

IMPACTO DEL CAMBIO CLIMATICO EN LA TRIADA SISTEMA INMUNE-ENDOCRINO Y NERVIOSO.

Maldonado Tapia CH.

Cuerpo Académico de Biología Celular y Microbiología, Unidad Académica de Ciencias Biológicas.
Universidad Autónoma de Zacatecas.

clau26_85@hotmail.com

Existen razones psicológicas como biológicas para explicar cómo determinados factores pueden influir en las enfermedades en que interviene el sistema inmune, endocrino y nervioso. Incluso existen evidencias que demuestran que el estrés, la depresión, el cambio en el **medio ambiente**, entre otros pueden influir en el cambio de indicadores en la triada de sistema Inmune, Endocrino y Nervioso a nivel celular, sin embargo pocos estudios se han realizado en humanos, sobre todo por los pocos años de evolución de esta rama de la ciencia médica, por lo que es importante tener una buena relación entre la triada para poder estar en buen estado de salud.

GENERALIDADES DE LA TRIADA

Es importante el conocimiento de la relación que se da entre el sistema inmunológico, Nervioso y Endocrino. Ya que la salud del hombre es un proceso complejo sustentado sobre la base de un equilibrio entre factores Inmunológicos, neurológicos como endocrinológicos.

Para lograr que el hombre se adapte a su medio implica la mantención de la adecuada sincronización de las funciones de tanto de los sistemas de su organismo y en caso del surgimiento de un desbalance, esta adaptación depende del restablecimiento de ese equilibrio.

Existen razones psicológicas como biológicas para explicar cómo determinados factores pueden influir en las enfermedades en que interviene el sistema inmune. Incluso existen evidencias que demuestran que el estrés, la depresión, Medio ambiente entre otros pueden influir en el cambio de indicadores celulares como humorales del estado inmune, sin embargo pocos estudios se han realizado en humanos, sobre todo por los pocos años de evolución de esta rama de la ciencia médica.

La triada que existe entre sistema inmune, endocrino y nervioso es importante para la regulación de la homeostasis del organismo para estar en plena armonía y así el buen funcionamiento. En la Figura 1 se muestra el organigrama que se da entre la relación de la triada.

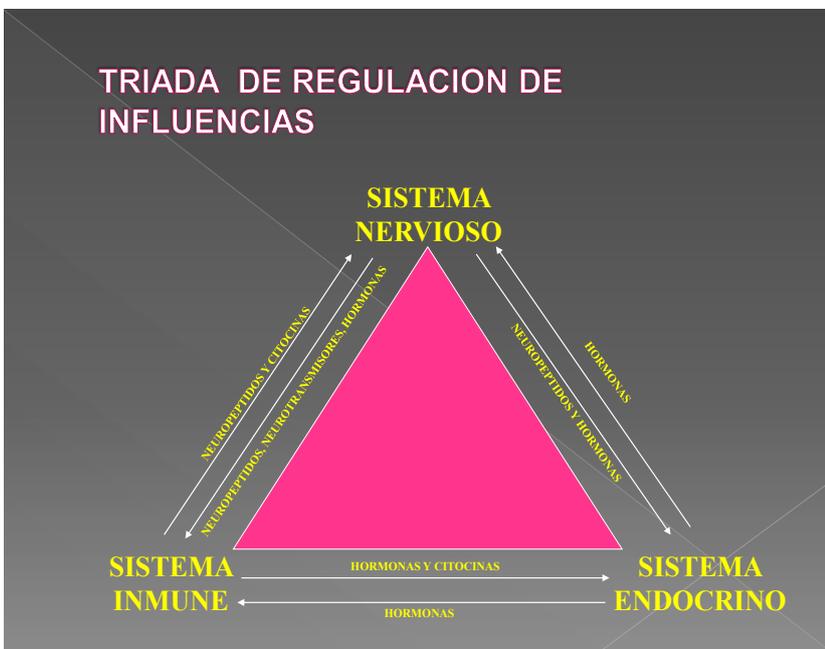
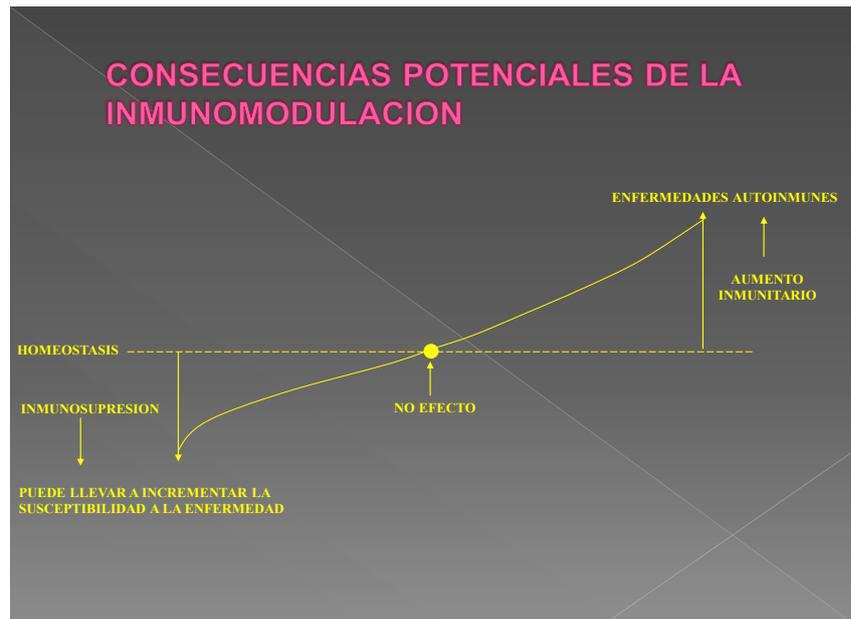


Figura 1.
TRIADA DE REGULACIÓN DE INFLUENCIAS

Así cuando existen alteración en la triada se da una descompensación en la regulación de la homeostasia del organismo por lo que puede desencadenar alteraciones (Enfermedades). En la Figura 2 se muestra el organigrama en Homeostasis y con Alteración.

Figura 2.
CONSECUENCIAS POTENCIALES DE LA INMUNOMODULACIÓN



INMUNOLOGÍA

Historia

El término inmunidad se deriva del latín *immunitas*: Inmunidad a senadores Romanos de algunas actividades cívicas y procesos legales. Históricamente significa protección a la enfermedad. Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen el **Sistema Inmune (SI)** y su respuesta coordinada y colectiva hacia una molécula extraña es lo que se llama **Respuesta Inmune (RI)**.

Tucyclides en el siglo V AC fue quien primero menciona inmunidad a una infección que él llamo plaga, en 1798 Edward Jenner, conocido como el fundador de la inmunología, por haber encontrado que la inoculación con viruela protegía en contra de futuras exposiciones al virus a lo cual él llamo **vacunación**. Posteriormente siguieron las investigaciones de Louis Pasteur, padre de la inmunología con respecto a la vacuna de la rabia, ántrax y Robert Koch con sus estudios sobre la hipersensibilidad a la tuberculosis, ganador del premio Nóbel en 1905, posteriormente Von Emil y Paul Ehrlich desarrollaron la antitoxina de la difteria y Elie Metchnikoff estudio la fagocitosis y las reacciones celulares en la inmunidad, luego en 1900 Karl Landsteiner describió los grupos ABO y estableció las bases inmunológicas de la especificidad antigénica. Fue así como la inmunología paso de ser una ciencia experimental basada en la inmunología química, en el cual los fenómenos inmunológicos se han basado en observaciones experimentales y de conclusiones derivadas de estos a una disciplina clínica, en la cual el ser humano adquirió la capacidad para manipularlo bajo condiciones controladas.

Con el descubrimiento de la Tolerancia Inmunológica por Peter Medawar en 1940, la teoría de selección celular de inmunidad adquirida por Burnet, el descubrimiento de la estructura de las Ig's por Porter y Edelman (premio Nóbel en 1972), nació la Inmunología moderna atravesando las barreras de la investigación médica y es entonces cuando Dausset con sus estudios describió el Complejo mayor de histocompatibilidad humano en 1955 dando nacimiento a la inmunología del trasplante y por los años 60 se inicio el renacimiento de la inmunología celular y las diferentes subespecialidades de la inmunología (Inmunogenética, Inmunobiología, inmunotoxicología, inmunología de trasplante, inmunopatología, inmunología tumoral, inmunofarmacología etc.)

Por los años 48 Astrid Fagraeus descubrió el rol de la célula plasmática y la formación de Ac's de igual forma que se creó la técnica de Ac's por inmunofluorescencia, en 1966 Nicholas Harris demostró que los linfocitos producían Ac's y en los años posteriores Davis, Claman, y otros demostraron que los L.T y L.B cooperaban entre sí para la producción de la RI, luego en 1971 Gershon y Condo describieron los L.T.S, Benacerraf (venezolano) demostró la importancia del HLA con respecto a la especificidad y regulación del L.T, por lo que le fue entregado el premio Nóbel en 1980 junto con Snell y Dausset por su trabajo titulado "Estructuras determinadas genéticamente sobre la superficie celular que regulan las respuestas inmunes" Así pues en los últimos 30 años ha habido una gran transformación en el entendimiento del SI y de sus funciones,

gracias al desarrollo de técnicas de cultivo celular, metodología DNA recombinante, terapia génica etc., lo que ha transformado esta ciencia meramente descriptiva a una ciencia dinámica e interactiva.

Inmunidad

Conjunto de mecanismos de defensa que le permiten a un organismo protegerse del micro agresores que encuentra en su medio ambiente, evitar el desarrollo de células tumorales y eliminar moléculas nocivas originadas en su interior como consecuencia del envejecimiento, infecciones el trauma o el crecimiento neoplásico. De no ser por el sistema inmune estos no invadirían los tejidos causando enfermedad y muerte, la ecuación salud-enfermedad-muerte es un estado dinámico en el cual nuestro sistema inmune controla los agentes externos que tratan de alterar la homeostasis

Componentes del Sistema Inmune

Células: Linfocitos, T y B. Fagocitos Mononucleares, Células Dendríticas, Granulocitos, Células Endoteliales, Fibroblastos

Órganos Linfoides: Medula Ósea, Timo, Ganglio, Bazo

Las células del tejido inmunológico están presentes como células circulantes en la sangre y ganglios. La organización anatómica de las células, su habilidad para circular e intercambiarse entre ganglios, sangre y tejido son de importancia crítica para la generación de la Respuesta Inmune. El SI debe estar capacitado para responder a una serie de Ag en cualquier parte del organismo, existen células inmunológicas principalmente linfocitos que localizan a los diferentes Ag sino que también activan sus mecanismos efectores y activan otras células del SI, para una adecuada respuesta.

	CLASIFICACION	ORGANO LINFOIDE
	PRIMARIO	Médula Ósea Timo
	SECUNDARIO	Bazo Ganglios Linfáticos
	TERCIARIO	Tejido Linfoide Asociado a Piel. Lámina Propia de Mucosas. Tejido Linfoide Asociado a Intestino. Tejido Linfoide Asociado a Bronquios. Células de revestimiento del tracto urinario.

TIMO

Órgano por excelencia de la inmunidad celular, se origina del 3ro y 4to arcos faríngeos, es un órgano linfoepitelial, no está en contacto con antígenos, su mayor actividad es en la vida embrionaria hasta los 7 años. Las células epiteliales tímicas, producen hormonas tímicas importantes para la producción y maduración de los linfocitos, estas hormonas son: Timopoyetina: actúa en la medula ósea sobre los linfocitos pretímicos y timosinas importantes para la maduración de diferentes subpoblaciones.

Ganglios Linfáticos

Se encuentran conectados por una red vascular linfática, poseen diferentes tipos de células entre las cuales están: Linfocitos y Macrófagos, células reticulares, funcionan como filtro biológico y físico

Respuesta Inmune:

Secuencia de eventos complejos a nivel local o sistémico, estrictamente regulados, involucrando a varios tipos de células tanto inmunes (linfocitos), como no inmunes (CPA) y en la cual se desarrolla una comunicación intercelular a través del contacto directo entre células o por intermedio de citoquinas y a su vez estas células pueden interactuar simultáneamente con otro tipo de células con la participación de las proteínas del complemento, kininas o sistemas fibrinolíticos o citoquinas; lo que lleva a la activación fagocítica, coagulación sanguínea, la iniciación de la respuesta inflamatoria y posteriormente la reparación tisular.

Células Linfoides:

- Se encuentran en los órganos linfoides primarios → Timo y MO → Linfopoyesis
- Linfopoyesis T hasta la pubertad
- Linfopoyesis B dura toda la vida en medula ósea

Linfocitos T

El linfocito es una célula de mayor jerarquía en el organismo, solo superada por la neurona, es una célula capaz de reproducir nuevas proteínas, de reproducirse fuera de la MO, inicia procedimientos metabólicos, guarda información y enseña a otras células comportamientos metabólicos nuevos. Se originan de una célula hematopoyética en medula ósea y migran al hígado fetal en la 7ma semana de gestación y posteriormente al Timo entre la 8va y 9na semana de gestación. Regulan la RI a Ag's proteicos, Ag Intracelulares, en asociación con moléculas HLA. Su mecanismo de acción es por medio de citotoxicidad. Se divide en 2 subpoblaciones celulares: L.T Helper (CD4+) y L.T citotóxicos / supresores (CD8+)

Linfocitos B

Se originan de una célula hematopoyética en la MO. Los linfocitos B inician su maduración en el hígado embrionario a las 8 semanas de gestación y migran a la MO en la 13 semana de gestación.

Las células de linaje B poseen en su citoplasma cadena μ , que posteriormente formara parte de la IgM de membrana, en este momento todavía no ha salido de MO ni tampoco puede participar en RI, posteriormente la célula adquiere moléculas de superficie adicionales que las distingue de linfocitos inmaduros tales como IgD producido por splicing alternativo de RNA con la misma especificidad antigénica ya que incorporan las mismas cadenas livianas, posteriormente aparecerán CR (CR1, CR2 o CD21), CD19 importante por que participa en la maduración o activación del LB y otras moléculas de membrana.

Las Células plasmáticas (cel efectora del linaje B) son las células que secretan Ig.

Son las células involucradas en la Inmunidad humoral, también actúan como Células Presentadoras de Ag y secretan citoquinas como: IL-4, IL-5, IL-6

Células NK

Son las células que establecen el vínculo entre inmunidad innata y adquirida, derivadas de la MO, también llamadas Linfocitos Grandes Granulares, ejercen su acción por citotoxicidad celular a través de moléculas llamadas perforinas/granzimas, son células importantes en la inmunidad Anti-tumoral, infecciones virales, poseen marcadores de superficie como $Fc\gamma RIII$ (CD16), están vinculados a los mecanismos de apoptosis.

Producen citoquinas como: $INF\gamma$, $TNF\alpha$ y activan macrófagos y sirven de puente entre la Inmunidad innata y adquirida.

Monocitos

Es la 2da población más importante en la RI, importante en los mecanismos de fagocitosis. Monocitos, Macrófagos: Funciones: Fagocitosis.

Células Dendríticas

Llamadas células accesorias, actúan como células presentadoras de Ag

Polimorfonucleares

Eosinofilos, Basofilos y Neutrofilos: Participan en Respuesta Inmune Innata, Estimulados por citoquinas derivadas de LT.

Características de la Respuesta Inmune

- Especificidad
- Discrimina lo propio de lo no propio
- Memoria inmunológica
- Diversidad
- Selección clonal

- Procesamiento y presentación antigénica
- Activación de linfocito

Especificidad:

La RI es específica para cada Ag y aún más para cada componente estructural de ese Ag, Proteínas, polisacáridos, las porciones que son reconocidas de estos Ag son llamados epitopos y esto ocurre ya que los L.B o L.T tienen R específicos que distinguen sutiles diferencias entre los diferentes Ag.

Las células inmunocompetentes y los Ac adquieren su especificidad después de la introducción de un Ag cambiando la conformación de su Respuesta de Ag, cada individuo posee linfocitos derivados de un clon y cada clon se ha originado de un único precursor, reconociendo y respondiendo a diferentes tipos de Ag. El desarrollo de clones específicos, se forma antes independiente de la exposición antigénica. , las células que constituyen un clon tienen R Ag diferentes y que a su vez son diferentes de R Ag de células de otros clones, habíamos dicho que el SI reconoce aprox. 10x15 determinantes antigénicos diferentes que es una aproximación al número de clones que se produce y al número de clones diferentes de un mismo individuo. El Ag selecciona un clon específico pre-existente y lo activa llevando a la proliferación y a la diferenciación de células efectoras y de memoria de allí la RI sec se hace más rápida y más amplia que la primaria. Diferentes Ag's se unen a diferentes linfocitos y 2 Ag's estructuralmente diferentes No se unen a la misma célula.

Existen más de miles de linfocitos específicos para cada Ag, y cada L.B está programado para expresar solo un tipo de Ac, es decir los BCR de un mismo L.B tienen la misma especificidad, estos clones están invitados a participar en una RI si poseen el R que una al potencial Ag, las células seleccionadas por el Ag proliferan llevando a un rápido aumento en el número de LB o LT, la mayoría de las respuestas involucra diferentes clones es decir son Policlonales, ya que cada Ag posee diferentes epitopos cada uno con la capacidad de unir a un único clon.

Especialización:

El SI responde de diferentes maneras a los diferentes Ag, y se adapta para maximizar la eficiencia de los mecanismos de defensa, capacita al Sistema Inmune a diseñar respuestas diferentes para los diferentes Ag.

Auto limitación:

El SI necesita volver a un estado de reposo posterior a la ejecución de una RI, esto lo lleva a cabo por medio de la apoptosis.

Discrimina lo propio de lo no propio:

Tolerancia:

No respuesta inmunológica frente a los Ag propios

Autotolerancia:

Eliminación de linfocitos que expresan R específicos para auto Ag

Diversidad:

Es el repertorio linfocítico, es decir el número total de especificidades Ag de un individuo

Memoria:

Cuando la RI secundaria es más rápida, amplia y cuantitativamente diferente

Tipos de Respuesta Inmune

Respuesta Innata

- Inmunidad Natural
- 1er encuentro con el Ag
- No exposición previa

III CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE CAMBIO CLIMATICO Y DESARROLLO SUSTENTABLE

- No se modifica con posteriores exposiciones
- Organismos multicelulares

Respuesta Adquirida SIA

- Respuesta Adquirida
- 1er encuentro respuesta débil
- Se modifica con subsecuentes exposiciones
- Especificidad y Memoria
- Receptor codificado genéticamente de manera somática

La principal diferencia entre el SII y el SIA es el mecanismo y R por los cuales cada uno reconoce a su Ag. En el SIA los principales receptores de Ag son el BCR y el TCR generados somáticamente durante el desarrollo de L.T y L.B en una forma en que permite a cada linfocito que tenga un único R específico para un Ag específico pero este R no pasa a la otra generación de linfocitos, sino que tienen que ser resintetizados en la próxima generación. Los sitios de unión Ag son el resultado de mecanismos genéticos al azar y actúan no solo contra Ag infecciosos sino también con Ag inoctrinos del medio ambiente y autoAg's y una activación del SIA a estos últimos Ag's llevaría al desarrollo de alergias o enfermedades autoinmunes, nos podemos preguntar ¿Como hace el SI para determinar el origen del Ag y como decide si induce una RI efectiva?

La expansión clonal es un proceso necesario para la generación de una RI eficiente, sin embargo esta respuesta toma por lo menos 3 a 5 días para que se produzcan suficientes clones y estos diferenciarse en células efectoras, lo que permitiría a la mayoría de los mo a hacernos daño, por el contrario los mecanismos efectoras del SII que incluye péptidos antimicrobianos, fagocitos y la vía alterna del C'son activados inmediatamente después del estímulo y rápidamente controlan la replicación del patógeno infectante, de esta forma retienen la infección hasta que los linfocitos comiencen a ejercer su acción.

Defensas Externas Barreras Físico-químicas

- Lisozimas de lagrimas y comensales de la faringe
- Cornetes nasales
- Secreción de moco y cilios
- Ácido gástrico y cambios de pH
- Gérmenes comensales del intestino
- Flujo Urinario
- pH y gérmenes de la vagina
- Piel : Barrera física, Ac grasos y gérmenes comensales

Complemento

Grupo de proteínas plasmáticas y proteínas de membrana celular conectadas a nivel funcional que interactúan entre si y juegan un rol en los mecanismos de defensa del sistema inmune innato, de la respuesta inmune humoral y en la respuesta inflamatoria, las distintas vías se muestra en la figura n° 3.

Vías:

CLASICA: Activa al Complemento la unión Ag-Ac, Unión del Sistema Inmune adaptativo con el innato

ALTERNA: Sistema Inmune innato → C3 Activación Complemento de membrana de los mo

LECTINAS

Propiedades:

- Cascada proteolítica
- Proteínas inactivas en la circulación
- Autorregulación: Proteínas o factores reguladores solubles y asociados a membrana
 - Limita la activación del Complemento en respuesta a estímulos fisiológicos
 - Evita la activación anormal o espontánea de Complemento sin la presencia de mo.
- Discrimina lo propio de lo ajeno
- Lisis osmótica → CAM (complejo de ataque a membrana)

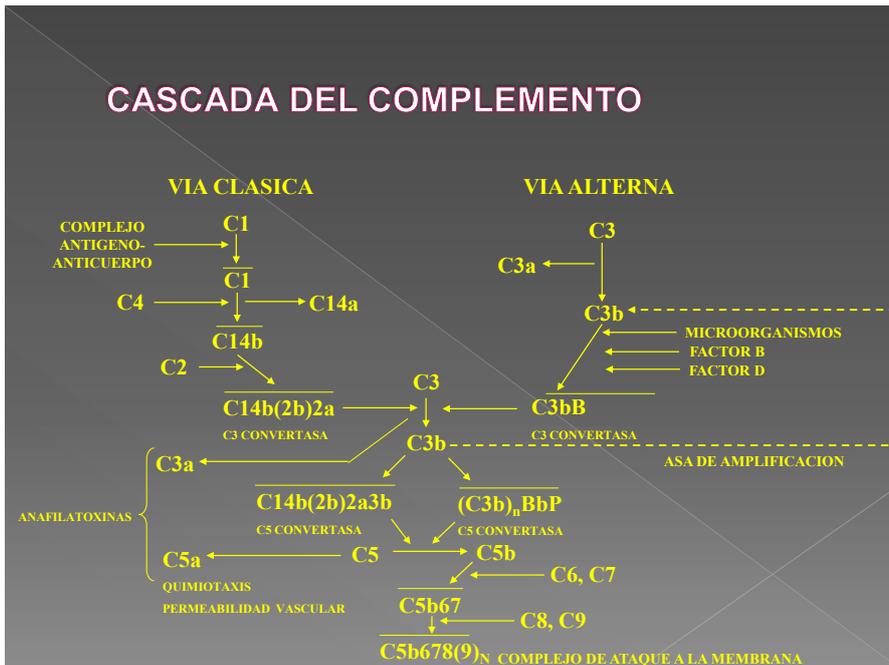


Figura 3. CASCADA DE LAS VIAS DEL COMPLEMENTO

Respuesta Inmune Humoral

Es la producción de grandes cantidades de Ac frente a un desafío antigénico, lo cual depende de la capacidad del SI para activar y proliferar a aquellos linfocitos B capaces de producir estos Ac específicos en contra de un Ag específico. La función de estos Ac es neutralizar y eliminar el Ag que indujo su formación.

Anticuerpos: Son glicoproteínas, producidas por LB, son moléculas bifuncionales

Respuesta Inmune celular

Selección Positiva:

Proceso en el cual los timocitos cuyo TCR se une con baja afinidad a HLA en complejo con autoAg's o Ag's foráneos sobreviven y aquellos que no se unen a HLA propio mueren. Elimina los L.T restringidos por HLA no propio que serán incapaces de reconocer Ag's en las CPA

Selección Negativa:

Cuando los clones de timocitos cuyo TCR se unen con gran afinidad a Ag peptídicos propios asociados con HLA propio son eliminados (DELECIÓN CLONAL) o inactivados (ANERGIACLONAL). Asegura repertorio de LT restringidos por HLA y Tolerantes a los auto Ag.

Moléculas de Histocompatibilidad (CMH)

Región de genes altamente polimórficos que se expresan en la superficie de la mayoría de las células

La RI específica esta determinada por la expresión de moléculas HLA que se unen y presentan péptidos a los L.T

Los L.T. Interactúan ÚNICAMENTE con células que posean Ags asociados a una molécula de HLA y no con Ag's solubles

La naturaleza del Ag que se une a HLA I y II es diferente tanto por su localización como por su composición y a su vez determina que clase LT va a ser estimulado

Restricción HLA:

Requerimiento que tienen los LT de reconocer Ag solo si esta unido a moléculas HLA propias, se establece durante el desarrollo de los LT en el timo.

ALGUNAS ALTERACIONES EN LA TRIADA A CONSECUENCIA DE CAMBIO CLIMATICO

Hidrocarburos Aromáticos Halogenados

Contaminantes ambientales verdaderos

- | | | |
|--|---|-------------------|
| a) Bifeniles policlorados | } | atrofia de timo |
| b) Bifeniles polibromados | | pancitopenia |
| c) Bibenzofuranos policlorados | | caquexia |
| d) Bibenzodioxinas policloradas | | inmunosupresión |
| e) 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina | | promoción tumoral |

Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos

Contaminantes que resultan de:

- | | | |
|--------------------------------|---|--|
| a) Quemar combustibles fósiles | } | Afectan la respuesta Inmune Celular y resistencia al Huésped |
| b) Incendios Forestales | | |
| c) Carcinógenos, mutágenos | | |
| d) Potentes inmunosupresores | | |

Metales

- | | |
|----------------------------|---|
| a) A concentraciones altas | Inmunosupresores |
| b) A concentraciones bajas | Inmunoaumentos |
| Plomo provoca: | Aumento a microorganismos, susceptibilidad a virus. |
| Arsénico provoca: | A concentraciones bajas aumenta RI.
En concentración alta provoca inmunosupresión, inhibe respuesta celular y linfocitos en sangre periférica. |

Radiaciones Ultravioletas

- a) Suprimen las respuestas de hipersensibilidad retardada en humanos y animales
- b) Disminuyen la resistencia del huésped a la infección
- c) Puede relacionarse a los efectos de las uvr sobre las células de langerhans

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD POR XENOBIOTICOS

Poliisocianatos, Tolueno diisocianato

- a) adhesivos
- b) endurecedores de pintura
- c) elastomeros
- d) cubiertas
- e) exposición ocupacional por inhalación y dérmico
- f) hipersensibilidad tipos i-iv
- g) reacciones inflamatorias no inmunitarias e inmunoreflejas en los pulmones

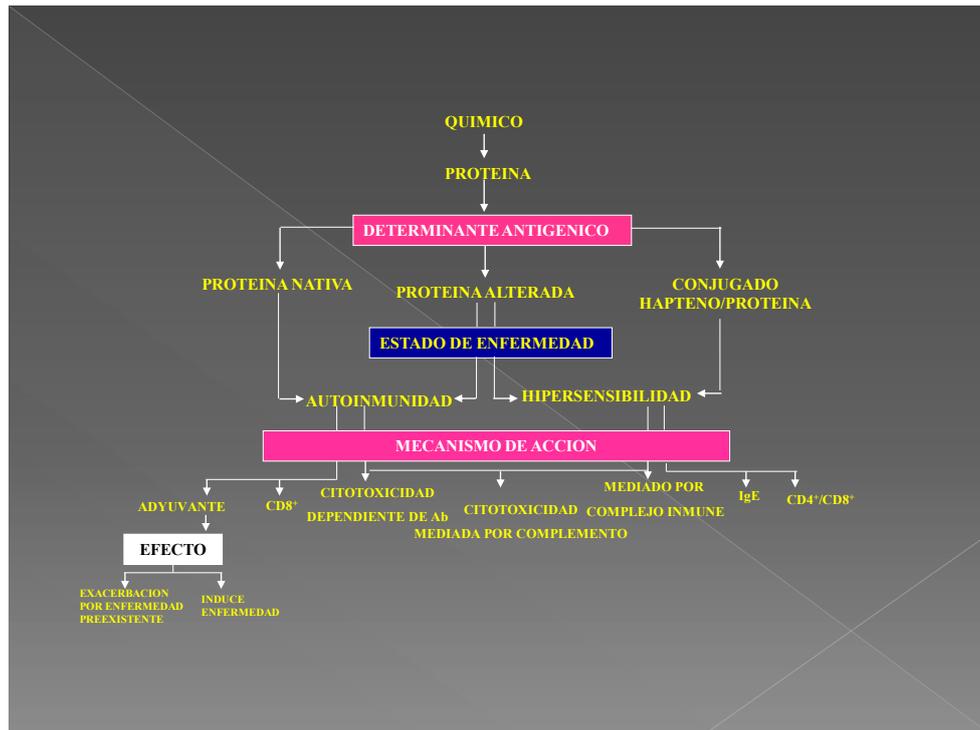


Figura 4. - ESQUEMA DE INTERACCION ENTRE CAMBIO CLIMATICO Y LA TRIADA

NUEVAS FRONTERAS Y RETOS

Valoración de Riesgo

- a) Los químicos pueden perturbar el sistema inmune de animales
- b) La perturbación de la función inmune es correlacionada con un incremento en el riesgo de enfermedades infecciosas
- c) La perturbación en la función inmune puede ocurrir en la ausencia de cualquier efecto clínico observable

Bibliografía.

- 1.- Cellular and Molecular Immunology – Abbas, Litchman & Pober (4ta. edición)
- 2.- Immunobiology – The Immune System in Health and Disease – Janeway, Travers, Walport & Shlomchik. (5ta. edición)
- 3.- Inmunología – Goldsby, Kindt, Osborne & Kuby (5ta. edición español).