

6 Inmunidad contra los agentes infecciosos

J. Chabalgoity, M. Pereira, A. Rial

Introducción

A lo largo de su vida, un individuo está expuesto a muchos agentes infecciosos; sin embargo, en la mayoría de las situaciones la enfermedad es la excepción más que la regla.

La mayoría de los microorganismos infecciosos no logran ingresar al individuo, gracias a las barreras físicas y químicas que éste presenta. La barrera física más importante es la piel; la integridad de ésta, junto a la secreción de mediadores químicos, evita el ingreso de microorganismos patógenos. Asimismo, las mucosas poseen una serie de atributos (secreciones, flujo ciliar) que dificultan el ingreso de microorganismos por esa vía. Además, la existencia de poblaciones microbianas no patógenas residentes (flora normal), también impide la colonización de las mucosas por agentes infecciosos.

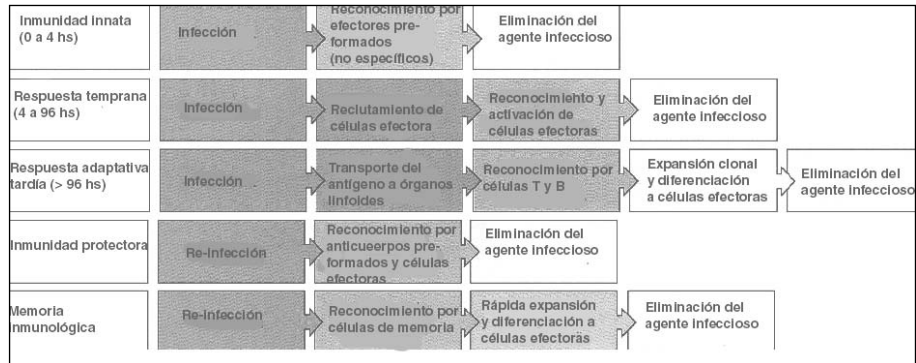
La mayoría de los microorganismos que logran evadir estas barreras y producir infección, son destruidos en pocas horas por mecanismos no específicos de inducción rápida (inmunidad innata). Sin embargo, si un agente infeccioso es capaz de superar esas primeras líneas de defensa, se activará, en la mayoría de los casos, un tipo de respuesta de defensa (inmunidad adaptativa), altamente especializada y específica. Ésta logrará, en la mayoría de las situaciones, controlar la infección y suprimir la enfermedad. Además, de este proceso resultará la generación de memoria inmunológica, que permitirá al individuo en el próximo contacto con el mismo agente, responder más rápida y efectivamente (ver figura 1).

La importancia fundamental que tiene el sistema inmune en la supervivencia de los individuos, está evidenciada por las enfermedades que padecen los individuos con alguna disfunción de este sistema. Por otro lado, la correcta regulación de la homeostasis del sistema inmune es central, porque la exacerbación de la respuesta puede provocar enfermedad en el individuo. Así, la inmunopatología es una consecuencia frecuente de la respuesta inmune contra muchos agentes infecciosos.

En este capítulo describiremos, en términos generales, las características centrales de la respuesta inmune innata y adaptativa, analizando las características fundamentales de la respuesta inmune desarrollada contra distintos microorganismos.

La inmunología como ciencia ha tenido gran desarrollo y existen excelentes libros de texto básicos en esta materia que deberían ser consultados para un conocimiento más detallado.

Figura 1



Inmunidad innata e inmunidad adaptativa

Una respuesta inmune efectiva del huésped frente a organismos extraños requiere de la acción coordinada y conjunta del sistema inmune innato y adaptativo. Durante muchos años se estudió ambas formas de inmunidad como entidades separadas, las cuales actuaban en forma secuencial. Sin embargo, hoy se sabe que ambos mecanismos son dependientes de un único sistema integrado.

La respuesta inmune innata brinda la primer línea de defensa contra los microorganismos invasores pero además provee el contexto biológico y las señales que instruirán al sistema inmune adaptativo para montar su respuesta. Así, los eventos ocurridos en el contexto de la inmunidad innata, determinan el perfil del tipo de respuesta adaptativa que se desarrollará contra el agente patógeno. Asimismo la respuesta inmune adaptativa recurre a mecanismos efectores y mediadores característicos de la inmunidad innata para eliminar los microorganismos.

INMUNIDAD INNATA

El objetivo de la inmunidad innata es evitar la instalación del proceso infeccioso; si éste se produce, dicho mecanismo inmunitario logra establecer un ambiente para que se desarrolle una respuesta adaptativa. Los mecanismos efectores de defensa de la inmunidad innata están compuestos por células que cumplen funciones defensivas (fagocitosis, citotoxicidad) y factores solubles (citoquinas y quemoquinas, interferones, complemento) que controlan y destruyen los microorganismos que ingresan.

Estos mecanismos si bien son generales y durante mucho tiempo se los consideró inespecíficos, hoy se sabe que incluyen mecanismos de reconocimiento acoplados a sistemas de señalización intracelular, que permiten identificar el tipo de agente patógeno que está ingresando a la célula. Ello permite activar una respuesta rápida y efectiva contra el microorganismo, además de definir el perfil de respuesta inmune adaptativa que se generará contra el agente patógeno si éste logra sobrepasar la primera línea de defensa.

Los fagocitos poseen receptores que reconocen componentes microbianos

El reconocimiento de los microorganismos por el sistema inmune innato, está determinado por receptores conocidos como "Pattern Recognition Receptors" (PRRs) que reconocen patrones moleculares conservados: "Pathogen Associated Molecular Patterns" (PAMP), compartidos por grandes grupos de microorganismos. Como ejemplos de esos patrones aso-

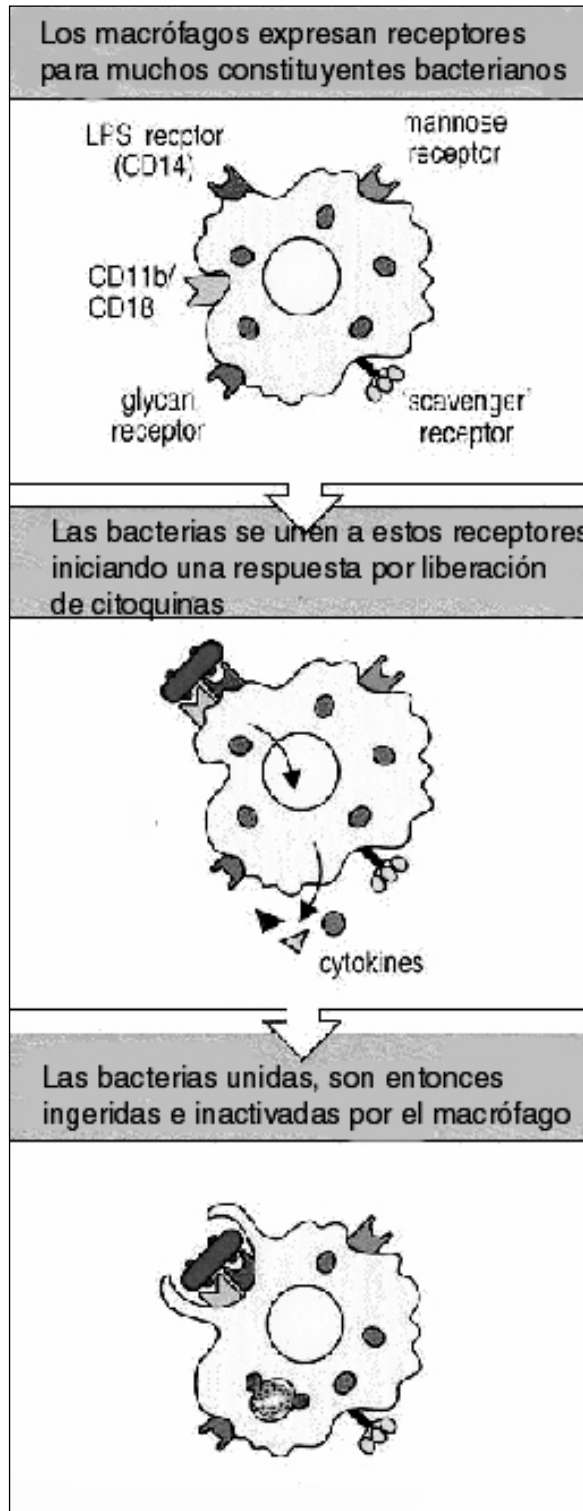


Figura 2.

ciados a patogenicidad mencionamos el lipopolisacárido (LPS) en bacterias gramnegativas y los proteoglicanos de la pared de bacterias grampositivas. Existen receptores de superficie en las células del sistema inmune innato, que reconocen estos patrones y activan las vías de señalización celular que iniciarán una serie de eventos coordinados en la inmunidad innata (ver figura 2). Entre estos receptores se encuentran los llamados "Toll Like Receptors" (TLRs); son una familia de receptores conservados en términos evolutivos, altamente especializados en transducir señales. Son esenciales para traducir el reconocimiento de componentes microbianos en activación del sistema inmune. En la actualidad hay ya descritos 10 TLRs diferentes, que interactúan con una gran cantidad de PAMPs, como LPS (TLR-4), peptidoglicanos (TLR-2), o secuencias de ADN (TLR-9). Esta es además un área de gran actividad de investigación en la actualidad.

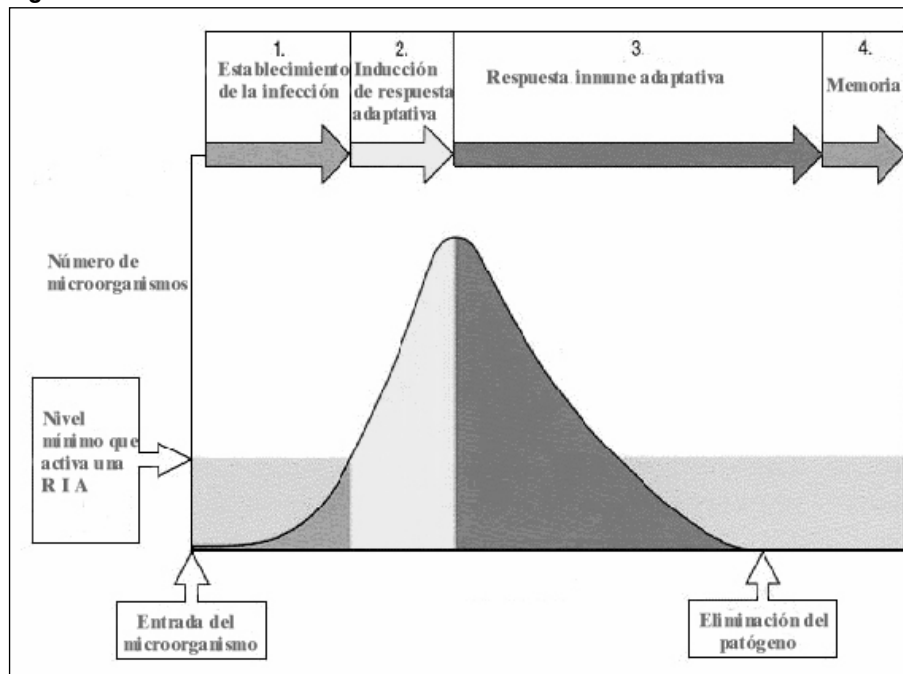
Los macrófagos tisulares residentes tienen un rol crítico en el inicio de la respuesta inmune innata en el tejido. Dichos fagocitos profesionales expresan PRRs, reconocen antígenos extraños como patógenos y desencadenan la respuesta inmune innata mediante la activación de uno o más TLRs. La activación de TLRs en macrófagos tisulares residentes y células dendríticas (DCs), induce la liberación de mediadores inflamatorios (incluidas las quemoquinas) y modula la expresión de receptores de quemoquinas en las DCs. Los eventos mediados por TLRs son esenciales, tanto para el reclutamiento de DCs a los sitios de entrada de patógenos, como para su posterior migración a los nódulos linfáticos regionales para activar a los linfocitos T vírgenes específicos para el antígeno, iniciando así la respuesta inmune adaptativa. Además, las quemoquinas liberadas por las células tisulares residentes después de su activación guiarán a esas células T activadas desde el nódulo linfático al sitio de entrada o de replicación del microorganismo. Por lo tanto, las quemoquinas son un factor central que une eventos de la inmunidad innata y adaptativa. Estas sustancias pueden dividirse en inflamatorias y constitutivas. Las quemoquinas inflamatorias son inducidas o reguladas positivamente por estímulos inflamatorios (LPS, peptidoglicanos, ácidos teicoicos, motivos CpG) y son responsables del reclutamiento de células inflamatorias. Como ejemplo de éstas citamos: interleuquina 8 (IL-8), MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, exotaxina, proteína quimiotáctica monocítica 1 (MCP-1) y proteína inducible por IFN- γ (IP-10). Las quemoquinas constitutivas (SLC, ELC, TARC) están presente solo en médula ósea, timo y órganos linfoides secundarios. Son las responsables del control homeostático de los leucocitos y de dirigir el encuentro de las células que necesitan interactuar para generar una respuesta inmune: DCs y células T y B.

En conclusión, la discriminación de los microorganismos a través de los TLRs y la posterior producción de un conjunto de quemoquinas determinadas, podría ser el primer punto en el cual el sistema inmune delimita su respuesta ante agentes patógenos específicos. Por otro lado, demuestra que los microorganismos determinan la naturaleza de la respuesta inmune por la activación diferencial de TLRs y los patrones de expresión de quemoquinas que determinarán los tipos celulares reclutados.

Importancia de la respuesta inmune innata

Durante muchos años se ha acumulado información de la importancia de la respuesta inmune adaptativa, evaluando fundamentalmente las enfermedades asociadas a las deficiencias de los componentes de la misma. Se conoce mucho menos sobre la importancia de la respuesta inmune innata, porque las deficiencias de ésta son muy raras. Sin embargo, experimentos realizados con animales transgénicos que presentan algún tipo de deficiencia en los componentes de la respuesta innata, sugieren que este tipo de respuesta no es redundante con la inmunidad adaptativa y tiene un rol esencial en la supervivencia de los individuos.

Figura 3.



INMUNIDAD ADAPTATIVA

Cuando un microorganismo logra evadir los mecanismos de la respuesta inmune innata y en el individuo se acumula una cantidad de antígeno mayor a un umbral determinado, se activarán los mecanismos de la inmunidad adaptativa. Dicho proceso provocará la activación de las células con alta especificidad por el microorganismo en cuestión, y de mecanismos efectores específicos contra el agente patógeno. Esta respuesta demora varios días en activarse y está mediada por linfocitos T y B específicos para el microorganismo, que se activan y proliferan induciendo mecanismos efectores que eliminan el agente infeccioso y generan memoria inmunológica (ver figura 3).

Como ya se mencionó, hoy se sabe que la activación de inmunidad adaptativa y el tipo de respuesta generada, depende de eventos inducidos como consecuencia del proceso de reconocimiento y señalización de la inmunidad innata.

La respuesta inmune adaptativa se inicia en los nódulos linfáticos que drenan el sitio de infección, cuando las células T *naïve* circulantes encuentran su antígeno específico. El antígeno es capturado en el tejido por DCs que se activan y se transforman en células presentadoras de antígeno (APC) profesionales y lo llevan hacia los nódulos linfáticos regionales.

Cuando llegan al nódulo, las DCs activadas presentan el antígeno a células T *naïve* que se activarán y diferenciarán a células efectoras. Estas células activadas abandonan el nódulo y migran hacia el sitio de inflamación dirigidas por citoquinas y quemoquinas; allí realizan la actividad efectora de la inmunidad celular o permanecerán en el órgano linfático para participar en la inmunidad humoral por activación de linfocitos B específicos por el antígeno. El tipo de respuesta que se genere estará determinada en gran parte por el ambiente de citoquinas generadas desde la inmunidad innata y durante la presentación antigénica, esto determinará la expansión de células T de tipo 1 o 2 (células Th₁ o Th₂). Dependiendo de que tipo de células T se expandan, será el tipo de inmunidad y los mecanismos efectores que se activarán.

Las DCs representan el tipo de APC más importante en todo el sistema inmune. Constituyen una población de células muy heterogénea, habiéndose identificado muchas subpoblaciones tanto en humanos como en ratón. Sin embargo, todas derivan de un precursor CD34⁺ de médula ósea. Son células con alta capacidad migratoria, que circulan entre la sangre, los tejidos periféricos, la linfa y los órganos linfáticos. Las DCs circulan en la sangre como precursores hasta que ingresan a un tejido determinado, en el cual se transforman en DCs inmaduras (iDCs) residentes. Su rol principal en los tejidos y en las mucosas es monitorear los antígenos del microambiente, para después migrar hacia los nódulos linfáticos regionales para presentar los péptidos antigénicos procesados a las células T. Las DCs, no solo son fundamentales en la generación de una respuesta inmune, sino que también cumplen un rol fundamental en los procesos de regulación de naturaleza cualitativa de esa respuesta, así como en la inducción de tolerancia inmune ante antígenos inocuos. Por todo esto, es que actualmente se considera que la DC es una célula clave en la regulación de la homeostasis del sistema inmune.

Respuesta inmune contra microorganismos

Las respuestas inmunes contra los microorganismos, aunque múltiples y variadas, presentan algunas características generales. La primera es que la defensa efectiva contra los microorganismos está mediada por mecanismos efectores tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. Muchos microorganismos han desarrollado mecanismos que les permiten sobrevivir a la respuesta inmune innata y la protección contra ellos requiere la participación activa de la inmunidad adaptativa. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el tipo de respuesta adaptativa está determinada en gran parte por eventos ocurridos durante la respuesta innata. Los agentes infecciosos pueden diferir mucho en sus patrones de invasión y de colonización, así como en la inmunogenicidad de sus antígenos. Por lo tanto, una respuesta inmune efectiva contra microorganismos distintos, puede requerir la activación de distintos tipos de mecanismos efectores tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa.

La supervivencia y la patogenicidad de los microorganismos en el huésped están críticamente influenciadas por su capacidad de evadir o resistir la inmunidad protectora, para lo cual ellos han desarrollado diferentes estrategias.

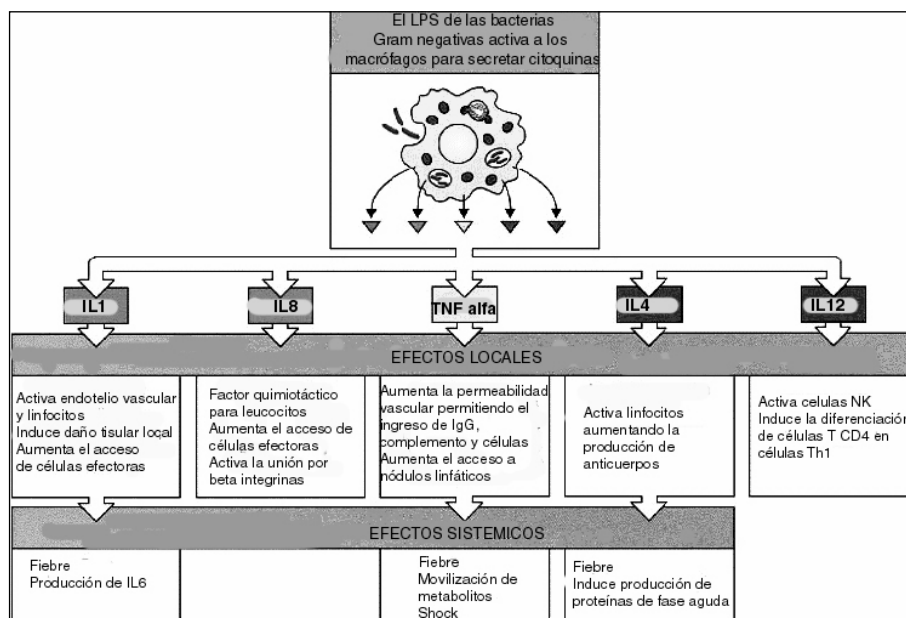
Otra característica en común es que en muchas infecciones el daño tisular y la enfermedad producida puede ser causada por la propia respuesta inmune del huésped contra el patógeno, más que por el microorganismo en sí mismo.

INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS EXTRACELULARES

Las bacterias extracelulares pueden causar enfermedad por dos mecanismos distintos. El primero es la inflamación que provoca destrucción de los tejidos en el sitio de infección. Como ejemplo de esto citamos las infecciones supuradas producidas por *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.*

El segundo mecanismo es la producción de toxinas con distintos efectos nocivos. La endotoxina de las bacterias gramnegativas es un potente estimulador de la producción de citoquinas y activador de los macrófagos. Muchas exotoxinas son primariamente citotóxicas, pudiendo matar por distintos mecanismos a las células a las que se fijan. Otras interfieren con las funciones celulares esenciales, por ejemplo la toxina diftérica inhibe la síntesis proteica bloqueando la función del factor de elongación 2, necesario para la síntesis de todos los polipéptidos. Otro ejemplo serían algunas toxinas clostridiales como las producidas por

Figura 4.



Clostridium perfringens histotóxico, que provocan una extensa necrosis de los tejidos, desarrollando gangrena gaseosa.

Inmunidad innata

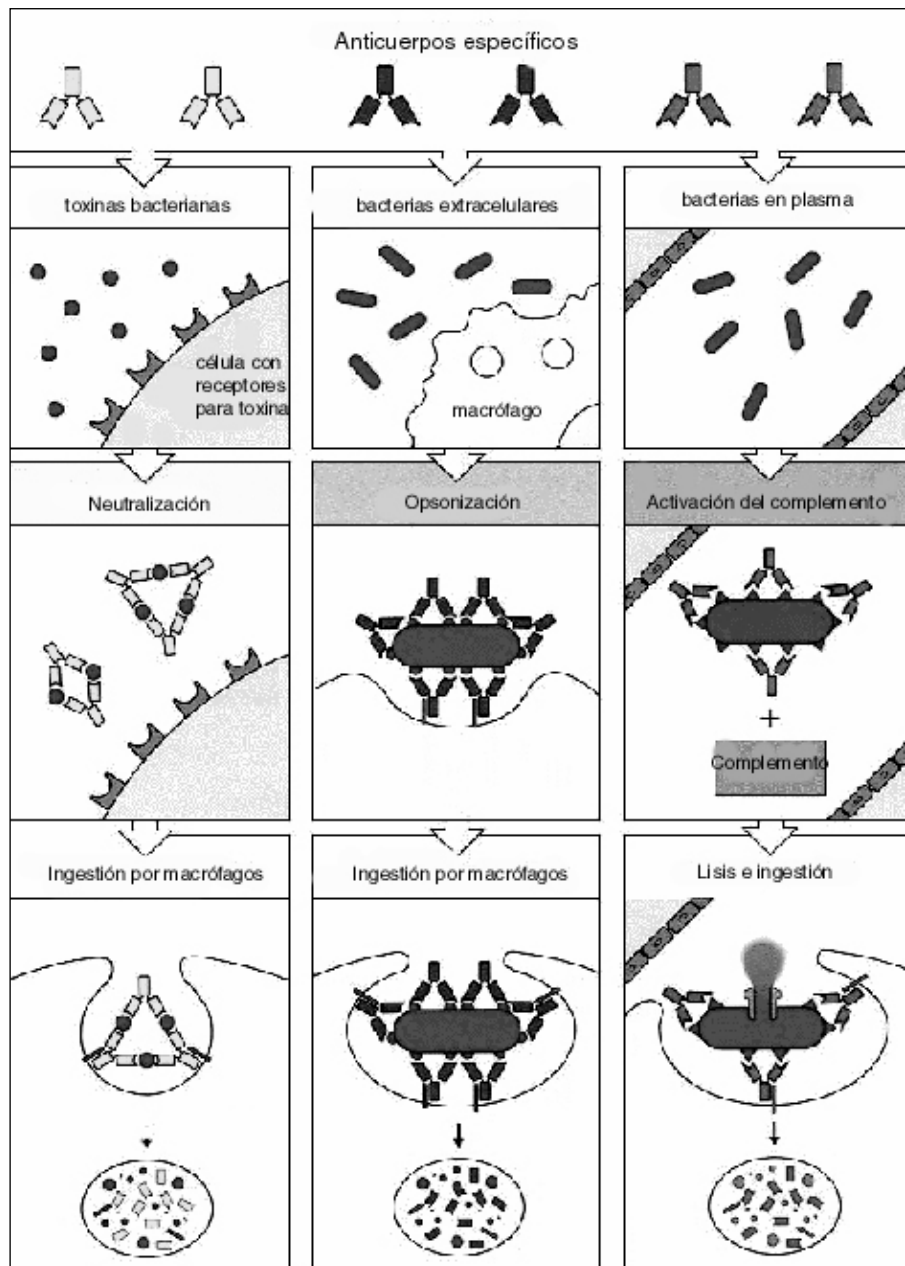
Los mecanismos fundamentales de la inmunidad innata operantes contra bacterias extracelulares son la fagocitosis, la respuesta inflamatoria y la activación del complemento.

Los fagocitos pueden unirse a bacterias extracelulares mediante una serie de receptores; dicha interacción, junto con la señalización intracelular realizada por los TLRs, activa los fagocitos incrementando su capacidad fagocítica y microbicida. De ahí que la resistencia de las bacterias a la fagocitosis y a la digestión dentro de los macrófagos, es un determinante importante de la patogenicidad y virulencia de las mismas. La activación de los fagocitos también provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleuquinas IL-1, IL-6 e IL-8, que inducen la adhesión de neutrófilos y monocitos al endotelio vascular en el sitio de la infección, seguida por la migración, acumulación local y activación de las células inflamatorias que eliminan las bacterias (ver figura 4). Sin embargo, la producción de grandes cantidades de citoquinas puede ser perjudicial y de hecho son responsables de algunas manifestaciones clínicas de las infecciones por bacterias extracelulares. El daño de tejidos normales adyacentes es un efecto colateral de estos mecanismos de defensa. La consecuencia más grave inducida por la secreción descontrolada de citoquinas, es el *shock séptico* que puede presentarse con coagulación intravascular diseminada, falla multiorgánica y muerte, propio de algunas infecciones por bacterias gramnegativas (desencadenado por el LPS) y grampositivas (donde el peptidoglicano y los ácidos teicoicos desencadenan efectos similares).

La activación del complemento en ausencia de anticuerpos, también tiene un rol importante en la eliminación de estas bacterias. El peptidoglicano de las paredes celulares de las bacterias grampositivas y el LPS de las paredes celulares gramnegativas, activan la vía

alterna del complemento promoviendo la formación de C3 convertasa. Las bacterias que expresan manosa en su superficie, pueden unir una lectina (MBL), homóloga a C1q, que activa el sistema de complemento por la vía de las lectinas. Como resultado de la activación de este sistema, se genera C3b que opsoniza a las bacterias y mejora su fagocitosis. Además, la activación de la cascada del complemento podría terminar en la formación de un complejo de ataque a membranas que lisa a las bacterias.

Figura 5.



Inmunidad adaptativa

La inmunidad humoral es la principal respuesta específica protectora contra estas bacterias. Los polisacáridos de las paredes celulares y de las cápsulas de estos microorganismos constituyen uno de los componentes más inmunogénicos de las mismas y son el prototipo de antígeno T independiente. Dichos antígenos estimulan a las células B que generan una respuesta de inmunoglobulina (Ig) M específica, aunque también pueden generarse otros isotipos de Ig. Probablemente sea la liberación de citoquinas la que promueva el cambio de isotipos de cadena pesada de la Ig.

Los anticuerpos producidos contra los antígenos de superficie (polisacáridicos o proteicos) y las toxinas bacterianas, estimulan tres tipos de mecanismos efectores (ver figura 5):

1. Las IgG opsonizan a las bacterias favoreciendo la fagocitosis; éstas se unen a los receptores Fc y presentes en los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos.
2. Las IgG y las IgM neutralizan las toxinas bacterianas impidiendo que se unan a sus células blanco, promoviendo su fagocitosis. Por ejemplo, la inmunización pasiva con anticuerpos dirigidos contra la toxina tetánica, es un tratamiento que podría salvar la vida del paciente en una infección aguda por *Clostridium tetani*.

En la mucosa respiratoria y gastrointestinal, la IgA secretoria tiene un rol importante en la neutralización de toxinas y en la prevención de la colonización de dichos tejidos.

3. Tanto la IgG como la IgM activan el sistema del complemento, que conducen a la formación, en la superficie bacteriana, de un complejo de ataque a la membrana (MAC), cuya función lítica es importante sólo para eliminar algunos microorganismos. Los individuos con deficiencia en los componentes tardíos del complemento (C5 a C9), involucrados en la formación del MAC, tienen mayor sensibilidad a la infección por determinados microorganismos como especies de *Neisseria*; aunque no a otras infecciones bacterianas.

La principal respuesta de las células T frente a las bacterias extracelulares, está mediada por los linfocitos T CD4⁺ que fueron activados por los antígenos bacterianos, presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Estos linfocitos actuarán como células T *helper* secretando citoquinas que estimulan la producción de anticuerpos específicos y activando las funciones fagocíticas y microbicidas de los macrófagos. Algunas toxinas bacterianas (superantígenos) pueden estimular inespecíficamente a las células T, en consecuencia se liberan grandes cantidades de citoquinas y mediadores inflamatorios que finalizan con la producción del síndrome de *shock* tóxico. Como ejemplos de estos superantígenos mencionamos: la toxina del síndrome del *shock* tóxico de *S. aureus* (TSST) y la exotoxina pirógena de *S. pyogenes*.

La inflamación aguda y el *shock* (tóxico o séptico) son dos consecuencias nocivas de la defensa contra las bacterias extracelulares. Una complicación tardía de las respuestas inmunes humorales frente a infecciones bacterianas, puede ser debida a la producción de anticuerpos productores de enfermedad. Son ejemplos conocidos de este fenómeno las enfermedades postestreptocócicas, que pueden darse como secuelas de infecciones producidas por *S. pyogenes* (fiebre reumática y glomerulonefritis difusa aguda).

Evasión de mecanismos inmunes por bacterias extracelulares

La virulencia o patogenicidad de estas bacterias se relaciona con atributos que favorecen la colonización e invasión de los tejidos del huésped y que les permiten resistir a la acción del sistema inmune. Éstos incluyen: proteínas de superficie bacteriana con propiedades de adhesinas, mecanismos antifagocitarios e inhibición del complemento o inactivación de sus productos. Por ejemplo, algunos microorganismos como *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S.*

pneumoniae, secretan proteasas de IgA (anticuerpo presente en las mucosas que colonizan); *S. pyogenes* y *S. agalactiae*, presentan proteasas de C5a.

Las cápsulas de muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, confieren resistencia a la fagocitosis; además algunas tienen residuos de ácido siálico que inhiben la activación de la vía alterna del complemento. Por lo tanto, la producción de cápsula constituye un mecanismo importante de evasión inmune y las bacterias encapsuladas son más virulentas que cepas carentes de cápsula.

Muchas bacterias que causan meningitis (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) son capsuladas. Las cápsulas constituyen un elemento común y esencial de estas bacterias, que les permite sobrevivir en la sangre. Después de una fase de bacteriemia en la cual las bacterias evaden la fagocitosis y resisten la acción bactericida del complemento, llegan al espacio subaracnoideo y se multiplican activamente en un ambiente donde los mecanismos de defensa son inefectivos. El huésped tiene algunos mecanismos para oponerse al efecto antifagocítico de las cápsulas bacterianas; pero éstos sólo son efectivos luego del desarrollo de anticuerpos anticapsulares específicos que opsonizan al microorganismo para mejorar la fagocitosis y activan al complemento. En el individuo no inmunizado, mientras se desarrolla una respuesta adecuada de anticuerpos específicos, la bacteria puede multiplicarse en la sangre e invadir las meninges causando una meningitis aguda supurada. Por lo antedicho es que las vacunas desarrolladas contra estos microorganismos tienen antígenos capsulares de la bacteria como componente principal.

Otro mecanismo usado por las bacterias para evadir la respuesta inmune adaptativa, es la variación genética de antígenos de superficie. Muchas bacterias como *Escherichia coli* y *Neisseria gonorrhoeae*, presentan pili (estructuras implicadas en la adhesión bacteriana a las células del huésped, constituidos por la proteína pilina). En las *N. gonorrhoeae*, los genes que codifican la pilina consisten en uno o dos loci de expresión y diez a veinte loci silenciosos, cada uno conteniendo seis secuencias codificantes llamadas *minicassettes*. La variación antigénica de la proteína pilina resulta de una alta tasa de conversión entre loci silenciosos y de expresión. Así, es posible crear más de 10^6 combinaciones cuyos productos proteicos son antigénicamente distintos. Este mecanismo de variación antigénica ayuda a la bacteria a “escapar” de los anticuerpos específicos, aunque el significado principal para el microorganismo sea seleccionar el pili que mejor se adhiera a las células epiteliales del huésped.

INMUNIDAD FRENTE A BACTERIAS INTRACELULARES

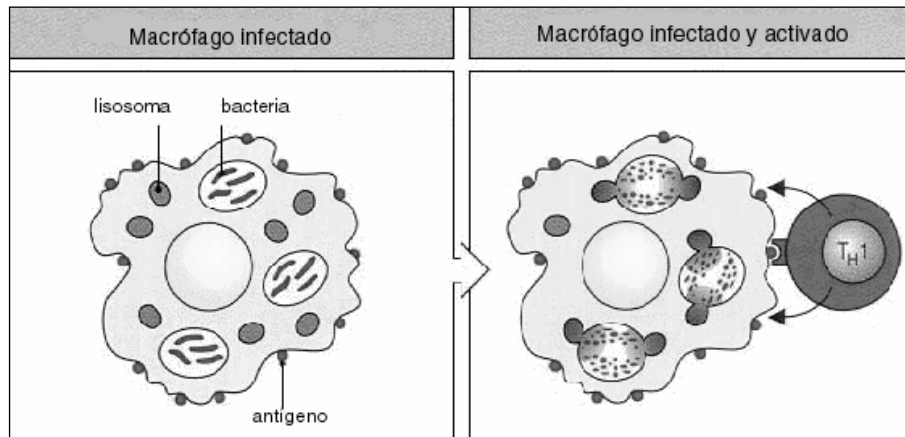
Algunas bacterias son capaces de sobrevivir y replicarse dentro de células del huésped. Ciertas bacterias patógenas como *Mycobacterium* y *Listeria monocytogenes*, son capaces de sobrevivir y multiplicarse aún dentro de los fagocitos. Como estas bacterias están en un nicho inaccesible a los anticuerpos circulantes, su eliminación requiere mecanismos inmunes distintos a los ya vistos para las bacterias extracelulares.

Inmunidad innata

Los mecanismos centrales de la inmunidad innata frente a estas bacterias son la fagocitosis y la acción de células *natural killer* (NK). Sin embargo, las bacterias intracelulares son resistentes a la degradación dentro de los fagocitos mononucleares. Dicha resistencia contribuye en gran medida a que algunos patógenos intracelulares como *M. tuberculosis* sean capaces de permanecer por largos períodos en el huésped, recidivar luego de curas aparentes y establecer infecciones crónicas de difícil erradicación.

Por otro lado, las bacterias intracelulares inducen la activación de células NK, ya sea

Figura 6.



directamente o mediante la producción de citoquinas (específicamente interleuquina 12 o IL-12) derivadas de macrófagos. Las células NK activadas secretan interferón ($\text{IFN-}\gamma$), que es a su vez un potente activador de los macrófagos, mejorando su capacidad fagocítica y microbicida. Este proceso podrá retrasar el crecimiento de la bacteria; sin embargo, la resolución definitiva de la infección requiere de la inmunidad adaptativa. En tal sentido, se considera que las células NK son las células claves para la contención de las bacterias intracelulares mientras se desarrolla la inmunidad adaptativa.

Inmunidad adaptativa

La principal respuesta inmune protectora contra las bacterias intracelulares es la inmunidad mediada por células. Muchos antígenos proteicos de estas bacterias estimulan las respuestas de células T CD4^+ y CD8^+ y ambos tipos celulares contribuyen al desarrollo de inmunidad protectora contra las bacterias intracelulares. Una función efectora central para eliminar estos microorganismos es mediada por macrófagos activados por citoquinas (particularmente $\text{IFN-}\gamma$), derivadas de células Th_1 activadas (ver figura 6). Por otro lado, las células T CD8^+ activadas pueden actuar como linfocitos citotóxicos sobre células infectadas, que presentan antígenos bacterianos en el contexto de MHC clase I.

Las diferencias en el tipo de respuesta mediada por células T, puede explicar las distintas manifestaciones clínicas que determina la infección por un microorganismo en individuos diferentes. En algunas situaciones, esto se ha explicado por el entorno de citoquinas secretadas en el transcurso de la respuesta, que determina la expansión de un grupo de células Th_1 o Th_2 , que inducen mecanismos efectores distintos. Mientras una respuesta de tipo 1 favorece la inmunidad celular y determina niveles bajos de anticuerpos, una respuesta de tipo 2 determinará lo contrario (altos títulos de anticuerpos y baja inmunidad celular).

Por otro lado, como ya se mencionó, estas bacterias han desarrollado mecanismos que las hacen resistentes a la fagocitosis y que persisten por largos períodos aún en individuos con inmunidad celular efectiva. Dicha persistencia genera una estimulación antigénica crónica, que puede conducir a la formación de colecciones locales de macrófagos activados (granulomas) que rodean los microorganismos impidiendo su diseminación. La inflamación granulomatosa es una característica histológica propia de muchas infecciones producidas por micobacterias y que se asocia con necrosis y fibrosis, conduciendo a lesiones funcionales severas. Así, la

respuesta inmune del huésped es la causa principal de la lesión tisular y la enfermedad en muchas infecciones por bacterias intracelulares como las micobacterias.

La respuesta inmune montada frente a este tipo de infecciones puede variar entre los individuos, siendo determinante de la progresión de la enfermedad y del pronóstico clínico.

Evasión de mecanismos inmunes por bacterias intracelulares

La mayoría de las bacterias se inactivan cuando son fagocitadas por macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. Sin embargo, muchos microorganismos han desarrollado estrategias para sobrevivir y replicarse en estas células. Algunos usan los mecanismos fagocíticos preexistentes para su internalización, como *Mycobacterium* sp. y *Legionella pneumophila*, que se unen a fragmentos C3b del complemento lo que favorecen su captación por las células fagocíticas.

Una vez dentro de la vacuola fagocítica, algunos patógenos disuelven la membrana vacuolar y acceden al citoplasma celular rico en nutrientes, evadiendo los mecanismos bactericidas del fagocito; por ejemplo *Shigella flexneri*, algunas *Rickettsias* y *L. monocytogenes*; ésta última produce una hemolisina (listeriolisina O) que forma poros en la membrana del fagosoma. Otros microorganismos como *Mycobacterium* y *Legionella*, son capaces de inhibir la actividad bactericida de los fagocitos impidiendo la fusión del fagolisosoma (impiden la acidificación del fagosoma) y algunos como *Coxiella burnetti*, sobreviven a los agentes bactericidas liberados en el fagolisosoma (incluso requieren de factores allí presentes como señales que disparan su multiplicación intracelular).

Los principales factores de virulencia bacterianos que permiten resistir la fagocitosis y facilitan la supervivencia intracelular incluyen las cápsulas y la producción de enzimas que destruyen la membrana vacuolar, que degradan proteínas lisosómicas, o que neutralizan los radicales tóxicos del oxígeno.

INMUNIDAD FRENTE A LOS VIRUS

Los virus son microorganismos intracelulares obligados, que generalmente ingresan a las células susceptibles usando como receptores las moléculas normales de superficie celular. Por ejemplo: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se absorbe a la célula por medio de una glicoproteína de la envoltura viral (Gp 120) que se une al receptor CD4 de superficie, en este proceso también participan como coreceptores otras moléculas de superficie celular. Los *rinovirus* (virus causante del resfriado común) se unen a moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) expresadas en las células de muchos tejidos como las del epitelio respiratorio.

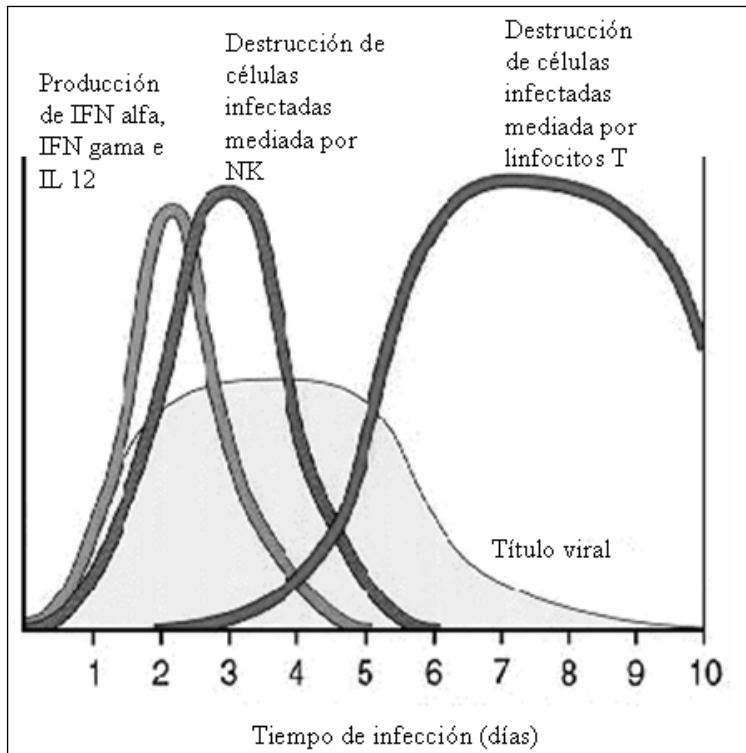
Cuando el virus está dentro de la célula huésped, causa lesión celular por diferentes mecanismos. La replicación viral puede interferir con la síntesis proteica celular y provocar la muerte de la célula por lisis, liberándose muchas partículas virales nuevas (virus citolíticos). Otros virus pueden causar infecciones latentes y permanecer quiescentes por largos períodos de tiempo, sin conducir a la muerte inmediata de la célula huésped.

La inmunidad contra los virus debe ser capaz de actuar en las distintas poblaciones de células infectadas (dado que distintos virus infectan distintas células). Dicho mecanismo inmunitario opera a dos niveles: previo a la invasión celular, en la etapa inicial de la infección y después de la invasión cuando los virus son inaccesibles a los anticuerpos y fagocitos.

Inmunidad innata

En primer lugar, la infección viral estimula la producción, por parte de las células infectadas, de IFN tipo 1 (que comprende dos grupos serológicamente distintos, el α y el β). El IFN tipo 1 tiene muchas acciones biológicas. En principio inhibe la replicación viral estimulando la

Figura 7.



síntesis de enzimas celulares que interfieren con la replicación del ácido ribonucleico (ARN) o desoxirribonucleico (ADN) viral. Su acción antiviral también es ejercida sobre las células vecinas no infectadas, que quedan así protegidas de la infección. Además, el INF tipo 1 inhibe la proliferación celular por inducción de las mismas enzimas mencionadas anteriormente y de otras que actúan inhibiendo la síntesis de aminoácidos. También aumenta el potencial lítico de las células NK cuya función principal es matar las células infectadas por virus. Por último, modula la expresión de moléculas MHC, aumentando la expresión de las moléculas MHC clase I e inhibiendo las de clase II. Así mejora la eficiencia de los linfocitos T citolíticos que reconocen antígenos extraños asociados a moléculas MHC de clase I.

En segundo lugar, las células NK lisan muchas células infectadas por virus, constituyendo uno de los mecanismos efectores principales en los estadios iniciales de la infección viral. (Ver figura 7). Además del IFN tipo 1, el IFN- γ , el TNF y la IL-2, aumentan el potencial lítico de estas células.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad específica contra virus está mediada tanto por mecanismos celulares como humorales.

En las etapas iniciales de la infección, los anticuerpos específicos antivirales son muy importantes. Los dirigidos contra las proteínas de envoltura o de las cápsidas virales que participan en la adsorción, impiden la unión con el receptor celular y por lo tanto el ingreso a la célula susceptible; éstos son llamados anticuerpos neutralizantes. Además, opsonizan a

los virus, mejorando las funciones fagocíticas, aunque también pueden facilitar la infección de aquellas células portadoras de receptores Fc. La IgA de las mucosas es importante en la neutralización de virus que ingresan al organismo por vía respiratoria o digestiva; de hecho la inducción de inmunidad secretoria es una de las bases para el desarrollo de vacunas orales o nasales. Desafortunadamente, la vacuna oral contra la poliomielitis es una de las pocas que lo ha logrado.

La activación del complemento también puede participar de la inmunidad mediada por anticuerpos, principalmente lisando virus envueltos y promoviendo la fagocitosis.

La inmunidad humoral es un componente importante de la respuesta inmune contra los virus, pero no es suficiente para erradicar muchas infecciones virales. Los anticuerpos tienen efecto protector, sólo en las primeras etapas de la infección viral; además, es importante destacar que su capacidad neutralizante *in vitro*, tiene poca correlación con la capacidad protectora *in vivo* y que es difícil transferir inmunidad antiviral a animales no inmunes sólo con anticuerpos purificados.

Un mecanismo fundamental de la inmunidad específica contra las infecciones virales establecidas está constituido por los linfocitos T citotóxicos, fundamentalmente los linfocitos T CD8⁺ que reconocen antígenos virales asociados a moléculas MHC clase I, sintetizados en el interior de las células infectadas. En este momento es importante recordar que las moléculas MHC de clase I están en la superficie de cualquier tipo celular. Para su diferenciación y activación, los linfocitos T citotóxicos requieren dos tipos de señales; la primera es el reconocimiento específico del antígeno en la célula blanco en asociación al MHC clase I y la segunda son citoquinas producidas por las células T *helper* CD4⁺ que reconocen antígenos virales asociados a MHC clase II.

Los linfocitos T citotóxicos diferenciados, ejercen su efecto antiviral por tres mecanismos:

- lisis de las células infectadas por liberación de gránulos que contienen, entre otras macromoléculas, una proteína formadora de poros (perforina o citolisina);
- estimulación de enzimas intracelulares que degradan los genomas virales;
- secreción de citoquinas, más específicamente IFN- γ y linfotóxina (LT), en menor grado IL-2. Aunque estas células producen citoquinas, no lo hacen en cantidades suficientes o en los tipos necesarios para generar la diferenciación completa de sus precursores en linfocitos T citotóxicos activos y diferenciados; de ahí la necesidad de las citoquinas producidas por las células T *helper* CD 4⁺ mencionadas anteriormente.

En algunas infecciones virales esta respuesta inmune es la causante de la lesión tisular. Por ejemplo, en la infección producida por el virus de la hepatitis B, la lesión hepática está mediada principalmente por la respuesta inmune celular generada. De hecho, los individuos con deficiencias en las células T, padecen una enfermedad con menor daño hepático, pero con mayor tendencia a la cronicidad y los inmunocompetentes padecen una enfermedad con lesiones hepáticas más severas, pero raramente se produce la enfermedad crónica.

Evasión de los mecanismos inmunes por los virus

Variación antigénica

En muchos virus se ha identificado un gran número de tipos serológicamente diferentes. La capacidad viral de variar antigénicamente es uno de los mecanismos de evasión más difundido e ilustrado por muchos virus. En el VIH, por ejemplo, se observa una importante variabilidad genética, fundamentalmente en los genes *env*, debida a los errores cometidos por la enzima transcriptasa reversa viral que pueden conducir a cambios de hasta un 30%

en regiones hipervariables de la Gp 120. Otro ejemplo conocido es el virus *Influenza*, en el cual la variación antigénica puede ser de dos tipos: menor o deriva antigénica, resultado de mutaciones puntuales en genes que codifican para HA y NA; y mayor o cambio antigénico, que obedecen a sustituciones o reordenamientos de segmentos enteros de ARN viral que producen un nuevo virus para el que la población general no tiene inmunidad, ocasionando pandemias de gripe.

Supresión de respuesta inmune

Este mecanismo queda ejemplificado por aquellos virus capaces de infectar células del sistema inmune, linfocitos o macrófagos, alterando su función e inhibiendo la inmunidad adaptativa. Este fenómeno de supresión inmune es visto en infecciones causadas por VIH, virus *Epstein Barr*, *citomegalovirus* y virus del sarampión, entre otros.

Otros mecanismos de evasión inmune viral incluyen: la expresión limitada de antígenos en las membranas celulares (*arenavirus*, *rabdovirus*); la persistencia viral en sitios poco accesibles a la respuesta inmune (*papilomavirus*, *citomegalovirus*); la inhibición de expresión de moléculas MHC clase I (*adenovirus*); etc.

Conclusiones

El sistema inmune permite que los individuos sobrevivan al contacto con diferentes tipos de patógenos. Los mecanismos iniciales de defensa provistos por la inmunidad innata permiten eliminar muchos de los agentes infecciosos y sientan las bases para el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa con alto grado de especificidad por el patógeno que logra quebrar esa primer línea de defensa. Los mecanismos efectores relevantes para eliminar distintos tipos de microorganismos, varían según las características de virulencia y patogenicidad de éste. La resolución de una infección se acompaña de la muerte de la mayoría de las células efectoras y de la generación de células de memoria.

Muchos microorganismos han desarrollado sistemas que le permiten evadir la respuesta inmune. El conocimiento detallado del sistema inmune y de la patogénesis de los agentes infecciosos, nos permite diseñar alternativas para estimular artificialmente el sistema inmune y así poder responder efectivamente frente a ellos. Las vacunas son el ejemplo más importante de ello. Los avances en el conocimiento de la inmunobiología y la patogénesis microbiana, permiten un diseño más racional de estas aproximaciones y puede resultar en el desarrollo de nuevas vacunas contra agentes patógenos que hasta ahora han resultado elusivos.

Bibliografía

1. Abbas, Litchman. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. --: Elsevier Science; 2003.
2. Campbell J, Butcher E. Chemokines in tissue-specific and microenvironment-specific lymphocyte homing. Curr. Op. Immunology 2000; (12): 336-41.
3. Galucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. Curr. Op. Immunology 2001; (13): 114-9.
4. Janeway C, et al. Immunobiology. The immune system in health and disease. 5th ed. --: Garland Publishing; 2001.
5. Lipscomb M, Masten B. Dendritic cells: Immune regulators in health and disease. Physiol Rev 2002; (82): 97-130.



6. Luster A. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr. Op. Immunology* 2002; (14):129-36.

