por parte de los neutrófilos, puede ser eliminado cuando ocurre una coinfección con *H. influenzae*; la eliminación del neumococo ocurre por un mecanismo dependiente de NOD1 e independiente de estallido respiratorio, se ha propuesto que la neumolisina del neumococo crea poros que permiten la entrada de *H. influenzae* y NOD1 puede reconocer *H. influenzae*-PGN y desencadenar mecanismos bactericidas efectivos

para la eliminación del neumococo.⁴⁰ NOD2 parece ser necesario para la eliminación de la infección por *M. tuberculosis* en modelos murinos, aunque su papel es todavía incierto y cuestionable, con implicaciones en etapas crónicas de la enfermedad pulmonar; además, no se ha logrado establecer una asociación entre variantes de NOD2 con susceptibilidad a tuberculosis pulmonar.^{41,42} No obstante, la IL1 β , que es uno de los principales efectores de la respuesta por NLR, es imprescindible para eliminar la infección pulmonar por *M. kansasii* y *M. tuberculosis* también en modelos murinos, así como para la remodelación pulmonar, por lo que es probable que estos receptores tengan un papel relevante en las enfermedades causadas por estos patógenos.^{43,44}

La administración en aerosol de MDP (ligando de NOD2) a cobayos activa a los macrófagos alveolares y les permite responder más rápido a estímulos posteriores con la producción de óxido nítrico, respuesta que confirma la importancia de NOD2 en la actividad del macrófago alveolar.⁴⁵ Las células epiteliales alveolares en condiciones particulares pueden secretar citocinas proinflamatorias en respuesta a agonistas de TLR2, TLR4, NOD1 y NOD2.⁴⁶ Asimismo, NOD2 induce la expresión de los péptidos antimicrobianos beta-defensinas en células epiteliales humanas,⁴⁷ lo cual indica la importancia de estos receptores en la regulación de la respuesta inmune.

Receptores helicasas tipo RIG (RLH)

La proteína citoplásmica inducible por el ácido retinoico I (RIG-I) es una helicasa de RNA. Posee un dominio de reconocimiento de RNA de doble cadena y tiene dos dominios CARD de señalización que activan al factor regulador del interferón 3 (IRF3) y la vía que culmina con la traslocación del NF κ B al núcleo (Tabla II, Figura 3). Su función consiste en bloquear la replicación viral a través de producción de IFN β . Otro receptor relacionado es la proteína del gen asociado a la diferenciación del melanoma 5 (MDA5) también llamada helicard, a su vez, posee un dominio de helicasa y dos dominios CARD. Otra helicasa de RNA es LPG2, que por no contener dominios CARD se considera que es un regulador negativo de RIG-I y MDA5. RIG-I y MDA5

tienen en común el adaptador mitocondrial de señalización antiviral (MAVS) en su cascada de señalización que activa al NF κ B y a distintos IRF para la producción de interferones antivirales, además, de inducir la apoptosis de las células infectadas mediante la activación de la caspasa 9.^{48,49}

RIG-I y MDA5 reconocen al RSV, y los ratones deficientes en su adaptador MAVS no pueden recuperarse de la infección por este virus a pesar de tener niveles de células T CD8⁺ y producción de IFN normal.⁵⁰ Poco se conoce del papel de estos receptores en infecciones respiratorias, uno de los trabajos más extensos es el de Kobasa *et ál*, quienes estudiaron estos receptores en un modelo de infección en primates no humanos (*Macaca fascicularis*) con una cepa reconstruida del virus de la influenza de 1918 (i1918). Sus resultados mostraron que la cepa i1918 causa lesiones pulmonares severas acompañadas de bronquiolitis y bronquitis, edema y exudados hemorrágicos en los macacos. Mediante el análisis por microarreglos en tejido pulmonar se encontró que los genes de la respuesta inmune, proliferación y remodelación tisular, estaban disminuidos en los macacos infectados con i1918 en comparación con aquellos infectados con una cepa convencional de la influenza humana. También se observó que los genes de la respuesta inflamatoria mediada por quimiocinas y citocinas se transcriben tardíamente en los macacos infectados con i1918 y los genes de los interferones antivirales están regulados a la baja. En estos macacos no se transcribieron los genes de RIG-I ni MDA-5 y, posiblemente, esta es la causa de la deficiencia en la respuesta innata observada.⁵¹

Lo anterior remarca la importancia de la inmunidad innata en la evolución de la enfermedad, no sólo porque se requiere el desarrollo de la respuesta inflamatoria inicial, sino porque tanto TLR7 como RIG son necesarios para la respuesta celular y humoral específica contra el virus de la influenza.⁵² Es posible que los RLH sean un blanco de componentes del virus de influenza cuya función es la evasión de la respuesta inmune, como se ha demostrado para la proteína M del coronavirus que causa el síndrome agudo respiratorio severo, esta proteína bloquea la respuesta de RIG-I y MDA5 como mecanismo de evasión de la respuesta inmune.⁵³

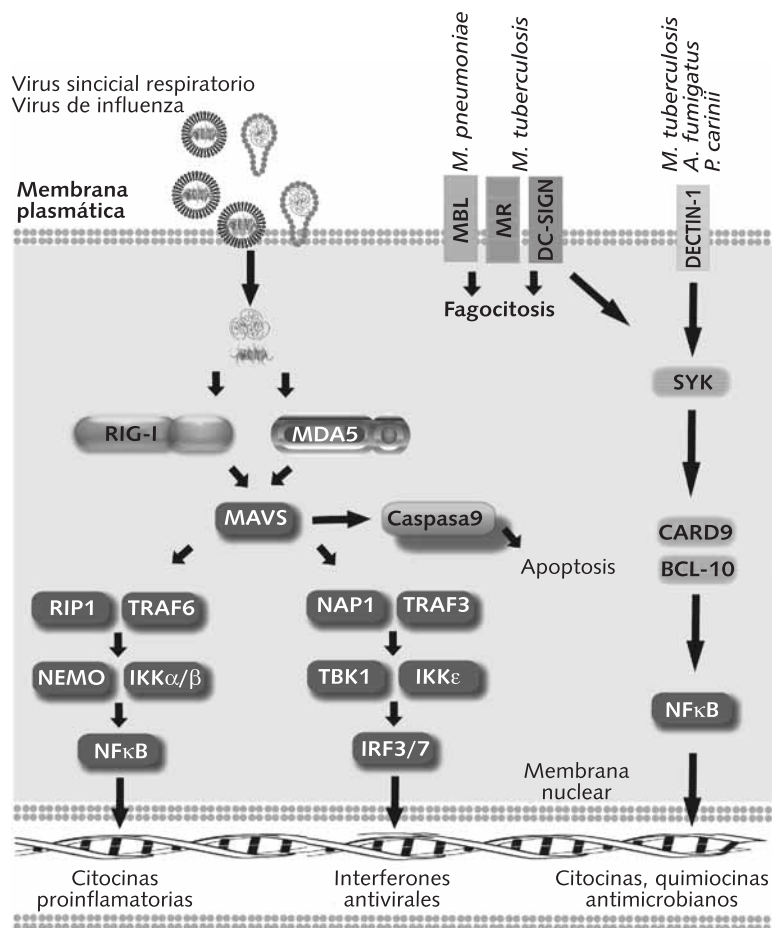


Figura 3. Receptores de la respuesta pulmonar antiviral, antibacteriana y antifúngica. Las helicasas de RNA (RLH) RIG-I y MDA5 son responsables de la inmunidad antiviral complementaria a la respuesta por TLR 7/8, mientras que los miembros de la familia de las lectinas tipo C (CLR), reconocen carbohidratos presentes en bacterias y hongos. Ambas familias de receptores contribuyen a la producción de efectores antimicrobianos.

Receptores lectina tipo C (CLR)

Los CLR son una familia de receptores que reconocen carbohidratos como N-acetilglucosamina, manosa, N-acetilmanosamina, mucosa y glucosa (Tabla I, Figura 1). Algunos tienen actividad bactericida como Reg III que se une a la PGN de bacterias grampositivas y regula la colonización del intestino murino. Muchos están expresados en células de origen mieloide como monocitos y células dendríticas. Algunos CLR como dectina-1 y la No-integrina unida a ICAM3 específica de células dendríticas (DC-SIGN) participan en la fagocitosis, maduración fagosomal y producción de intermediarios reactivos del oxígeno y nitrógeno, producción de IL10 y derivados del ácido araquidónico.^{54,55}

Dectin-1 es un CLR que reconoce beta-glucanos que se encuentran en la pared celular de hongos; además de regular la expresión de citocinas proinflamatorias, es un receptor de fagocitosis.⁵⁶ Aunque TLR2 y TLR4 reconocen conidias e hifas de *A. fumigatus*, los ratones deficientes en ellos y en MyD88 aún se pueden defender de este hongo mediante dectin-1, el cual se recluta al fagosoma y señala para producción de $TNF\alpha$ y MIP-2.⁵⁷ Dectin-1 reconoce *A. fumigatus* en su etapa de crecimiento. Los tubos germinales y las hifas tienen β -glucano expuesto y esto favorece el reconocimiento por dectin-1, con la subsecuente producción de citocinas proinflamatorias y la producción de intermediarios reactivos del oxígeno para eliminar la infección. Este tipo de inmunidad antifúngica también se ha observado para *P. jirovecii*.⁵⁸

Existen otras lectinas tipo C cuya función principal descrita es la fagocitosis, aunque algunas de ellas parecen generar señales que llegan al núcleo para transcripción de genes. La lectina de unión a manosa (MBL) participa en la defensa contra *M. pneumoniae*, quien al no tener una pared celular de peptidoglicana no puede ser reconocido por TLR, pero sí posee material capsular reconocido por MBL.⁵⁹ MBL también participa en el reconocimiento de *M. tuberculosis*, reconoce carbohidratos de superficie y favorece la opsonización, fagocitosis y activación de la cascada del complemento.⁶⁰ Otros CLR también participan en la fagocitosis de *M. tuberculosis* tales como DC-SIGN y el receptor de manosa.^{61,62}

LOS PRR COMO BLANCO DE TERAPIA INMUNOMODULADORA

La información obtenida de la activación de los PRR por distintos ligandos en distintos compartimentos del organismo ha sido de gran utilidad en el conocimiento de los procesos inflamatorios, ha permitido orientar la investigación aplicada hacia sectores particulares de la inmunidad contra agentes infecciosos.

Ligandos de PRR con actividad de adyuvante

Los ligandos de PRR se proponen como adyuvantes de vacunas por sus características inmunogénicas y por la selectividad de la respuesta local. Se ha demostrado que la unión de los TLR y NLR con sus ligandos dirige la diferenciación de la respuesta de células T hacia Th1.²⁷ Los ligandos de TLR también promueven la inducción de respuesta inmune de mucosas y la sistémica cuando son administrados como adyuvantes en inmunizaciones intranasales.⁶³ La estimulación de la respuesta innata en el momento de la vacunación induce la generación de IFN $\alpha\beta$ indispensable para el control de infecciones virales, así como para la generación de células citotóxicas CD8⁺.⁶⁴ Se ha demostrado que un análogo del MDP (ligando de NOD2) al ser administrado como adyuvante de vacunas participa en la inducción de inmunidad sistémica.⁶⁵

Ligandos de PRR como moderadores de la inflamación

La característica fundamental del reconocimiento de ligandos por los PRR específicos es la inflamación; por lo tanto, la modulación de la inflamación pulmonar es un blanco terapéutico potencial, p. ej., se ha reportado que los macrófagos murinos quedan insensibles al reconocimiento y eliminación de bacterias después de la estimulación con LPS (agonista de TLR4), pero si son estimulados con agonistas de NOD1 y NOD2 su capacidad bactericida, medido por la eliminación de *L. monocytogenes* se restaura sin que haya incremento en la inflamación.⁶⁶ Recientemente en un estudio de terapia génica en el modelo murino se reportó que la inhibición de NF κ B (principal activador de genes de la respuesta inflamatoria), impide la neumonía causada por *P. aeruginosa* sugiriendo que el bloqueo de la señalización por PRR juega un papel importante en la modulación de la inflamación.⁶⁷ Por otro lado, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización del receptor dectin-1 mantiene activada la vía de las MAP-quinasas aumentando la producción de citocinas proinflamatorias, demostrando la importancia de este receptor en la modulación de la respuesta inflamatoria.⁶⁸

CONCLUSIÓN

Se sabe que los PRR reconocen microorganismos patogénicos y no patogénicos, así como componentes generados por estrés celular y daño no microbiano. Por ello, es importante continuar las investigaciones que permitan comprender su participación en el contexto específico de los microorganismos que causan enfermedades pulmonares, sobre todo porque algunos procesos infecciosos por virus como el de la influenza o el RSV deja a los macrófagos alveolares temporalmente incapaces de responder a ligandos de TLR, incrementando la susceptibilidad del individuo a infecciones bacterianas subsecuentes.⁶⁹

Con base a esto, el concepto de respuesta inmune órgano-específica propuesto por Raz⁴ donde sugiere que cada órgano tiene una respuesta innata, así como un umbral de activación de la respuesta innata, específicos y que ambos de-

penden del grado de esterilidad del órgano, cobra un interés especial; de manera tal, que la investigación acerca de cómo ocurre la inducción específica de genes por los distintos mecanismos de señalización innato y la participación de células locales, especialmente el macrófago alveolar, podríamos hoy empezar a aprender cómo modificarlos para lograr mejoras en la resolución de los procesos infecciosos pulmonares.

REFERENCIAS

1. Von Garnier C, Nicod LP. *Immunology taught by lung dendritic cells*. Swiss Med Wkly 2009;139:186-192.
2. Gordon SB, Read RC. *Macrophage defences against respiratory tract infections*. Br Med Bull 2002;61:45-61.
3. Sibille Y, Reynolds HY. *Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury*. Am Rev Respir Dis 1990;141:471-501.
4. Raz E. *Organ-specific regulation of innate immunity*. Nat Immunol 2007;8:3-4.
5. Castellana A, Sumpter TL, Chen L, Tokita D, Thomson AW. *NOD2 ligation subverts IFN- α production by liver plasmacytoid dendritic cells and inhibits their T cell allostimulatory activity via B7-H1 up-regulation*. J Immunol 2009;183:6922-6932.
6. Shen R, Richter HE, Clements RH, et al. *Macrophages in vaginal but not intestinal mucosa are monocyte-like and permissive to human immunodeficiency virus type 1 infection*. J Virol 2009;83:3258-3267.
7. Zarembka KA, Godowski PJ. *Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines*. J Immunol 2002;168:554-561.
8. Cario E, Podolsky DK. *Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease*. Infect Immun 2000;68:7010-7017.
9. Pryshchep O, Ma-Krupa W, Younge BR, Goronzy JJ, Weyand CM. *Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries*. Circulation 2008;118:1276-1284.
10. Gersuk GM, Underhill DM, Zhu L, Marr KA. *Dectin-1 and TLRs permit macrophages to distinguish between different Aspergillus fumigatus cellular states*. J Immunol 2006;176:3717-3724.
11. Bérubé J, Bourdon C, Yao Y, Rousseau S. *Distinct intracellular signaling pathways control the synthesis of IL-8 and RANTES in TLR1/TLR2, TLR3 or NOD1 activated human airway epithelial cells*. Cell Signal 2009;21:448-456.
12. Fritz JH, Ferrero RL, Philpott DJ, Girardin SE. *Nod-like proteins in immunity, inflammation and disease*. Nat Immunol 2006;7:1250-1257.
13. O'Neill LA. *How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know*. Curr Opin Immunol;2006;18:3-9.
14. Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, Lin HH, Brown GD, Gordon S. *Macrophage receptors and immune recognition*. Annu Rev Immunol 2005;23:901-944.
15. Holt PG, Strickland DH, Wikström ME, Jahnsen FL. *Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract*. Nat Rev Immunol 2008;8:142-152.
16. Zani BG, Kojima K, Vacanti CA, Edelman ER. *Tissue-engineered endothelial and epithelial implants differentially and synergistically regulate airway repair*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:7046-7051.
17. Lo B, Hansen S, Evans K, Heath JK, Wright JR. *Alveolar epithelial type II cells induce T cell tolerance to specific antigen*. J Immunol 2008;180:881-888.
18. Holt PG, Sedgwick JD. *Suppression of IgE responses following inhalation of antigen: a natural homeostatic mechanism which limits sensitization to aeroallergens*. Immunol Today 1987;8:14-15.
19. Rivas-Santiago B, Schwander SK, Sarabia C, et al. *Human {beta}-defensin 2 is expressed and associated with Mycobacterium tuberculosis during infection of human alveolar epithelial cells*. Infect Immun 2005;73:4505-4511.
20. Bohnenkamp HR, Papazisis KT, Burchell JM, Taylor-Papadimitriou J. *Synergism of Toll-like receptor-induced interleukin-12p70 secretion by monocyte-derived dendritic cells is mediated through p38 MAPK and lowers the threshold of T-helper cell type 1 responses*. Cell Immunol 2007;247:72-84.
21. Nishimura M, Naito S. *Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes*. Biol Pharm Bull 2005;28:886-892.
22. Roach JC, Glusman G, Rowen L, et al. *The evolution of vertebrate Toll-like receptors*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:9577-9582.
23. Akira S, Takeda K, Kaisho T. *Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity*. Nat Immunol 2001;2:675-680.
24. Iwasaki A, Medzhitov R. *Toll-like receptor control of the adaptive immune responses*. Nat Immunol 2004;5:987-995.
25. Sabroe I, Parker LC, Dower SK, Whyte MK. *The role of TLR activation in inflammation*. J Pathol 2008;214:126-135.
26. Yanagi S, Ashitani J, Ishimoto H, et al. *Isolation of human beta-defensin-4 in lung tissue and its increase in lower respiratory tract infection*. Respir Res 2005;6:130.
27. Archer KA, Roy CR. *MyD88-dependent responses involving toll-like receptor 2 are important for protection and clearance of Legionella pneumophila in a mouse model of Legionnaires' disease*. Infect Immun 2006;74:3325-3333.
28. Fremont CM, Yermeev V, Nicolle DM, Jacobs M, Quesniaux VF, Ryffel B. *Fatal Mycobacterium tuberculosis infection despite adaptive immune response in the absence of MyD88*. J Clin Invest 2004;114:1790-1799.
29. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C, Leib SL, Zimmerli W, Landmann R. *Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to Streptococcus pneumoniae men-*

- ingitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis* 2002;186:798-806.
30. Malley R, Henneke P, Morse SC, et al. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:1966-1971.
 31. Shi S, Blumenthal A, Hickey CM, Gandotra S, Levy D, Ehrt S. Expression of many immunologically important genes in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages is independent of both TLR2 and TLR4 but dependent on IFN- α receptor and STAT1. *J Immunol* 2005;175:3318-3328.
 32. Kang MJ, Lee CG, Lee JY, et al. Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP- and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice. *J Clin Invest* 2008;118:2771-2784.
 33. Tal G, Mandelberg A, Dalal I, et al. Association between common Toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis* 2004;189:2057-2063.
 34. Awomoyi AA, Rallabhandi P, Pollin TI, et al. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children. *J Immunol* 2007;179:3177-3177.
 35. Travassos LH, Girardin SE, Philpott DJ, et al. Toll-like receptor 2-dependent bacterial sensing does not occur via peptidoglycan recognition. *EMBO Rep* 2004;5:1000-1006.
 36. Zhang X, Mosser DM. Macrophage activation by endogenous danger signals. *J Pathol* 2008;214:161-178.
 37. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signaling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat Rev Immunol* 2006;6:9-19.
 38. Inohara N, Chamillard M, McDonald C, Núñez G. NOD-LRR proteins: role in host-microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:355-383.
 39. Vinzing M, Eitel J, Lippmann J, et al. NAIP and Ipaf control *Legionella pneumophila* replication in human cells. *J Immunol* 2008;180:6808-6815.
 40. Ratner AJ, Aguilar JL, Shchepetov M, Lysenko ES, Weiser JN. Nod1 mediates cytoplasmic sensing of combinations of extracellular bacteria. *Cell Microbiol* 2007;9:1343-1351.
 41. Divangahi M, Mostowy S, Coulombe F, et al. NOD2-deficient mice have impaired resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection through defective innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2008;181:7157-7165.
 42. Gandotra S, Jang S, Murray PJ, Salgame P, Ehrt S. Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2-deficient mice control infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2007;75:5127-5134.
 43. Wieland CW, Florquin S, Pater JM, Weijer S, van der Poll T. Interleukin-1 contributes to an effective clearance of *Mycobacterium kansasii* from the respiratory tract. *Microbes Infect* 2006;8:2409-2413.
 44. Juffermans NP, Florquin S, Camoglio L, et al. Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2000;182:902-908.
 45. Pettis RJ, Hall I, Costa D, Hickey AJ. Aerosol delivery of muramyl dipeptide to rodent lungs. *AAPS PharmSci* 2000;2:E25.
 46. Uehara A, Hirabayashi Y, Takada H. Antibodies to proteinase 3 prime human oral, lung, and kidney epithelial cells to secrete proinflammatory cytokines upon stimulation with agonists to various Toll-like receptors, NOD1, and NOD2. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:1060-1066.
 47. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, Stange EF, Schröder JM, Harder J. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem* 2006;281:2005-2011.
 48. Pippig DA, Hellmuth JC, Cui S, et al. The regulatory domain of the RIG-I family ATPase LGP2 senses double-stranded RNA. *Nucleic Acids Res* 2009;37:2014-2025.
 49. Lei Y, Moore CB, Liesman RM, et al. MAVS-mediated apoptosis and its inhibition by viral proteins. *PLoS One* 2009;4:e5466.
 50. Bhoj VG, Sun Q, Bhoj EJ, et al. MAVS and MyD88 are essential for innate immunity but not cytotoxic T lymphocyte response against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:14046-14051.
 51. Kobasa D, Jones SM, Shinya K, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 2007;445:319-323.
 52. Koyama S, Ishii KJ, Kumar H, et al. Differential role of TLR- and RLR-signaling in the immune responses to influenza A virus infection and vaccination. *J Immunol* 2007;179:4711-4720.
 53. Siu KL, Kok KH, Ng MH, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein inhibits type I interferon production by impeding the formation of TRAF3-TANK-TBK1/IKK epsilon complex. *J Biol Chem* 2009;284:16202-16209.
 54. Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, Engering A, 't Hart BA, van Kooyk Y. Self and nonself recognition by C-type lectins on dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2004;22:33-54.
 55. Valera I, Fernández N, Trinidad AG, et al. Costimulation of dectin-1 and DC-SIGN triggers the arachidonic acid cascade in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2008;180:5727-5736.
 56. Hernanz-Falcón P, Joffre O, Williams DL, Reis e Sousa C. Internalization of Dectin-1 terminates induction of inflammatory responses. *Eur J Immunol* 2009;39:507-513.
 57. Hohl TM, Van Epps HL, Rivera A, et al. *Aspergillus fumigatus* triggers inflammatory responses by stage-specific beta-glucan display. *PLoS Pathog* 2005;1:e30.
 58. Saijo S, Fujikado N, Furuta T, et al. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat Immunol* 2007;8:39-46.
 59. Hamvas RM, Johnson M, Vlieger AM, et al. Role for mannose binding lectin in the prevention of *Mycoplasma* infection. *Infect Immun* 2005;73:5238-5240.
 60. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1496-1505.

61. Tailleux L, Pham-Thi N, Bergeron-Lafaurie A, et ál. *DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis*. PLoS Med 2005;2:e381.
62. Kang PB, Azad AK, Torrelles JB, et ál. *The human macrophage mannose receptor directs Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan-mediated phagosome biogenesis*. J Exp Med 2005;202:987-999.
63. Enioutina EY, Bareyan D, Daynes RA. *TLR ligands that stimulate the metabolism of vitamin D3 in activated murine dendritic cells can function as effective mucosal adjuvants to subcutaneously administered vaccines*. Vaccine 2008;26:601-613.
64. Martínez-Sobrido L, Gitiban N, Fernández-Sesma A, et ál. *Protection against respiratory syncytial virus by a recombinant Newcastle disease virus vector*. J Virol 2006;80:1130-1139.
65. Chedid LA, Parant MA, Audibert FM, et ál. *Biological activity of a new synthetic muramyl peptide adjuvant devoid of pyrogenicity*. Infect Immun 1982;35:417-424.
66. Kim YG, Park JH, Shaw MH, Franchi L, Inohara N, Núñez G. *The cytosolic sensors Nod1 and Nod2 are critical for bacterial recognition and host defense after exposure to Toll-like receptor ligands*. Immunity 2008;28:246-257.
67. Sadikot RT, Zeng H, Joo M, et ál. *Targeted immunomodulation of the NF-kappaB pathway in airway epithelium impacts host defense against Pseudomonas aeruginosa*. J Immunol 2006;176:4923-4930.
68. Hernanz-Falcón P, Joffre O, Williams DL, Reis e Sousa C. *Internalization of Dectin-1 terminates induction of inflammatory responses*. Eur J Immunol 2009;39:507-513.
69. Didierlaurent A, Goulding J, Patel S, et ál. *Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection*. J Exp Med 2008;205:323-329.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Eduardo Sada Díaz,
Departamento de Investigación en
Microbiología. Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias Ismael
Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan
4502, colonia Sección XVI. México,
D.F., 14080
Correo electrónico:
eduardosadadiaz@yahoo.com