

**TEMA 34:** *Inmunidad celular. Células efectoras de la inmunidad celular. Citoquinas, linfoquinas e interleuquinas.*

**Autor:** Benjamín García Espinosa

**Esquema:**

- 1.- Inmunidad celular
  - 1.1.- Fagocitosis
    - 1.1.a.- Células implicadas
    - 1.1.b.- Fases de la fagocitosis
  - 1.2.- Citotoxicidad mediada por células
    - 1.2.a.- Citotoxicidad directa específica
    - 1.2.b.- Citotoxicidad directa inespecífica
    - 1.2.c.- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
  - 1.3.- Hipersensibilidad de tipo retardado
    - 1.3.a.- Concepto
    - 1.3.b.- Fases
    - 1.3.c.- Citoquinas implicadas
    - 1.3.d.- Utilidad y efectos adversos
  - 1.4.- Regulación de la inmunidad celular
  - 1.5.- Otras células inmunitarias
- 2.- Citoquinas
  - 2.1.- Concepto
  - 2.2.- Funciones
  - 2.3.- Regulación de su actividad
  - 2.4.- Tipos
- 3.- Conclusiones del tema
- 4.- Referencias bibliográficas

## 1.- INMUNIDAD CELULAR

En la actualidad, se considera que la inmunidad mediada por células es cualquier respuesta contra microorganismos o tumores en la que los anticuerpos desempeñan un papel subordinado o secundario.

No obstante, hay que tener en cuenta que la respuesta inmunitaria celular se ejerce en paralelo con la producción de anticuerpos y que ambos mecanismos están interrelacionados, ya que los anticuerpos pueden influir en la actuación de las células inmunitarias y, a su vez, éstas intervienen en la producción de los mismos.

La inmunidad celular incluye la fagocitosis, la citotoxicidad mediada por células y la hipersensibilidad retardada.

## 1.1.- Fagocitosis

### 1.1.a.- Células implicadas

Las células capaces de ejercer una acción fagocítica son los llamados, genéricamente, **fagocitos**. Éstos incluyen a los *granulocitos neutrófilos* y a los *macrófagos*.

Tanto los granulocitos neutrófilos como los monocitos poseen un origen común. En concreto, su antecesor ontogénico es la célula pluripotencial mielo-monocítica (CFU-GM).

Los **granulocitos neutrófilos** o **polimorfonucleares (PMN) neutrófilos** constituyen más del 90% de los granulocitos. Se producen en la médula ósea y, tras salir de ella, circulan por la sangre durante 7 – 10 horas. Después de este tiempo, pasan a los tejidos, donde mueren a los 2 – 3 días. Son los primeros en llegar a la zona de infección y actúan como fagocitos. Constituyen una buena barrera defensiva frente a bacterias piogénicas (**productoras de pus**).

Los **monocitos** también se producen en la médula ósea. Cuando salen de ésta, circulan por la sangre durante unas 8 horas, al cabo de las cuales emigran a distintos tejidos, donde se convierten en macrófagos. Los **macrófagos** pueden ser de dos tipos: residentes o libres.

Los *macrófagos residentes* están fijos en determinados tejidos, donde desempeñan misiones concretas. Reciben distintas denominaciones según los tejidos en los que se encuentren. Como, por ejemplo, las siguientes:

- Histiocitos, en el tejido conjuntivo.
- Macrófagos de las serosas (por ejemplo, en la cavidad peritoneal).
- Osteoclastos, en los huesos.
- Macrófagos alveolares, en los pulmones.
- Células mesangiales, en los glomérulos renales.
- Células de Kupffer, en las paredes vasculares de los sinusoides hepáticos.
- Células de la microglía, en el cerebro.

Los *macrófagos libres* están estratégicamente situados en los órganos linfoides secundarios para atrapar elementos extraños. En concreto, estos macrófagos se sitúan en los **capilares** sinusoides del bazo y en los senos medulares de los ganglios linfáticos.

Los macrófagos perduran en los tejidos meses e, incluso, años. El conjunto de monocitos circulantes y de macrófagos tisulares es lo que se denomina Sistema Mononuclear Fagocítico (SMF).

Los macrófagos están especialmente adaptados a luchar contra virus, bacterias y protozoos intracelulares. Además, no sólo ejercen una función fagocítica, sino que también intervienen en la respuesta inmunitaria mediante la producción de citoquinas y la presentación del antígeno a los linfocitos.

Los macrófagos en reposo pueden destruir microorganismos, pero sus capacidades microbicidas mejoran por medio de su activación. Ésta puede provocarse, de una forma directa, por productos microbianos o, de una forma indirecta, por citoquinas producidas por los propios macrófagos sin activar, por los linfocitos  $T_H$  y por las células NK. Es especialmente significativo el  $IFN-\gamma$ , producido por los linfocitos  $T_H$ , que ejerce una función quimiotáctica y de activación de los mecanismos **que producen la destrucción de los microorganismos.**

### 1.1.b.- Fases de la fagocitosis

#### ✓ *Quimiotaxis*

La quimiotaxis es la atracción de los fagocitos hacia el foco infeccioso que es ejercida por distintas sustancias, conocidas genéricamente como **quimioquinas** o **quimiocinas**. Entre ellas destacan las siguientes:

- Algunas sustancias de origen directamente microbiano. Éste es el caso de **péptidos cortos** derivados de los extremos aminoterminales de proteínas bacterianas como, por ejemplo, el péptido formil-met-leu-phe.
- Algunos componentes del complemento y, en concreto, sus fracciones *C5a* y *C5b*. Estos componentes del complemento, con función quimiotáctica, se producen tras la activación de la vía alternativa del complemento por algunos productos de origen bacteriano como, por ejemplo, endotoxinas de bacterias **Gram negativas**.
- El interferón gamma ( $IFN-\gamma$ ), producido por los **linfocitos T colaboradores** ( $T_H$ ).
- El factor quimiotáctico de neutrófilos (*NCF*), producido por los mastocitos y basófilos.
- El *leucotrieno B4*, producido por los macrófagos y que atrae a los neutrófilos hacia el foco inflamatorio.
- La interleuquina 8 (*IL-8*), que es producida por las células endoteliales estimuladas y que atrae a los monocitos circulantes.

### ✓ **Acercamiento del fagocito al foco infeccioso**

A consecuencia del proceso inflamatorio, se producen unos fenómenos vasculares que facilitan la llegada de los fagocitos al foco infeccioso. En concreto, las sustancias vasoactivas que liberan los mastocitos y los basófilos, durante la reacción inflamatoria, provocan una vasodilatación y un aumento del flujo sanguíneo que incrementa la llegada de fagocitos al foco infeccioso. La vasodilatación facilita también el paso de estos leucocitos a través de las brechas que se forman entre las células endoteliales (**diapédesis**).

Además, el IFN- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), sintetizados por los linfocitos T, y el TNF- $\alpha$  y la IL-1, producidos por los macrófagos, actúan sobre las células endoteliales vasculares cercanas al foco de infección, generando en éstas los siguientes efectos:

- Un aumento de la expresión en su superficie de moléculas de adhesión para los fagocitos.
- Una secreción de IL-8, que atrae a los monocitos circulantes.
- Unos cambios en su forma que facilitan su separación y, por lo tanto, el paso de los fagocitos.

La entrada de los fagocitos al tejido infectado determina su diferenciación a macrófagos. Éstos son retenidos en el foco infeccioso mediante un factor secretado por los linfocitos T<sub>H</sub> que se conoce como inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF).

### ✓ **Unión del fagocito al microorganismo**

La unión inespecífica entre el microorganismo y el fagocito se realiza por interacción entre moléculas de superficie de aquel y receptores de éste. Un ejemplo de esto es la interacción entre  $\beta$ -glucanos de la superficie bacteriana y receptores CR3 y LFA-1 de la membrana del fagocito.

En ocasiones, la unión del fagocito al microorganismo se efectúa tras un proceso de **opsonización**. La opsonización consiste en el recubrimiento del germen con unas sustancias (*opsoninas*), como la IgG y el fragmento C3b del complemento, que facilitan la unión del fagocito al microorganismo. Esto se debe a que los fagocitos tienen receptores para la porción Fc de la IgG (receptor FcR) y para el C3 (receptor CR1).

Al producirse una infección, se estimula la síntesis y secreción hepática de proteína C reactiva (PCr). La PCr es una proteína de fase aguda que posee una capacidad de unión, dependiente del Ca<sup>++</sup>, a varios

microorganismos que contienen fosforilcolina en su membrana. El complejo formado entre la PCr y las bacterias activa el complemento por la vía clásica. Esto tiene como consecuencia el depósito de C3b sobre la superficie de los microbios y, por lo tanto, su opsonización.

### ✓ **Formación del fagosoma**

Cuando el microorganismo se fija al fagocito, se activa la membrana de éste.

Con la activación de la membrana del fagocito se inicia la fase de ingestión del microorganismo, al ponerse en marcha en aquel un sistema actomiosínico contráctil que se encarga de emitir pseudópodos alrededor del germen. Esta emisión de pseudópodos se prolonga hasta formar una cavidad que engloba al microbio y que, posteriormente, se cierra (*vacuola fagocítica* o *fagosoma*).

### ✓ **Mecanismos de destrucción**

Tras la formación del fagosoma, los gránulos citoplasmáticos de los fagocitos (lisosomas) **se fusionan a éste** y vierten su contenido al interior de la vacuola fagocítica, alrededor del microorganismo aprisionado. El contenido preformado de estos gránulos, junto con sustancias producidas **de novo**, dan lugar a una serie de mecanismos encaminados a la destrucción del microorganismo. Estos mecanismos son de dos tipos: mecanismos dependientes de oxígeno y mecanismos independientes de oxígeno.

Uno de los mecanismos de destrucción del microorganismo, dependiente de oxígeno, se inicia antes de la fusión de los lisosomas al fagosoma, al tener lugar en este último una reducción de oxígeno molecular ( $O_2$ ), que da lugar a la formación de anión superóxido ( $O_2^-$ ). El anión superóxido es tóxico por sí mismo, pero a su vez da lugar a otros productos tóxicos de vida corta, como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Tras la fusión de los lisosomas con el fagosoma, aquellos liberan mieloperoxidasa, que actúa sobre el  $H_2O_2$  en presencia de haluros ( $Cl^-$  e  $I^-$ ), y da lugar a ácido hipocloroso ( $ClOH$ ) e hipoiodoso ( $IOH$ ) que son compuestos muy tóxicos y de vida larga.

Los mecanismos de destrucción del microorganismo independientes de oxígeno dependen de proteínas antimicrobianas preformadas y acumuladas en los gránulos. Éstas son de varios tipos:

- Proteínas catiónicas con actividades de tipo antibiótico. Éste es el caso de las *defensinas* presentes en los neutrófilos humanos, que son

capaces de formar canales permeables a los iones en las bicapas lipídicas de los microorganismos.

- *Lisozima*, que actúa rompiendo el peptidoglucano de bacterias, sobre todo, **Gram negativas**.
- Lactoferrina, que es producida por los neutrófilos y actúa secuestrando el hierro, que es indispensable para la vida de las bacterias.

## 1.2.- Citotoxicidad mediada por células

### 1.2.a.- Citotoxicidad directa específica

El papel más importante de este mecanismo inmunitario es el de eliminar las células propias que están infectadas por virus y las células neoplásicas (células diana).

Es ejercida por los **linfocitos T** y, en concreto, por los linfocitos T citotóxicos ( $T_C$ ).

Durante la infancia, los linfocitos se diferencian a células T en el timo. Pero, al llegar a la adolescencia, el timo se atrofia, por lo que esta diferenciación se produce, en el adulto, sobre todo en la piel y en la mucosa intestinal.

Con el microscopio electrónico se aprecia en el interior de la mayoría de los linfocitos T un grupo de lisosomas con gotitas de lípidos que se conoce como corpúsculo de Gall.

Los linfocitos T poseen un receptor antigénico de membrana (complejo receptor de las células T o TCR) encargado del reconocimiento de los antígenos. Este receptor sólo interacciona con el antígeno (Ag) si éste está dispuesto en la superficie de células del propio organismo hospedador, tras ser procesado proteolíticamente y asociado a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) por éstas últimas.

Los linfocitos T citotóxicos ( $T_C$ ) tienen el antígeno CD8 en su membrana, es decir, son CD8+. Además, sólo reconocen al Ag si éste está asociado a moléculas del MHC de clase I.

La citotoxicidad directa específica consiste, básicamente, en la activación de los **linfocitos T citotóxicos** ( $T_C$ ), hasta terminar diferenciándose a **linfocitos T citolíticos** (CTL), que son los que ejercen la acción destructiva sobre la célula diana.



### ✓ **Activación y diferenciación de los linfocitos $T_C$ hasta CTL**

Parece ser que los linfocitos  $T_C$  sólo se activan en los órganos linfoides secundarios.

Para que los linfocitos  $T_C$  se activen han de reconocer primero al antígeno (Ag). Este reconocimiento se produce por la interacción entre el linfocito  $T_C$  y una célula presentadora de antígeno (APC) infectada (por ejemplo, una célula dendrítica interdigitante).

En concreto, en la activación de un linfocito  $T_C$ , interacciona el complejo TCR-CD3-CD8 del linfocito  $T_C$  y el Ag, combinado con moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), y situado sobre la membrana de la APC. El complejo TCR-CD3-CD8 está constituido por el receptor antigénico de la membrana de un linfocito T (TCR), que tiene una estructura similar al fragmento Fab de una Ig, y los antígenos de superficie CD3 y CD8 del mismo. En este proceso también se produce una señal **coestimuladora** debida a la unión entre el antígeno de superficie CD28 del linfocito  $T_C$  y la molécula B7 de la APC.

El reconocimiento del antígeno, por parte de los linfocitos  $T_C$ , desencadena la exposición, en la membrana de éstos, de receptores de citoquinas. Debido a ello, los linfocitos  $T_C$  se hacen susceptibles a la acción de las citoquinas emitidas, por los linfocitos  $T_{H1}$ , para facilitar la activación de los linfocitos  $T_C$ . Una de estas citoquinas es la IL-2.

Los linfocitos  $T_{H1}$ , para reconocer al Ag con su TCR, necesitan tenerlo fragmentado y asociado a moléculas de la clase II del MHC, sobre la superficie de una APC. De hecho, se piensa que tanto los linfocitos  $T_C$  como los  $T_{H1}$  se activan simultáneamente al unirse a la misma APC, ya que las APC expresan en su superficie moléculas del MHC de clase I y de clase II.

Algunos linfocitos  $T_C$  activados se convierten en **linfocitos  $T_C$  de memoria**, que están listos para eliminar células infectadas en el futuro. Estos tienen menos requerimientos para su activación. En concreto, para ello, pueden encontrar el Ag en tejidos extralinfoides y no requieren, obligatoriamente, la ayuda de los linfocitos  $T_{H1}$ .

Una vez efectuado el reconocimiento del Ag por parte de los linfocitos  $T_C$  y su posterior activación, éstos se multiplican y se diferencian a CTL con capacidad de ataque a las células que tienen el antígeno. **Sin embargo, los CTLs sólo pueden actuar contra células diana que presentan el antígeno en su superficie y combinado con moléculas de la clase I del MHC.** Debido a ello, se dice que los linfocitos  $T_C$  presentan restricción por el MHC.

Algunos virus, al infectar a una célula, secuestran de una forma selectiva su MHC. Algunas células tumorales reducen o eliminan del todo la expresión del MHC en su superficie. En estas condiciones, los linfocitos T<sub>C</sub> son incapaces de reconocer a estas células y, por lo tanto, de destruirlas.

Las células tumorales expresan en su superficie una molécula de estrés, conocida como MICA, que las distingue de las células sanas. Gracias a la presencia de molécula MICA en la superficie de las células tumorales, las células citolíticas son capaces de identificarlas. Sin embargo, algunas células tumorales también poseen una proteína Erp5 que corta a la molécula MICA facilitando su digestión a través de una proteasa y, además, la elimina de la superficie de la célula tumoral, con lo que se impide la identificación de la misma por las células citolíticas. Actualmente, se está estudiando la posibilidad de evitar este mecanismo de las células tumorales para burlar el sistema inmune y sobrevivir, mediante a utilización de moléculas que produzcan un bloqueo de la Erp5.

### ✓ **Ataque y destrucción de la célula diana**

Tras la activación de los linfocitos T<sub>C</sub> y su diferenciación a CTL, se produce una interacción, de gran avidéz, entre moléculas LFA-1 del CTL y moléculas ICAM-1 de la célula diana. Esta interacción conduce a la activación de una serie de funciones del CTL. Se dice entonces que el CTL “queda programado para la lisis”.

Seguidamente, tanto el aparato de Golgi como los gránulos del CTL se sitúan en el polo celular que queda en contacto con la célula diana. Entonces, los gránulos se fusionan con la membrana citoplasmática y se produce la exocitosis de su contenido al estrecho espacio intercelular (“beso de la muerte”).

Los CTLs tienen en sus gránulos una sustancia, relacionada con el complemento, que se llama **perforina**. Cuando los monómeros de perforina llegan a la membrana de la célula diana se unen a la misma y, en presencia de Ca<sup>++</sup>, se polimerizan para formar unos cilindros huecos de poliperforina, que atraviesan la bicapa lipídica de la célula que va a ser destruida.

Estos conductos transmembranosos de poliperforina hacen que la célula diana sea permeable a iones y, por lo tanto, susceptible a una lisis osmótica. No obstante, su papel principal es servir como canal a través del cual pueden pasar enzimas degradativas también presentes en los gránulos, al interior de la célula diana, y lizarla.



En otras ocasiones, los conductos de poliperforina permiten la entrada en la célula diana de sustancias contenidas en los gránulos que inducen la apoptosis de la misma. En concreto, de esta forma pueden pasar *fragmentinas* (granzimas), que conducen a la fragmentación del DNA y a la ruptura celular en pequeños trozos que permanecen unidos a la membrana.

Antes de que se produzca la lisis de la célula diana, el CTL se separa de ésta, probablemente porque sus moléculas LFA-1 vuelven a un estado de baja afinidad. Además, el condroitín sulfato del CTL se puede unir a la perforina, inactivándola. Debido a ello, el CTL sobrevive y puede seguir lisando a otras células diana.

### 1.2.b.- Citotoxicidad directa inespecífica

Es ejercida por las **células NK (Natural Killer)**. Éstas suelen adoptar la morfología de linfocitos granulares grandes (LGL), y suponen el 15-20% de las células linfoides presentes en la sangre. Su maduración es extratímica. Además, carecen de los marcadores de los linfocitos T y B, siendo sus marcadores distintivos el CD16 y el CD57.

Su papel es especialmente importante en los primeros días de una infección vírica, al eliminar las células en las que el virus se está multiplicando. En concreto, parece ser que las células NK ejercen una acción citotóxica temprana que mantiene a raya a los virus infectantes hasta que los **CTLs** empiezan a actuar. Las células NK también son especialmente efectivas contra algunos virus que se escapan a la acción de los **CTLs** mediante una estrategia de reducir o eliminar la expresión del MHC en la superficie de las células que infectan.

El mecanismo citotóxico de las células NK es similar al de los **CTLs** pero, a diferencia de éstos, carecen de especificidad y de memoria. Además, las células NK son capaces de destruir células tumorales o infectadas por virus, sin la necesidad de tener que reconocer el Ag en asociación con moléculas del MHC propio. Debido a ello, se dice que las células NK no están restringidas por el MHC, sino reguladas por él.

Actualmente se piensa que las células NK distinguen entre células sanas y enfermas al recibir señales de dos receptores. Según este modelo, cuando una célula NK contacta con una célula, el receptor NKR-P1 de aquella se une a glucoproteínas de superficie de ésta. Esto indica a la célula NK que debe prepararse para matar a la célula con la que ha contactado. No obstante, si el receptor Ly-49 de la célula NK se une a algunas moléculas del MHC-I de la célula diana, aquella considera que ésta es una célula normal, y no la mata.

Si las células NK encuentran un MHC ajeno en la superficie de una célula diana, como su receptor de inhibición no reconoce a este MHC, no son inhibidas y desencadenan su acción lítica sobre la célula diana.

Cuando la célula diana no expresa MHC en su superficie (porque el MHC está secuestrado por el virus que la infecta o porque es una célula tumoral que ha eliminado su MHC), las células NK no son inhibidas y también desencadenan su acción lítica sobre la célula diana.

No obstante, algunos virus, al infectar a una célula, no solo secuestran de una forma selectiva su MHC, sino que reemplazan el verdadero MHC por otra molécula fraudulenta que se expresa en la superficie celular y **que** es capaz de interactuar con varios receptores de inhibición de células NK. En estas circunstancias, las células NK consideran erróneamente que la célula infectada es propia y sana y no la destruyen.

La actividad matadora de las células NK se activa por IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ , liberados por muchas células enfermas al inicio de la infección, y por IL-12, producida por los macrófagos.

La IL-12 y el TNF- $\alpha$ , también producido por los macrófagos, inducen a las células NK para que secreten grandes cantidades de IFN- $\gamma$ , lo que también contribuye a mantener a raya a los virus hasta que empiezan a actuar los **CTLs**.

### 1.2.c.- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Algunas células del sistema inmunitario poseen, en su membrana, receptores para el fragmento Fc de las Ig. Estas células pueden lisar células enfermas que están recubiertas de Ac y, debido a ello, se dice que realizan **una función CCDA (Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos) o ADCC**. Este mismo mecanismo defensivo también es útil para la destrucción de algunos parásitos y, en concreto, de helmintos.

Este proceso se desarrolla en las siguientes fases:

1. La diana (célula enferma o helminto) se recubre de anticuerpos.
2. La célula inmune interacciona con la diana, a través de la unión entre los receptores para el Fc de aquella y los Ac que recubren a ésta.
3. La célula inmune libera, por exocitosis, el contenido de sus gránulos y/o secreta productos tóxicos, que tienden a matar a la célula enferma o al helminto.

Las células que pueden ejercer una función **ADCC** son las siguientes:

- Los granulocitos neutrófilos, los monocitos y las células NK, que poseen un receptor que reconoce a la IgG<sub>1</sub> y la IgG<sub>3</sub>.
- Los eosinófilos, que también poseen un receptor para la IgG (Fc<sub>γ</sub>RII), y están especializados en destruir helmintos (por ejemplo, larvas de *Schistosoma*). El ataque extracelular de los eosinófilos incluye la liberación de la proteína básica principal (MBP) y, en especial, de una proteína catiónica que lesiona la membrana de los parásitos.

### 1.3.- Hipersensibilidad de tipo retardado

#### 1.3.a.- Concepto

La hipersensibilidad tipo IV o hipersensibilidad retardada (HR) o Tardía (DTH) es una reacción inflamatoria localizada, que es inducida por citoquinas secretadas por algunas subpoblaciones de linfocitos T<sub>H</sub> (en concreto, por los linfocitos T<sub>H1</sub>), que previamente han sido activados a través del contacto con ciertos tipos de antígenos. Esta reacción inflamatoria se caracteriza por el reclutamiento en el foco infeccioso de grandes cantidades de células inflamatorias y, sobre todo, de macrófagos.

Esta respuesta inmune se denomina hipersensibilidad porque, además del efecto beneficioso que comporta, puede dar lugar a algunos efectos adversos sobre el propio organismo que la genera. También se llama retardada porque, al contrario que la inmediata, tarda en manifestarse.

#### 1.3.b.- Fases

##### ✓ **Sensibilización**

La fase de sensibilización dura de una a dos semanas. En este tiempo, los linfocitos T<sub>H</sub>, tras reconocer al antígeno presentado por células presentadoras de antígeno (APCs), se activan y se expanden clonalmente.

En este proceso pueden actuar como APCs las siguientes células:

- Las células de Langerhans de la piel, que transportan el antígeno desde la epidermis hasta los ganglios linfáticos regionales, donde se transforman en células dendríticas interdigitantes y lo muestran a los linfocitos T<sub>H</sub>, para que estos lo reconozcan.
- Los macrófagos.

- Las células del endotelio vascular.

Al final de esta fase existe una población expandida de linfocitos  $T_H$  de memoria, sensibilizados contra el antígeno correspondiente, que recirculan constantemente.

### ✓ **Fase efectora**

Esta fase ocurre en tejido extralinfoide.

Se inicia cuando los linfocitos  $T_H$  de memoria entran en contacto secundario con el antígeno contra el que están sensibilizados.

Al suceder esto, los linfocitos  $T_H$  se activan (linfocitos  $T_{DTH}$ ) y secretan algunas citoquinas cuyos efectos dan lugar a una reacción de inflamación. Ésta se caracteriza por:

- Un paso de fibrinógeno al tejido infectado, que se transforma en fibrina.
- Un reclutamiento y activación, por parte de las citoquinas secretadas por los linfocitos  $T_H$ , de células inflamatorias, de las cuales el 90% son macrófagos.

Este proceso puede finalizar con la destrucción del germen patógeno; pero cuando determinados microorganismos, como el *Mycobacterium tuberculosis* o los huevos de esquistosomas, no son destruidos fácilmente, el estímulo es demasiado persistente y se forma una masa nodular, denominada **granuloma** (o tubérculo, en el caso de la tuberculosis).

El granuloma consta de un núcleo, formado por macrófagos activados, células epitelioides y células gigantes multinucleadas. Las células epitelioides son macrófagos, con microorganismos no destruidos en su interior, que se adhieren unos a otros y adquieren morfologías epitelioides. Las células gigantes multinucleadas son células epitelioides fusionadas entre sí mismas.

El núcleo del granuloma está rodeado por un manguito de linfocitos. En éste, los linfocitos  $T_{CD4+}$  ( $T_H$ ) tienden a una localización más central y los  $CD8+$  ( $T_C$ ) se sitúan en la periferia.

Además, puede haber necrosis en el centro del granuloma y fibrosis en su periferia.

El granuloma tiene por misión la de aislar al microorganismo para su ulterior destrucción por los macrófagos activados; pero, en algunas ocasiones, se vuelve dañino contra el organismo hospedador. Éste es el caso, por ejemplo, de las lesiones pulmonares que se producen en la tuberculosis (tubérculos) que pueden **terminar necrosándose y produciendo cavernas caseosas en el pulmón.**

### 1.3.c.- Citoquinas implicadas

Los linfocitos  $T_{DTH}$  producen varios tipos de citoquinas, que actúan sobre distintos tipos celulares responsables de diversos aspectos de la DTH. Entre estas citoquinas cabe destacar las siguientes:

- La IL-2, que permite la expansión clonal de los propios linfocitos  $T_{DTH}$ , con lo que aumenta el número de estas células y, por lo tanto, la producción de citoquinas.
- La IL-3 y el GM-CSF, que estimulan la producción en la médula ósea de las células pertenecientes al linaje granulocito-monocítico. Esto permite disponer de mayores cantidades de neutrófilos y de macrófagos que pueden acudir al foco de infección.
- El IFN- $\gamma$  y el TNF- $\beta$ , que realizan distintas funciones sobre las células endoteliales de los vasos cercanos al foco infeccioso, que contribuyen al acercamiento de los neutrófilos y de los macrófagos a este último. Además, el IFN- $\gamma$  es el principal activador de los macrófagos.
- **El MCAF (factor quimiotáctico y activador de los monocitos), que colabora en la atracción de los macrófagos al foco de infección y en su activación.**
- El MIF, que afina la quimiotaxis, al retener a los macrófagos en el foco infeccioso.

La acción conjunta de todas estas citoquinas hace que los macrófagos lleguen al foco infeccioso y se activen. La activación de los macrófagos los hace más competentes en sus funciones fagocíticas y de célula presentadora de antígeno. Al actuar mejor como APC, los macrófagos activan, a su vez, a más linfocitos  $T_{DTH}$ . **De esta manera, se cierra el ciclo de activación mutua, y ésta resulta amplificada.**

### 1.3.d.- Utilidad y efectos adversos

La DTH es especialmente importante en la destrucción de microorganismos intracelulares. Entre ellos cabe destacar los siguientes:

- Bacterias intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Listeria monocitogenes* y *Brucella abortus*).

- Hongos intracelulares (Candida, Pneumocystis carinii, Histoplasma y Cryptococcus).
- Protozoos (Leishmania).
- Larvas de helmintos (de Schistosoma).
- Virus.

Las células inmunes que intervienen en la DTH pueden producir algún daño tisular, pero éste suele estar autolimitado y puede ser reparado ulteriormente.

En las reacciones crónicas de DTH se produce una sustitución del tejido normal por tejido fibroso y se forman granulomas. En algunos casos, esta respuesta defensiva es tan excesiva que se transforma en patológica, dando lugar a la formación de nódulos en los tejidos que pueden acabar necrosándose. Esto es lo que sucede, por ejemplo, en la tuberculosis, donde es característica la formación de tubérculos y cavernas caseosas en los pulmones.

#### 1.4.- Regulación de la inmunidad celular

Sobre todo es ejercida por los linfocitos T cooperadores ( $T_H$ ). Éstos tienen el antígeno CD4 en su membrana, es decir, son CD4+. Además, sólo reconocen al Ag si éste está asociado a moléculas del MHC de clase II.

Los linfocitos  $T_H$  presentan dos subpoblaciones: los linfocitos  $T_{H1}$  y los linfocitos  $T_{H2}$ . Cada una de estas subpoblaciones ejerce una función distinta y secreta un patrón característico de citoquinas.

Así pues, mientras que los linfocitos  $T_{H1}$ , al participar en la activación de los linfocitos  $T_C$  y de los macrófagos, intervienen en la inmunidad celular destinada a responder a gérmenes intracelulares; los linfocitos  $T_{H2}$ , al colaborar en la activación de los linfocitos B e incrementar la producción de mastocitos, eosinófilos y ciertos tipos de inmunoglobulinas (incluyendo a la IgE), intervienen en la inmunidad humoral que es más apropiada para luchar contra bacterias extracelulares y helmintos.

Las funciones ejercidas por cada subpoblación de linfocitos  $T_H$  están determinadas por las citoquinas secretadas, de una forma característica, por cada una de ellas. Así pues, mientras que las citoquinas características de los linfocitos  $T_{H1}$  son el IFN- $\gamma$  y la IL-2, las de los linfocitos  $T_{H2}$  son las interleuquinas 4, 5, 6 y 10.

Los factores que determinan el predominio de una u otra de las subpoblaciones de linfocitos  $T_H$  son el patrón local de citoquinas



desencadenado al inicio de la respuesta inmune por el contacto con cada tipo de patógeno, así como la concentración local de metabolitos esteroideos y de vitamina D<sub>3</sub>, en el tejido linfoide.

Además, existe una regulación negativa cruzada entre linfocitos T<sub>H1</sub> y linfocitos T<sub>H2</sub>, que se ejerce de la siguiente manera:

- El IFN- $\gamma$ , secretado por los linfocitos T<sub>H1</sub>, inhibe la proliferación de los T<sub>H2</sub>.
- La IL-10, secretada por los linfocitos T<sub>H2</sub>, produce un marcado descenso en la cantidad de moléculas del MHC-II que expresan en su superficie las APC. Esto disminuye la capacidad de las APC para activar a los linfocitos T<sub>H1</sub> y origina, de una forma indirecta, un descenso en la secreción de IFN- $\gamma$  e IL-2 por éstas últimas células.

Los macrófagos también participan en la regulación de la inmunidad celular, al producir IL-12, que provoca la proliferación de células NK y de linfocitos T<sub>H1</sub>. Ambos tipos de células secretan IFN- $\gamma$  que contribuye a una mayor activación de los macrófagos. De esta forma se cierra el circuito de retroregulación positiva entre macrófagos y linfocitos T<sub>H1</sub>.

Por otro lado, los linfocitos T<sub>H2</sub> inhiben a los macrófagos a través de su secreción de IL-4 e IL-10.

### 1.5.- Otras células inmunitarias

Los **granulocitos eosinófilos** se producen en la médula ósea y son células móviles que pueden migrar desde la sangre a los tejidos, atraídas por factores quimiotácticos, como el ECF-A.

Los eosinófilos tienen una acción fagocítica, pero de poca importancia, y su función principal es de tipo ADCC y está encaminada a la defensa inespecífica frente a grandes parásitos, como los helmintos. En concreto, los eosinófilos se unen a las larvas de los helmintos, previamente recubiertas por IgG o IgE, y entonces se degranulan, vertiendo al exterior toxinas, como la proteína básica principal, y enzimas que controlan los factores anafilácticos liberados por los mastocitos.

Los **granulocitos basófilos** se producen en la médula ósea. Parece ser que los **mastocitos** derivan de la misma rama que éstos, pero mientras que los basófilos son circulantes, los mastocitos residen en los tejidos. Estas células carecen de función fagocítica. Su misión natural es la de proporcionar protección frente a parásitos multicelulares, pero también son los responsables de la hipersensibilidad inmediata o de tipo I, que incluye a las alergias.

Las **células dendríticas interdigitantes** parece ser que derivan de precursores mieloides de la médula ósea. Están presentes en los intersticios de la mayor parte de los órganos (tracto gastrointestinal, hígado, riñones, pulmones y corazón) y en el tejido linfoide (timo, bazo y ganglios linfáticos). Son buenas células presentadoras de antígeno a linfocitos T restringidos por el MHC-II.

Las células de Langerhans de la piel son muy ricas en moléculas del MHC-II y, cuando entran en contacto con un Ag, migran por los vasos linfáticos aferentes hasta llegar a la paracorteza de los ganglios linfáticos regionales, donde se convierten en células dendríticas interdigitantes. Éstas presentan el Ag a los linfocitos T<sub>H</sub>, para que se inicie la respuesta inmune.

## 2.- CITOQUINAS

### 2.1.- Concepto

Las **citoquinas** o **citocinas** son polipéptidos, glucosilados o no, de bajo peso molecular, y que actúan como mensajeros intercelulares.

Las citoquinas son producidas por múltiples tipos celulares, principalmente, del sistema inmune. En concreto, los productores más importantes de citoquinas **son** los linfocitos T<sub>H</sub> y los macrófagos.

Cuando son secretadas por los linfocitos pueden llamarse *linfocinas* o *linfoquinas*.

Si son producidas por los monocitos/macrófagos pueden llamarse *monoquinas*.

Las que intervienen en la respuesta inflamatoria y en la quimiotaxis se conocen como *quimioquinas* o *quimiocinas*.

Sin embargo, actualmente, se desaconseja el uso de estas denominaciones y se recomienda agruparlas a todas bajo el nombre genérico de citoquinas.

### 2.2.- Funciones

Las citoquinas, al intervenir como mensajeras entre todas las células que intervienen en la respuesta inmunitaria, regulan la amplitud y la duración de esta respuesta.

Las citoquinas realizan su función al unirse a receptores, específicos para cada citoquina, que están presentes en la membrana de las células donde van a ejercer sus efectos. Esta unión genera la activación de la transcripción de algunos genes de estas células. Y esto da lugar a la síntesis de unos productos que son los verdaderos responsables de los efectos de dichas citoquinas.

Las citoquinas son muy potentes, pero son producidas de una forma transitoria y tienen una vida media muy corta. Esto asegura que sólo van a actuar en un estrecho margen de tiempo y en las cercanías de la zona donde se producen.

Generalmente, las citoquinas son *pleiotrópicas*, es decir, pueden ejercer múltiples efectos al actuar sobre diferentes tipos celulares

Además, las citoquinas pueden actuar aisladamente o en colaboración con otras para la consecución de un efecto que se potencia mutuamente (*sinergismo*). A veces, varias citoquinas presentan los mismos efectos biológicos (*redundancia*). Por el contrario, algunas citoquinas pueden ejercer un bloqueo mutuo de sus efectos (*antagonismo*).

En otro sentido, la acción de una determinada citoquina puede ejercerse sobre la misma célula que la produce, mediante una especie de mecanismo de retroalimentación positivo (*secreción autocrina*), o sobre las células que la circundan (*secreción paracrina*).

Las funciones ejercidas por las citoquinas son múltiples; pero, genéricamente, se resumen en las siguientes:

- Regulación de la proliferación, diferenciación y activación de células del sistema inmunitario.
- Regulación de la producción de anticuerpos.
- Regulación de la secreción de otras citoquinas.

### 2.3.- Regulación de su actividad

La actividad biológica de las citoquinas está regulada fisiológicamente por dos tipos de antagonistas: los bloqueadores de receptor y los inhibidores de citoquinas.

Los *bloqueadores de receptor* anulan la acción de una citoquina al unirse a éste. Un ejemplo de bloqueador de receptor es el IL-1Ra que impide la unión de la IL-1 a su receptor.

Los *inhibidores de citoquinas* suelen ser versiones solubles de los respectivos receptores, que mantienen su capacidad de unirse a la citoquina correspondiente, por lo que impiden la interacción de ésta con el auténtico receptor de membrana. Uno de ellos es el sIL-2R que es capaz de unirse a la IL-2.

Algunos virus han evolucionado para producir proteínas que se unen e inactivan a las citoquinas. Este es el caso de los poxvirus que producen una proteína que se une al TNF- $\alpha$  y otra que se liga a la IL-1.

## 2.4.- Tipos

Hay múltiples tipos de citoquinas. No obstante, se distinguen una serie de grupos que reúnen citoquinas relacionadas entre sí.

### ✓ *Interferones (IFN)*

Son un grupo de sustancias de las que se diferencian tres tipos principales: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ .

El *IFN- $\alpha$*  y el *IFN- $\beta$*  son liberados por muchas células enfermas al inicio de una infección viral. Ambos interferones presentan una función primordialmente antiviral. En concreto, actúan sobre los genes de las células infectadas por virus induciendo la síntesis de nuevas enzimas. Éstas reducen la traducción del RNAm y degradan tanto el RNAm viral como el de la célula huésped. Esto impide la diseminación de las infecciones virales y parece especialmente importante en la fase de recuperación de las mismas. Además, estos interferones activan la actividad matadora de las células NK.

El *IFN- $\gamma$*  es producido por los linfocitos T y por las células NK, y además de su función antiviral, también ejerce otras muchas acciones. Entre ellas cabe destacar las siguientes:

- Acercamiento de los fagocitos al foco infeccioso.
- Activación de los macrófagos.
- Expresión de moléculas de clase I y II del MHC en la superficie de los macrófagos. Esto mejora su capacidad como células presentadoras de antígeno.
- Diferenciación de linfocitos T<sub>C</sub>.
- Diferenciación de los linfocitos B.
- Síntesis de IgG por los linfocitos B activados.

### ✓ **Interleuquinas (IL)**

Se llamaron así por actuar como señalizadoras entre leucocitos.

Hay muchos tipos de interleuquinas, algunos ejemplos de ellas son los siguientes:

- La *IL-1* es producida por los macrófagos y, además de colaborar en el acercamiento de los fagocitos al foco infeccioso, estimula la proliferación de linfocitos T y B activados.
- La *IL-2* es generada por los linfocitos T y actúa colaborando en la activación de los linfocitos T<sub>C</sub> y de las células NK, y estimulando la proliferación de los linfocitos T y B activados.
- La *IL-3* es producida por los linfocitos T y estimula la producción, en la médula ósea, de las células pertenecientes al linaje granulocito-monocítico.
- La *IL-4* es generada por los linfocitos T<sub>H</sub> y estimula la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B.
- Las *IL-5* y *6* son producidas por los linfocitos T<sub>H</sub> e intervienen en la diferenciación de los linfocitos B.
- La *IL-7* es sintetizada por las células estromales de la médula ósea y estimula la división y la diferenciación de las células pro-B y pre-B.
- La *IL-8* es generada por las células endoteliales estimuladas y atrae a los monocitos circulantes hacia el foco infeccioso.
- La *IL-10* es sintetizada por los linfocitos T<sub>H</sub> e interviene en la diferenciación de los linfocitos B.
- La *IL-12* es producida por los macrófagos y estimula la proliferación de las células NK, así como su actividad matadora.

### ✓ **Factores de necrosis tumoral (TNF)**

Se diferencian dos de ellos: el TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ .

Tanto el TNF- $\alpha$ , producido por los macrófagos, como el TNF- $\beta$ , sintetizado por los linfocitos T, colaboran en el acercamiento de los fagocitos al foco infeccioso

Además, el TNF- $\beta$  participa en la activación de los fagocitos.

### ✓ **Factores estimulantes de colonias (CSF)**

Son un grupo de sustancias que estimulan la proliferación, en la médula ósea, de determinados tipos celulares.

Uno de ellos es el *GM-CSF* que es generado por los linfocitos T, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales, y que estimula la producción de las células pertenecientes al linaje granulocito-monocítico.

### 3.- CONCLUSIONES DEL TEMA

La inmunidad es un proceso muy complejo en el que intervienen múltiples mecanismos defensivos, que interactúan entre ellos mismos, y colaboran conjuntamente a la protección corporal. Algunos de estos mecanismos son claramente inespecíficos, es decir, ejercen la misma función defensiva contra cualquier tipo de microorganismo agresor. Entre ellos están, por ejemplo, la barrera física que constituye la piel, la inflamación o el sistema del complemento. Y otros, como los anticuerpos, son plenamente específicos.

La inmunidad celular está ejercida por un grupo de células (granulocitos neutrófilos, macrófagos, linfocitos T citotóxicos, células NK, etc.) especializadas en la destrucción de microorganismos libres o que se acantonan dentro de las células corporales, y en la eliminación de células tumorales. Esta acción destructiva la ejercen colaborando entre ellas y directamente, es decir, sin una intervención directa de los anticuerpos.

No obstante, hay que tener en cuenta que la respuesta inmunitaria celular se ejerce en paralelo con la producción de anticuerpos y que ambos mecanismos están interrelacionados, ya que los anticuerpos pueden influir en la actuación de las células inmunitarias y, a su vez, éstas intervienen en la producción de los mismos. También hay que tener presente que para que todas las células que intervienen en la inmunidad celular actúen coordinadamente se precisan unas sustancias, las citoquinas, que intervienen como mensajeras entre ellas. Las citoquinas, además, regulan la amplitud y la duración de la respuesta inmunitaria.

### 4.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Rubio Campal F, García Espinosa B, Carrasco Carrasco M. *Fundamentos y Técnicas de Análisis Hematológicos y Citológicos*. 1ª ed. Madrid: Thomson Paraninfo; 2004.
- 2) Rubio Campal F, García Espinosa B, Carrasco Carrasco M. *Inmunología. Aplicaciones prácticas en Hematología y Microbiología*. 1ª ed. Madrid: Paraninfo; 1995.
- 3) Roitt I. *Inmunología – Fundamentos*. 7ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1994.



- 4) Kirkwood E, Lewis C. *Inmunología médica básica*. 2ª ed. Madrid: Interamericana MacGraw – Hill; 1990.
- 5) Iáñez Pareja E. *Curso de inmunología general*. Disponible en la World Wide Web del Departamento de Microbiología del Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada: <http://www.ugr.es/~eianez>.
- 6) Díaz C. *La proteína Erp5 interacciona con MICA para burlar al sistema inmunitario en procesos tumorales*. Diario Médico 10 de mayo de 2.007. Revisión de un artículo publicado en Nature (*Nature*; DOI: 10.1038/nature05768).

# NOTAS

REV.: 03/24  
Email: [info@preparadores.eu](mailto:info@preparadores.eu) • Web: [www.preparadores.eu](http://www.preparadores.eu)