

CAPÍTULO 1

Inmunidad innata: factores condicionantes y reconocimiento

María Laura Gos y María Cecilia Venturini

Conceptos generales de la inmunidad

La inmunobiología es la ciencia que estudia los mecanismos biológicos de defensa del hospedador frente a las infecciones y que establecen un estado de inmunidad. La inmunidad es el conjunto de mecanismos de defensa de los animales frente a agentes extraños. Se empieza a desarrollar a partir de la vida intrauterina y va madurando y consolidándose durante la primera etapa de la vida. Deriva del latín *Immunitas* que significa “libre de carga”. La inmunidad se clasifica en Inmunidad innata e Inmunidad adaptativa.

Cuando un patógeno ingresa por distintas vías en el organismo de un animal y vence las barreras del hospedador se produce la infección. Esta puede generarse por el ingreso de virus, bacterias, parásitos unicelulares o multicelulares y hongos. Las rutas de infección pueden ser las mucosas del aparato respiratorio a través de las gotas inhaladas, las del aparato digestivo a través del alimento o agua contaminados, las del aparato reproductor por contacto o bien a través del epitelio de la piel por abrasiones, quemaduras, heridas o por picaduras de insectos.

Durante la infección se produce una relación entre el patógeno y el hospedador. El poder patógeno es la capacidad que tiene el microorganismo de producir daño. Los mecanismos de la inmunidad innata son los que tratan de detenerlo para evitar la evolución de la infección. Cuando éstos no son suficientes, se pone de manifiesto el poder inmunogénico del patógeno, que es la capacidad de generar una respuesta inmune adaptativa. Esta respuesta es adaptativa porque se adapta al patógeno traduciendo las señales generadas por los mecanismos de la inmunidad innata, que es la que orienta y dirige a la inmunidad adaptativa.

Características de la respuesta inmune innata y adaptativa

La inmunidad innata se caracteriza por actuar de forma inmediata y por ser de corta duración, no es específica porque reconoce estructuras presentes en un grupo de microorganismos denominados *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMPs, por sus siglas en inglés), a

través de receptores poco diversos, de especificidad limitada y expresados en gran variedad de células, no genera memoria y no se modifica ante una reinfección. Mientras que la inmunidad adaptativa, aparece más tardíamente, es de larga duración, genera memoria inmunológica ante un segundo contacto y es específica porque reconoce epitopos o determinantes antigénicos a través de los receptores de los linfocitos B (BCR) y de los linfocitos T (TCR) respectivamente.

Tabla 1.1

Principales diferencias entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa

Características	Inmunidad Innata	Inmunidad Adaptativa
Aparición y duración	Inmediata/corta duración	Mediata/larga duración
Mediadores tisulares	Barreras anatómicas (factores físicos, químicos y biológicos)	Sistema inmune de la piel y común de las mucosas
Mediadores celulares	Fagocitos, células dendríticas, células NK, linfocitos T $\gamma\delta$, Linfocitos B1	Linfocitos T y B
Mediadores humorales	Citocinas, quimiocinas. Proteínas de fase aguda. Sistema del Complemento. Sistema del Interferón	Anticuerpos. Citocinas producidas por linfocitos T
Eficiencia	No se modifica por reinfección	Se modifica por reinfección
Memoria	No genera	Genera
Especificidad	No es específica	Es específica
Reconocen	Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs)	Detalles moleculares del patógeno (Epitopos)
Tipo de receptor	Endocíticos, de señal o de activación (RRPs)	De activación: BCR y TCR
Distribución	No clonal. En todas las células de un mismo tipo. Ej: en todas las células dendríticas	Clonal. Exclusivo de cada clon de linfocitos B o T.

Reconocimiento de los microorganismos

En la inmunidad innata se reconocen los **PAMPs**, que comparten ciertas características: son estructuras presentes en grupos de microorganismos, no se encuentran presentes en los hospedadores y son esenciales para la su supervivencia. Interaccionan con los *receptores de reconocimiento de patrón*, (**RRPs** por sus siglas en inglés).

Los PAMPs pueden ser los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias Gram negativas, los peptidoglucanos y ácido lipoteicoico de las bacterias Gram positivas, la flagelina y pilina de los flagelos y pilis de las bacterias, los glúcidos ricos en manosa de las glucoproteínas de los hongos y los ácidos nucleicos virales.

La inmunidad innata también reconoce en forma inespecífica moléculas derivadas del daño producido por tóxicos, irritantes, rayos ultravioletas, que se denominan *patrones moleculares asociados al daño* (DAMPs, por sus siglas en inglés).

Los RRP se encuentran en distintas células, como macrófagos, células dendríticas y células epiteliales de piel y mucosas. Estos receptores se clasifican

1) según *su ubicación* en las células como:

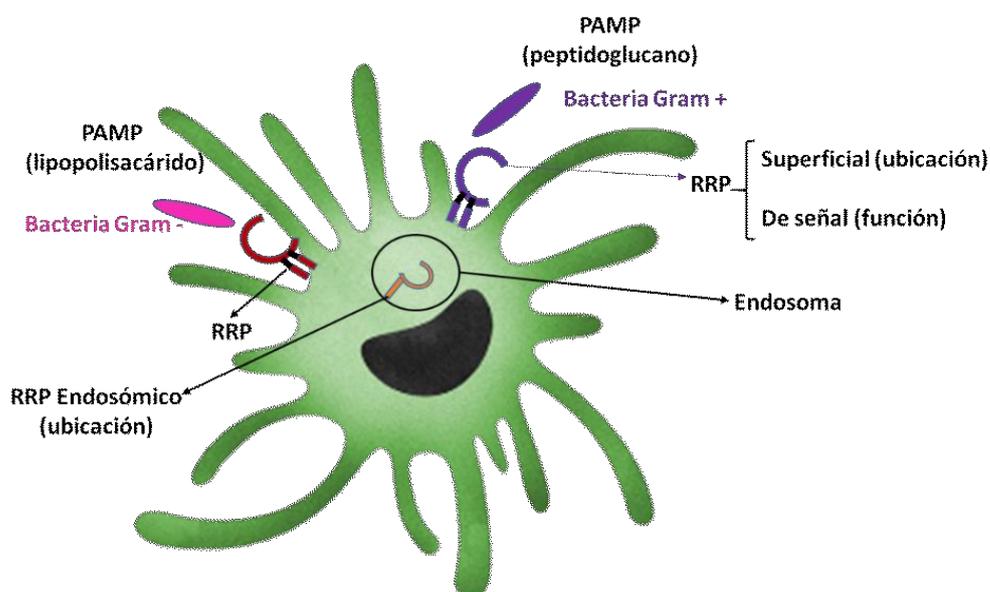
- Superficiales
- Citosólicos
- Endosómicos

2) Según *su función*

- Endocíticos solubles y fijos
- *De señal*

Figura 1.1

Clasificación de los RRP por su ubicación y función



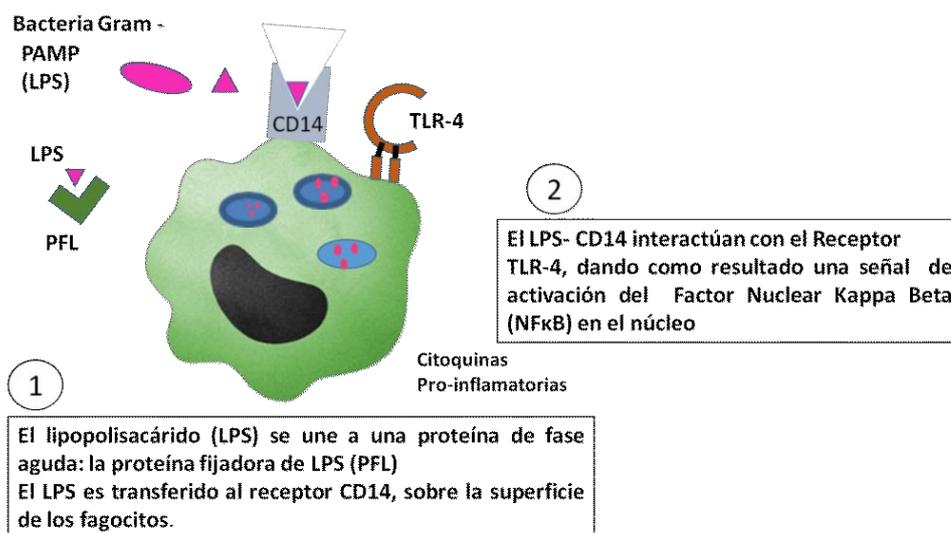
Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images CC BY

Los RRP *endocíticos* pueden ser solubles, cuando se encuentran en la circulación sanguínea, como por ejemplo la proteína fijadora de manosa y la proteína fijadora de lipopolisacáridos, o pueden ser fijos y expresarse sobre la superficie de células, como el receptor del macrófago para la manosa. Los RRP *de señal* son los receptores semejantes a Toll (TLRs, por sus siglas en inglés) y los receptores de tipo NOD. Los TLR se denominan con números, y cada uno de ellos reconoce un determinado PAMP, por ejemplo, el TLR 4 que se encuentra en la superficie de las células reconoce el LPS de las bacterias Gram negativas, el TLR 5 reconoce la flagelina de los flagelos de algunas bacterias móviles, los TLR 3 y 7 que se expresan en la membrana de los

endosomas reconocen los ácidos nucleicos virales. Los TLR y los NOD al contactar con un PAMP, generan una señal de activación hacia el interior de la célula, que activa el factor nuclear kappa beta (NFκB, por sus siglas en inglés) lo que permite la expresión de genes reprimidos que inducen la producción de citocinas proinflamatorias (Figura 1.2).

Figura 1.2

Reconocimiento del PAMP (LPS) de una bacteria Gram negativa, por el TLR



Nota. Las figuras de las células corresponden a Bret Syfert/Wellcome Images

Mediadores de la inmunidad innata

La inmunidad innata actúa a través de distintos mediadores: los mediadores tisulares que involucran las barreras anatómicas de la piel y mucosas, los mediadores celulares representados por distintas células como los fagocitos (macrófagos y neutrófilos), las células dendríticas, las células naturalmente asesinas o *natural killer* (NK) y los mediadores humorales, como las proteínas de fase aguda, el sistema del complemento, el sistema del interferón, citocinas y quimiocinas.

Las *barreras anatómicas* de la piel y las mucosas que recubren los aparatos digestivo, respiratorio y reproductor son la primera línea de defensa de la inmunidad innata frente a los microorganismos. Estas barreras actúan a través de factores mecánicos, químicos y biológicos.

Entre los factores mecánicos se encuentra la integridad de los epitelios, que impide el ingreso de los microorganismos; la presencia de queratina producida por los queratinocitos de la piel que les otorga resistencia e impermeabilidad; la descamación celular continua, que permite la eliminación de las capas más superficiales de la piel, contribuyendo a inhibir la colonización por

microorganismos patógenos; las uniones intercelulares como las presentes entre los enterocitos; la peristalsis o movimiento de las asas intestinales; el movimiento de las ciliadas de las células del aparato respiratorio y el efecto de barrido de las secreciones como la saliva y las lágrimas.

Como factores químicos se encuentran el sudor y ácidos grasos de la piel que contribuyen a establecer un pH determinado que inhibe el crecimiento bacteriano, la secreción ácida producida por las células parietales del estómago, las secreciones mucosas del aparato respiratorio y digestivo que favorecen la retención y eliminación de los microorganismos, las fosfolipasas de las lágrimas y la saliva, el surfactante pulmonar de los alveolos, la lisozima de diversas secreciones del cuerpo que hidroliza los peptidoglicanos de las bacterias Gram positivas y la lactoferrina que atrapa el hierro necesario para el crecimiento de muchas bacterias.

Entre los factores biológicos mencionamos la microbiota normal de la piel y el tracto gastrointestinal, formada por el conjunto de microorganismos no patógenos que colonizan de forma permanente estas superficies y que limitan el desarrollo de los microorganismos patógenos al competir con ellos por nutrientes y espacio (Figura 1.3).

Figura 1.3

Factores mecánicos, químicos y biológicos de la barrera cutáneo-mucosa

