

Inmunidad innata

RECONOCIMIENTO POR EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO DE LOS MICROBIOS Y DE LO PROPIO DAÑADO, 56

RECEPTORES CELULARES PARA EL RECONOCIMIENTO DEL PATRÓN DE LA INMUNIDAD INNATA, 58

- Receptores del tipo *toll*, 60
- Receptores citosólicos para PAMP y DAMP, 63
- Otros receptores celulares para el reconocimiento del patrón, 65

COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO, 66

- Barreras epiteliales, 66
- Fagocitos, 67
- Células dendríticas, 67
- Linfocitos citolíticos naturales, 68
- Linfocitos T y B con especificidades limitadas del receptor para el antígeno, 72
- Mastocitos, 72

RECONOCIMIENTO Y MOLÉCULAS EFECTORAS SOLUBLES DE LA INMUNIDAD INNATA, 72

- Anticuerpos naturales, 73
- El sistema del complemento, 73
- Pentraxinas, 74
- Colectinas y ficolinas, 75

LA RESPUESTA INFLAMATORIA, 75

- Las principales citocinas proinflamatorias TNF, IL-1 e IL-6, 76
- Reclutamiento de leucocitos en los lugares de infección, 78
- Fagocitosis y muerte de microbios por los fagocitos activados, 78
- Consecuencias sistémicas y patológicas de las respuestas inflamatorias agudas, 81

LA RESPUESTA ANTIVÍRICA, 83

ESTIMULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA, 84

MECANISMOS DE RETROALIMENTACIÓN QUE REGULAN LA INMUNIDAD INNATA, 85

RESUMEN, 86

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra las infecciones. Las células y las moléculas solubles de la inmunidad innata existen en un estado funcional completo antes de encontrarse con los microbios, o estos las activan rápidamente antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 1, fig. 1-1). La inmunidad innata evolucionó con los microbios para proteger a todos los microorganismos multicelulares de las infecciones. Algunos componentes del sistema inmunitario innato del mamífero son muy parecidos a los componentes de las plantas y los insectos, lo que hace pensar que aparecieron hace mucho tiempo en la evolución en ancestros comunes. Por ejemplo, péptidos que son tóxicos para las bacterias y los hongos, llamados defensinas, se encuentran en plantas y mamíferos, y tienen en esencia la misma estructura terciaria en ambas formas de vida. Una familia de receptores que estudiaremos con detalle más adelante en este capítulo, llamada receptores del tipo *toll*, son proteínas que responden a la presencia de microbios patógenos activando mecanismos de defensa antimicrobianos en las células en las que se expresan. Los receptores del tipo *toll* se encuentran en todas las formas de vida en el árbol de la evolución desde los insectos hasta los mamíferos. La vía principal de transducción de señales que los receptores del tipo *toll* emplean para activar las células, llamada vía del NF- κ B en los mamíferos, también se ha conservado bastante a lo largo de la evolución. De hecho, la mayoría de los mecanismos de la defensa inmunitaria innata que estudiaremos en este capítulo aparecieron muy pronto en la evolución, después de que se desarrollaran los organismos multicelulares complejos, hace unos 750 millones de años. El sistema inmunitario adaptativo, por el contrario, es claramente reconocible solo en los vertebrados hace unos 500 millones de años. La inmunidad adaptativa mejora algunos de los mecanismos antimicrobianos de la inmunidad innata, haciéndolos más poderosos. Además, la inmunidad adaptativa puede reconocer un abanico mucho más amplio de sustancias y, al contrario que la inmunidad innata, recuerda el encuentro con el antígeno y dispone de mecanismos effectores especializados.

En este capítulo describiremos los componentes, la especificidad y los mecanismos antimicrobianos del sistema inmunitario innato. El resto de este libro está dedicado, en gran parte, a la función de la respuesta inmunitaria adaptativa en la defensa del anfitrión y en la enfermedad.

La inmunidad innata sirve para tres importantes funciones.

- La inmunidad innata es la respuesta inicial a los microbios que impide, controla o elimina la infección del anfitrión por

muchos microbios. La importancia de la inmunidad innata en la defensa del anfitrión la ilustran estudios que demuestran que la inhibición o eliminación de cualquiera de los diversos mecanismos de la inmunidad innata aumenta mucho la predisposición a las infecciones, incluso cuando el sistema inmunitario adaptativo está intacto y funciona. Revisaremos ejemplos de tales estudios más adelante en este capítulo y en el capítulo 15, cuando expongamos la inmunidad frente a diferentes tipos de microbios. Muchos microbios patógenos han desarrollado estrategias para resistir la inmunidad innata, y estas estrategias son cruciales para la virulencia de los microbios. En la infección por tales microbios, las defensas inmunitarias innatas pueden mantener la infección controlada hasta que se activen las respuestas inmunitarias adaptativas. Las respuestas inmunitarias adaptativas, al ser más potentes y especializadas, son capaces de eliminar los microbios que resisten los mecanismos de defensa de la inmunidad innata.

Diferentes mecanismos inmunitarios innatos actúan en diferentes estadios de las infecciones. Las barreras epiteliales dificultan la entrada de los microbios en el anfitrión. Los fagocitos residentes y reclutados en los tejidos subepiteliales y de otros tipos protegen si las barreras se rompen, y las proteínas plasmáticas y los fagocitos circulantes protegen si los microbios alcanzan el torrente sanguíneo.

- **Los mecanismos inmunitarios innatos reconocen los productos de las células muertas y dañadas del anfitrión, y sirven para eliminar estas células e iniciar el proceso de reparación tisular.** El sistema inmunitario innato también reacciona contra diversas sustancias que no son microbianas, pero que no deben estar presentes en los tejidos sanos, como los cristales intracelulares.
- **La inmunidad innata frente a los microbios estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en la naturaleza de las respuestas adaptativas para que alcancen una eficacia óptima contra diferentes tipos de microbios.** De este modo, la inmunidad innata no solo sirve para funciones defensivas en las primeras fases de la infección, sino que también «avisa» de la existencia de una infección contra la que debe montarse una respuesta inmunitaria adaptativa. Además, diferentes componentes de la respuesta inmunitaria innata reaccionan a menudo de diferentes formas frente a microbios diferentes (p. ej., bacterias o virus), y con ello influyen en el tipo de respuesta inmunitaria adaptativa que aparece. Volveremos a esta idea al final del capítulo.

Los dos principales tipos de respuestas del sistema inmunitario innato que protegen contra los microbios son la inflamación y la defensa antivírica. La inflamación es el proceso por el que se llevan leucocitos y proteínas plasmáticas circulantes a los lugares de infección y se activan para destruir y eliminar los elementos ofensivos. La inflamación también es la principal reacción frente a las células dañadas o muertas y a las acumulaciones de sustancias anómalas en las células y los tejidos. La defensa antivírica consiste en la aparición de cambios en las células que impiden la replicación del virus y aumentan su sensibilidad a la acción lesiva de los linfocitos, con lo que se eliminan los reservorios de la infección vírica. Además de estas reacciones, los mecanismos inmunitarios innatos son la defensa física y química en las barreras epiteliales, y la activación de varias células y proteínas circulantes que pueden eliminar microbios sanguíneos independientemente

de la inflamación. Los mecanismos por los cuales el sistema inmunitario innato protege contra las infecciones se describen más adelante en este capítulo.

Muchas células y tejidos de los organismos superiores tienen la capacidad de contribuir a las reacciones inmunitarias innatas. Algunos componentes de la inmunidad innata funcionan continuamente, incluso antes de la infección; estos componentes son las barreras frente a la entrada de microbios proporcionadas por las superficies epiteliales, como la piel y el recubrimiento de los aparatos digestivo y respiratorio. Otros componentes de la inmunidad innata están normalmente inactivos, pero están preparados para responder con rapidez a la presencia de microbios y células dañadas; estos componentes son los fagocitos y el sistema del complemento. Comenzaremos nuestra exposición de la inmunidad innata describiendo cómo reconoce el sistema inmunitario innato los microbios y las células del anfitrión que están dañadas por la infección microbiana. Después, pasaremos a los componentes individuales de la inmunidad innata y sus funciones en la defensa del anfitrión.

RECONOCIMIENTO POR EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO DE LOS MICROBIOS Y DE LO PROPIO DAÑADO

Las especificidades del reconocimiento inmunitario innato han evolucionado para combatir los microbios, y son diferentes de las especificidades del sistema inmunitario adaptativo en varios aspectos (tabla 4-1).

El sistema inmunitario innato reconoce estructuras moleculares que son características de los microorganismos patógenos, pero no de las células de los mamíferos. Las sustancias microbianas que estimulan la inmunidad innata se llaman **patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP)**, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*. Diferentes clases de microbios (p. ej., virus, bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, hongos) expresan diferentes PAMP. Estas estructuras son los ácidos nucleicos que son exclusivos de los microbios, como el ARN bicatenario que se encuentra en los virus que se están replicando y las secuencias de ADN CpG no metiladas que se encuentran en las bacterias; las características de las proteínas que se encuentran en los microbios, como la iniciación por *N*-formilmetionina, que es típica de las proteínas bacterianas; y lípidos y glúcidos complejos que sintetizan los microbios, pero no las células de los mamíferos, como el lipopolisacárido (LPS) en las bacterias gramnegativas, el ácido lipoteicoico en las bacterias grampositivas y los oligosacáridos ricos en manosa que se encuentran en los microbios, pero no en las glucoproteínas de los mamíferos (tabla 4-2). En realidad, solo hay un número limitado de diferencias fundamentales entre las moléculas microbianas y las moléculas que los organismos superiores producen. De este modo, el sistema inmunitario innato ha evolucionado para reconocer solo un número limitado de moléculas, la mayoría exclusivas de los microbios, mientras que el sistema inmunitario adaptativo es capaz de reconocer una serie mucho mayor de sustancias extrañas, sean o no productos de los microbios.

El sistema inmunitario innato reconoce productos microbianos que son a menudo esenciales para la supervivencia de los microbios. Esta característica del reconocimiento inmunitario innato es importante, porque asegura que los microbios no puedan deshacerse de las dianas de la inmunidad innata con el fin de intentar evitar ser reconocidos por el anfitrión. Un

TABLA 4-1 Especificidad de las inmunidades innata y adaptativa

	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Especificidad	Frente a estructuras compartidas por clases de microbios (patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos) Diferentes microbios Receptores para manosas idénticos	Frente a detalle estructural de moléculas microbianas (antígenos); pueden reconocer antígenos no microbianos Diferentes microbios Moléculas de anticuerpo distintas
Receptores	Codificado en línea germinal; diversidad limitada (receptores para el reconocimiento del patrón) Receptor del tipo toll Receptor para <i>N</i> -formilmetionil Receptor para manosa Receptor basurero	Codificado por genes producidos por recombinación somática de segmentos génicos; mayor diversidad Ig TCR
Distribución de receptores	No es clonal: receptores idénticos en todas las células de la misma línea	Clonal: clones de linfocitos con diferentes especificidades expresan diferentes receptores
Discriminación entre lo propio y lo ajeno	Si las células sanas del anfitrión no se reconocen o pueden expresar moléculas que impidan las reacciones inmunitarias innatas	Si, en función de eliminación o inactivación de linfocitos autorreactivos; puede ser imperfecta (lo que da lugar a autoinmunidad)

TABLA 4-2 Ejemplos de PAMP y DAMP

Patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos		Tipo de microbio
Ácidos nucleicos	ARNmc	Virus
	ARNbc	Virus
	CpG	Virus, bacterias
Proteínas	Pilina	Bacterias
	Flagelina	Bacterias
Lípidos de la pared celular	LPS	Bacterias gramnegativas
	Ácido lipoteicoico	Bacterias grampositivas
Glúcidos	Manano	Hongos, bacterias
	Glucanos dectina	Hongos
Patrones moleculares asociados a lesión		
Proteínas inducidas por estrés	HSP	
Cristales	Urato monosódico	
Proteínas nucleares	HMGB1	
ARNbc, ARN bicatenario; ARNmc, ARN monocatenario; CpG, dinucleótido de citidina-guanina; HMGB1, caja del grupo de movilidad alta 1; HSP, proteínas del choque térmico; LPS, lipopolisacárido.		

ejemplo de una diana de la inmunidad innata que es esencial para los microbios es el ARN vírico bicatenario, que desempeña una función fundamental en la replicación de ciertos virus. De forma análoga, el LPS y el ácido lipoteicoico son componentes estructurales de las paredes bacterianas que los receptores inmunitarios innatos reconocen; ambos son necesarios para la supervivencia de las bacterias y no pueden eliminarse. Por el contrario, como veremos en el capítulo 15, los microbios pueden mutar o perder muchos de los antígenos que el sistema inmunitario adaptativo reconoce, lo que posibilita que los microbios evadan las defensas del anfitrión sin afectar a su propia supervivencia.

El sistema inmunitario innato también reconoce moléculas endógenas que producen o liberan células dañadas o que se están muriendo. Estas sustancias se llaman **patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP)**, del inglés *damage-associated molecular patterns* (v. tabla 4-2). Los DAMP pueden producirse como resultado del daño celular causado por infecciones, pero también pueden indicar una lesión estéril de las células causada por alguna otra razón, como toxinas químicas, quemaduras, traumatismos o reducción del riego sanguíneo. Las células que mueren por apoptosis no suelen liberar DAMP. En algunos casos, se estimula a las células sanas del sistema inmunitario para que produzcan y liberen DAMP, lo que aumenta la respuesta inmunitaria innata a las infecciones.

El sistema inmunitario innato usa varios tipos de receptores celulares, presentes en diferentes localizaciones en las células, y moléculas solubles en la sangre y las secreciones mucosas, que reconocen PAMP y DAMP (tabla 4-3). Las moléculas de reconocimiento celular del sistema inmunitario innato las expresan las fagocitos (macrófagos primarios y neutrófilos), las células dendríticas, las células epiteliales que componen la interfaz de barrera entre el cuerpo y el ambiente externo, y muchos otros tipos de células que ocupan los tejidos y los órganos. Estos receptores celulares de microorganismos patógenos y de moléculas asociadas a la lesión se llaman a menudo **receptores para el reconocimiento del patrón**. Se expresan en la membrana plasmática o las membranas endosómicas de varios tipos celulares, y también en el citoplasma de estas células. Estas diversas localizaciones de los receptores aseguran que el sistema inmunitario innato pueda responder a microbios presentes fuera de las células o dentro de diferentes compartimientos celulares (fig. 4-1). Cuando estas moléculas de reconocimiento del patrón celulares se unen a PAMP y DAMP, activan la transducción de señales que promueven las funciones antimicrobiana y proinflamatoria de las células en las que se expresan. Además, hay muchas proteínas en la sangre y los líquidos extracelulares (v. tabla 4-3) que reconocen PAMP. Estas moléculas solubles facilitan la eliminación de los microbios de la sangre y de los líquidos extracelulares, lo que aumenta su captación por las células o activa los mecanismos extracelulares microbicidas.

Los receptores del sistema inmunitario innato están codificados en línea germinal, mientras que los receptores de la inmunidad adaptativa los genera la recombinación somática de los genes de receptores en los precursores de los linfocitos maduros. Como resultado de ello, el repertorio de especificidades de los receptores del sistema inmunitario innato es

pequeño comparado con el de los linfocitos B y T del sistema inmunitario adaptativo. Se calcula que el sistema inmunitario innato puede reconocer unos 10^3 patrones moleculares. Por el contrario, el sistema inmunitario adaptativo es capaz de reconocer 10^7 o más antígenos distintos. Además, mientras que el sistema inmunitario adaptativo puede distinguir entre antígenos de diferentes microbios de la misma clase, e incluso diferentes antígenos de un microbio, la inmunidad innata puede distinguir solo clases de microbios o solo células dañadas de células sanas, pero ninguna especie en particular de microbios ni tipos celulares.

El sistema inmunitario innato no reacciona contra células y tejidos normales y sanos. Esta característica es, por supuesto, esencial para la salud del organismo. Está determinada, en parte, por la especificidad de los mecanismos inmunitarios innatos frente a los PAMP y DAMP, y, en parte, por las proteínas reguladoras expresadas por las células normales que impiden la activación de varios componentes de la inmunidad innata. Expondremos ejemplos de tal regulación más adelante en este capítulo.

RECEPTORES CELULARES PARA EL RECONOCIMIENTO DEL PATRÓN DE LA INMUNIDAD INNATA

Con esta introducción, podemos proceder a exponer la gran variedad de moléculas que hay en el cuerpo capaces de reconocer PAMP y DAMP, centrándonos en su especificidad, localización y funciones. Empezaremos con las moléculas celulares expresadas en las membranas o en el citoplasma de las células. El reconocimiento soluble y las moléculas efectoras de la inmunidad innata, que se encuentran en la sangre y los líquidos extracelulares, se describirán después.

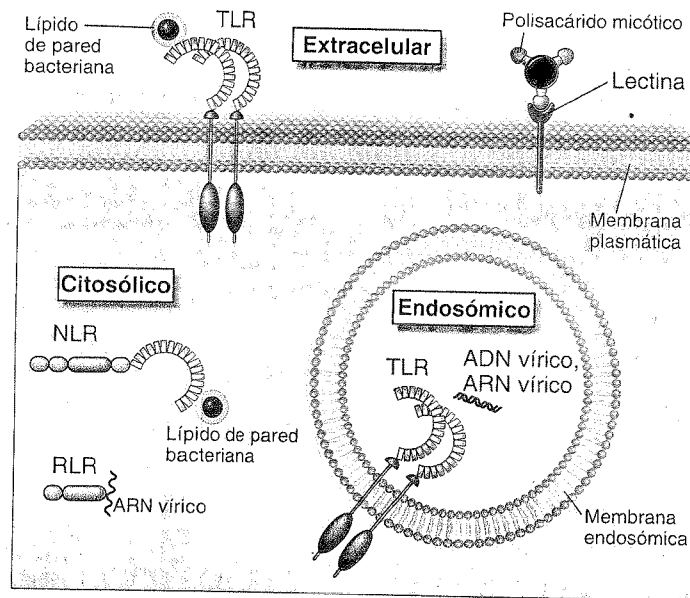


FIGURA 4-1 Localizaciones celulares de las moléculas de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato. Algunas moléculas de reconocimiento del patrón de la familia del TLR (v. fig. 4-2) se expresan en la superficie celular, donde pueden unirse a patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos extracelulares. Otros TLR se expresan en membranas endosómicas y reconocen ácidos nucleicos de microbios que han sido fagocitados por células. Las células también contienen detectores citoplásmicos de la infección microbiana (expuesto más adelante en este capítulo), como la familia de proteínas NLR, que reconocen peptidoglicanos bacterianos, los receptores del tipo RIG, que se unen al ARN vírico, y receptores de membrana plasmática del tipo lectina, que reconocen glucanos micóticos. Los receptores citoplásmicos que reconocen productos de células dañadas, así como microbios, se muestran en la figura 4-4.

TABLA 4-3 Moléculas de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato

Receptores celulares para el reconocimiento del patrón	Localización	Ejemplos específicos	Ligandos para PAMP o DAMP
Receptores del tipo toll (TLR) 	Membrana plasmática y membranas endosómicas de células dendríticas, fagocitos, células endoteliales de linfocitos B y otros muchos tipos celulares	TLR 1-9	Varias moléculas microbianas, como el LPS bacteriano y los peptidoglicanos, ácidos nucleicos víricos
Receptores del tipo NOD (NLR) 	Citoplasma de fagocitos, células epiteliales y otras células	NOD1/2 Familia NALP (inflamomas)	Peptidoglicanos de pared celular bacteriana Flagelina, dipéptido murámico, LPS; cristales de urato; productos de células dañadas
Receptores del tipo RIG (RLR) 	Citoplasma de fagocitos y otras células	RIG-1, MDA-5	ARN vírico
Receptores similares a la lecitina del tipo C 	Membranas plasmáticas de fagocitos	Receptor para manosa Dectina	Glúcidos de superficie microbiana con manosa y fructosa terminales Glucanos presentes en paredes celulares de hongos
Receptores basurero 	Membranas plasmáticas de fagocitos	CD36	Diacilglicéridos microbianos
Receptores para N-formil met-leu-fe 	Membranas plasmáticas de fagocitos	FPR y FPRL1	Péptidos que contienen N-formilmetionil
Moléculas de reconocimiento solubles	Localización	Ejemplos específicos	Ligandos para PAMP
Pentraxinas 	Plasma	Proteína C reactiva	Fosforilcolina y fosfatidiletanolamina microbianas
Colectinas 	Plasma Alvéolos	Lectina fijadora de manosa Proteínas del surfactante SP-A y SP-D	Glúcidos con manosa y fructosa terminales Varias estructuras microbianas
Ficolinas 	Plasma	Ficolina	N-acetilglucosamina y ácido lipoteicoico de las paredes celulares de las bacterias grampositivas
Complemento 	Plasma	C3	Superficies microbianas
Anticuerpos naturales 	Plasma	IgM	Fosforilcolina en membranas bacterianas y membranas de células apoptóticas

La mayoría de los tipos celulares expresan receptores para el reconocimiento del patrón y, por tanto, son capaces de participar en las respuestas inmunitarias innatas. Los fagocitos, incluidos los neutrófilos y los macrófagos, y las células dendríticas expresan la mayor variedad y cantidad de estos receptores, lo que les mantiene a la altura de su papel fundamental en la detección de microbios y células dañadas y en su ingestión para destruirlos (como hacen los neutrófilos y los macrófagos) o en su capacidad de reaccionar frente a ellos de forma que induzcan la inflamación y la consiguiente inmunidad adaptativa (que es una función importante de las células dendríticas). Los receptores para el reconocimiento del patrón están ligados a vías intracelulares de transducción de señales que activan varias respuestas celulares, como la producción de moléculas que promueven la inflamación y defienden contra los microbios.

Organizaremos nuestra exposición alrededor de varias clases diferentes de receptores celulares para el reconocimiento del patrón, que difieren en su estructura y especificidad frente a varios tipos de microbios.

Receptores del tipo toll

Los receptores del tipo toll (TLR), una familia de receptores para el reconocimiento del patrón conservada a lo largo de la evolución que expresan muchos tipos celulares, reconocen productos de una amplia variedad de microbios. Toll se identificó originalmente como un gen de *Drosophila* implicado en el establecimiento del eje dorsoventral durante la embriogénesis de la mosca de la fruta, pero después se descubrió que la proteína Toll también mediaba las respuestas antimicrobianas en estos organismos. Este descubrimiento llevó a la identificación de homólogos a Toll en los mamíferos, que se denominaron receptores del tipo toll. Hay nueve TLR funcionales diferentes en los seres humanos, llamados TLR1 a TLR9 (fig. 4-2). Los TLR son glucoproteínas integrales de membrana del tipo I que contienen repeticiones ricas en leucina flanqueadas por estructuras características ricas en cisteína en sus regiones extracelulares, que participan en la unión al ligando, y un dominio de homología a Toll/receptor para la IL-1 (TIR) en sus colas citoplásmicas, que es esencial para la producción de señales. Los dominios TIR también se encuentran en las colas citoplásmicas de los receptores para las citocinas IL-1 e IL-18, y vías de transmisión de señales análogas están conectadas a los TLR, la IL-1 y la IL-18.

Los TLR de los mamíferos participan en respuestas a una amplia variedad de moléculas que expresan los microbios, pero no las células sanas de los mamíferos. Los ligandos que diferentes TLR reconocen tienen estructuras diversas y comprenden productos de todas las clases de microorganismos (v. fig. 4-2). Ejemplos de productos bacterianos que se unen al TLR son el LPS y el ácido lipoteicoico, constituyentes de las paredes celulares de las bacterias gramnegativas y de las bacterias grampositivas, respectivamente, y la flagelina, el componente proteínico de los flagelos de las bacterias móviles. Ejemplos de ligandos para TLR producidos por los virus son los ARN bicatenarios, que componen los genomas de algunos virus y se generan durante el ciclo vital de la mayoría de los virus ARN, pero que no producen las células eucariotas, y los ARN unicatenarios, que se distinguen de los transcritos de ARN unicatenario citoplásmico celular por su localización dentro de los endosomas y por su elevado contenido en guanosina y uridina. Los polisacáridos con manosa micóticos (mananos) también son ligandos para el TLR.

Los TLR también participan en respuesta a moléculas endógenas cuya expresión o localización indica un daño celular. Ejemplos de moléculas del anfitrión que se unen a los TLR son las proteínas del choque térmico (HSP), que son chaperonas inducidas en respuesta a varios inductores de estrés celular, y la caja del grupo de movilidad alta 1 (HMGB1), una proteína abundante ligadora de ADN implicada en la transcripción y reparación del ADN. Las HSP y la HMGB1 suelen ser intracelulares, pero pueden hacerse extracelulares cuando las liberan células dañadas o muertas. Debido a su localización extracelular, activan la producción de señales por TLR2 y TLR4 en las células dendríticas, los macrófagos y otros tipos celulares.

La base estructural de las especificidades de los TLR reside en múltiples módulos extracelulares ricos en leucina de estos receptores, que se unen directamente a los PAMP o a moléculas adaptadoras que se unen a los PAMP. Hay entre 16 y 28 repeticiones ricas en leucina en los TLR y cada uno de estos módulos está compuesto de 20 a 30 aminoácidos que incluyen estructuras LxxLxLxxN conservadas (donde L es leucina, x es cualquier aminoácido y N es asparagina) y aminoácidos que varían entre diferentes TLR. Los aminoácidos variables que se unen al ligando de los módulos están en la superficie convexa formada por las hélices α y los giros o asas β . Estas repeticiones contribuyen a la capacidad de algunos TLR de unirse a moléculas hidrófobas, como el LPS bacteriano. La unión del ligando a los dominios ricos en leucina produce interacciones físicas entre las moléculas de TLR y la formación de dímeros de TLR. El repertorio de especificidades del sistema TLR se amplía por la capacidad de los TLR de heterodimerizar entre sí. Por ejemplo, los dímeros de TLR2 y TLR6 son necesarios para las respuestas frente al peptidoglucano.

En las especificidades del TLR también influyen varias moléculas accesorias diferentes a los TLR. Esto se define mejor en la respuesta del TLR4 al LPS. El LPS se une en primer lugar a una proteína soluble ligadora de LPS presente en la sangre o el líquido extracelular, y este complejo sirve para facilitar el transporte del LPS a la superficie de la célula respondedora. Una proteína extracelular llamada MD2 (proteína de diferenciación mieloide 2) se une al componente lipídico A del LPS, formando un complejo que interactúa después con TLR4 e inicia señales. Otra proteína llamada CD14 (proteína de diferenciación mieloide 2) se une al componente lipídico A del LPS, formando un complejo que interactúa después con TLR4 e inicia señales. Otra proteína llamada CD14 (proteína de diferenciación mieloide 2) se une al componente lipídico A del LPS, formando un complejo que interactúa después con TLR4 e inicia señales. La mayoría de las células expresan CD14 (excepto las células endoteliales) en forma de proteína soluble o como proteína membrana ligada al glucosilfosfatidilinositol. El CD14 y la MD2 también pueden asociarse a otros TLR. De este modo, diferentes combinaciones de moléculas accesorias en los complejos TLR pueden servir para ampliar el abanico de productos microbianos que pueden inducir respuestas inmunitarias innatas.

Los TLR se encuentran en la superficie celular y en las membranas intracelulares y, por ello, son capaces de reconocer microbios en diferentes localizaciones celulares (v. fig. 4-2). Los TLR1, 2, 4, 5 y 6 se expresan en la membrana plasmática, donde reconocen varios PAMP en el ambiente extracelular. Algunos de los estímulos microbianos más potentes para las respuestas inmunitarias innatas se unen a estos TLR de la membrana plasmática, como el LPS y el ácido lipoteicoico bacterianos, que reconocen TLR2 y 4, respectivamente. Por el contrario, los TLR3, 7, 8 y 9 se expresan, sobre todo, dentro de las células en el retículo endoplásmico y las membranas endosómicas, donde detectan varios ligandos diferentes de ácidos nucleicos (v. fig. 4-2). Algunos de estos ácidos nucleicos los expresan de forma mucho más abundante los microbios

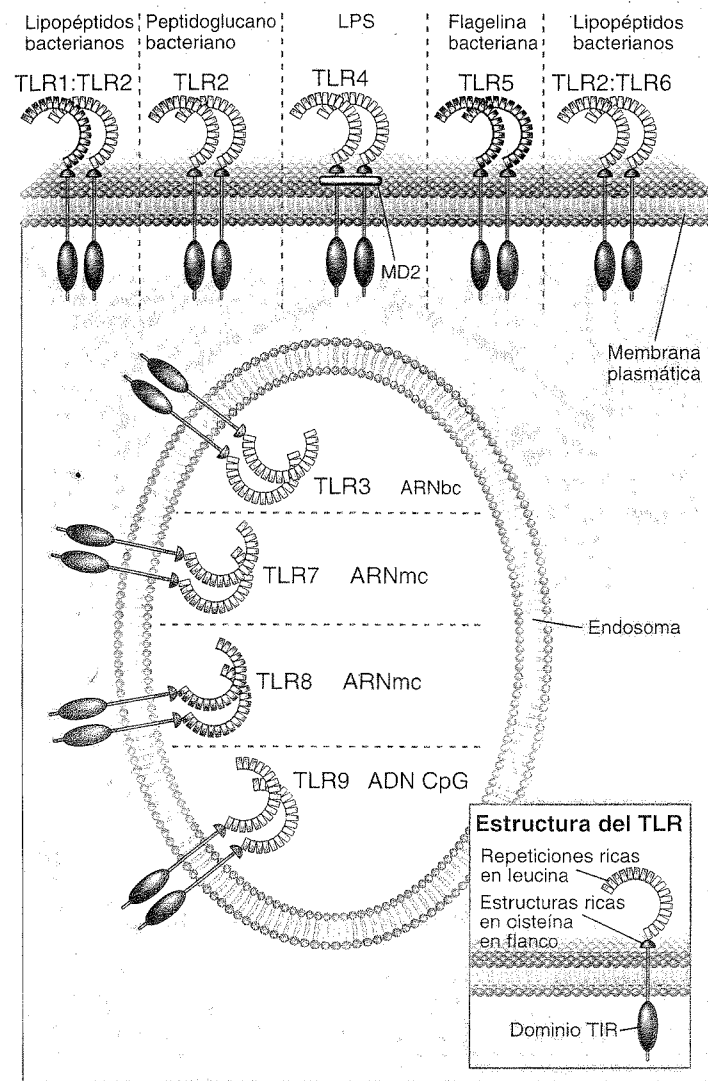


FIGURA 4-2 Estructura, localización y especificidades de los TLR de los mamíferos. Observe que algunos TLR se expresan en los endosomas y algunos en la superficie celular.

que los mamíferos, como el ARN bicatenario, que producen los virus ARN y se une al TLR3, y las secuencias CpG sin metilar comunes en el ADN de los procariontes, que se unen al TLR9. El ARN unicatenario, que se une al TLR8, y el ADN unicatenario y bicatenario, que se une al TLR9, no se expresan solo en los microbios, pero la relativa especificidad de estos TLR por los productos microbianos está ligada a su localización endosómica. No hay normalmente ARN ni ADN del anfitrión en los endosomas, pero el ARN y el ADN microbianos pueden acabar en los endosomas de los neutrófilos, los macrófagos o las células dendríticas cuando estos fagocitan microbios. Además, el ADN del anfitrión procedente de las células que han muerto por una infección u otras causas puede

acabar en los endosomas de los fagocitos. En otras palabras, los TLR3, 7, 8 y 9 pueden distinguir lo propio sano de lo ajeno o enfermo en función, en parte, de la localización celular de los ácidos nucleicos a los que se unen. Es necesaria una proteína en el retículo endoplásmico llamada UNC-93B para la localización endosómica y la función adecuada de TLR3, 7, 8 y 9.

El reconocimiento por el TLR de ligandos microbianos da lugar a la activación de varias vías de transmisión de señales y, finalmente, a factores de transcripción que inducen la expresión de genes cuyos productos son importantes para las respuestas inflamatorias y antivíricas (fig. 4-3). Las vías de transmisión de señales las inicia la unión del ligando al TLR situado en la superficie celular o en el retículo endoplásmico o

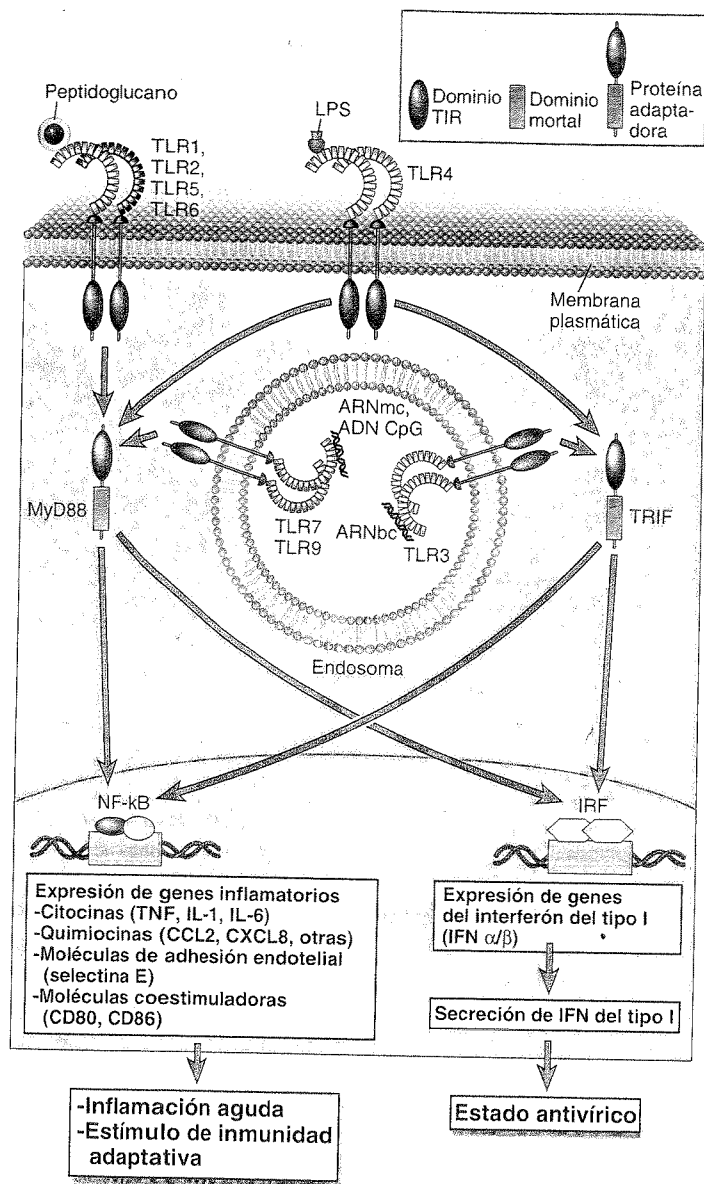


FIGURA 4-3 Funciones transmisoras de señales de los TLR. Los TLR 1, 2, 5 y 6 usan la proteína adaptadora MyD88 y activan los factores de transcripción NF-κB y AP-1. El TLR 3 usa la proteína adaptadora TRIF y activa los factores de transcripción IRF3 e IRF7. El TLR 4 puede activar las dos vías. Los TLR 7 y 9 del endosoma usan MyD88 y activan NF-κB e IRF7 (no mostrado).

los endosomas, lo que lleva a la dimerización de las proteínas TLR. Se piensa que la dimerización del TLR inducida por el ligando acerca los dominios TIR de las colas citoplásmicas de cada proteína. A esto le sigue el reclutamiento de **proteínas adaptadoras** que contienen el dominio TIR, lo que facilita el reclutamiento y la activación de varias proteína cinasas y lleva a la activación de diferentes factores de transcripción. Los principales factores de transcripción activados por las vías de

transmisión de señales de los TLR son el factor nuclear κB (NF-κB), la proteína de activación 1 (AP-1), el factor de respuesta al interferón 3 (IRF3) e IRF7. NF-κB y AP-1 estimulan la expresión de genes que codifican muchas de las moléculas requeridas para las respuestas inflamatorias, como las citocinas inflamatorias (p. ej., TNF e IL-1), las quimiocinas (p. ej., CCL2 y CXCL8) y las moléculas de adhesión endoteliales (p. ej., selectina E) (expuestas después). IRF3 y IRF7

promueven la producción de interferones del tipo I (IFN-α e IFN-β), importantes para las respuestas inmunitarias innatas antivíricas.

Diferentes TLR utilizan diferentes combinaciones de adaptadores e intermediarios de la transmisión de señales, lo que constituye la base de los efectos anterógrados comunes y únicos del TLR. Por ejemplo, el TLR de la superficie celular que se conecta con el adaptador MyD88 lleva a la activación de NF-κB, y la señal producida por el TLR que usa el adaptador llamado TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR inductor de IFN-β) lleva a la activación de IRF3. Todos los TLR, excepto TLR3, envían las señales a través de MyD88 y son, por lo tanto, capaces de activar NF-κB y de inducir una respuesta inflamatoria. TLR3 transmite señales a través de TRIF y, por tanto, activa IRF3 e induce la expresión de interferones del tipo I. TLR4 transmite señales a través de MyD88 y TRIF, y es capaz de inducir los dos tipos de respuestas. Los TLR7 y 9 endosómicos, que se expresan mucho en las células dendríticas plasmocitoides, envían señales a través de una vía dependiente de MyD88 e independiente de TRIF que activa NF-κB e IRF4. Por tanto, TLR7 y TLR9, como TLR4, inducen respuestas inflamatorias y antivíricas. Los detalles de la activación de NF-κB se exponen en el capítulo 7.

Receptores citosólicos para PAMP y DAMP

Además de los TLR unidos a la membrana, que perciben microorganismos patógenos fuera de las células o en los endosomas, el sistema inmunitario innato ha evolucionado para equipar a las células con receptores para el reconocimiento del patrón que detectan la infección o el daño celular en el citoplasma (v. fig. 4-1 y tabla 4-3). Las dos principales clases de estos receptores citoplásmicos son los receptores del tipo NOD y los receptores del tipo RIG. Estos receptores citoplásmicos, como los TLR, están ligados a la transducción de señales por vías que promueven la inflamación o la producción de interferón del tipo I. La capacidad del sistema inmunitario innato de detectar la infección en el citoplasma es importante, porque parte de los ciclos vitales normales de algunos microbios, como la traducción de los genes víricos y el ensamblaje de partículas víricas, tiene lugar en el citoplasma. Algunas bacterias y parásitos tienen mecanismos para escaparse de las vesículas fagocíticas hacia el citoplasma. Los microbios pueden producir toxinas que crean poros en la membrana plasmática del anfitrión, incluidas las membranas endosómicas, a través de los cuales pueden entrar moléculas microbianas en el citoplasma. Estos poros pueden también dar lugar a cambios en la concentración de moléculas endógenas en el citoplasma, que son signos fiables de infección y daño, y que detectan los receptores citoplásmicos.

Receptores del tipo NOD

Los receptores del tipo NOD (NLR, del inglés NOD-like receptors) son una familia de más de 20 proteínas citosólicas diferentes, algunas de las cuales detectan la presencia en el citoplasma de PAMP y DAMP y reclutan otras proteínas para formar complejos transmisores de señales que promueven la inflamación. Esta familia de proteínas se llama así por NOD (proteína con el dominio de oligomerización que se une a nucleótidos, del inglés *nucleotide oligomerization domain-containing protein*). Las proteínas NLR típicas contienen al menos tres dominios diferentes con estructuras y funciones distintas. Entre ellos están un dominio rico en repeticiones de leucina que percibe la presencia del ligando, similar a las repeticiones ricas en leucina de los TLR; un dominio NACHT (proteína

inhibidora de la apoptosis neuronal [NAIP], CIITA, HET-E y TP1), que permite al NLR unirse a otro y formar oligómeros; y un dominio efector, que recluta otras proteínas para formar complejos transmisores de señales. Hay tres subfamilias de NLR, cuyos miembros usan diferentes dominios efectores para iniciar las señales, llamados dominios CARD, Pirina y BIR. Los NLR se encuentran en una amplia variedad de tipos celulares, aunque algunos NLR se distribuyen en tejidos concretos. Algunos de los NLR mejor estudiados se encuentran en las células inmunitarias e inflamatorias y en la barrera epitelial.

NOD1 y NOD2, miembros de la subfamilia NOD de NLR que contienen el dominio CARD, se expresan en el citoplasma de varios tipos celulares como las células epiteliales mucosas y los fagocitos, y responden a peptidoglucanos de la pared bacteriana. NOD2 se expresa en cantidades particularmente altas en las células de Paneth intestinales, donde estimula la expresión de sustancias antimicrobianas llamadas defensinas en respuesta a microorganismos patógenos. NOD1 reconoce sustancias derivadas, sobre todo, de bacterias gramnegativas, mientras que NOD2 reconoce una molécula diferente llamada dipéptido murámico procedente de microorganismos gramnegativos y grampositivos. Estos péptidos los liberan las bacterias intracelulares o extracelulares; en el último caso, su presencia en el citoplasma requiere mecanismos especializados de transporte de péptidos a las células del anfitrión. Estos mecanismos son sistemas de secreción de los tipos III y IV, que han evolucionado en las bacterias patógenas como un medio de llevar toxinas a las células del anfitrión. Cuando los oligómeros de NOD reconocen sus ligandos peptídicos, incluidas toxinas bacterianas, se produce un cambio estructural tridimensional que permite a los dominios CARD efectores de las proteínas NOD reclutar múltiples copias de la cinasa RIP2, lo que forma un complejo transmisor de señales que se ha denominado señalosoma de NOD. Las cinasas RIP2 en estos complejos activan NF-κB, que promueve la expresión de genes inflamatorios, como el TLR que transmite señales a través de MyD88, expuesto antes. NOD1 y NOD2 parecen importantes en las respuestas inmunitarias innatas a las bacterias patógenas del tubo digestivo, como *Helicobacter pylori* y *Listeria monocytogenes*. Hay un gran interés en una respuesta innata defectuosa a microorganismos comensales y patógenos en el intestino. Además, mutaciones de NOD2 que aumentan las señales producidas por NOD conducen a una enfermedad inflamatoria sistémica llamada síndrome de Blau.

La subfamilia NLRP de NLR responde a PAMP y DAMP citosólicos, formando complejos transmisores de señales llamados inflamomas, que generan formas activas de la citocina inflamatoria IL-1 (fig. 4-4). Hay 14 NLRP (familia NLR, proteínas que contienen el dominio pirina, del inglés *pyrin-domain-containing proteins*), la mayoría de las cuales comparten un dominio efector Pirina, llamado así por la raíz griega *pyro*, que significa calor, porque se identificó por primera vez en un gen mutado que se asocia a una enfermedad febril hereditaria. Se ha estudiado muy bien a los inflamomas que contienen solo tres de estos NLRP, sobre todo IPAF/NLRP4, NLRP3 y NLRP1. Cuando estos NLRP se activan por la presencia de productos microbianos o cambios en la cantidad de moléculas endógenas o iones en el citoplasma, se unen a otras proteínas a través de interacciones homotípicas entre dominios estructurales compartidos, lo que forma el complejo del inflamosoma. Por ejemplo, tras unirse a un ligando, múltiples proteínas NLRP3 idénticas interaccionan para formar

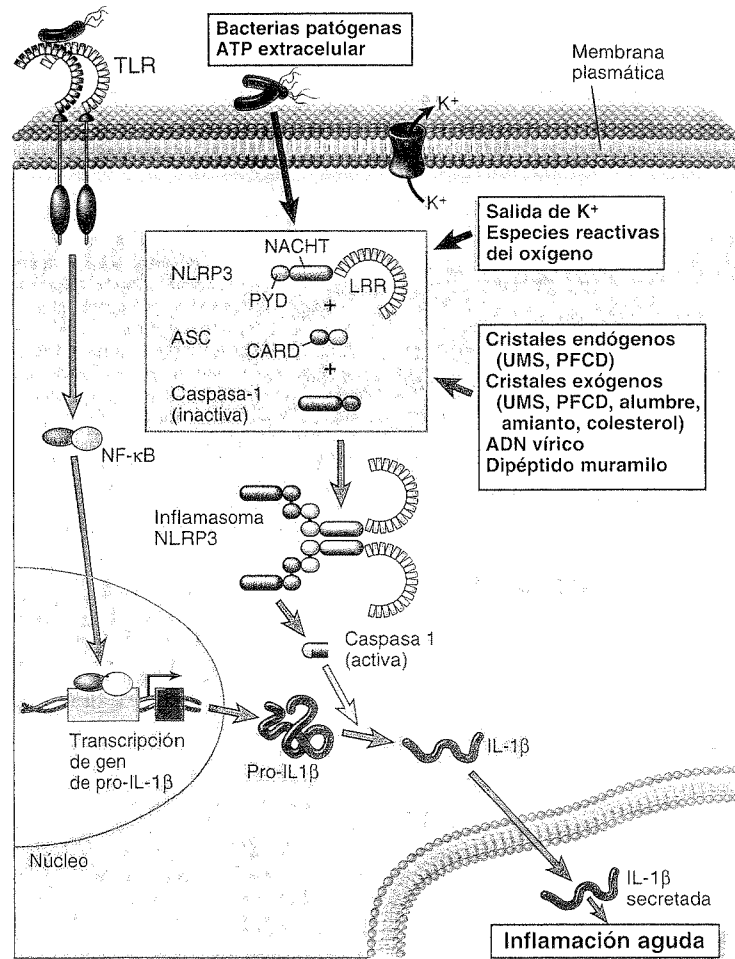


FIGURA 4-4 El inflamasoma. Se muestra la activación del inflamasoma NLRP3, que procesa la pro-IL-1β en IL-1 activa. Los inflamasomas con otras proteínas NLRP funcionan de una forma análoga. La expresión de pro-IL-1β la inducen varios PAMP o DAMP a través señales inducidas por el receptor para el reconocimiento del patrón, como un TLR, como se muestra. PFCd, pirofosfato de calcio dihidratado; UMS, urato monosódico.

un oligómero y proteínas NLRP3 individuales en el oligómero se unen cada una a una proteína adaptadora llamada ASC. Los adaptadores se unen entonces a un precursor inactivo de la enzima caspasa 1 a través de interacciones de dominios de reclutamiento de caspasa situados en ambas proteínas. Las caspasas son proteasas con cisteínas en su lugar activo que escinden proteínas sustrato en el aminoácido aspartato. La caspasa 1 se activa solo tras el reclutamiento del complejo inflamasoma. Aunque otras muchas caspasas participan en una forma de muerte celular llamada apoptosis (v. capítulo 14), la principal función de la caspasa 1 es escindir el precursor citoplásmico inactivo de dos citocinas homólogas llamadas IL-1β e IL-18. La escisión realizada por la caspasa 1 genera formas activas de estas citocinas, que después abandonan la célula y realizan varias funciones proinflamatorias. Describiremos con detalle la acción de estas citocinas y la respuesta inflamatoria más adelante en este capítulo. Es suficiente decir

aquí que la inflamación inducida por la IL-1 sirve de función protectora contra los microbios que incitan la formación del inflamasoma. Cuando la actividad del inflamasoma se estimula de manera anómala, la IL-1 abundante que se produce puede provocar una lesión tisular. Por ejemplo, algunas de las fiebres periódicas hereditarias (también llamadas síndromes autoinflamatorios), que son unas enfermedades raras caracterizadas por brotes repetidos de fiebre, inflamación y destrucción tisular, se deben a mutaciones con ganancia de función del gen de NLRP3, y los antagonistas de la IL-1 son muy eficaces en el tratamiento de estas enfermedades.

Las respuestas del NLRP-inflamasoma las induce una amplia variedad de estímulos citoplásmicos, como productos microbianos, cristales de origen ambiental o endógeno y la reducción de las concentraciones citoplásmicas del ion potasio (K^+), que se asocia a menudo a las infecciones y al estrés celular (v. fig. 4-4). Los productos microbianos que activan el NLRP-

inflamasoma son moléculas bacterianas como la flagelina, el dipéptido muramilo, el LPS y las toxinas formadoras de poros, así como los ARN bacteriano y vírico. Las sustancias cristalinas también son potentes activadores de los inflamasomas, y estos cristales pueden proceder del ambiente, como el amianto y el silicio, o pueden tener un origen endógeno en células muertas, como el urato monosódico y el pirofosfato de calcio deshidratado. Otro estímulo endógeno de la activación del inflamasoma es el ATP extracelular, quizás liberado por las células muertas y transportado al citoplasma de la célula respondedora. La diversidad estructural de elementos que activan el inflamasoma indica que estos no se unen directamente a las proteínas NLRP, sino que pueden actuar induciendo un grupo más pequeño de cambios en las condiciones citoplásmicas endógenas que activen los NLRP. La reducción de las concentraciones citoplásmicas del ion potasio puede ser un mecanismo frecuente, debido a que las reducciones del K^+ celular inducidas por algunas toxinas bacterianas formadoras de poros pueden activar los inflamasomas y a que muchos otros activadores conocidos del inflamasoma provocan una mayor salida de K^+ de las células. Otro mecanismo frecuente implicado en la activación del inflamasoma es la generación de especies reactivas del oxígeno, que son radicales libres tóxicos del oxígeno que se producen a menudo durante la lesión celular. Un tipo de inflamasoma que usa una proteína llamada AIM2 (ausente en el melanoma 2), en lugar de una proteína de la familia NLRP, reconoce el ADN bicatenario citosólico.

El descubrimiento de que algunas sustancias cristalinas son potentes activadores del inflamasoma ha cambiado nuestra idea de ciertas enfermedades inflamatorias. La gota es un trastorno inflamatorio doloroso de las articulaciones que se sabe desde hace tiempo que se debe al depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones. En función del conocimiento de que los cristales de urato activan el inflamasoma, hay interés en usar antagonistas de la IL-1 para tratar casos de gota grave que son resistentes a los fármacos antiinflamatorios tradicionales. De forma análoga, la pseudogota se debe al depósito cristales de calcio de pirofosfato y la activación del inflamasoma. La inhalación ocupacional de silicio y amianto puede causar una enfermedad inflamatoria y fibrótica crónica del pulmón, y también hay interés en el potencial del bloqueo del inflamasoma o de la IL-1 en el tratamiento de estas enfermedades.

Receptores del tipo RIG

Los receptores del tipo RIG (RLR) son detectores citosólicos del ARN vírico que responden a ácidos nucleicos víricos, induciendo la producción de interferones antivíricos del tipo I. Los RLR pueden reconocer ARN bicatenario y unicitenarío, lo que incluye los genomas de virus ARN y transcritos de virus ARN y ADN. Los dos RLR mejor caracterizados son RIG-I (gen inducible por ácido retinoico I) y MDA5 (gen asociado a la diferenciación del melanoma 5). Estas proteínas contienen dos dominios de reclutamiento de caspasa N terminales, que interactúan con otras proteínas transmisoras de señales, y un dominio ARN-helicasa de función desconocida. RIG-I y MDA5 muestran diferentes especificidades por el ARN vírico, en parte por la longitud del genoma del ARN bicatenario, lo que puede aumentar la sensibilidad en la detección de una amplia variedad de ARN bicatenarios con longitudes heterogéneas. Los RLR también pueden discriminar el ARN unicitenarío vírico de los transcritos de ARN unicitenaríos celulares normales. Por ejemplo, RIG-I solo reconocerá ARN con una estructura 5' trifosfato, que no está presente en el

ARN citoplásmico de la célula anfitriona del mamífero por la adición de un capuchón de 7-metilguanosa o la eliminación del 5' trifosfato. Los RLR se expresan en una amplia variedad de tipos celulares, incluidos los leucocitos derivados de la médula ósea y varias células tisulares. Por tanto, estos receptores capacitan a muchos tipos celulares proclives a la infección por virus ARN a participar en las respuestas inmunitarias innatas frente a estos virus.

Al unirse al ARN, el RLR inicia las señales que conducen a la activación de IRF3 e IRF7, y estos factores de transcripción inducen la producción de interferones del tipo I. Además, la señal producida por el RLR también puede activar a NF- κ B. Las señales producidas por RIG-I y MDA5 dependen de su unión a proteínas adaptadoras y la activación de cascadas de transmisión de señales que llevan a la activación de IRF3/7 o de NF- κ B.

Otros receptores celulares para el reconocimiento del patrón

Varios tipos de receptores de membrana plasmática y citoplásmicos diferentes a las clases descritas antes se expresan en las membranas plasmáticas de varios tipos celulares y reconocen moléculas microbianas (v. tabla 4-3). Algunos de estos receptores transmiten señales activadoras, como el TLR, que promueven respuestas inflamatorias y potencian la muerte de los microbios. Otros receptores participan, sobre todo, en la captación de microbios por los fagocitos.

Receptores para glúcidos

Los receptores que reconocen glúcidos en la superficie de los microbios facilitan la fagocitosis de los microbios y estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas consiguientes. Estos receptores pertenecen a la familia de la lectina del tipo C, llamada así porque se une a glúcidos (de ahí, *lectinas*) de una forma que depende del Ca^{++} (de ahí, *tipo C*). Algunos de ellos son proteínas solubles que se encuentran en la sangre y los líquidos extracelulares (que se exponen más adelante); otros son proteínas de membrana integrales que se encuentran en las superficies de los macrófagos, las células dendríticas y algunas células tisulares. Todas estas moléculas contienen un dominio glucídico conservado de reconocimiento. Hay varios tipos de lectinas del tipo C de membrana plasmática con especificidades hacia diferentes glúcidos, como la manosa, la glucosa, la N-acetilglucosamina y los β -glucanos. En general, estas lectinas de la superficie celular reconocen estructuras glucídicas que se encuentran en las paredes celulares de los microorganismos, pero no en las células de los mamíferos. Algunos de estos receptores de lectina del tipo C intervienen en la fagocitosis de microbios, y otros tienen funciones transmisoras de señales que inducen respuestas protectoras de las células del anfitrión frente a los microbios.

● **Receptor de manosa.** Una de las lectinas del tipo C de membrana más estudiadas es el **receptor de manosa** (CD206), que participa en la fagocitosis de los microbios. Este receptor reconoce ciertos azúcares terminales en los glúcidos de la superficie del microbio, como la D-manosa, la L-fucosa y la N-acetil-D-glucosamina. Estos azúcares terminales están presentes a menudo en la superficie de los microorganismos, mientras que los glúcidos de las células eucariotas suelen terminar con galactosa y ácido siálico. De este modo, los azúcares terminales situados en los microbios pueden considerarse PAMP. Los receptores para la manosa no tienen ninguna función intrínseca de transmisión de señales,

y se cree que se unen a los microbios como un primer paso para su posterior ingestión por los macrófagos y las células dendríticas. Sin embargo, se desconoce la importancia global de la eliminación fagocítica de microbios mediada por el receptor para la manosa.

- **Dectinas.** La dectina 1 (lectina del tipo C asociada a la célula dendrítica 1) y la dectina 2 son receptores de la célula dendrítica que sirven de receptores para el reconocimiento del patrón durante dos ciclos vitales de los organismos micóticos. La dectina 1 se une a β -glucano, que es el principal componente de la forma de levadura de *Candida albicans*, un hongo ubicuo, pero potencialmente patógeno. La dectina 2 reconoce oligosacáridos ricos en manosa en la forma de hifa de *Candida*. En respuesta a la unión de sus ligandos en las paredes celulares de los hongos, ambas dectinas inducen señales en las células dendríticas que estimulan la producción de citocinas y otras proteínas que promueven la inflamación y potencian las respuestas inmunitarias adaptativas. La estimulación de la dectina en las células dendríticas induce la producción de algunas citocinas que promueven la diferenciación de los linfocitos T vírgenes CD4⁺ en un tipo de linfocito T efector llamado T_H17, que es particularmente eficaz en la defensa contra las infecciones micóticas. Otros receptores para glúcidos de la célula dendrítica son la langerina (CD207), que expresan sobre todo las células de Langerhans epidérmicas, y DC-SIGN, que expresan la mayoría de las células dendríticas. DC-SIGN podría tener un papel patogénico, al facilitar la infección de los linfocitos T por el VIH-1. La glucoproteína de la cubierta gp120 del VIH-1 se une a DC-SIGN en las células dendríticas de los tejidos mucosos, las células dendríticas llevan el virus a través de los linfáticos hasta los ganglios linfáticos de drenaje y el virus se transfiere entonces a los linfocitos T CD4⁺ y los infecta.

Receptores basurero

Los receptores basurero forman un grupo diverso estructural y funcional de proteínas de superficie celular que se agruparon originalmente en función de la característica común de mediar la captación de lipoproteínas oxidadas por las células. Algunos de estos receptores basurero, como SR-A y CD36, se expresan en los macrófagos y median la fagocitosis de los microorganismos. Además, CD36 funciona como un coreceptor en el reconocimiento de TLR2/6 y en la respuesta al ácido lipoteicoico y los lipopéptidos diacilados de origen bacteriano. Hay una amplia variedad de estructuras moleculares que se unen a cada receptor basurero, como el LPS, el ácido lipoteicoico, los ácidos nucleicos, el β -glucano y proteínas. La relevancia de los receptores basurero en la inmunidad innata la subrayan la mayor propensión a la infección de los ratones con genes inactivados que carecen de estos receptores y las observaciones de que varios microorganismos patógenos expresan factores de virulencia que bloquean el reconocimiento y la fagocitosis mediados por el receptor basurero.

Receptores para N-formil met-leu-fe

Los receptores para N-formil met-leu-fe, incluidos FPR y FPRL1 expresados por los neutrófilos y los macrófagos, respectivamente, reconocen péptidos bacterianos que contienen N-formilmilmetionil y estimulan el movimiento directo de las células. Debido a que todas las proteínas bacterianas y pocas proteínas de mamíferos (solo aquellas sintetizadas dentro de la mitocondria) comienzan con N-formilmilmetionina, FPR y FPRL1 permiten a los fagocitos detectar y responder preferentemente a las proteínas bacterianas. Los ligandos de péptidos

bacterianos que se unen a estos receptores son algunos de los primeros identificados, y la mayoría potentes sustancias quimiotácticas para los leucocitos. Entre las sustancias quimiotácticas están varios tipos de moléculas difusibles, producidas a menudo en lugares de infección, que se unen a receptores específicos situados en las células y dirigen su movimiento hacia la fuente de la sustancia quimiotáctica. Otras sustancias quimiotácticas, como las quimiocinas expuestas en el capítulo 3, las producen las células del anfitrión. FPR y FPRL1, junto con todos los receptores de sustancias quimiotácticas, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína (G) ligadora de trifosfato de guanosina (GTP) de siete dominios transmembranarios (GPCR). Estos receptores inician las respuestas intracelulares a través de proteínas G triméricas asociadas (v. capítulo 7). Las proteínas G estimulan muchos tipos de respuestas celulares, incluidos cambios citoesqueléticos, lo que aumenta la motilidad celular.

COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Las células del sistema inmunitario innato realizan varias funciones que son esenciales para la defensa contra los microorganismos. Algunas células forman barreras físicas que impiden las infecciones. Varios tipos celulares expresan los diversos receptores para el reconocimiento del patrón que acabamos de exponer y, después de reconocer los PAMP y los DAMP, responden produciendo citocinas inflamatorias y proteínas antivíricas y matando los microbios o las células infectadas. Además, algunas de las células de la inmunidad innata son fundamentales para estimular posteriores respuestas inmunitarias adaptativas. Expondremos ahora los tipos celulares que realizan estas funciones.

Barreras epiteliales

Las superficies epiteliales intactas forman barreras físicas entre los microbios en el ambiente externo y el tejido del anfitrión, y las células epiteliales producen sustancias químicas antimicrobianas que dificultan aún más la entrada de microbios (fig. 4-5). Las principales intercaras entre el ambiente y el anfitrión mamífero son la piel y las superficies mucosas de las vías digestiva, respiratoria y genitourinaria. Estas interfaces están recubiertas de capas continuas de células epiteliales especializadas que sirven a muchas funciones fisiológicas, incluidas la prevención de la entrada de los microbios. La pérdida de la integridad de estas capas epiteliales por traumatismo u otras razones predispone al sujeto a las infecciones. La barrera protectora es en gran parte física. Las células epiteliales forman uniones herméticas entre sí, con lo que bloquean el paso de microbios entre las células. La capa externa de queratina, que se acumula a medida que mueren los queratinocitos de la superficie cutánea, sirve para bloquear la penetración de los microbios en las capas profundas de la epidermis. El moco, una secreción viscosa que contiene glucoproteínas llamadas mucinas, lo producen las células epiteliales respiratorias, digestivas y urogenitales. El moco dificulta físicamente la invasión microbiana y facilita la eliminación de los microbios mediante la acción ciliar en el árbol bronquial y el peristaltismo en el intestino. Aunque estas propiedades físicas de barrera son por sí solas muy importantes en la defensa del anfitrión, han evolucionado otros mecanismos de defensa epiteliales que complementan la barrera física.

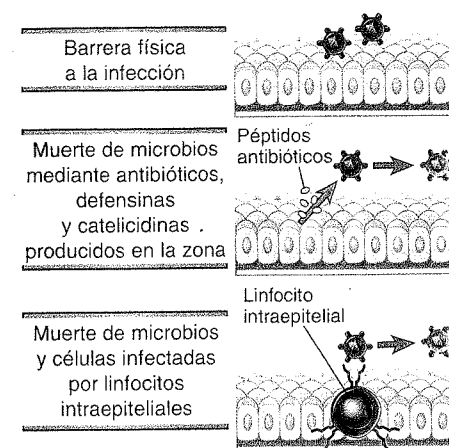


FIGURA 4-5 Barreras epiteliales. El epitelio en los portales de entrada de los microbios proporciona barreras físicas, produce sustancias antimicrobianas y alberga linfocitos intraepiteliales que se cree que matan microbios y células infectadas.

Las células epiteliales, así como algunos leucocitos, producen péptidos que tienen propiedades antimicrobianas. Dos familias con estructuras diferentes de péptidos antimicrobianos son las defensinas y las catelicidinas.

- Las defensinas son pequeños péptidos catiónicos, de 29 a 34 aminoácidos de longitud, que contienen tres enlaces disulfuro intracatenarios. Se distinguen dos familias de defensinas humanas, llamadas α y β , por la localización de estos enlaces. Las defensinas α producen las células epiteliales de las superficies mucosas y leucocitos que contienen gránulos, como los neutrófilos, los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T citotóxicos. El grupo de moléculas de defensinas producidas difiere entre diferentes tipos celulares. Las células de Paneth del interior de las criptas del intestino delgado son un productor importante de defensinas α . Las defensinas de las células de Paneth se llaman a veces criptidinas; su función es limitar la cantidad de microbios en la luz. Las defensinas también se producen en otros lugares del intestino, en las células mucosas respiratorias y en la piel. Algunas defensinas se producen de forma constitutiva en algunos tipos celulares, pero su secreción puede aumentarse con citocinas o productos microbianos. En otras células, las defensinas se producen solo en respuesta a citocinas y productos microbianos. Las acciones protectoras de las defensinas son la toxicidad directa sobre los microbios, incluidos bacterias y hongos, y la activación de células implicadas en la respuesta inflamatoria frente a los microbios. No se conocen bien los mecanismos de los efectos microbicidas directos.

- Las catelicidinas las producen los neutrófilos y varias barreras epiteliales, incluida la piel, el tubo digestivo y el aparato respiratorio. La catelicidina se sintetiza en forma de una proteína precursora de 18 kD con dos dominios que una enzima escinde en dos péptidos, los dos con funciones protectoras. Tanto la síntesis del precursor como la escisión proteolítica pueden estimularse con citocinas inflamatorias y productos microbianos. Las catelicidinas activas protegen

contra las infecciones por múltiples mecanismos, como la toxicidad directa sobre una amplia variedad de microorganismos y la activación de varias respuestas en los leucocitos y otros tipos celulares que promueven la erradicación de los microbios. El fragmento C terminal, llamado LL-37, puede unirse también al LPS, un componente tóxico de la pared externa de las bacterias gramnegativas que se ha mencionado antes, y neutralizarlo.

El epitelio de barrera contiene ciertos tipos de linfocitos, como los linfocitos T intraepiteliales, que reconocen y responden a microbios frecuentes. Los linfocitos T intraepiteliales están en la epidermis de la piel y en el epitelio mucoso. Hay varios subgrupos de linfocitos intraepiteliales presentes en diferentes proporciones, dependiendo de las especies y de la localización tisular. Estos subgrupos se distinguen, sobre todo, por el tipo de receptores del linfocito T para el antígeno (TCR, del inglés *T cell antigen receptor*) que expresen. Algunos linfocitos T intraepiteliales expresan la forma $\alpha\beta$ tradicional de TCR, que está presente en la mayoría de los linfocitos T en los tejidos linfáticos. Otros linfocitos T del epitelio expresan una forma de receptor para el antígeno llamada receptor $\gamma\delta$, que puede reconocer antígenos péptidicos y no péptidicos. Una característica común de estos linfocitos T es la diversidad limitada de sus receptores para el antígeno comparada con la mayoría de los linfocitos T del sistema inmunitario adaptativo. Se cree que los linfocitos T intraepiteliales reconocen un número limitado de estructuras microbianas frecuentes (p. ej., PAMP). Los linfocitos intraepiteliales pueden funcionar en defensa del anfitrión, secretando citocinas, activando fagocitos y matando células infectadas.

Fagocitos

Las células que se han especializado en funciones fagocíticas, sobre todo macrófagos y neutrófilos, son la primera línea de defensa contra los microbios que rompen las barreras epiteliales. Hemos introducido estos tipos celulares en el capítulo 2 y expondremos muchos otros detalles de sus funciones más adelante en este capítulo y en otros capítulos. Por ahora, es importante saber que estas células fagocíticas realizan dos tipos generales de funciones en la defensa contra los microbios. Primera, son capaces de interiorizar y matar microbios. Los neutrófilos y los macrófagos realizan particularmente bien esta función. Segundo, los fagocitos responden a los microbios produciendo varias citocinas que promueven la inflamación y también potencian la función antimicrobiana de las células del anfitrión en la zona de infección. Entre los «fagocitos profesionales», los macrófagos realizan particularmente bien esta segunda función. Los macrófagos también intervienen en la reparación de los tejidos dañados, que es otra función importante en la defensa del anfitrión. El papel esencial que desempeñan los fagocitos en la defensa inmunitaria innata contra los microbios se demuestra por la frecuencia elevada de infecciones bacterianas y micóticas mortales en los pacientes con recuentos bajos de neutrófilos sanguíneos causados por cánceres de la médula ósea o el tratamiento del cáncer y en pacientes con deficiencias heredadas de las funciones de los fagocitos.

Células dendríticas

Las células dendríticas realizan funciones de reconocimiento y efectoras esenciales en la inmunidad innata. Introdujimos las células dendríticas en el capítulo 2 y su papel en la

presentación del antígeno a los linfocitos T se expondrá en el capítulo 6. Recuerde que esta familia heterogénea de células derivadas de la médula ósea con procesos citoplásmicos largos parecidos a dendritas está presente de forma constitutiva en el epitelio y en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Dada su ubicación y morfología, estas células pueden detectar microbios invasores. Además, las células dendríticas expresan más tipos diferentes de TLR y receptores citoplásmicos de reconocimiento del patrón que cualquier otro tipo de célula, lo que las convierte en los detectores más versátiles de PAMP y DAMP entre todos los tipos celulares. Un subgrupo particular de células dendríticas, llamadas **células dendríticas plasmocitoides** debido a su forma similar a la de las células plasmáticas productoras de anticuerpos, es la principal fuente de citocinas antivirales, los interferones del tipo I, producidas en respuesta a infecciones víricas. Esta característica de las células dendríticas plasmocitoides se debe, en parte, al hecho de que estas células, más que los otros tipos celulares, expresan de forma abundante el TLR endosómico (TLR 3, 7, 8, 9), que reconoce ácidos nucleicos de virus interiorizados en la célula. Expondremos con más detalle las acciones antivirales de los interferones del tipo I más adelante en el capítulo.

Las células dendríticas son capaces de desencadenar y dirigir, de un modo excepcional, las respuestas inmunitarias adaptativas mediadas por los linfocitos T, y esto depende de sus respuestas inmunitarias innatas a los microbios. Esto refleja la capacidad de las células dendríticas de captar antígenos proteínicos microbianos, transportarlos a los ganglios linfáticos donde se alojan los linfocitos T vírgenes, y alterar y mostrar los antígenos proteínicos de una forma que los linfocitos T puedan reconocer. Estas funciones se expondrán con gran detalle en el capítulo 6. La respuesta innata de las células dendríticas a los PAMP es esencial para estas funciones, que potencian las señales enviadas por el TLR, lo que es importante. Además, las señales del TLR inducen en la célula dendrítica la expresión de moléculas, como moléculas coestimuladoras y citocinas, necesarias, además del antígeno, para la activación de los linfocitos T vírgenes y su diferenciación en linfocitos T efectores. Dependiendo de la naturaleza del microbio que induce la respuesta innata, una célula dendrítica dirigirá la diferenciación del linfocito T virgen a distintos tipos de células efectoras, como linfocitos T_H1 productores de IFN- γ o linfocitos T_H17 productores de IL-17. La influencia de las células dendríticas sobre la activación y diferenciación del linfocito T se expondrá más en el capítulo 9.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés *natural killer*) son linfocitos distintos de los linfocitos T y B que desempeñan funciones importantes en las respuestas inmunitarias innatas, sobre todo contra virus y bacterias intracelulares. El término *citolítico natural* deriva del hecho de que estas células son capaces de realizar su función citolítica sin necesidad de diferenciación y expansión clonal, lo que es necesario en las respuestas efectoras de las otras células citolíticas del sistema inmunitario, los linfocitos T citotóxicos (CTL). Los linfocitos NK constituyen del 5 al 15% de las células mononucleares de la sangre y el bazo. Son raros en otros órganos linfáticos, pero se concentran en ciertos órganos como el hígado y el útero grávido. Los linfocitos NK surgen de precursores de la médula ósea y aparecen como linfocitos grandes con numerosos gránulos citoplásmicos. Los linfocitos NK no expresan los receptores para el antígeno diversos y distribuidos de forma clonal típicos de los linfocitos B y T. En cambio, usan

receptores codificados por ADN en línea germinal, que se exponen más adelante, para distinguir las células infectadas por microorganismos patógenos de las células sanas. Pueden identificarse en la sangre por la expresión de CD56 y la falta de CD3, dos proteínas de membrana que, a menudo, se encuentran juntas en el CTL activado.

Reconocimiento de células infectadas y estresadas por los linfocitos NK

Los linfocitos NK distinguen las células infectadas y estresadas de las sanas, y la activación del linfocito NK está regulada por un equilibrio entre señales generadas por receptores activadores y receptores inhibidores. Hay varias familias de estos receptores (fig. 4-6), algunos miembros de las cuales los exponemos después. Estos receptores reconocen moléculas en la superficie de otras células y generan señales activadoras o inhibitoras que promueven o inhiben las respuestas NK. En general, los receptores activadores reconocen ligandos situados en células infectadas y dañadas, y los receptores inhibidores reconocen células sanas normales. Cuando un linfocito NK interactúa con otra célula, el resultado viene determinado por la integración de las señales generadas por la serie de receptores inhibidores y activadores que expresa el linfocito NK y que interactúan con los ligandos de otra célula. Debido a la naturaleza estocástica de su expresión, hay una diversidad significativa en los receptores activadores e inhibidores que diferentes linfocitos NK expresan en cualquier sujeto. El resultado de esto es que los linfocitos NK de un sujeto responderán a diferentes tipos de microbios o células infectadas. Además, los genes que codifican muchos de estos receptores son polimórficos, lo que significa que hay diversas variantes de los genes en la población, de manera que una persona expresará una forma ligeramente diferente de receptores que otra.

La mayoría de los linfocitos NK expresan receptores inhibidores que reconocen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase I, que son proteínas de la superficie celular expresadas normalmente por casi todas las células sanas del cuerpo (fig. 4-7). Una función importante de las moléculas de la clase I del MHC, diferente de su papel en la regulación de la activación del linfocito NK, es mostrar péptidos derivados de proteínas citoplásmicas, incluidas proteínas microbianas, en la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺. Describiremos la estructura y función de las moléculas del MHC en relación con el reconocimiento del antígeno por el linfocito T CD8⁺ en el capítulo 6. Por ahora, es importante entender que los linfocitos NK usan, sobre todo, diferentes tipos de receptores que los linfocitos T para reconocer moléculas de la clase I del MHC. Al contrario que los linfocitos T, muchos de los receptores NK para la clase I del MHC responden inhibiendo la activación NK. Esto es útil, porque las células normales expresan moléculas de la clase I del MHC, y muchos virus y otras causas de estrés celular llevan a una pérdida de la expresión en la superficie celular de la clase I del MHC. De este modo, los linfocitos NK interpretan la presencia de moléculas de la clase I del MHC como marcadores de lo propio normal y sano, y su falta como una indicación de infección o daño. Por el contrario, los linfocitos NK no recibirán señales inhibitoras de las células infectadas o estresadas. Al mismo tiempo, los linfocitos NK reciben probablemente señales activadoras de las mismas células infectadas a través de receptores activadores. El resultado neto será la activación del linfocito NK para que secrete citocinas y mate a la célula infectada o estresada. Esta capacidad de los linfocitos NK de activarse por células del anfitrión que carecen del

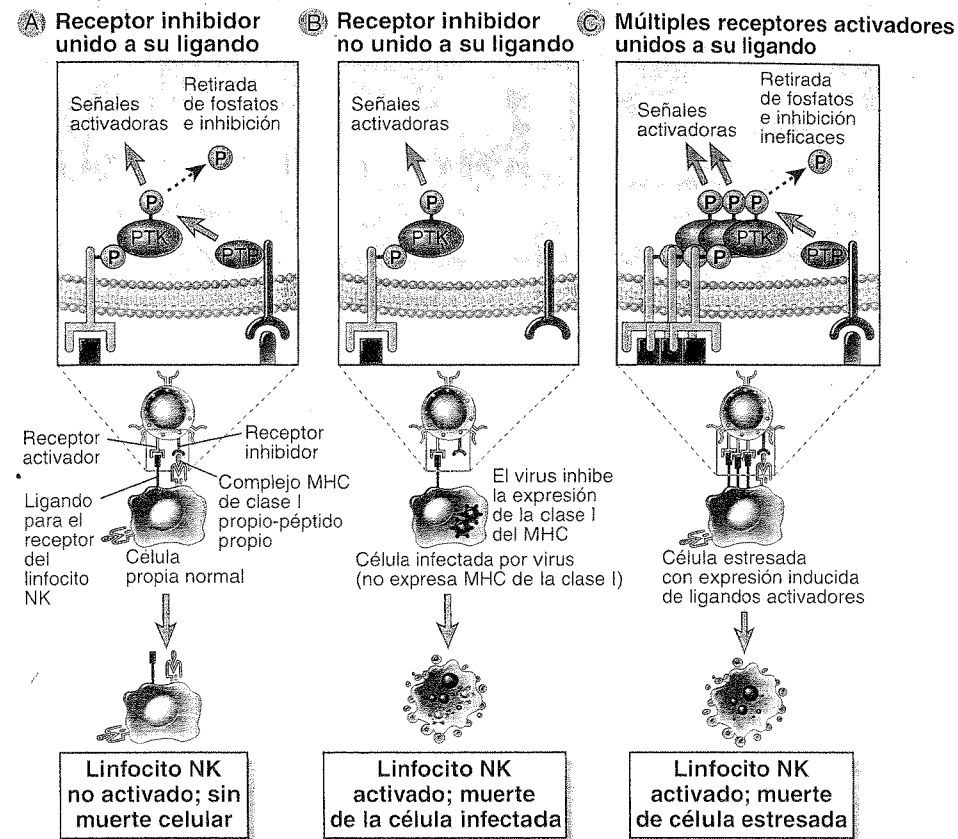


FIGURA 4-6 Funciones de receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK. A. Los receptores activadores de los linfocitos NK reconocen ligandos en las células diana y activan la proteína tirosina quinasa (PTK), cuya actividad es inhibida por los receptores inhibidores que reconocen moléculas de la clase I del MHC y activan las proteínas tirosina fosfatasa (PTP). Los linfocitos NK no matan de modo eficiente células sanas que expresen la clase I del MHC. B. Si una infección vírica u otro tipo de estrés inhibe la expresión de la clase I del MHC en las células infectadas e induce la expresión de ligandos activadores adicionales, el receptor inhibidor del linfocito NK no se une a su ligando y las funciones del receptor activador sin ninguna oposición desencadenan respuestas de linfocitos NK, como la muerte de células diana y la secreción de citocinas. C. Las células estresadas por la infección o la transformación neoplásica pueden expresar mayores cantidades de ligandos activadores, que se unen a los receptores activadores del linfocito NK e inducen una mayor fosforilación de tirosinas de las que pueden compensar las fosfatasa asociadas al receptor inhibidor, lo que provoca la muerte de las células estresadas. Los detalles estructurales y los ligandos de los receptores inhibidores y activadores de los linfocitos NK se muestran en la figura 4-7.

MHC de la clase I se ha llamado reconocimiento de lo propio ausente.

Los receptores inhibidores de los linfocitos NK comparten la característica común de una estructura en sus colas citoplásmicas, llamada estructura tirosínica de inhibición del receptor inmunitario (ITIM, del inglés *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*), que se une a moléculas que bloquean las vías de transmisión de señales de los receptores activadores (v. figs. 4-6 y 4-7). Las ITIM contienen tirosinas que se fosforilan al unirse el ligando al receptor inhibidor. Esto conduce al reclutamiento y activación de fosfatasa, que eliminan fosfatos de varias proteínas o lípidos productores de señales generados por las vías de transmisión de señales situados en sentido 3' de los receptores activadores NK. El resultado final es el bloqueo de las funciones transmisoras de señales de los receptores activadores. Las ITIM se encuentran en las colas

citoplásmicas de otros receptores además de los receptores inhibidores NK, y su estructura y sus funciones transmisoras de señales se expondrán con más detalle en el capítulo 7.

El mayor grupo de receptores inhibidores NK son los receptores del tipo inmunoglobulina del linfocito citolítico (KIR, del inglés *killer cell immunoglobulin-like receptor*), que son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (Ig). Los miembros de esta familia contienen un dominio estructural llamado pliegue de Ig, identificado por primera vez en las moléculas de anticuerpo (también conocidas como Ig), que se exponen en el capítulo 5. Los KIR se unen a diversas moléculas de la clase I del MHC. Un segundo grupo importante de receptores inhibidores NK pertenece a la familia de la lectina del tipo C, que abarca proteínas ligadoras de glúcidos, como se expuso antes. Uno de estos receptores es un heterodímero llamado CD94/NKG2A, que reconoce una molécula de la clase I del MHC llamada HLA-E.

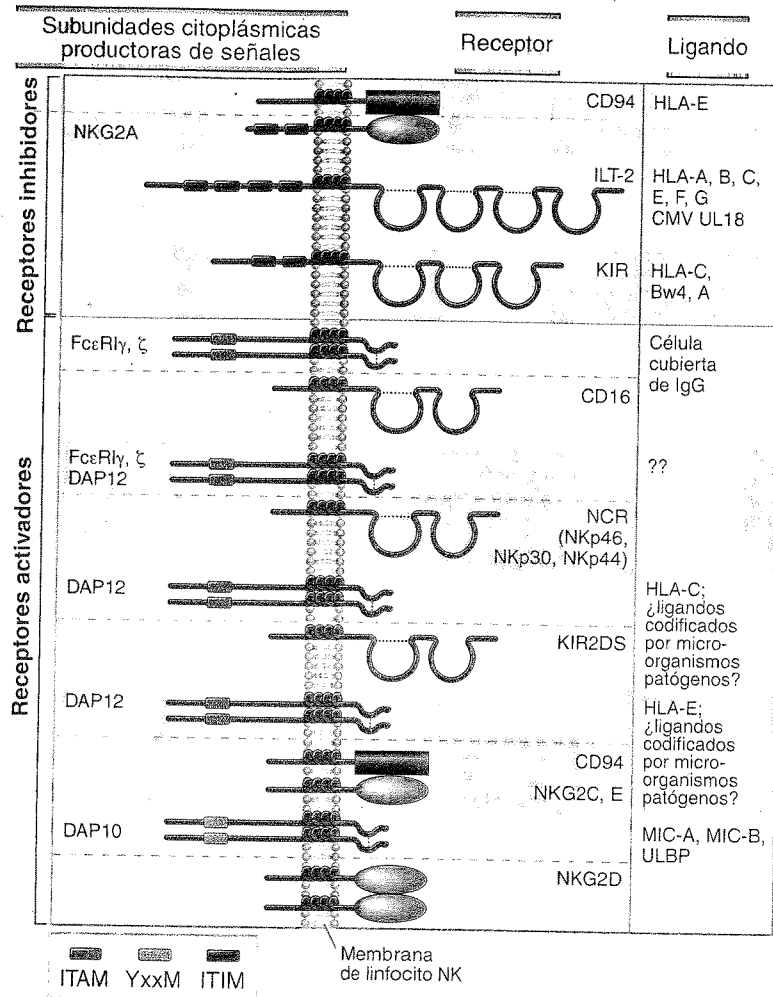


FIGURA 4-7 Estructura y ligandos de receptores activadores e inhibidores de los linfocitos NK. Ejemplos de receptores inhibidores y activadores del linfocito NK y sus ligandos. El CD16 y los receptores citotóxicos naturales (NCR) se asocian a homodímeros de cadenas ζ, homodímeros de FcεR1γ o heterodímeros de ζ-FcεR1γ. Hay múltiples KIR diferentes, con especificidades variables por el ligando.

HLA-E muestra péptidos derivados de otras moléculas de la clase I del MHC, de manera que, en esencia, CD94/NKG2A es un receptor de vigilancia de diferentes moléculas de la clase I del MHC. Una tercera familia de receptores inhibidores NK, llamada receptores del leucocito del tipo Ig (LIR), son también miembros de la superfamilia de Ig que se unen a moléculas de la clase I del MHC, aunque con menor afinidad que los KIR, y se expresan en mayor cantidad en los linfocitos B que en los linfocitos NK.

Los receptores activadores de los linfocitos NK reconocen un grupo heterogéneo de ligandos, algunos de los cuales pueden expresarse en células normales y otros, sobre todo, en células que hayan sufrido estrés, estén infectadas por microbios o se hayan transformado. Las características moleculares de los ligandos para muchos de estos receptores no están bien

caracterizadas. La expresión inducida de ligandos en las células enfermas que se unen a receptores activadores en los linfocitos NK pueden dar lugar a señales que superen las señales procedentes de los receptores inhibidores, especialmente si la clase I del MHC también está reducida o se pierde en la célula enferma (v. fig. 4-6).

La mayoría de los receptores activadores NK comparten la característica común de una estructura en sus colas citoplásmicas, llamada estructura tirosínica de activación del receptor inmunitario (ITAM, del inglés immunoreceptor tyrosine-based activation motif), que participa en la transmisión de señales que promueven la muerte de la célula diana y la secreción de citocinas (v. fig. 4-7). En algunos de estos receptores, una sola cadena polipeptídica contiene la ITAM, así como la porción que se une al ligando extracelular.

En otros receptores, las ITAM están en cadenas polipeptídicas separadas, como FcεR1γ, ζ y DAP12, que no se unen al ligando, pero se asocian de forma no covalente a la cadena que se une al ligando. Las ITAM también se encuentran en las colas citoplásmicas de otros receptores multicatenarios transmisores de señales del sistema inmunitario, como los receptores para el antígeno de los linfocitos T y B. Tras la unión del ligando a los receptores activadores del linfocito NK, las tirosinas que hay dentro de las ITAM se fosforilan por la acción de cinasas citoplásmicas, se reclutan otras proteínas cinasas en la ITAM modificada y se activan, y estas cinasas contribuyen al envío de más señales mediante la fosforilación de otras proteínas. La estructura y funciones transmisoras de señales de las ITAM se exponen con más detalle en el capítulo 7.

Muchos de los receptores activadores de los linfocitos NK son miembros de las familias de la lectina del tipo C o KIR, que también comprenden receptores inhibidores, como se expuso antes. Algunos de los receptores activadores parecen unirse a moléculas de la clase I del MHC, como los receptores inhibidores, pero se desconoce cómo las células infectadas o dañadas activan preferentemente estos receptores. También está claro que los receptores activadores reconocen ligandos diferentes a las moléculas clásicas del MHC. Un receptor activador del linfocito NK bien estudiado de la familia de la lectina del tipo C es NKG2D, que se une a proteínas similares a la clase I del MHC, como MIC-A y MIC-B, que se encuentran en células infectadas por virus y en células tumorales, pero no en células normales. El receptor NKG2D se asocia a una subunidad transmisoras de señales llama DAP10, que tiene una estructura transmisoras de señales diferente a la de la ITAM en otros receptores activadores, pero que también aumenta la citotoxicidad del linfocito NK contra células diana.

Otro importante receptor activador de los linfocitos NK es CD16 (FcγRIIIa), que es un receptor de afinidad baja para los anticuerpos IgG. Las moléculas de anticuerpo tienen un extremo que se une al antígeno, que es muy variable, y en el extremo opuesto tienen una estructura constante, llamada región Fc, que interactúa con otras moléculas del sistema inmunitario. Describiremos la estructura de los anticuerpos con detalle en el capítulo 5, pero, por ahora, es suficiente saber que CD16 se une a las regiones Fc de ciertos tipos de anticuerpos llamados IgG1 o IgG3. CD16 se asocia a una de tres proteínas transmisoras de señales que contienen ITAM (p. ej., proteínas FcεR1γ, ζ y DAP12). Durante una infección, el sistema inmunitario adaptativo produce anticuerpos IgG1 e IgG3 que se unen específicamente a microbios infecciosos y a sus antígenos en las células infectadas, y el CD16 de los linfocitos NK puede unirse a las partes Fc de estos anticuerpos. Como resultado de ello, CD16 genera señales activadoras, a través de parejas transmisoras de señales asociadas, y los linfocitos NK pueden matar a las células infectadas que están cubiertas de moléculas de anticuerpo. Este proceso se llama **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos**; es una función efectora de la inmunidad adaptativa y se expondrá en el capítulo 12, cuando consideremos la inmunidad humoral.

La capacidad de los receptores activadores de inducir respuestas funcionales en los linfocitos NK aumenta con las citocinas. Las principales citocinas del sistema inmunitario innato que estimulan la función de los NK son la IL-12, la IL-15, la IL-18 y los interferones del tipo I (que se exponen más adelante). Cada una de estas citocinas realiza la actividad citotóxica de los linfocitos NK y la cantidad de la citocina IFN-γ que los linfocitos NK secretan. El IFN-γ tiene varios efectos antimicrobianos, que se expondrán con detalle en el capítulo 10. Además, la IL-12 y la IL-15 son factores de crecimiento importantes para los linfocitos NK.

Los genes de KIR son polimórficos, lo que significa que hay diversas variantes alélicas en la población humana, y grupos de alelos de KIR se heredan a menudo juntos de un solo progenitor. Estos grupos de genes ligados se llaman haplotipos de KIR. Hay dos principales haplotipos de KIR y algunos más raros. Los haplotipos difieren en el número de receptores codificados y algunos tienen más o menos receptores activadores que otros. Algunos haplotipos se asocian a una mayor proclividad a algunas enfermedades, incluidos el aborto espontáneo y la uveítis.

Funciones efectoras de linfocitos NK

Las funciones efectoras de los linfocitos NK son matar a las células infectadas y activar a los macrófagos para que destruyan los microbios fagocitados (fig. 4-8). El mecanismo de la citotoxicidad mediada por linfocitos NK es prácticamente el mismo que el de los CTL CD8+, que describiremos con detalle en el capítulo 10. Los linfocitos NK, como los CTL, tienen gránulos que contienen proteínas medidoras de la muerte de las células diana. Cuando los linfocitos NK se activan, la exocitosis de los gránulos libera estas proteínas adyacentes a las células diana. Una proteína del gránulo del linfocito NK, llamada **perforina**, facilita la entrada de otras proteínas de los gránulos, llamadas **granzimas**, en el citoplasma de las células diana. Las granzimas son enzimas que inician una secuencia de acontecimientos transmisoras de señales que causan la muerte de las células diana por apoptosis. Las vías de transmisión de señales que causan la apoptosis se exponen en el capítulo 14. Al matar a las células infectadas por virus y

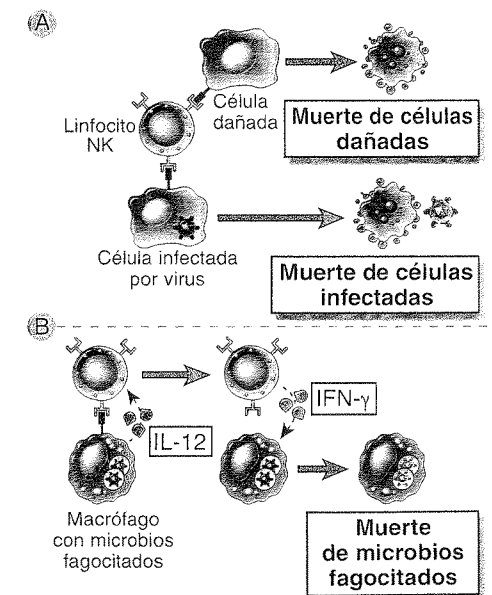


FIGURA 4-8 Funciones de los linfocitos NK. A. Los linfocitos NK reconocen ligandos en las células infectadas o en las células que sufren algún otro tipo de estrés y matan a las células del anfitrión. De esta forma, los linfocitos NK eliminan reservorios de infección, así como células disfuncionales. B. Los linfocitos NK responden a la IL-12 producida por los macrófagos y secretan IFN-γ, que activa los macrófagos para que maten microbios fagocitados.

bacterias intracelulares, los linfocitos NK eliminan reservorios de infección. Algunos tumores, especialmente los de origen hematopoyético, son dianas de los linfocitos NK, quizás porque las células tumorales no expresan cantidades o tipos normales de moléculas de la clase I del MHC.

El IFN- γ derivado del linfocito NK sirve para activar macrófagos, como el IFN- γ producido por los linfocitos T, y aumenta la capacidad de los macrófagos de matar bacterias fagocitadas (v. capítulo 10). El IFN- γ producido por los linfocitos NK en los ganglios linfáticos también puede dirigir la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos T_H1 (v. capítulo 9).

Los linfocitos NK desempeñan funciones importantes en la defensa contra los microbios intracelulares. Matan células infectadas por virus antes de que el CTL específico frente al antígeno se active completamente, es decir, durante los primeros días de la infección vírica. En las primeras fases de una infección vírica, los linfocitos NK se expanden y activan por la IL-12 y la IL-15, y matan a las células infectadas, especialmente a aquellas que muestran cantidades reducidas de moléculas de la clase I del MHC. Además, el IFN- γ secretado por los linfocitos NK activa a los macrófagos para que destruyan a los microbios fagocitados. Esta reacción del macrófago al linfocito NK dependiente del IFN- γ puede controlar una infección por bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes* durante varios días o semanas, y así dejar tiempo para que se desarrolle la inmunidad mediada por linfocitos T que erradique la infección. La eliminación de los linfocitos NK lleva a un aumento de la propensión a la infección por algunos virus y bacterias intracelulares. En los ratones que carecen de linfocitos T, la respuesta del linfocito NK puede ser adecuada para controlar la infección por tales microbios durante algún tiempo, pero los animales sucumbirán finalmente si falta la inmunidad mediada por los linfocitos T. Los linfocitos NK también pueden ser importantes más tarde en la respuesta frente a la infección, matando células infectadas que hayan escapado al ataque inmunitario de los CTL mediante una reducción de la expresión de moléculas de la clase I del MHC. Como los linfocitos NK pueden matar a ciertas células tumorales en el laboratorio, se ha propuesto que los linfocitos NK también sirven para matar a clones malignos in vivo.

Linfocitos T y B con especificidades limitadas del receptor para el antígeno

Como expondremos con mayor detalle en capítulos posteriores, la mayoría de los linfocitos T y B son componentes del sistema inmunitario adaptativo y se caracterizan por un repertorio muy diverso de especificidades frente a diferentes antígenos. La diversidad de receptores para el antígeno se genera por la recombinación somática aleatoria de un gran grupo de segmentos de ADN en línea germinal, así como por la modificación de secuencias de nucleótidos en las uniones entre los segmentos recombinados que dan lugar a un único gen del receptor para el antígeno en cada clon de linfocitos (v. capítulo 8). Sin embargo, ciertos subgrupos de linfocitos T y B tienen una diversidad muy escasa, porque se recombinan los mismos segmentos génicos de ADN del receptor para el antígeno en cada clon y hay poca o ninguna modificación en las secuencias de unión. Parece que estos subgrupos de linfocitos T y B reconocen estructuras expresadas por muchas especies microbianas diferentes o frecuentes; en otras palabras, reconocen los PAMP. Los subgrupos de linfocitos T con diversidad limitada del receptor para el antígeno son los linfocitos T citolíticos espontáneos invariantes (iNKT), los linfocitos T $\gamma\delta$ y

los linfocitos T intraepiteliales con TCR $\alpha\beta$ (mencionados antes). Los subgrupos de linfocitos B que producen anticuerpos con un grupo limitado de especificidades son los linfocitos B B-1 y los linfocitos B de la zona marginal. Aunque estos linfocitos T y B realizan funciones efectoras similares a las de sus correlatos con diversidad clonal, la naturaleza de sus especificidades los sitúa en una categoría especial de linfocitos, que es más semejante a la de las células efectoras de la inmunidad innata que a la de las células de la inmunidad adaptativa. Estos subgrupos especiales de linfocitos T y B se describen en los capítulos 10 y 11, respectivamente.

Mastocitos

Los mastocitos están presentes en la piel y el epitelio mucoso y secretan rápidamente citocinas proinflamatorias y mediadores lipídicos en respuesta a infecciones y otros estímulos. Introdujimos los mastocitos en el capítulo 2. Recuerde que estas células contienen abundantes gránulos citoplásmicos llenos de varios mediadores inflamatorios que se liberan cuando las células se activan, bien por productos microbianos o por un mecanismo especial dependiente de anticuerpos. El gránulo contiene aminas vasoactivas (como la histamina), que causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, y enzimas proteolíticas, que pueden matar bacterias o inactivar toxinas microbianas. Los mastocitos también sintetizan y secretan mediadores lipídicos (como las prostaglandinas) y citocinas (como el TNF). Como los mastocitos suelen localizarse junto a los vasos sanguíneos (v. fig. 2-1), el contenido liberado de sus gránulos induce rápidamente cambios en los vasos sanguíneos que promueven la inflamación aguda. Los mastocitos expresan TLR y los ligandos para TLR pueden inducir la desgranulación del mastocito. Los ratones con deficiencias de mastocitos controlan peor las infecciones bacterianas, probablemente por una alteración de las respuestas inmunitarias innatas. Los productos del mastocito también proporcionan una defensa contra los helmintos y son responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas. Volveremos a una exposición detallada de los mastocitos en relación con las enfermedades alérgicas en el capítulo 19.

RECONOCIMIENTO Y MOLÉCULAS EFECTORAS SOLUBLES DE LA INMUNIDAD INNATA

Existen varios tipos diferentes de moléculas en una forma soluble en la sangre y los líquidos extracelulares que reconocen microbios y promueven las respuestas innatas. Estas moléculas proporcionan una defensa temprana contra microorganismos patógenos presentes fuera de las células del anfitrión en alguna parte de sus ciclos vitales. Las moléculas efectoras solubles actúan de dos formas importantes.

- Al unirse a microbios, actúan como **opsoninas** y potencian la capacidad de los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas de fagocitar los microbios. Este es el motivo por el que las células fagocíticas expresan receptores de membrana específicos frente a las opsoninas, y estos receptores pueden mediar eficazmente la interiorización del complejo formado por la opsonina y el microbio unido.
- Tras unirse a los microbios, los mediadores solubles de la inmunidad innata promueven respuestas inflamatorias que llevan más fagocitos a los lugares de infección y pueden matar también directamente los microbios.

Las moléculas efectoras solubles se llaman a veces rama humoral de la inmunidad innata, análoga a la rama humoral de la inmunidad adaptativa mediada por anticuerpos. Los principales componentes del sistema inmunitario innato humoral son los anticuerpos naturales, el sistema del complemento, las colectinas, las pentraxinas y las ficolinas. Describiremos a continuación las principales características y funciones de estos componentes de la inmunidad innata.

Anticuerpos naturales

Muchos anticuerpos con millones de diferentes especificidades exquísitas son producidos en las respuestas inmunitarias humorales por los linfocitos B y su progenie, como parte del sistema inmunitario adaptativo, y describiremos con detalle los anticuerpos y las respuestas del linfocito B en capítulos posteriores. Sin embargo, hay subgrupos de linfocitos B que producen anticuerpos con solo un número limitado de especificidades, sin una exposición clara a antígenos extraños y que se llaman **anticuerpos naturales**. Como es característico de otros componentes de la inmunidad innata, los anticuerpos naturales ya están presentes antes de las infecciones y reconocen patrones moleculares comunes en los microbios o en las células estresadas y que están muriéndose. Los anticuerpos naturales suelen ser específicos frente a moléculas glucídicas o lipídicas, pero no proteínicas, y la mayoría son anticuerpos IgM, una de las varias clases estructurales de moléculas de Ig (v. capítulo 5). Una proporción notablemente grande de anticuerpos naturales en los seres humanos y los ratones son específicos frente a lípidos oxidados, incluidos los grupos de cabeza fosfolipídicos como la lisofosfatidilcolina y la fosforilcolina, que se encuentran en membranas bacterianas y en células apoptóticas, pero no expuestos en la superficie de las células sanas del anfitrión. Algunas pruebas experimentales indican que los anticuerpos naturales específicos frente a estos fosfolípidos proporcionan protección contra infecciones bacterianas y facilitan la fagocitosis de las células apoptóticas.

Los anticuerpos contra el grupo sanguíneo ABO, otro ejemplo de anticuerpos naturales, reconocen ciertos glucolípidos (antígenos de grupo sanguíneo) expresados en la superficie de muchos tipos celulares, como las células sanguíneas. Los antígenos del grupo sanguíneo y sus anticuerpos son importantes para el trasplante, pero no para la defensa del anfitrión, y se exponen en el capítulo 16.

El sistema del complemento

El sistema del complemento consta de varias proteínas plasmáticas que actúan en conjunto para opsonizar microbios, promover el reclutamiento de fagocitos en las zonas de infección y, en algunos casos, matar directamente a los microbios (fig. 4-9). En la activación del complemento participan cascadas proteolíticas, en las que se altera una enzima precursora inactiva, llamada zimógeno, para convertirse en una proteasa activa que escinde y con ello induce la actividad proteolítica de la siguiente proteína del complemento en la cascada. A medida que avanza la cascada, las actividades enzimáticas dan lugar a una tremenda amplificación de la cantidad de los productos proteolíticos que se generan. Estos productos realizan las funciones efectoras del sistema del complemento. Otras cascadas proteolíticas son las vías de coagulación de la sangre y el sistema de la cinina-caliceína, que regula la permeabilidad vascular.

El primer paso en la activación del sistema del complemento es el reconocimiento de moléculas en las superficies microbianas, pero no en las células del anfitrión, y esto ocurre de tres formas, cada una considerada una vía distinta de activación del complemento.

- La **vía clásica**, llamada así porque se descubrió en primer lugar, usa una proteína plasmática llamada C1q para detectar anticuerpos unidos a la superficie de un microbio u otra estructura (fig. 4-10). Una vez que C1q se une a la porción

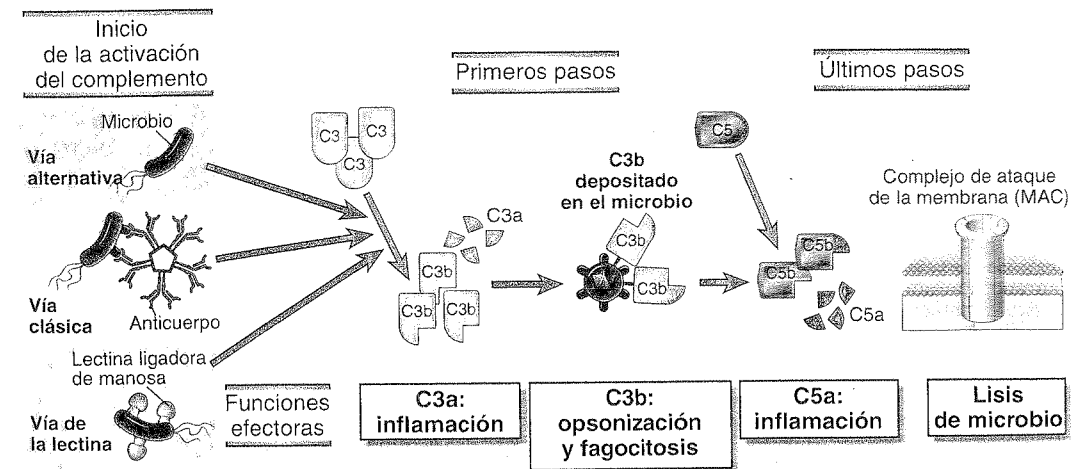
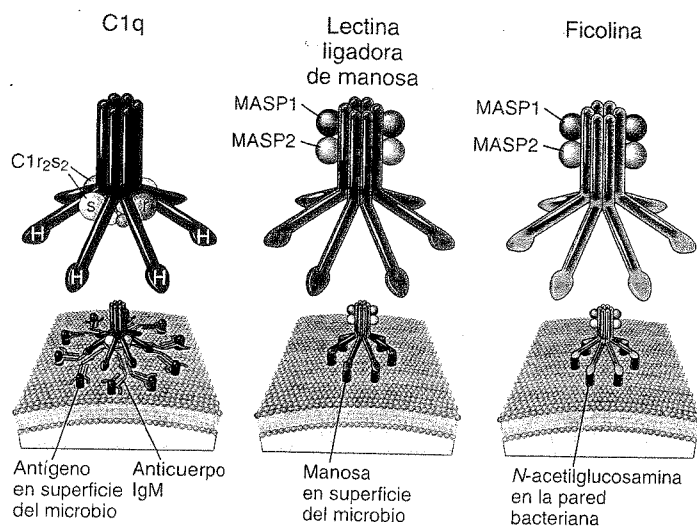


FIGURA 4-9 Vías de activación del complemento. La activación del sistema del complemento pueden iniciarse tres vías distintas que conducen a la producción de C3b (los primeros pasos). El C3b inicia los pasos tardíos de activación del complemento, que culminan en la producción de péptidos que estimulan la inflamación (C5a) y en el C9 polimerizado, que forma el complejo de ataque de la membrana, llamado así porque crea agujeros en la membrana plasmática. Se muestran las principales funciones de las proteínas más importantes producidas en diferentes pasos. La activación, las funciones y la regulación del sistema del complemento se exponen con mayor detalle en el capítulo 12.

FIGURA 4-10 C1, lectina ligadora de manosa y ficolina. Estas tres proteínas pentaméricas homólogas pueden iniciar la activación del complemento al unirse a sus ligandos en las superficies celulares. Las cabezas globulares similares a la lectina del tipo C situadas al final de los tallos similares al colágeno en el C1q y la lectina ligadora de manosa se unen a las regiones Fc de la IgM o de la manosa en la superficie de los microbios, respectivamente. Las cabezas globulares similares al fibrinógeno de la ficolina se unen a la *N*-acetilglucosamina situada en la superficie de los microbios. La unión da lugar a cambios en la estructura tridimensional que activan la actividad de la serina proteasa de C1r y C1s, asociados a C1q, o de MASP1 y MASP2, asociados a la lectina ligadora de manosa y la ficolina.



Fc de los anticuerpos, dos serina proteasas asociadas, llamadas C1r y C1s, se activan e inician una cascada proteolítica que afecta a otras proteínas del complemento. La vía clásica es uno de los principales mecanismos efectores del brazo humoral de las respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 12). Como los anticuerpos naturales IgM se unen muy bien al C1q, la vía clásica también participa en la inmunidad innata. Además, otras proteínas solubles del sistema inmunitario innato, llamadas pentraxinas, que se exponen más adelante, pueden unirse también al C1q e iniciar la vía clásica.

● La **vía alternativa**, que se descubrió después, pero que es más antigua en la evolución filogenética que la vía clásica, se desencadena cuando una proteína del complemento llamada C3 reconoce directamente ciertas estructuras de la superficie microbiana, como el LPS bacteriano. El C3 se activa también de forma constitutiva en una solución a una concentración baja y se une a las superficies celulares, pero después se inhibe por la acción de moléculas reguladoras presentes en las células de los mamíferos: Como los microbios carecen de estas proteínas reguladoras, la activación espontánea puede amplificarse en las superficies microbianas. De este modo, esta vía puede distinguir lo propio normal de los microbios extraños en función de la presencia o falta de proteínas reguladoras.

● La **vía de la lectina** la desencadena una proteína plasmática llamada lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*), que reconoce manosas terminales en glucoproteínas y glucolípidos microbianos, similar al receptor para la manosa de las membranas del fagocito descritas antes (v. fig. 4-10). La MBL es un miembro de la familia de las colectinas (que se exponen más adelante) con una estructura hexamérica similar al componente C1q del sistema del complemento. Después de que la MBL se une a los microbios, dos citógenos llamados MASP1 (serina proteasa asociada a lectina ligadora de manosa) y MASP2, con funciones similares a C1r y C1s, se asocian a la MBL e inician los pasos proteolíticos consiguientes idénticos a la vía clásica.

El reconocimiento de los microbios por cualquiera de las tres vías del complemento da lugar a un reclutamiento y ensamblaje secuencial de otras proteínas del complemento en complejos de proteasa (v. fig. 4-9). Uno de estos complejos, llamado C3 convertasa, escinde la proteína central del sistema del complemento, C3, y produce C3a y C3b. El fragmento de mayor tamaño C3b se une mediante enlaces covalentes a la superficie microbiana donde se activó la vía del complemento. El C3b sirve de opsonina que promueve la fagocitosis de los microbios. Se libera un fragmento de menor tamaño, C3a, que estimula la inflamación al actuar como sustancia quimiotáctica para los neutrófilos. El C3b se une a otras proteínas del complemento para formar una proteasa llamada C5 convertasa, que escinde C5, lo que genera un péptido secretado (C5a) y un fragmento de mayor tamaño (C5b) que permanece unido a la pared microbiana. El C5a también es una sustancia quimiotáctica; además, induce cambios en los vasos sanguíneos que los hacen permeables a las proteínas plasmáticas y al líquido, que salen a los lugares de infección. El C5b inicia la formación de un complejo de las proteínas del complemento C6, C7, C8 y C9, que se ensamblan en un poro de membrana, llamado **complejo de ataque de la membrana** (MAC, del inglés *membrane attack complex*), que causa la lisis de las células en que se activa el complemento.

El sistema del complemento es un componente esencial de la inmunidad innata y los pacientes con deficiencias en C3 son muy sensibles a infecciones bacterianas recurrentes, a menudo mortales. Sin embargo, las deficiencias génicas en la formación de MAC (el producto final de la vía clásica) aumentan la propensión frente a un número limitado de microbios, sobre todo bacterias *Neisseria*, que tienen paredes celulares finas que los hacen especialmente sensibles a la acción lítica del MAC. El sistema del complemento se expondrá con más detalle en el capítulo 12.

Pentaxinas

Varias proteínas plasmáticas que reconocen estructuras microbianas y participan en la inmunidad innata pertenecen a la

familia de las pentaxinas, que es el grupo de proteínas pentaméricas con homología estructural más antiguo en la filogenia. Miembros destacados de esta familia son las pentaxinas cortas proteína C reactiva (CRP) y amiloide sérico P (SAP), y la pentaxina larga PTX3. La CRP y el SAP se unen a diferentes especies de bacterias y hongos. Los ligandos moleculares reconocidos por la CRP y el SAP son la fosforilcolina y la fosfatidiletanolamina, respectivamente, que se encuentran en las membranas bacterianas y en las células apoptóticas, como se expuso antes. PTX3 reconoce varias moléculas presentes en hongos, algunas bacterias grampositivas y gramnegativas y virus. CRP, SAP y PTX3 activan el complemento al unirse a C1q e inician la vía clásica.

Las concentraciones plasmáticas de CRP son muy bajas en sujetos sanos, pero pueden aumentar hasta 1.000 veces durante las infecciones y en respuesta a otros estímulos inflamatorios. Las mayores concentraciones de CRP son el resultado de una mayor síntesis hepática inducida por las citocinas IL-6 e IL-1, que producen los fagocitos como parte de la respuesta inmunitaria innata. La síntesis hepática de las concentraciones plasmáticas de otras proteínas, como SAP y otras no relacionadas con las pentaxinas, también aumentan en respuesta a la IL-1 y la IL-6, y en conjunto a estas proteínas plasmáticas se les llama **reactantes de fase aguda**.

PTX3 la producen varios tipos celulares, como las células dendríticas, los macrófagos y las células endoteliales, en respuesta a ligandos de TLR y citocinas inflamatorias, como el TNF, pero no es un reactante de fase aguda. PTX3 también se almacena en los gránulos del neutrófilo y se libera cuando los neutrófilos mueren. PTX3 reconoce células apoptóticas y ciertos microorganismos. Estudios con ratones con genes inactivados revelan que PTX3 proporciona protección contra algunos microbios, como el hongo *Aspergillus fumigatus*.

Colectinas y ficolinas

Las colectinas son una familia de proteínas triméricas o hexaméricas, en las que cada subunidad contiene una cola similar al colágeno conectada por un cuello a una cabeza de lectina (del tipo C) dependiente del calcio. Tres miembros de esta familia sirven de moléculas efectoras solubles en el sistema inmunitario innato; estos son la lectina ligadora de manosa (MBL, del inglés *mannose-binding lectin*) y las proteínas del surfactante pulmonar SP-A y SP-D.

La MBL, que es un receptor soluble de reconocimiento del patrón que se une a glúcidos con manosas y fucosa terminales, se expuso antes en relación con la vía de la lectina de activación del complemento (v. fig. 4-10). La MBL también puede actuar como una opsonina al unirse a los microbios y potenciar su fagocitosis. Recuerde que las opsoninas se unen simultáneamente a microbios y a un receptor de superficie de las membranas del fagocito y, en el caso de MBL, el receptor de superficie se llama receptor para C1q, porque se une, además, al C1q. Este receptor media la interiorización de microbios opsonizados por MBL. El gen que codifica la MBL es polimórfico y ciertos alelos se asocian a una alteración en la formación del hexámero y una reducción de sus concentraciones sanguíneas. Las concentraciones bajas de MBL se asocian a una mayor propensión a diversas infecciones, especialmente combinadas con otras inmunodeficiencias.

El surfactante proteína A (SP-A) y el surfactante proteína D (SP-D) son colectinas con propiedades lipófilas tensioactivas compartidas con otros surfactantes. Se encuentran en los alvéolos pulmonares y sus principales funciones parecen ser

de mediadores de las respuestas inmunitarias innatas en el pulmón. Se unen a varios microorganismos y actúan como opsoninas, lo que facilita su ingestión por los macrófagos alveolares. SP-A y SP-D también pueden inhibir directamente el crecimiento bacteriano y pueden activar a los macrófagos. Los ratones con deficiencias de SP-A y SP-D resisten peor a las infecciones pulmonares.

Las ficolinas son proteínas plasmáticas con una estructura similar a la de las colectinas, que poseen un dominio similar al colágeno, pero, en lugar de un dominio de lectina del tipo C, tienen un dominio de reconocimiento glucídico de tipo fibrinógeno (v. fig. 4-10). Se ha demostrado que las ficolinas se unen a varias especies de bacterias, las opsonizan y activan el complemento de una forma similar a la MBL. Los ligandos moleculares de las ficolinas son la *N*-acetilglucosamina y el ácido lipoteicoico, que forma parte de las paredes celulares de las bacterias grampositivas.

Ahora que hemos expuesto las propiedades generales y diversos componentes del sistema inmunitario innato, incluidas las células, los receptores celulares para el reconocimiento de microorganismos patógenos y el reconocimiento soluble y las moléculas efectoras, podemos considerar cómo estos diversos componentes trabajan para proteger contra los microorganismos patógenos. Las tres vías principales con las que el sistema inmunitario innato protege contra las infecciones son mediante la inducción de la inflamación, la inducción de la defensa antivírica y el estímulo de la inmunidad adaptativa. Muchas de estas reacciones están mediadas por citocinas, que ejercen funciones diversas e importantes en la inmunidad innata (tabla 4-4). Como exponemos más adelante, estas citocinas actúan, sobre todo, cerca de la zona en que se producen (acciones paracrinas), pero algunas de ellas pueden ejercer también acciones a distancia (acciones endocrinas).

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

La principal vía por la que el sistema inmunitario innato se enfrenta a las infecciones y a la lesión tisular es estimulando la inflamación aguda, que es la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y líquido derivados de la sangre en un tejido extravascular infectado o dañado. Los leucocitos y las proteínas plasmáticas circulan normalmente en la sangre y son reclutados en los lugares de infección y lesión, donde realizan varias funciones efectoras que sirven para matar microbios y comenzar la reparación del daño tisular. El leucocito más abundante que se recluta de la sangre en las zonas con una inflamación aguda es el neutrófilo, pero los monocitos sanguíneos, que se convierten en macrófagos en el tejido, cada vez destacan más a medida que pasa el tiempo y pueden convertirse en la población dominante en algunas reacciones. Entre las proteínas plasmáticas más importantes que entran en las zonas inflamatorias están las proteínas del complemento, los anticuerpos y los reactantes de fase aguda. El reparto de estos componentes sanguíneos en la zona inflamatoria depende de cambios reversibles en los vasos sanguíneos del tejido infectado o dañado. Estos cambios abarcan el aumento del flujo sanguíneo del tejido debido a la dilatación arteriolar, el aumento de la adhesividad de los leucocitos circulantes al recubrimiento endotelial de las vénulas y el aumento de la permeabilidad de los capilares y las vénulas a las proteínas y el líquido plasmáticos. Todos estos cambios los inducen las citocinas y moléculas mediadoras pequeñas derivadas inicialmente de las células residentes en el tejido, como los

TABLA 4-4 Citocinas de la inmunidad innata			
Citocina	Tamaño	Principal fuente celular	Principales dianas celulares y efectos biológicos
Factor de necrosis tumoral (TNF)	17 kD; homotrímero de 51 kD	Macrófagos, linfocitos T	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación) Neutrófilos: activación Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda Músculo, grasa: catabolismo (caquexia) Muchos tipos celulares: apoptosis
Interleucina 1 (IL-1)	Forma madura de 17 kD; precursores de 33 kD	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación) Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda
Quimiocinas (v. tabla 3-2)	8-12 kD	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, fibroblastos, plaquetas	Leucocitos: quimiotaxis, activación; migración a los tejidos
Interleucina 12 (IL-12)	Heterodímero de 35 kD y subunidades de 40 kD	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T: diferenciación T_H1 Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN- γ , aumento de actividad citotóxica
Interferones del tipo I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : 15-21 kD IFN- β : 20-25 kD	IFN- α : macrófagos IFN- β : fibroblastos	Todas las células: estado antivírico, aumento de expresión de clase I del MHC Linfocitos NK: activación
Interleucina 10 (IL-10)	Homodímero de 34-40 kD; subunidades de 18 kD	Macrófagos, linfocitos T (sobre todo linfocitos T reguladores)	Macrófagos, células dendríticas: inhibición de producción de IL-12 y expresión de coestimuladores y moléculas de la clase II del MHC
Interleucina 6 (IL-6)	19-26 kD	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	Hígado: síntesis de proteínas de fase aguda Linfocitos B: proliferación de células productoras de anticuerpos
Interleucina 15 (IL-15)	13 kD	Macrófagos, otros	Linfocitos NK: proliferación Linfocitos T: proliferación (linfocitos CD8 ⁺ memoria)
Interleucina 18 (IL-18)	17 kD	Macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN- γ
Interleucina 23 (IL-23)	Heterodímero de subunidad única de 19 kD y subunidad de 40 kD de IL-12	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: mantenimiento de linfocitos T productores de IL-17
Interleucina 27 (IL-27)	Heterodímero de 28 kD y subunidades de 13 kD	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: diferenciación T_H1 ; inhibición de linfocitos T_H1 Linfocitos NK: síntesis de IFN- γ

mastocitos, los macrófagos y las células endoteliales, en respuesta al estímulo de los PAMP o DAMP. A medida que se desarrolla el proceso inflamatorio, los mediadores pueden derivar de leucocitos recién llegados y activados, y de proteínas del complemento.

La inflamación aguda puede desplegarse en minutos a horas y durar días. La inflamación crónica es un proceso que sigue a la inflamación aguda si la infección no se elimina o la lesión tisular se prolonga. Suele implicar el reclutamiento y activación de monocitos y linfocitos. Los lugares de inflamación crónica también sufren a menudo una reestructuración tisular, con angiogénesis y fibrosis. Aunque los estímulos de la inmunidad innata pueden contribuir a la inflamación crónica, también puede participar el sistema inmunitario adaptativo debido a que las citocinas producidas por los linfocitos T son poderosos inductores de la inflamación (v. capítulo 10). Las descripciones detalladas de varios mediadores y las manifestaciones patológicas de la inflamación aguda y crónica pueden encontrarse en libros de texto de patología. Centramos nuestra exposición en aspectos particulares del proceso inflamatorio agudo que tengan una relevancia amplia en las inmunidades innata y adaptativa y en las enfermedades inflamatorias inmunitarias.

Las principales citocinas proinflamatorias TNF, IL-1 e IL-6

Una de las primeras respuestas del sistema inmunitario innato frente a la infección y el daño tisular es la secreción de citocinas por las células tisulares, que es fundamental para la respuesta inflamatoria aguda. Tres de las citocinas proinflamatorias más importantes del sistema inmunitario innato son el TNF, la IL-1 (que ya hemos mencionado varias veces) y la IL-6 (v. tabla 4-4). Los macrófagos tisulares y los mastocitos son la principal fuente de estas citocinas, aunque otros tipos celulares, como las células endoteliales y epiteliales, también pueden producir IL-1 e IL-6. Expondremos las principales características de estas citocinas, centrándonos, sobre todo, en el TNF y la IL-1, antes de describir su papel en la inflamación aguda.

Factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral (TNF) es un mediador de la respuesta inflamatoria aguda a las bacterias y otros microbios infecciosos. El nombre de esta citocina deriva de su identificación original como sustancia (factor) sérica que causaba la necrosis de los tumores, que ahora sabemos es el

resultado de la inflamación y trombosis local de los vasos sanguíneos tumorales. El TNF se llama también TNF- α para distinguirlo del TNF- β , estrechamente relacionado con él, también llamado linfoxina. El TNF lo producen los macrófagos, las células dendríticas y otros tipos celulares. En los macrófagos, se sintetiza en forma de la proteína membrana del tipo II no glucosilada y se expresa como homotrímero, que es capaz de unirse a una forma de receptor para el TNF. Una metaloproteína asociada a la membrana escinde la forma membranaria del TNF, lo que libera un fragmento polipeptídico, y tres de estos polipéptidos polimerizan para formar una proteína TNF circulante en forma de pirámide triangular (fig. 4-11). Las zonas de unión al receptor están en la base de la pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras.

Hay dos receptores distintos para el TNF llamados tipo I (TNF-RI) y tipo II (TNF-RII). Las afinidades del TNF por sus receptores son inusualmente bajas para una citocina, de modo que la K_d es de solo $\sim 1 \times 10^{-9}$ M para la unión al TNF-RI y aproximadamente de 5×10^{-10} M para la unión al TNF-RII. Los dos receptores para el TNF están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Los receptores para el TNF son miembros de una gran familia de proteínas llamada superfamilia del receptor para el TNF, muchos de los cuales participan en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Estos receptores existen en forma de trímeros en la membrana plasmática. La unión de la citocina a algún miembro de la familia del receptor para el TNF, como TNF-RI, TNF-RII y CD40, lleva al reclutamiento de proteínas, llamadas factores asociados al receptor para el TNF (TRAF), en los dominios citoplásmicos de los receptores. Los TRAF activan factores de transcripción, sobre todo NF- κ B y AP-1. La unión de la citocina a otros miembros

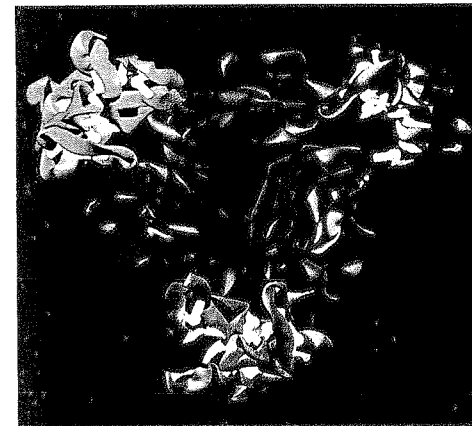


FIGURA 4-11 Estructura del receptor para el TNF con la linfoxina unida. La estructura de cintas muestra una imagen superior de un complejo de tres receptores para el TNF (TNF-RII) y una molécula de la citocina unida, que reveló la cristalografía de rayos X. La linfoxina es un homotrímero en el que las tres subunidades se han coloreado de azul oscuro. El homotrímero de linfoxina forma una pirámide de tres caras invertida, con su base en la parte superior y su vértice en la inferior. Tres moléculas de TNF-RI, de color magenta, cian y rojo, se unen a un homotrímero de linfoxina, de modo que cada molécula de receptor interactúa con dos monómeros de linfoxina diferentes en el complejo homotrímérico. Los enlaces disulfuro en el receptor se colorean de amarillo. El TNF es homólogo a la linfoxina y probablemente se une a sus receptores de la misma forma. (Tomado de Banerji DW, et al., Cell: Crystal structure of the soluble human 55 kD TNF receptor-human TNF complex. 73:431-445. © Cell Press, 1993.)

© ELSEVIER. Fotocopiado sin autorización es un delito.

de la familia, como TNF-RI, lleva al reclutamiento de una proteína adaptadora que activa las caspasas y desencadena la apoptosis. De este modo, diferentes miembros de la familia del receptor para el TNF pueden inducir la expresión génica o la muerte celular, y algunos, ambas (v. capítulo 7).

La producción del TNF por los macrófagos la estimulan las PAMP y DAMP. Los TLR, los NLR y los RLR pueden inducir la expresión del gen del TNF, en parte por la activación del factor de transcripción NF- κ B. Muchos productos microbianos diferentes pueden inducir, por tanto, la producción de TNF. Pueden producirse grandes cantidades de esta citocina durante las infecciones por bacterias gramnegativas y grampositivas, que liberan los ligandos para el TLR LPS y ácido lipoteicoico, respectivamente, de sus paredes celulares. El shock séptico, un trastorno peligroso para la vida causado cuando las bacterias entran en el torrente sanguíneo, está mediado en gran parte por el TNF. Expondremos el shock séptico más adelante en este capítulo.

Interleucina 1

La interleucina 1 (IL-1) es también un mediador de la respuesta inflamatoria aguda y tiene muchas acciones muy parecidas al TNF. La principal fuente celular de IL-1, como la de TNF, son los fagocitos mononucleares activados. Al contrario que el TNF, la IL-1 también la producen muchos tipos celulares aparte de los macrófagos, como los neutrófilos, las células epiteliales (p. ej., los queratinocitos) y las células endoteliales. Hay dos formas de IL-1, llamadas IL-1 α e IL-1 β , que tienen una homología menor del 30% entre sí, pero se unen a los mismos receptores de la superficie celular y exhiben las mismas actividades biológicas. La principal forma secretada con actividad biológica es la IL-1 β .

La producción de IL-1 suele precisar dos señales distintas, una que activa la transcripción génica y la producción de un precursor polipeptídico de 33 kD pro-IL-1 β , y una segunda señal que activa al inflammasoma para que escinda mediante proteólisis al precursor para generar la proteína madura de 17 kD IL-1 β (v. fig. 4-4). Como se expuso antes en este capítulo, la transcripción del gen de la IL-1 β la inducen el TLR y la vía de transmisión de señales de NOD, que activan NF- κ B, mientras que la escisión de pro-IL-1 β está mediada por el inflammasoma NLRP3. La IL-1 se secreta a través de una vía no clásica, porque, al contrario que la mayoría de las proteínas secretadas, ni la IL-1 α ni la IL-1 β tienen secuencias de señal hidrófobas para dirigir el polipéptido naciente a la membrana del retículo endoplásmico. Una posibilidad es que la IL-1 madura se active, sobre todo, cuando las células infectadas o los macrófagos activados mueran. Algunas bacterias patógenas inducen el procesamiento mediado por el inflammasoma de la IL-1 β y del IL-18 en los macrófagos y la muerte celular dependiente de la caspasa 1, lo que lleva a la liberación de citocinas inflamatorias. El TNF también puede estimular a los fagocitos y otros tipos celulares para producir IL-1. Este es un ejemplo de una cascada de citocinas que tienen actividades biológicas análogas.

La IL-1 media sus efectos biológicos a través de un receptor de membrana llamado receptor para la IL-1 del tipo I, que se expresa en muchos tipos celulares, como las células endoteliales, las células epiteliales y los leucocitos. Este receptor es una proteína integral de la membrana que contiene un dominio Ig extracelular que se une al ligando y un dominio transductor de señales *toll*/receptor para la IL-1 (TIR) en la región citoplásmica, descrito antes en referencia al TLR. Los acontecimientos transmisores de señales que tienen lugar cuando la IL-1 se une al receptor para la IL-1 del tipo I son similares a los

desencadenados por el TLR y dan lugar a la activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 (v. capítulo 7). El tipo II de receptor para la IL-1 parece incapaz de activar las señales que se producen en sentido 3'.

Interleucina 6

La IL-6 es otra citocina importante de las respuestas inflamatorias agudas que tiene efectos locales y sistémicos, como la inducción de la síntesis hepática de otros mediadores inflamatorios, la estimulación de la producción de neutrófilos en la médula ósea y la diferenciación de linfocitos T cooperadores productores de IL-17. La IL-6 la sintetizan los fagocitos monoculares, las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y otras células en respuesta a los PAMP y en respuesta a la IL-1 y el TNF. La IL-6 es un homodímero de la familia de citocinas polipeptídicas del tipo I. El receptor para la IL-6 consta de una cadena polipeptídica ligadora de citocinas y una subunidad transdutora de señales (llamada gp130), que también es el componente transmisor de señales de otras citocinas. El receptor para la IL-6 se conecta con una vía de transmisión de señales que activa al factor de transcripción STAT3.

Reclutamiento de leucocitos en los lugares de infección

El reclutamiento de un gran número de neutrófilos, seguido de monocitos, de la sangre hacia los tejidos suele formar parte de la respuesta inflamatoria aguda a las infecciones y la lesión tisular. Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6, y las quimiocinas, que se secretan en los lugares de infección o lesión tisular, tienen múltiples efectos sobre las células endoteliales vasculares, los leucocitos y la médula ósea, que juntos aumentan el reparto local de células que pueden combatir las infecciones y reparar los tejidos (v. fig. 3-3, capítulo 3). El reclutamiento de leucocitos se describió en el capítulo 3 y solo se considerará aquí brevemente.

El TNF y la IL-1 inducen a las células endoteliales de las vénulas poscapilares a expresar la selectina E y a aumentar su expresión de ICAM-1 y VCAM-1, los ligandos de las integrinas del leucocito. Estos cambios en la expresión de la molécula de adhesión endotelial son el resultado de la activación por parte de TNF e IL-1 de factores de transcripción, incluido NF- κ B, lo que lleva a la transcripción de nuevos genes de adhesión molecular. También se induce la expresión de selectina P en las células endoteliales venulares en los lugares de infección y lesión tisular, pero en gran parte esto se debe a los efectos de la histamina y la trombina, que estimulan la rápida movilización de la selectina P almacenada en los gránulos de la célula endotelial hacia la superficie celular.

El TNF y la IL-1 también estimulan a varias células para que secreten quimiocinas, como CXCL1 y CCL2, que se unen a receptores situados en los neutrófilos y los monocitos, respectivamente, aumentan la afinidad de las integrinas del leucocito por sus ligandos y estimulan el movimiento dirigido de los leucocitos. El resultado de la mayor expresión de selectina, integrina y quimiocina es un aumento de la adhesión del neutrófilo y del monocito a las células endoteliales y la trans migración a través de la pared vascular. Los leucocitos que se acumulan en los tejidos componen un infiltrado inflamatorio. Las acciones del TNF sobre el endotelio y los leucocitos son fundamentales para las respuestas inflamatorias locales frente a los microbios. Si hay cantidades inadecuadas de TNF (p. ej., en pacientes tratados con fármacos que bloquean el TNF o en ratones con los genes del TNF inactivados), una consecuencia puede ser que no se contengan las infecciones.

Además, el TNF, la IL-1 y la IL-6 producidos en los lugares inflamatorios pueden entrar en la sangre y llegar a la médula ósea, donde potencian la producción de neutrófilos a partir de progenitores de la médula ósea, habitualmente mediante la acción en concierto con el factor estimulador de colonias. De esta forma, estas citocinas aumentan el aporte de células que puedan reclutarse en los lugares de infección.

Fagocitosis y muerte de microbios por los fagocitos activados

Los neutrófilos y los macrófagos que se reclutan en los lugares de infección ingieren los microbios en las vesículas mediante el proceso de fagocitosis y los destruyen (fig. 4-12). La fagocitosis es un proceso activo de engullido de partículas grandes (>0,5 μ m de diámetro) en las vesículas que precisa energía. Las vesículas fagocíticas se fusionan con los lisosomas, donde se destruyen las partículas ingeridas y, de esta forma, se aíslan del resto de la célula los mecanismos de lisis, que podrían dañar al fagocito.

Los neutrófilos y los macrófagos expresan receptores que reconocen de forma específica microbios, y la unión de los microbios a estos receptores es el primer paso en la fagocitosis. Algunos de estos receptores son receptores para el reconocimiento del patrón, como las lectinas del tipo C y los receptores basurero, que hemos expuesto antes. Los receptores para el reconocimiento del patrón pueden contribuir a la fagocitosis solo de microorganismos que expresen patrones moleculares particulares, como la manosa para el receptor para la manosa. Los fagocitos también tienen receptores de afinidad alta para ciertas opsoninas, como las moléculas de anticuerpo, las proteínas del complemento y las lectinas plasmáticas; estos receptores son fundamentales para la fagocitosis de muchos microbios diferentes que están cubiertos de opsoninas. Uno de los sistemas más eficientes para opsonizar microbios es cubrirlos con anticuerpos. Recuerde que las moléculas de anticuerpo tienen lugares de unión al antígeno en un extremo, y que el otro extremo, la región Fc, interactúa con las células efectoras y las moléculas del sistema inmunitario innato. Hay varios tipos de anticuerpos que expondremos con detalle en los capítulos 5 y 12. Los fagocitos expresan receptores para el Fc de afinidad alta llamados Fc γ RI específicos frente a un tipo de anticuerpo llamado IgG (v. capítulo 12). De este modo, si un sujeto responde a una infección produciendo anticuerpos IgG contra los antígenos microbianos, las moléculas de IgG se unen a estos antígenos, los extremos Fc de los anticuerpos unidos pueden interactuar con el Fc γ RI en los fagocitos y el resultado final es la fagocitosis eficiente de los microbios. Debido a que pueden producirse muchos anticuerpos diferentes que se unen a muchos productos microbianos diferentes, la opsonización mediada por anticuerpos contribuye a la fagocitosis de un espectro mayor de microbios que los receptores para el reconocimiento del patrón. La fagocitosis dependiente de anticuerpos ilustra un nexo entre la inmunidad innata y la adaptativa: los anticuerpos son un producto del sistema inmunitario adaptativo (linfocitos B) que conecta con las células efectoras del sistema inmunitario innato (fagocitos) para realizar sus funciones protectoras.

Una vez que un microbio o una partícula se unen a receptores del fagocito, la membrana plasmática en la región de los receptores comienza a redistribuirse y extiende una proyección en forma de copa alrededor del microbio. Cuando la copa membranaria que sobresale se extiende más allá del diámetro de la partícula, el extremo de la copa se cierra sobre ella o se «abrocha», y separa el interior de la copa para formar

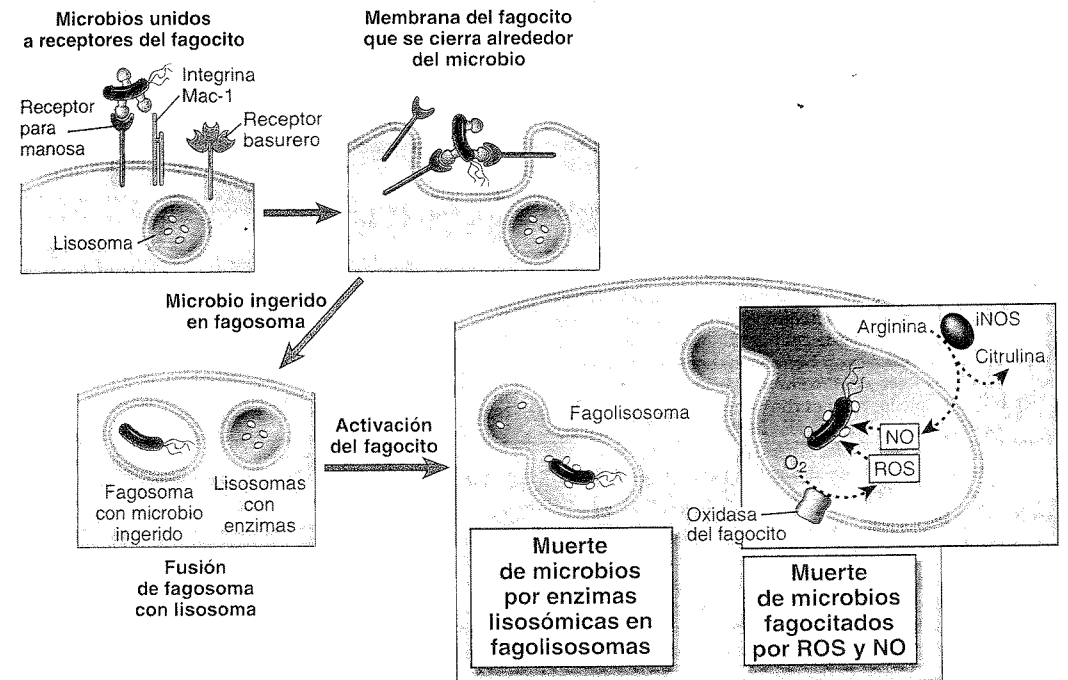


FIGURA 4-12 Fagocitosis y destrucción intracelular de microbios. Los microbios pueden ser ingeridos por diferentes receptores de membrana de los fagocitos; algunos se unen directamente a los microbios y otros se unen a microbios opsonizados. (Observe que la integrina Mac-1 se une a microbios opsonizados con proteínas del complemento, no mostrado). Los microbios se interiorizan en los fagosomas, que se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas, donde los microbios mueren por la acción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno y por enzimas proteolíticas. iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; NO, óxido nítrico; ROS, especies reactivas del oxígeno.

una vesícula intracelular de dentro afuera (v. fig. 4-12). Esta vesícula, llamada fagosoma, contiene la partícula extraña ingerida y se desprende de la membrana plasmática. Los receptores de la superficie celular también producen señales activadoras que estimulan las actividades microbicidas de los fagocitos. Los microbios fagocitados se destruyen, como se describirá a continuación; al mismo tiempo, se generan péptidos a partir de las proteínas microbianas que se presentan a los linfocitos T para iniciar respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 6).

Los neutrófilos y los macrófagos activados matan los microbios fagocitados mediante la acción de moléculas microbicidas presentes en las fagolisosomas (v. fig. 4-12). Varios receptores que reconocen a los microbios, como el TLR, los receptores acoplados a la proteína G, el Fc del anticuerpo y los receptores del C3 del complemento, y receptores para citocinas, sobre todo el IFN- γ , funcionan de forma cooperativa para activar a los fagocitos con el fin de que maten a los microbios ingeridos. La fusión de las vacuolas fagocíticas (fagosomas) con los lisosomas da lugar a la formación de fagolisosomas, donde se concentran la mayoría de los mecanismos microbicidas. Se sabe que tres tipos de mecanismos microbicidas son los más importantes.

● **Especies reactivas del oxígeno.** Los macrófagos y los neutrófilos activados convierten el oxígeno molecular en especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*), que son sustancias oxidantes muy reactivas que

destruyen los microbios (y otras células). El principal sistema generador de radicales libres es el sistema de la oxidasa del fagocito. La oxidasa del fagocito es una enzima compuesta de múltiples subunidades que se ensambla en los fagocitos activados, sobre todo, en la membrana fagolisosómica. La oxidasa del fagocito la inducen y activan muchos estímulos, como el IFN- γ y señales del TLR. La función de esta enzima es reducir el oxígeno molecular en ROS como los radicales superóxido, con la intervención como cofactor de la forma reducida del fosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). El superóxido se transforma por acción enzimática en peróxido de hidrógeno, que utiliza la enzima mieloperoxidasa para convertir iones normalmente no reactivos en ácidos hipoclorosos reactivos, que son tóxicos para las bacterias. El proceso por el cual se producen las ROS se llama **estallido respiratorio**, porque se produce durante el consumo de oxígeno (respiración celular). Aunque a la generación de ROS tóxicas se la considera con frecuencia la principal función de la oxidasa del fagocito, otra función de la enzima es producir las condiciones dentro de las vacuolas fagocíticas necesarias para que actúe la enzima proteolítica, como se expuso antes. La oxidasa actúa como una bomba de electrones, que genera un gradiente electroquímico a través de la membrana vacuolar, que se ve compensado por un movimiento de iones hacia la vacuola. El resultado es un aumento del pH y de la osmolaridad dentro de la vacuola, que es necesario para la actividad de la elastasa y la catepsina G. Una enfermedad llamada enfermedad

granulomatosa crónica se debe a una deficiencia hereditaria de uno de los componentes de la oxidasa del fagocito: esta deficiencia afecta a la capacidad de los neutrófilos de matar ciertas especies de bacterias grampositivas (v. capítulo 20).

● **Oxido nítrico.** Además de las ROS, los macrófagos producen especies reactivas del nitrógeno, sobre todo óxido nítrico, por la acción de una enzima llamada óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). La iNOS es una enzima citosólica que falta en los macrófagos en reposo, pero puede inducirse en respuesta a productos microbianos que activan el TLR, en especial combinados con IFN- γ . La iNOS cataliza la conversión de arginina en citrulina y libera el gas óxido nítrico, que es gas difusible. Dentro de los fagolisosomas, el óxido nítrico puede combinarse con peróxido o superóxido de hidrógeno, generados por la oxidasa del fagocito, para producir radicales de peroxinitrito muy reactivos, que pueden matar microbios. La función cooperadora y redundante de las ROS y del óxido nítrico se demuestra por el hallazgo de que los ratones con genes inactivados que carecen de la iNOS y de la oxidasa del fagocito son más proclives a las infecciones bacterianas que los animales que solo carecen de la oxidasa del fagocito o de la iNOS.

● **Enzimas proteolíticas.** Los neutrófilos y los macrófagos activados producen varias enzimas proteolíticas en el fagolisosoma que destruyen los microbios. Una de las enzimas importantes de los neutrófilos es la elastasa, una proteasa de serina de amplio espectro que se sabe necesaria para matar muchos tipos de bacterias. Otra enzima importante es la catepsina G. Los estudios con ratones con genes anulados han confirmado la necesidad esencial de estas enzimas para que el fagocito mate las bacterias.

Cuando los neutrófilos y los macrófagos se activan intensamente, pueden dañar los tejidos normales del anfitrión mediante la liberación de enzimas lisosómicas, ROS y óxido nítrico. Los productos microbicidas de estas células no distinguen entre tejidos propios y microbios. Como resultado de ello, si estos productos entran en el ambiente extracelular, son capaces de dañar los tejidos.

Otras funciones de los macrófagos activados

Además de matar los microbios fagocitados, los macrófagos sirven en otras muchas funciones en la defensa contra las infecciones (fig. 4-13). Varias de estas funciones están mediadas por las citocinas que los macrófagos producen. Ya hemos descrito cómo el TNF, la IL-1 y las quimiocinas sintetizadas por los fagocitos potencian las reacciones inflamatorias frente a los microbios y atraen más leucocitos y proteínas plasmáticas. Los macrófagos activados también producen factores de crecimiento para los fibroblastos y las células endoteliales que participan en la reestructuración de los tejidos tras las infecciones y la lesión. La función de los macrófagos en la inmunidad celular se describe en el capítulo 10.

Otras citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas

Además del TNF, la IL-1 y la IL-6, las células dendríticas y los macrófagos activados por los PAMP y DAMP producen otras citocinas que ejercen funciones importantes en las respuestas inmunitarias innatas (v. tabla 4-4). En este apartado se exponen algunas de las principales características de estas citocinas y sus funciones en la inmunidad innata. Estas citocinas

también tienen efectos importantes en la estimulación de la inmunidad adaptativa, como expondremos más adelante en este capítulo y con más detalle en los capítulos 9 y 10.

La IL-12 la secretan las células dendríticas y los macrófagos, y estimula la producción de IFN- γ por los linfocitos NK y los linfocitos T, potencia la citotoxicidad mediada por los linfocitos NK y los CTL, y promueve la diferenciación de linfocitos Th1. La IL-12 existe en forma de heterodímeros de subunidades de 35 kD (p35) y 40 kD (p40) unidos por enlaces disulfuro. La subunidad p35 es un miembro de la familia de citocinas del tipo I. Además de la IL-12, hay otras citocinas heterodiméricas cuyas subunidades son homólogas a cualquiera de las cadenas de las IL-2 p35 o p40 o a ambas, como la IL-23, la IL-27 y la IL-35. Esto tiene importancia porque se están elaborando anticuerpos terapéuticos específicos contra las subunidades compartidas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, y algunos de estos anticuerpos pueden bloquear la función de más de una citocina. Las principales fuentes de IL-12 son las células dendríticas y los macrófagos activados. Muchas células parecen sintetizar la subunidad p35, pero los macrófagos y las células dendríticas son los principales tipos celulares que producen el componente p40 y, por tanto, la citocina que tiene actividad biológica. Durante las reacciones de la inmunidad innata frente a los microbios, la IL-12 se produce en respuesta al TLR y otros receptores del reconocimiento del patrón que producen señales inducidas por muchos estímulos microbianos, como el LPS o el ácido lipoteicoico bacterianos y las infecciones víricas. El IFN- γ producido por los linfocitos NK o los linfocitos T también estimula la producción de IL-12, lo que contribuye a un asa de retroalimentación positiva.

El receptor para la IL-12 (IL-12R) es un heterodímero compuesto de las subunidades $\beta 1$ y $\beta 2$, ambas miembros de la familia del receptor de citocinas del tipo I. Las dos cadenas son necesarias para la unión de afinidad alta de la IL-12 y para la producción de señales, lo que activa el factor de transcripción STAT4. La expresión de la cadena $\beta 2$ del receptor para la IL-12 la potencia el IFN- γ , cuya producción estimula la IL-12, y este es otro ejemplo de un asa de amplificación positiva en las respuestas inmunitarias. Los estudios con ratones con genes inactivados y el fenotipo de pacientes raros con mutaciones en el receptor para la IL-12 apoyan la conclusión de que la IL-12 es importante para la producción del IFN- γ por los linfocitos NK y los linfocitos T, y para la resistencia del anfitrión a las bacterias intracelulares y algunos virus. Por ejemplo, se han descrito pacientes con mutaciones en la subunidad $\beta 1$ del receptor para la IL-12 que son proclives a las infecciones por bacterias intracelulares, sobre todo *Salmonella* y micobacterias atípicas. La IL-12 secretada por la DC durante la presentación del antígeno a los linfocitos T vírgenes CD4⁺ promueve su diferenciación en el subgrupo Th1 de linfocitos T cooperadores, lo que es importante para la defensa contra las infecciones intracelulares (v. capítulo 9). Esto es clave para la forma en que la inmunidad innata moldea las respuestas inmunitarias adaptativas.

La IL-18 potencia las funciones de los linfocitos NK de forma análoga a la IL-12. Recuerde que la producción de IL-18, como la de IL-1, depende del inflamasoma. Además, como la IL-1, la IL-18 se une a un receptor que transmite señales a través de un dominio TIR.

La IL-15 es una citocina que estimula el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos NK y T. La IL-15 tiene una estructura homóloga al factor de crecimiento del linfocito T IL-2, y el receptor heterotrimérico para la IL-15 comparte dos subunidades con el receptor para la IL-2. Una característica

interesante de la IL-15 es que puede expresarse en la superficie celular unida a la cadena α de su receptor, y de esta forma puede presentarse a células cercanas que expresen el receptor compuesto de las otras dos cadenas (β y γ) y estimularlas. La IL-15 presentada de esta forma por las células dendríticas a los linfocitos NK de los ganglios linfáticos activa vías de transmisión de señales que promueven la producción de IFN- γ por el linfocito NK. La IL-15 también sirve como factor de supervivencia para los linfocitos NK y T CD8⁺ memoria.

Consecuencias sistémicas y patológicas de las respuestas inflamatorias agudas

El TNF, la IL-1 y la IL-6 producidos durante la respuesta inmunitaria innata a la infección o el daño tisular tienen efectos sistémicos que contribuyen a la defensa del anfitrión y son responsables de muchos de los signos clínicos de la infección y de enfermedades inflamatorias (fig. 4-14).

● El TNF, la IL-1 y la IL-6 actúan sobre el hipotálamo para inducir un aumento de la temperatura corporal (fiebre), y a estas citocinas se las llama, por tanto, **pirógenos endógenos** (es decir, sustancias del anfitrión que producen fiebre, para distinguirlas del LPS, que se consideraba un pirógeno exógeno [derivado del microbio]). Esta distinción tiene ante todo relevancia histórica, porque ahora sabemos que incluso el LPS induce fiebre por la producción de las citocinas TNF e IL-1. El TNF y la IL-1 son pirógenos a concentraciones mucho menores que la IL-6. La producción de fiebre en respuesta al TNF, la IL-1 y la IL-6 está mediada por una mayor síntesis de prostaglandinas por células hipotalámicas estimuladas por las citocinas. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre mediante el bloqueo de esta acción de las citocinas. Las ventajas de la fiebre no se conocen, pero podrían relacionarse con un aumento de las funciones metabólicas de las células inmunitarias, una reducción de las funciones metabólicas de los microbios y cambios en el comportamiento del anfitrión febril que reducen el riesgo de empeorar las infecciones y la lesión.

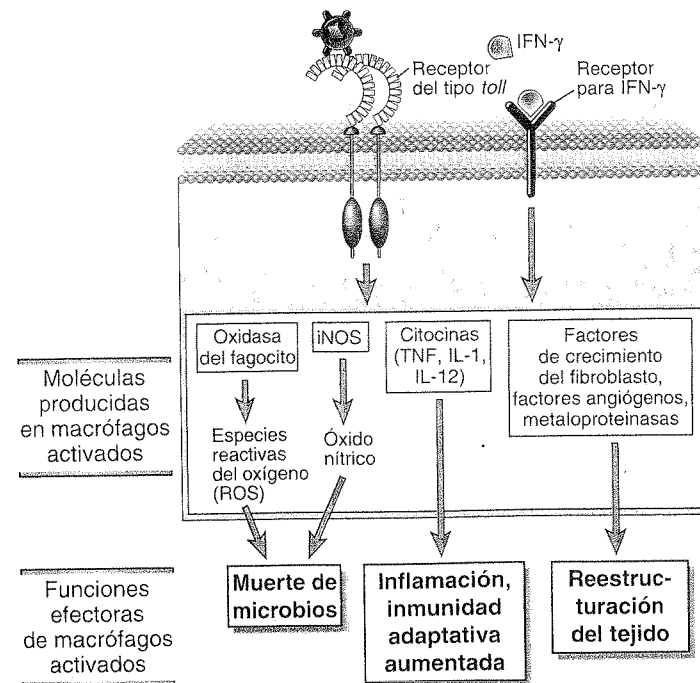
● *La IL-1, el TNF y la IL-6 inducen a los hepatocitos a expresar reactantes de fase aguda, como la CRP, la SAP y el fibrinógeno, que se vierten en la sangre.* Las concentraciones altas de reactantes de fase aguda se usan con frecuencia en la clínica como signos de infección u otros procesos inflamatorios. Las pentraxinas CRP y SAP desempeñan funciones protectoras en las infecciones, como expusimos antes en este capítulo, y el fibrinógeno, el precursor de la fibrina, contribuye a la homeostasis y la reparación del tejido.

En las infecciones graves, el TNF puede producirse en grandes cantidades y causar alteraciones clínicas y patológicas. Si el estímulo para la producción de citocinas es suficientemente fuerte, la cantidad de TNF puede ser tan grande que entre en el torrente sanguíneo y actúe en lugares alejados como una hormona endocrina (v. fig. 4-14). Las principales acciones sistémicas del TNF son las siguientes:

- El TNF inhibe la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, lo que provoca una reducción acentuada de la presión arterial o shock.
- El TNF provoca trombosis intravascular, sobre todo como resultado de la pérdida de las propiedades anticoagulantes

FIGURA 4-13 Funciones efectoras de los macrófagos.

Los macrófagos se activan por productos microbianos como el LPS y por el IFN- γ derivado del linfocito NK (descrito antes en este capítulo). El proceso de activación del macrófago lleva a la activación de los factores de transcripción, la transcripción de varios genes y la síntesis de proteínas que median las funciones de estas células. En la inmunidad adaptativa celular, los macrófagos se activan por estímulos procedentes de los linfocitos T (ligando de CD40 e IFN- γ) y responden prácticamente de la misma forma (v. capítulo 10, fig. 10-7).



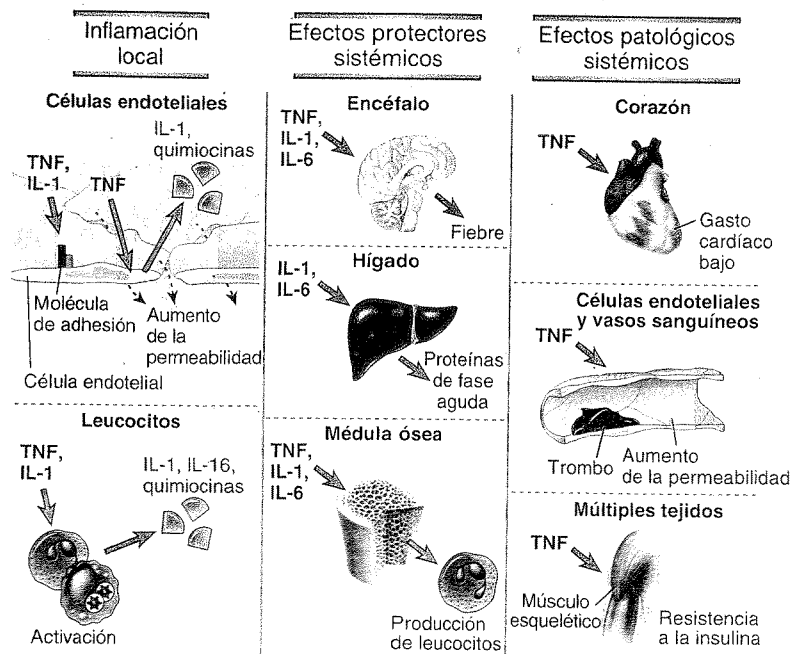


FIGURA 4-14 Acciones locales y sistémicas de las citocinas en la inflamación. El TNF, la IL-1 y la IL-6 tienen múltiples efectos inflamatorios locales y sistémicos. El TNF y la IL-1 actúan sobre los leucocitos y el endotelio para inducir la inflamación aguda, y ambas citocinas inducen la expresión de IL-6 en los leucocitos y otros tipos celulares. El TNF, la IL-1 y la IL-6 median los efectos sistémicos protectores de la inflamación, como la inducción de fiebre, la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y el aumento de la producción de leucocitos en la médula ósea. El TNF sistémico puede causar otras anomalías patológicas que llevan al shock séptico, como la reducción de la función cardíaca, la trombosis, la fuga capilar y alteraciones metabólicas debidas a la resistencia a la insulina.

normales del endotelio. El TNF estimula la expresión en la célula endotelial del factor tisular, un potente activador de la coagulación, e inhibe la expresión de trombomodulina, un inhibidor de la coagulación. Las alteraciones endoteliales se exacerban con la activación de los neutrófilos, lo que lleva a la formación de tapones vasculares por estas células. La capacidad de esta citocina de causar una necrosis de tumores, que es la base de su nombre, es, sobre todo, el resultado de la trombosis de los vasos sanguíneos tumorales.

- La producción prolongada de TNF causa una pérdida de células musculares y adipocitos, lo que se llama caquexia. Esta emaciación se debe a la supresión del apetito inducida por el TNF y a una menor síntesis de lipoproteína lipasa, una enzima necesaria para la liberación de ácidos grasos a partir de las lipoproteínas circulantes de modo que puedan usarlos los tejidos.

Una complicación de la septicemia bacteriana grave es un síndrome llamado **shock séptico**, que puede deberse al LPS liberado por las bacterias gramnegativas (en cuyo caso se llama shock endotóxico) o al ácido lipoteicoico liberado por las bacterias grampositivas. El shock séptico se caracteriza por colapso vascular, coagulación intravascular diseminada y trastornos metabólicos. Este síndrome se debe a la producción de señales por el TLR inducidas por el LPS o el ácido lipoteicoico, que lleva a la producción de TNF y otras citocinas, como IL-12,

IFN- γ e IL-1. La concentración sérica de TNF puede predecir el resultado de las infecciones bacterianas graves. El shock séptico puede reproducirse en animales experimentales mediante la administración de LPS, ácido lipoteicoico o TNF. Los antagonistas del TNF pueden evitar la muerte en modelos experimentales, pero los ensayos clínicos con anticuerpos anti-TNF o receptores solubles para el TNF no han demostrado efectos beneficiosos en pacientes con septicemia. Se desconoce la causa de este fracaso terapéutico, pero puede deberse a otras citocinas que induzcan las mismas respuestas que el TNF, un ejemplo de redundancia.

La inflamación aguda puede causar una lesión tisular, porque los mecanismos efectores que usan los fagocitos para matar a los microbios también son muy tóxicos para los tejidos del anfitrión. Las enzimas proteolíticas y las especies reactivas del oxígeno producidas por los fagocitos que se acumulan en la zona de infección pueden dañar las células del anfitrión y degradar la matriz extracelular si se generan en cantidades grandes, especialmente si los microbios se resisten a morir y continúan estimulando las respuestas inmunitarias innatas. De hecho, gran parte de las alteraciones causadas por las infecciones se deben a las respuestas inflamatorias y no a efectos tóxicos directos de los microbios. La inflamación aguda también provoca una lesión tisular en el marco de las enfermedades autoinmunes, en cuyo caso se acumulan neutrófilos y macrófagos, y se activan secundariamente a la estimulación del sistema inmunitario adaptativo por antígenos propios

(v. capítulo 14). Como en la inflamación inducida por las infecciones, el TNF, la IL-1, la IL-6 y la IL-12 son los inductores clave de la inflamación en la enfermedad autoinmune. Los antagonistas contra el TNF, la IL-1 y la IL-12, y los anticuerpos contra los receptores para la IL-6 se utilizan en la clínica o en ensayos para reducir la inflamación en los pacientes con algunas de estas enfermedades, como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis.

LA RESPUESTA ANTIVÍRICA

La principal forma que tiene el sistema inmunitario innato de enfrentarse a las infecciones víricas es induciendo la expresión de interferones del tipo I, cuya acción más importante es inhibir la replicación vírica. En la primera parte del capítulo hemos expuesto cómo varios de los receptores para el reconocimiento del patrón, como algunos TLR, NLR y RLR, generan señales que estimulan la expresión de los genes del IFN- α y el IFN- β en muchos tipos celulares diferentes. Estas células secretan interferones del tipo I, que actúan sobre otras células para evitar la propagación de la infección vírica. En este apartado, describiremos las principales propiedades de los interferones del tipo I y los efectos antivíricos de estas citocinas.

Los interferones del tipo I son una gran familia de citocinas con una estructura relacionada que median la respuesta inmunitaria innata temprana a las infecciones víricas. El término *interferón* deriva de la capacidad de estas citocinas de interferir con la infección vírica. Hay muchos interferones del tipo I, todos con una homología estructural considerable, que son codificados por genes situados en un solo grupo en el cromosoma 9. Los interferones del tipo I más importantes en la defensa frente a los virus son el IFN- α (que en realidad abarca 13 proteínas diferentes muy relacionadas) y el IFN- β , que es una sola proteína. Las células dendríticas plasmocitoides son las principales fuentes de IFN- α , pero también pueden producirla los fagocitos mononucleares. El IFN- β lo producen muchos tipos de células. Los estímulos más potentes de la síntesis del interferón del tipo I son los ácidos nucleicos víricos. Recuerde que los receptores del tipo RIG en el citosol y los TLR 3, 7, 8 y 9, todos en las vesículas endosómicas, reconocen ácidos nucleicos víricos e inician vías de transmisión de señales que activan a la familia de factores de transcripción del factor regulador del interferón (IRF), lo que induce la expresión de los genes del interferón del tipo I. En la inmunidad adaptativa, los linfocitos T activados por el antígeno estimulan a los fagocitos mononucleares para que sintetizen interferones del tipo I. El receptor para los interferones del tipo I, que se une a IFN- α e IFN- β , es un heterodímero de dos polipéptidos con una estructura similar, IFNAR1 e IFNAR2, que expresan todas las células nucleadas. Este receptor envía señales que activan los factores de transcripción STAT1, STAT2 e IRF9, lo que induce la expresión de varios genes diferentes que tienen los siguientes efectos en la defensa antivírica (fig. 4-15):

- **Los interferones del tipo I, que inducen señales a través del receptor para el interferón del tipo I, activan la transcripción de varios genes que confieren a las células una resistencia frente a la infección vírica, lo que se llama estado antivírico.** Los genes inducidos por el interferón del tipo I son la proteína cinasa de serina/treonina activada por ARN bicatenario (PKR), que bloquea la transcripción y traducción víricas, y la 2',5' oligoadenilato sintetasa y la RNasa L18, 19, que promueven la degradación del ARN vírico. La acción antivírica del interferón del tipo I es, sobre todo,

una acción paracrina en la que una célula con una infección vírica secreta interferón que actúa sobre células vecinas que aún no se han infectado y las protege. El interferón secretado por una célula infectada también puede actuar de forma autocrina para inhibir la replicación vírica en esa célula.

- **Los interferones del tipo I provocan el secuestro de linfocitos en los ganglios linfáticos, lo que maximiza sus oportunidades de encontrarse con los antígenos microbianos.** El mecanismo de este efecto de los interferones del tipo I es la inducción de una molécula en los linfocitos, llamada CD69, que forma un complejo con el receptor para la 1-fosfato de esfingosina (S1P) S1PR1 y reduce su expresión en la superficie. Recuerde del capítulo 3 que la salida del linfocito de los tejidos linfáticos depende de la unión de S1P a S1PR1. Por tanto, la disminución de S1PR1 inhibe esta salida y mantiene los linfocitos en los órganos linfáticos.
- **Los interferones del tipo I aumentan la citotoxicidad de los linfocitos NK y de los CTL CD8⁺, y promueven la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en el subgrupo T_H1 de linfocitos T cooperadores.** Estos efectos de los interferones del tipo I aumentan las inmunidades innata y adaptativa contra las infecciones intracelulares, incluidos los virus y algunas bacterias.
- **Los interferones del tipo I aumentan la expresión de moléculas de la clase I del MHC y con ello aumentan la probabilidad de que células infectadas por virus sean reconocidas y lisadas por los CTL CD8⁺.** Los CTL CD8⁺ específicos frente a virus reconocen péptidos derivados de proteínas víricas unidas a moléculas de la clase I del MHC situadas en la superficie de las células infectadas. (Expondremos los detalles del reconocimiento por parte del linfocito T del péptido-MHC y la lisis de las células por los CTL en los capítulos 6 y 10.) Por tanto, al aumentar la cantidad de la clase I MHC sintetizada por una célula con una infección vírica, los interferones del tipo I aumentarán el número de complejos péptido vírico-clase I del MHC en la superficie celular que el CTL puede ver y a los que puede responder. El resultado final es la muerte de las células que apoyan la replicación de los virus, que es necesaria para erradicar las infecciones víricas.

De este modo, las principales actividades del interferón del tipo I se desarrollan en concierto para combatir las infecciones víricas. Los ratones con genes inactivados que carecen del receptor para los interferones del tipo I son proclives a las infecciones víricas. El IFN- α se utiliza en la clínica como fármaco antivírico en ciertas formas de hepatitis vírica. El IFN- α también se utiliza en el tratamiento de algunos tumores, quizás porque activa a los CTL o interfiere con el crecimiento celular. El IFN- β se utiliza como tratamiento de la esclerosis múltiple, pero el mecanismo de su efecto beneficioso en esta enfermedad es desconocido.

La protección contra los virus se debe, en parte, a la activación de vías intrínsecas de muerte apoptótica en las células infectadas y al aumento de la sensibilidad a los inductores extrínsecos de la apoptosis. Por ejemplo, las células infectadas por virus pueden percibir una replicación anómala del ADN y una síntesis anómala de glucoproteínas, lo que lleva al inicio de vías apoptóticas dependientes de p53 o del retículo endoplásmico, respectivamente. Además, las células infectadas por virus están sensibilizadas a la apoptosis inducida por el TNF. Las células dendríticas plasmocitoides y los macrófagos producen abundante TNF en respuesta a las infecciones víricas, además de interferones del tipo I. El receptor del TNF del tipo I se une a vías de muerte proinflamatorias y

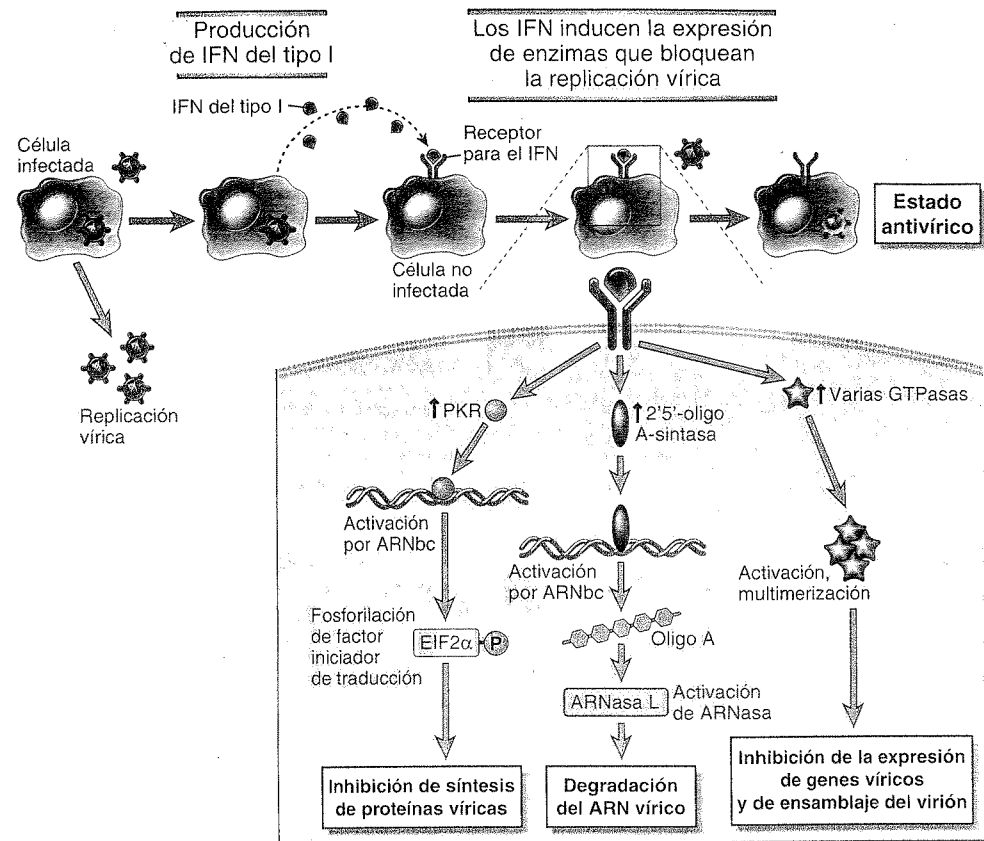


FIGURA 4-15 Acciones biológicas de los interferones del tipo I. Los interferones del tipo I (IFN- α , IFN- β) los producen células infectadas por virus en respuesta a señales intracelulares de los TLR y otros detectores del ARN vírico. Los interferones del tipo I se unen a receptores situados en células vecinas no infectadas y activan las vías de transmisión de señales JAK-STAT, que inducen la expresión de genes cuyos productos interfieren con la replicación vírica. Los interferones del tipo I también se unen a receptores situados en las células infectadas e inducen la expresión de genes cuyos productos aumentan la propensión de la célula a la muerte mediada por los CTL.

proapoptósicas (v. capítulo 7). La vía dominante que se activa tras la unión del TNF depende del estado de la síntesis de proteínas en las células reactivas, y la infección vírica puede desviar este equilibrio hacia la apoptosis.

ESTIMULACIÓN DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

La respuesta inmunitaria innata proporciona señales que actúan en concierto con el antígeno para estimular la proliferación y diferenciación de los linfocitos T y B específicos frente al antígeno. Igual que la respuesta inmunitaria innata proporciona la defensa inicial contra los microbios, también pone en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa. La activación de los linfocitos requiere dos señales diferentes, la primera el antígeno y la segunda las moléculas que se producen durante las respuestas inmunitarias innatas a los microbios o células dañadas (fig. 4-16). Esta idea se llama hipótesis de las dos señales en la activación del linfocito. La necesidad del antígeno (también llamada señal 1) asegura que la

respuesta inmunitaria que surge sea específica. La necesidad de estímulos adicionales desencadenados por las reacciones inmunitarias innatas a los microbios (señal 2) asegura que se induzcan respuestas inmunitarias adaptativas cuando haya una infección peligrosa y no cuando los linfocitos reconozcan antígenos inocuos, como los antígenos propios. Las moléculas producidas durante las reacciones inmunitarias innatas que actúan como segundas señales para la activación del linfocito son coestimuladores (para los linfocitos T), citocinas (para linfocitos T y B) y productos de escisión del complemento (para los linfocitos B). Volveremos a la naturaleza de las segundas señales para la activación del linfocito en los capítulos 9 y 11.

Las segundas señales generadas durante las respuestas inmunitarias innatas a diferentes microbios no solo aumentan la magnitud de la consiguiente respuesta inmunitaria adaptativa, sino que también influyen en la naturaleza de la respuesta adaptativa. Una función importante de la inmunidad mediada por los linfocitos T es que activan a los macrófagos para que maten a los microbios intracelulares e induzcan

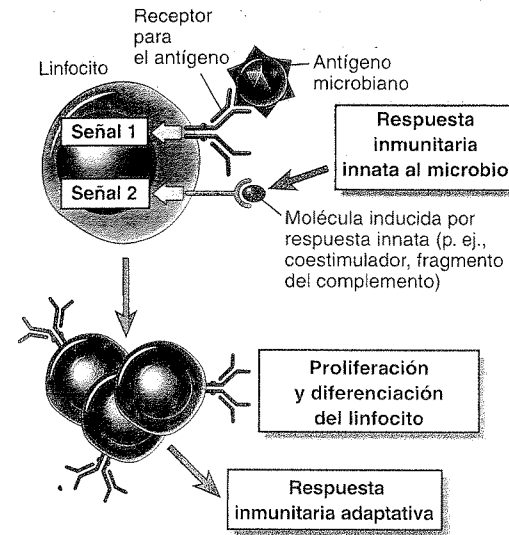


FIGURA 4-16 Estimulación de la inmunidad adaptativa por las respuestas inmunitarias innatas. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos proporciona la señal 1 para la activación de los linfocitos y las moléculas inducidas en las células del anfitrión durante las respuestas inmunitarias innatas a los microbios proporcionan la señal 2. En esta ilustración, los linfocitos son linfocitos B, pero se aplican los mismos principios a los linfocitos T. La naturaleza de las segundas señales difiere en los linfocitos B y T, y se describe en posteriores capítulos.

respuestas inflamatorias agudas fuertes, más allá de las inducidas directamente por el sistema inmunitario innato, de manera que se atrae a la zona de infección a un ejército lo suficientemente grande de fagocitos. Los microorganismos infecciosos que se unen a los TLR y otros receptores para el reconocimiento del patrón tenderán a estimular respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T. Esto se debe a que las señales producidas por estos receptores para el reconocimiento del patrón aumentan la capacidad de la célula presentadora de antígenos de inducir la diferenciación de los linfocitos T vírgenes CD4⁺ en células efectoras llamadas linfocitos T_H1 y T_H17. Los linfocitos T_H1 producen la citocina IFN- γ , que puede activar a los macrófagos para que maten a microbios que podrían, de otro modo, sobrevivir dentro de las vesículas fagocíticas. Los linfocitos T_H17 producen la citocina IL-17, que puede inducir una inflamación rica en neutrófilos. Las inmunidades celulares T_H1 y T_H17 se exponen con detalle en los capítulos 9 y 10. Muchos microbios extracelulares que entran en la sangre activan la vía alternativa del complemento, lo que, a su vez, aumenta la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Algunos de estos anticuerpos opsonizan las bacterias y con ello promueven su fagocitosis por los neutrófilos y los macrófagos. Por tanto, la respuesta inmunitaria humoral sirve para eliminar microbios extracelulares. La función del complemento en el refuerzo de la activación del linfocito B se expone en el capítulo 11.

Las citocinas producidas por las células durante las respuestas inmunitarias innatas a los microbios estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos en las respuestas inmunitarias adaptativas. Aquí se dan ejemplos de citocinas secretadas por células activadas por PAMP que actúan

sobre los linfocitos B, los linfocitos T CD4⁺ y los linfocitos T CD8⁺. Los detalles de las respuestas de los linfocitos a estas citocinas se expondrán con más detalle en capítulos posteriores.

- La IL-6 promueve la producción de anticuerpos por los linfocitos B activados (v. capítulo 11).
- La IL-1, la IL-6 y la IL-23 estimulan la diferenciación de los linfocitos T vírgenes CD4⁺ en el subgrupo T_H17 de linfocitos efectoras (v. capítulo 9).
- La IL-12 estimula la diferenciación de los linfocitos T vírgenes CD4⁺ en el subgrupo T_H1 de linfocitos efectoras (v. capítulo 9).
- La IL-15 promueve la supervivencia de linfocitos T CD8⁺ memoria.

Los adyuvantes, que son sustancias que deben administrarse junto con antígenos proteínicos purificados para estimular al máximo respuestas inmunitarias dependientes del linfocito T (v. capítulo 6), actúan estimulando respuestas inmunitarias innatas en la zona de exposición al antígeno. Los adyuvantes son útiles en la inmunología experimental y en las vacunas clínicas. Muchos adyuvantes en uso experimental son productos microbianos, como las micobacterias muertas y el LPS, que se unen a los TLR. El único adyuvante usado de forma habitual en las vacunas humanas es el alumbre, compuesto de hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio. Entre sus efectos importantes, los adyuvantes activan las células dendríticas para que expresen moléculas de histocompatibilidad principal que forman parte del antígeno (señal 1) y que los linfocitos T reconocen, aumentan la expresión de los coestimuladores (señal 2) y las citocinas necesarias para la activación del linfocito T, y estimulan la migración de las células dendríticas a los ganglios linfáticos, donde se localizan los linfocitos T.

MECANISMOS DE RETROALIMENTACIÓN QUE REGULAN LA INMUNIDAD INNATA

La magnitud y la duración de las respuestas inmunitarias innatas están reguladas por varios mecanismos de inhibición por retroalimentación que limitan el posible daño a los tejidos. Aunque la respuesta inflamatoria es muy importante para la protección contra los microbios, puede causar lesión tisular y enfermedad. Han evolucionado varios mecanismos para interrumpir la inflamación que entran en juego al mismo tiempo o poco después del inicio de la inflamación. Además, los estímulos para el inicio de muchos de estos mecanismos de control incluyen los mismos PAMP y DAMP que inducen la inflamación. Describiremos algunos de estos mecanismos reguladores.

La IL-10 es una citocina que producen los macrófagos y las células dendríticas activados y que los inhibe. La IL-10 inhibe la producción de varias citocinas inflamatorias por los macrófagos y las células dendríticas activadas, como la IL-1, el TNF y la IL-12. Como la producen los macrófagos e inhibe a los macrófagos, la IL-10 es un ejemplo excelente de un regulador por retroalimentación negativa. No está claro si diferentes estímulos pueden actuar sobre los macrófagos para inducir la producción de una citocina reguladora como la IL-10 o de citocinas efectoras como el TNF y la IL-12, o si los mismos estímulos inducen la producción de todas estas citocinas, pero con diferente cinética. La IL-10 también la producen algunos tipos celulares no linfáticos (p. ej., queratinocitos). El virus de

Epstein-Barr contiene un gen homólogo a la IL-10 humana y la IL-10 vírica tiene las mismas actividades que la citocina natural. Esto plantea la intrigante posibilidad de que la adquisición del gen de la IL-10 durante la evolución del virus le haya dado la capacidad de inhibir la inmunidad del anfitrión y así una ventaja para sobrevivir en el anfitrión infectado. La IL-10 también es producida por los linfocitos T reguladores, y exponemos la IL-10 con más detalle en el capítulo 14 en este contexto.

Los fagocitos mononucleares producen un antagonista natural de la IL-1 que tiene una estructura homóloga a la citocina y se une a los mismos receptores, pero carece de actividad biológica, de manera que funciona como un inhibidor competitivo de la IL-1. Se llama, por tanto, **antagonista (IL-1RA) del receptor para la IL-1**. La síntesis de IL-1RA la inducen muchos de los mismos estímulos que inducen la producción de IL-1, y algunos estudios en ratones que carecen de IL-1RA indican que esta citocina inhibidora es necesaria para evitar enfermedades inflamatorias de las articulaciones y otros tejidos. La IL-1RA recombinante se ha elaborado como un fármaco eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide sistémica juvenil y de síndromes febriles familiares en los que hay una alteración en la regulación de la producción de IL-1. La regulación de la inflamación mediada por la IL-1 también puede hacerse mediante la expresión del receptor del tipo II, que se une a la IL-1, pero no transduce una señal activadora. La principal función de este receptor puede ser actuar como «señuelo» que inhiba competitivamente la unión de la IL-1 al receptor del tipo I que emite la señal.

La secreción de citocinas inflamatorias por diversos tipos celulares parece regulada por los productos de los genes de autofagia. La autofagia es un mecanismo por el que las células degradan sus propios orgánulos, como las mitocondrias, secuestrándolas dentro de vesículas rodeadas de membrana y fusionando las vesículas con lisosomas. Este proceso requiere las acciones coordinadas de muchas proteínas diferentes que codifican genes de la autofagia (Atg). Mutaciones dirigidas en diferentes genes de Atg dan lugar a una mayor secreción de interferones del tipo I, IL-1 e IL-18 por varios tipos celulares, y al desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los mecanismos por los que las proteínas Atg reducen la síntesis de citocinas no se conocen bien, pero hay pruebas de su unión e inhibición de los RLR y de su regulación de la formación del inflamasoma. La participación de las proteínas Atg en la regulación de las respuestas inmunitarias innatas se apoya, además, en el descubrimiento de que polimorfismos en un Atg humano se asocian a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Hay numerosas vías de transmisión de señales reguladoras negativas que bloquean las señales activadoras generadas por los receptores para el reconocimiento del patrón y por las citocinas inflamatorias. Los supresores de proteínas transmisoras de señales de citocinas (SOCS) son inhibidores de las vías de transmisión de señales JAK-STAT ligadas a receptores de citocinas. Las señales del TLR en los macrófagos y las células dendríticas inducen la expresión de proteínas SOCS, que limitan las respuestas de estas células a citocinas exógenas como los interferones del tipo I. Las respuestas proinflamatorias de las células a las señales del TLR las inhibe SHP-1, una proteína fosfatasa intracelular que reduce las vías de transmisión de señales dependientes de tirosina cinasas en los linfocitos. Hay otros muchos ejemplos de cinasas y fosfatasa que inhiben las señales de los TLR, los NLR y los RLR.

RESUMEN

- El sistema inmunitario innato proporciona la primera línea de defensa del anfitrión contra los microbios. Los mecanismos de la inmunidad innata existen antes de la exposición a los microbios. Los componentes celulares del sistema inmunitario innato son las barreras epiteliales y los leucocitos (neutrófilos, macrófagos, linfocitos NK, linfocitos con receptores invariables para el antígeno y mastocitos).
- El sistema inmunitario innato usa receptores celulares para el reconocimiento del patrón, presentes en el plasma y las membranas endosómicas y en el citoplasma, para reconocer estructuras llamadas patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP), que comparten los microbios, no están presentes en las células de los mamíferos y son a menudo esenciales para la supervivencia de los microbios, lo que limita la capacidad de los microbios de evadirse de la detección mutando o perdiendo la expresión de estas moléculas. Además, estos receptores reconocen moléculas producidas por el anfitrión, pero cuya expresión o localización indica un daño celular; se llaman patrones moleculares asociados a la lesión (DAMP).
- Los TLR, presentes en la superficie celular y en los endosomas, son la familia más importante de receptores para el reconocimiento del patrón, y reconocen una amplia variedad de ligandos, como componentes de la pared bacteriana y ácidos nucleicos microbianos. Hay receptores citoplásmicos de reconocimiento del patrón que reconocen moléculas microbianas. Estos receptores son los receptores del tipo RIG (RLR), que reconocen ARN vírico, y los receptores del tipo NOD (NLR), que reconocen constituyentes de la pared bacteriana y también detectan el urato sódico y otros cristales.
- Los receptores para el reconocimiento del patrón, como los TLR y los RLR, emiten señales que activan los factores de transcripción NF- κ B y AP-1, que promueven la expresión de genes inflamatorios, y los factores de transcripción de IRF, que promueven la expresión de genes de interferones antiviricos del tipo I. El inflamasoma, un complejo especializado que se forma en respuesta a los PAMP y los DAMP, está compuesto de un receptor del tipo NOD, un adaptador y la enzima caspasa 1, cuya principal función es producir formas activas de las citocinas inflamatorias IL-1 e IL-18.
- En el plasma se encuentran moléculas de reconocimiento del patrón solubles y moléculas efectoras, como las pentraxinas (p. ej., CRP), las colectinas (p. ej., MBL) y las ficolinas. Estas moléculas se unen a ligandos microbianos y potencian su eliminación mediante mecanismos que dependen del complemento y que no dependen del complemento.
- Los linfocitos NK son linfocitos que defienden contra microbios intracelulares, matando células infectadas y proporcionando una fuente de la citocina activadora del macrófago IFN- γ . El reconocimiento por el linfocito NK de células infectadas está regulado por una combinación de receptores activadores e inhibidores. Los receptores inhibidores reconocen moléculas de la clase I del MHC, motivo por el que los linfocitos NK no matan células normales del anfitrión, pero sí células en las que está reducida la expresión de la clase I del MHC, como células infectadas por virus.

- El sistema del complemento abarca varias proteínas plasmáticas que se activan en secuencia mediante escisión proteolítica para generar fragmentos de las proteínas C3 y C5, que promueven la inflamación u opsonizan y promueven la fagocitosis de microbios. La activación del complemento también genera poros en la membrana que matan a algunos tipos de bacterias. El sistema del complemento se activa en las superficies microbianas y no en las células normales del anfitrión, porque los microbios carecen de proteínas reguladoras que inhiban el complemento. En las respuestas inmunitarias innatas, el complemento se activa, sobre todo, de forma espontánea en las superficies microbianas y por la lectina ligadora de manosa para iniciar las vías alternativa y de la lectina, respectivamente.
- Las dos principales funciones efectoras de la inmunidad innata son inducir la inflamación, lo que implica el transporte de leucocitos encargados de la lisis de los microbios y de moléculas efectoras solubles desde la sangre hasta los tejidos, y el bloqueo de la infección vírica de las células mediante interferones antiviricos del tipo 1. Los dos tipos de mecanismos efectoros los inducen los PAMP y los DAMP, que inician vías de transmisión de señales en las células tisulares y en los leucocitos que activan factores de transcripción y llevan a la expresión de citocinas y otros mediadores inflamatorios.
- Varias citocinas producidas, sobre todo, por los macrófagos activados median la inflamación. El TNF y la IL-1 activan las células endoteliales, estimulan la producción de quimiocinas y aumentan la producción de neutrófilos en la médula ósea. La IL-1 y el TNF inducen la producción de IL-6, y las tres citocinas median los efectos sistémicos, como la fiebre y la síntesis de proteínas de fase aguda, en el hígado. La IL-12 y la IL-18 estimulan la producción de la citocina activadora del macrófago IFN- γ por los linfocitos NK y los linfocitos T. Estas citocinas actúan en las respuestas inmunitarias innatas frente a diferentes clases de microbios, y algunas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-18) modifican las respuestas inmunitarias adaptativas que siguen a la respuesta inmunitaria innata.
- Los neutrófilos y los monocitos (los precursores de los macrófagos tisulares) migran desde la sangre hasta las zonas de inflamación durante las respuestas inmunitarias innatas, debido a los efectos de las citocinas y las quimiocinas producidas por las células tisulares estimuladas por los PAMP y los DAMP.
- Los neutrófilos y los macrófagos fagocitan microbios y los matan mediante la producción de ROS, óxido nítrico y enzimas en los fagolisosomas. Los macrófagos producen, además, citocinas que estimulan la inflamación y promueven la reestructuración tisular en los lugares de infección. Los fagocitos reconocen y responden a productos microbianos mediante diferentes tipos de receptores, como los TLR, las lectinas del tipo C, los receptores basurero y los receptores para N-formil met-leu-leu.
- Las moléculas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas estimulan la inmunidad adaptativa e influyen en la naturaleza de las respuestas inmunitarias adaptativas. Las células dendríticas activadas por microbios producen citocinas y coestimuladores que potencian la activación y la diferenciación del linfocito

T en linfocitos T efectoros. Los fragmentos del complemento generados por la vía alternativa proporcionan segundas señales para la activación del linfocito B y la producción de anticuerpos.

- Las respuestas inmunitarias innatas están reguladas por mecanismos de retroalimentación negativos que limitan el posible daño de los tejidos. La IL-10 es una citocina que producen los macrófagos y las células dendríticas activadas y que los inhibe. La secreción de citocinas inflamatorias está regulada por productos del gen de la autofagia. Las vías negativas de transmisión de señales bloquean las señales activadoras generadas por los receptores para el reconocimiento del patrón y las citocinas inflamatorias.

LECTURAS RECOMENDADAS

Receptores para el reconocimiento del patrón

- Akira S, S Uematsu, and O Takeuchi. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783-801, 2006.
- Areschoug T, and S Gordon. Scavenger receptors: role in innate immunity and microbial pathogenesis. *Cellular Microbiology* 11:1160-1169, 2009.
- Blasius AL, and B Beutler. Intracellular Toll-like receptors. *Immunity* 32:305-315, 2010.
- Chen G, MH Shaw, YG Kim, and G Nuñez. Nod-like receptors: role in innate immunity and inflammatory disease. *Annual Review of Pathology* 4:365-398, 2009.
- Hornung V, and E Latz. Intracellular DNA recognition. *Nature Reviews Immunology* 10:123-130, 2010.
- Ip WK, K Takahashi, RA Ezekowitz, and LM Stuart. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunological Reviews* 230:9-21, 2009.
- Janeway CA, and R Medzhitov. Innate immune recognition. *Annual Review of Immunology* 20:197-216, 2002.
- Jeannin P, S Jaillon, and Y Delneste. Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Current Opinions in Immunology* 20:530-537, 2008.
- Kawai T, and S Akira. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology* 11:373-384, 2010.
- Meylan E, J Tschopp, and M Karin. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 442:39-44, 2006.
- Pichlmair A, C Reis e, and Sousa. Innate recognition of viruses. *Immunity* 27:370-383, 2007.
- Takeuchi O, and S Akira. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140:805-820, 2010.
- Trinchieri G, and A Sher. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nature Reviews Immunology* 7:179-190, 2007.

Células del sistema inmunitario innato

- Dale DC, L Boxer, and WC Lies. The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood* 112:935-945, 2008.
- Lanier LL. NK cell recognition. *Annual Review of Immunology* 23:225-274, 2005.
- Nauseef WM. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. *Immunological Reviews* 219:88-102, 2007.
- Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annual Review of Immunology* 23:197-223, 2005.
- Serbina NV, T Jia, TM Hohl, and EG Pamer. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annual Review of Immunology* 26:421-452, 2008.