

CAPÍTULO II

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Julián A. Herrera, M.D.

Julio C. Klínger, M.D.

El sistema inmune tiene dos componentes básicos: la inmunidad innata (inespecífica) y la inmunidad adquirida (específica) que están intercomunicados. La inmunidad adquirida (específica) tiene dos componentes: la inmunidad humoral (células B secretoras de anticuerpos) y la inmunidad celular (linfocitos T CD4+ y CD8+). Las células del sistema inespecífico (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas, APC) inician y amplifican las respuestas inmunes fagocitando gérmenes y antígenos para presentarlos a los linfocitos T ayudadores (T CD4) del sistema inmune específico que decide qué tipo de inmunidad actuará, si la humoral o la celular¹.

Cuadro 2.1. Estructura del sistema inmune

Inmunidad innata	Inmunidad adquirida
Neutrófilos	Inmunidad humoral (anticuerpos)
Macrófagos	
Células dendríticas	Inmunidad celular (CD4-CD8)
Linfocitos TH1: IL2-Interferón	Linfocitos TH2: IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13
Las células dendríticas y macrófagos: IL-12 y células TH1 (Interferón)	

Los linfocitos Th1 producen IL-2 e IFN² que activan macrófagos, células NK, CD4 y CD8 efectores de la inmunidad celular, mientras que las clonas Th2 secretan IL-4³, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas por los linfocitos B, así: IL-4 induce la síntesis de Ig G1, 3 y 4; IL-5 induce IgA y eosinófilos, IL-6 induce IgM e IgE es inducida por altos niveles de IL-4 e IL-13. Las células dendríticas y macrófagos, además de fagocitar y presentar antígenos, modulan la inmunidad específica, secretando IL-12 que estimula la producción de IFN y células TH1; por el contrario, si secretan IL-10 e IL-6 estimulan clonas TH2. Esto es muy importante porque la inmunidad específica celular TH1 elimina gérmenes de crecimiento intracelular (intracitoplasmáticos y en fagosomas) como virus, hongos, micobacterias y tumores y las clonas TH2 generan inmunidad humoral constituida por inmunoglobulinas neutralizantes y opsonizantes de gérmenes extracelulares y además porque la polarización TH1/TH2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada teniendo en cuenta que las citocinas que generan células TH1 inhiben el desarrollo de TH2 mientras que las interleucinas que generan células TH2 en su mayoría son antiinflamatorias y anulan las acciones proinflamatorias de las TH1, esto es de vital importancia clínica porque al generarse células que no respondan con el grupo de citocinas apropiadas, la respuesta es desviada o errónea, no efectiva para eliminar el antígeno e incluso dañina para el paciente (como el fenómeno de Koch). En la práctica clínica se observan con mucha frecuencia cuadros clínicos de virosis a repetición, micosis recidivante y refractaria al tratamiento, infecciones crónicas por bacterias o parásitos intracelulares o aparición de tumores asociados a estados como acumulación de eventos de cambio de vida o de estrés crónico y a una deficiente actividad específica celular TH1.

Son muchas las moléculas neurotransmisoras y hormonas que se liberan durante el estrés; la gran mayoría tienen receptores y actividad en las células inmunológicas. Las principales son: glucocorticoides, ACTH, adrenalina (secretada por la glándula adrenal), noradrenalina (secretada en terminaciones nerviosas simpáticas), CRF, histamina, prostaglandina E2, endorfinas y otras¹. Los glucocorticoides son compuestos pequeños lipofílicos derivados del cortisol, se unen a un receptor intracelular que transporta el cortisol al núcleo para regular la transcripción genética; los corticoides se producen con ritmo circadiano y aumentan durante el estrés, ampliamente usados como anti-inflamatorios potentes, inhiben la migración, citotoxicidad y proliferación de células inmunológicas⁴.

Un gran número de citocinas son inhibidas por los corticoides, especialmente las proinflamatorias. En las células T inhiben la expresión de genes

que codifican moléculas de activación celular e inducen desviación de los linfocitos TH1 hacia TH2, al inhibir la producción de IL-2 e IFN inmunológicas de los corticoides son dosis dependientes; altas dosis inducen apoptosis de células T, sobre todo en el timo⁴. La CRH es secretada en el hipotálamo y en los nervios periféricos¹, induce la secreción de ACTH por la hipófisis, por lo que su resultado final es la producción de los corticoides. En nervios periféricos posee actividad proinflamatoria y vasodilatadora, estimula las células cebadas o mastocitos para liberar histamina¹, la que eleva los niveles intracelulares de AMPc que inhibe la producción de IL-12, TNF- α , IFN e induce IL-10, y desvía el sistema inmunológico hacia TH2. Las catecolaminas también desvían el sistema inmunológico hacia TH2 y eleva la producción de IL-10 y reducen IL-12 en APC, que actúan sobre receptores adrenérgicos presentes en células TH1 y ausentes en TH2⁵, y la PG E2 también induce inmunodesviación TH2⁶.

Uno de los hallazgos biológicos recientes más interesantes es que el sistema nervioso central y el sistema inmune se comunican y comparten un mismo lenguaje molecular compuesto por neurotransmisores, hormonas y citocinas; incluso se considera que en la estructura y función del sistema inmune hay una gran analogía con el sistema nervioso central⁷. Esto se evidenció cuando se descubrió que los linfocitos producen neuropéptidos y receptores que se pensaba eran exclusivos de la hipófisis y el cerebro; además, al documentarse que las concentraciones de hormonas y neuropéptidos, sobre todo los mediadores de estrés, se alteran con estímulos antigénicos. Por otro lado, se encontraron receptores de citocinas en neuronas y células endocrinas, además las citocinas de la periferia activan la producción de las interleucinas en las células gliales.

Los estímulos antigénicos inducen en los macrófagos producción de IL-6, IL-1, TNF- α y LIF (factor inhibitorio de leucemias) que estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y generan la cascada neurohumoral de estrés; adicionalmente inducen sueño, fiebre, fatiga, pérdida de peso, disminución de la libido y en el hígado frenan la síntesis de albúmina y estimulan producción de reactantes de fase aguda inflamatoria. Ello explica los cambios sanguíneos característicos de la enfermedad sugeridos por Galeno en su teoría de los humores y la similitud de las facies y conductas de enfermo que se observan en portadores de diferentes dolencias.

La reacción aguda inflamatoria es componente importante de la reacción de adaptación orgánica o estrés y se ha demostrado que el punto de máxima intensidad de una respuesta inmune coincide con el máximo nivel

de ACTH y cortisol; entonces se postula que los corticoides son necesarios para proteger el organismo del exceso de respuesta inmune que puede lesionar al individuo. El estrés produce inmunodepresión inicial seguida de un estado pro-inflamatorio mediado por receptores $\alpha 2$ adrenérgico⁸.

Conocer la estructura y funcionalidad del sistema inmune es importante para comprender en detalle los cambios fisiológicos y fisiopatológicos de condiciones clínicas asociadas a situaciones de estrés desbordadas o crónicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arai KI, Miyajima LF, Miyatake S, et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 783-836.
2. Gallin JY, Farber JM, Holland S, et al. Interferon- γ in the management of infectious diseases. *Ann Intern Med* 1995; 123: 216-224.
3. Paul WE. Interleukin 4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. *Blood* 1991; 77: 1859-1991.
4. Ashwell JD, Lu FWM, Vacchio M. Glucocorticoids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 309-345.
5. Berquist J, Tarkowski A, Ewing A, Ekman R. Catecolaminergic supresion of immunocompetent cells. *Immunol Today* 1998; 19: 562-574.
6. Mashkoo A, Choudhry N, Sarfraz A, *et al.* Prostaglandin E2 down-regulation of T cell IL-2 roduction is independent of IL-10 during Gram-negative sepsis. *Immunol Lett* 1999; 67: 125-130.
7. Fiorentino DF, Zlonik A, Vierra P, et al. IL-10 acts on the antigen presenting cells to inhibit cytokine production by TH1 cells. *J Immunol* 1991; 146: 3444-3451.
8. Hanke M, Bailey M, Powell N, Stiner L, Sheridan J. Beta 2 adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress. Abstract. Page 41. 15th Annual meeting of the psychoneuroimmunology research society. Madison, WI, USA, 2008.