

# VII

## § PRINCIPIOS DE INMUNOLOGÍA E INFLAMACIÓN

**44** LOS SISTEMAS INMUNITARIOS  
INNATO Y ADAPTATIVO

**45** EL COMPLEJO PRINCIPAL  
DE HISTOCOMPATIBILIDAD

**46** MECANISMOS DE LA LESIÓN TISULAR  
INMUNITARIA

**47** MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN  
Y LA REPARACIÓN TISULAR

**48** INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

**49** EL COMPLEMENTO EN LA SALUD  
Y LA ENFERMEDAD

## LOS SISTEMAS INMUNITARIOS INNATO Y ADAPTATIVO

JÖRG J. GORONZY Y CORNELIA M. WEYAND



### PRINCIPIOS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario ha evolucionado como una red compleja de moléculas, células y órganos para la defensa frente a los microorganismos patógenos y las sustancias extrañas no infecciosas. Más allá de su función protectora del huésped, regula la homeostasis y reparación tisulares. Las células del sistema inmunitario identifican y eliminan las células dañadas, muertas y malignas. Las células del sistema inmunitario proceden de células progenitoras hematopoyéticas presentes en la médula ósea, circulan en la sangre y la linfa, forman microestructuras complejas en órganos linfáticos especializados e infiltran casi todos los tejidos. Estas células expresan los perfiles característicos de las moléculas de superficie, también denominadas moléculas de *grupos de marcadores de diferenciación* (CD, del inglés *cluster of differentiation*) con las que exploran ligandos solubles o unidos a células en su microambiente. Se han definido la estructura molecular, los ligandos y las funciones principales de más de 300 moléculas; en la e-Tabla 44-1 se ofrece una lista parcial. La organización anatómica de las células del sistema inmunitario en órganos linfáticos y su capacidad para circular por todo el cuerpo y migrar entre la sangre y los tejidos linfáticos son componentes cruciales de la defensa del huésped. Al activarse, estas células transcriben y liberan citocinas, pequeñas proteínas solubles que comunican con las células dentro del sistema inmunitario o entre las células del sistema inmunitario y las células de otros tejidos (tabla 44-1).

### Inmunidad innata y adaptativa

La protección del huésped se logra principalmente mediante dos tipos de inmunidad: innata y adaptativa. El *sistema inmunitario innato* está presente en todos los vertebrados y está ampliamente conservado entre las especies. Proporciona la primera línea de defensa y actúa a través de respuestas inmediatas que usan proteínas preformadas y células preexistentes. La *inmunidad innata*, definida de manera amplia, comprende barreras físicas, como las capas epiteliales, e impedimentos químicos, como las sustancias antimicrobianas en estas superficies. Usando una definición más delimitada, el sistema inmunitario innato media una protección inespecífica a través de un grupo diverso de células, entre las que se encuentran los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, del inglés *natural killer*), los eosinófilos, los basófilos, los neutrófilos y los mastocitos. Gran variedad de mediadores químicos, como los miembros del sistema del complemento, los reactantes de fase aguda y las citocinas, contribuyen a las respuestas inflamatorias que aparecen para evitar que los patógenos invadan los tejidos. La necesidad de inmediatez es irreconciliable con la selectividad y la adaptabilidad. Los patrones de respuesta del sistema inmunitario innato son amplios y la lesión tisular colateral es a menudo inevitable. A pesar de la falta de especificidad, la inmunidad innata es muy eficaz; a menudo se controla la invasión microbiana y se eliminan los microorganismos patógenos. La patogenicidad de los microorganismos se relaciona en gran medida con su capacidad para resistir y superar la primera línea de defensa montada por el sistema inmunitario innato.

Si los microorganismos invasores consiguen escapar a los mecanismos de defensa inespecíficos del huésped, una segunda línea de defensa, la *inmunidad adaptativa*, asegura la supervivencia del huésped. Las respuestas inmunitarias adaptativas dependen de la inmunidad innata para su complementación y potenciación, y proporcionan información crucial sobre la naturaleza del atacante. El término *adaptativo* se relaciona con la capacidad del sistema de adaptarse a la provocación microbiana; también se denomina *inmunidad adquirida* o *específica*. El sistema inmunitario adaptativo tiene atributos únicos, como la especificidad, la diversidad, la memoria, la especialización, la tolerancia y la homeostasis.

La especificidad inmunitaria recae en dos tipos principales de células: linfocitos B y linfocitos T. Estas células poseen receptores que reconocen específicamente determinantes antigénicos y que distinguen diferencias sutiles. Para enfrentarse a la gama de posibles antígenos, el sistema inmunitario adaptativo precisa un espectro enorme de receptores específicos. Se consigue un grado sumamente alto de especificidad discriminadora mediante una distribución clonal de las estructuras de reconocimiento; cada linfocito T y B individual expresa un receptor único.

La diversidad del sistema inmunitario adaptativo no se hereda; se adquiere por un mecanismo somático y se llama *repertorio del linfocito*. La cantidad de linfocitos T o B en el repertorio virgen que son específicos frente a un determinante antigénico particular es menor de 1 en  $10^5$  y por tanto sumamente baja. Al reconocer un antígeno, el sistema inmunitario adaptativo reacciona con una expansión clonal de los pocos linfocitos que reaccionan ante el antígeno para construir una línea de defensa. Los

linfocitos específicos frente al antígeno que proliferan adquieren nuevas propiedades, como las funciones efectoras y su capacidad para actuar como linfocitos memoria. La especificidad y la memoria son requisitos para una reactividad potenciada frente a infecciones recidivantes o persistentes y también proporciona la base para la vacunación. Otro ejemplo de la potencia adaptativa del sistema inmunitario específico está en las respuestas especializadas frente a diferentes clases de microbios (p. ej., infecciones parasitarias frente a víricas). La especialización es una consecuencia de la diferenciación durante la evolución de la respuesta inmunitaria; da lugar a la selección de la vía efectora más adecuada frente a una agresión microbiana en particular.

La adaptación de la población linfocitaria que responde al perfil antigénico del microorganismo patógeno invasor conlleva inevitablemente el riesgo de generar células que respondan a antígenos propios. Para evitar dañar al huésped, el sistema inmunitario adaptativo discrimina entre lo propio y lo ajeno. La falta de reactividad a lo propio se adquiere de forma activa y se mantiene en virtud de varios mecanismos que se llaman en grupo *autotolerancia*. La distinción entre lo propio y lo ajeno está individualizada en cada huésped y requiere de la selección de un grupo de receptores específicos no reactivos frente a lo propio. En consecuencia, el resultado de la discriminación entre lo propio y lo ajeno no se transfiere de generación a generación y carece de la presión evolutiva. Por el contrario, la inmunidad innata se basa en estructuras y receptores programados por genes que la evolución ha seleccionado para reconocer microorganismos patógenos pero no lo propio.

Junto con la capacidad de generar una enorme diversidad y especificidad, el sistema inmunitario adaptativo tiene una capacidad incorporada de autolimitar las respuestas y recuperar la homeostasis. Este mecanismo es crucial para evitar respuestas inmunitarias excesivas y dejar espacio a linfocitos emergentes necesarios para una respuesta inmunitaria específica nueva.

### Migración y emigración dirigida del leucocito

La movilidad de los constituyentes celulares es fundamental para la inmunidad innata y adaptativa. Para acudir a la zona de la lesión tisular o entrar en los órganos linfáticos, las células usan un proceso en múltiples pasos de adherencia y activación. Al principio, los leucocitos ruedan sobre las células endoteliales activadas, activan sus receptores de quimiocinas, aumentan su adhesividad y finalmente migran a través de la capa endotelial a través de un gradiente de quimiocinas. La familia de proteínas selectinas media los primeros pasos de la migración del leucocito. Las selectinas tienen un dominio lectina y se une a ligandos del tipo hidrato de carbono. La selectina L está presente en casi todos los leucocitos; la selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas; y la selectina P también se almacena en las plaquetas. Las selectinas capturan leucocitos flotantes y dan comienzo a su unión a las células endoteliales activadas y su rodamiento sobre ellas. Para transformar la unión y la rodadura en una adhesión firme es necesaria la acción concertada de quimiocinas, receptores de quimiocinas e integrinas. Las integrinas son heterodímeros formados por muchas cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  diferentes; se expresan combinaciones distintas  $\alpha/\beta$  en subgrupos diferentes de linfocitos T. Sólo tras su activación pueden las integrinas interactuar con ligandos en las células endoteliales. La activación implica una modificación del dominio citoplásmico de la cadena  $\beta$ , lo que lleva a un cambio estructural de los dominios extracelulares. Este proceso se denomina *transmisión de señales de dentro a fuera*. El último paso de la migración dirigida es la migración transendotelial. Aquí, los leucocitos unidos con firmeza migran a través de la monocapa de células endoteliales y la membrana basal.

## SISTEMA INMUNITARIO INNATO

### Principios de la activación del sistema inmunitario innato

#### Activación por receptores de reconocimiento del patrón

La estrategia del sistema inmunitario innato es centrarse en el reconocimiento de unas pocas estructuras muy conservadas que se preservan en grandes grupos de microorganismos y compartidas por clases enteras de patógenos y esenciales para su supervivencia y patogenicidad. El sistema usa unos pocos cientos de estructuras receptoras para identificar invasores microbianos. Este grupo de receptores es insuficiente para cubrir todo el espectro de antígenos expresados en el microorganismo infeccioso. Las estructuras reconocidas por los receptores de reconocimiento de patrón (PRR) se denominan en conjunto *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*). Algunos ejemplos de PAMP son los lipopolisacáridos bacterianos, los peptidoglucanos, los mananos, el ADN bacteriano, el ARN bicatenario y los glucanos.

Las familias de receptores que se unen a los PAMP comparten características estructurales, como dominios repetidos ricos en leucina, dominios de lectina dependientes del calcio y dominios proteínicos de receptores basurero. Pueden secretarse para actuar como opsoninas; el receptor mejor caracterizado de esta clase es la lectina ligadora de manosa que se une a hidratos de carbono microbianos y activa la vía de la lectina de activación del complemento. Otra clase funcional de PRR se expresa en la superficie de los fagocitos y facilita la endocitosis. El receptor de la manosa del macrófago y el receptor basurero del macrófago son los ejemplos mejor conocidos. Estos receptores son fundamentales para la eliminación de microbios de la circulación. Una tercera clase de PRR controla la activación celular (fig. 44-1); los miembros más importantes son

TABLA 44-1 CITOCINAS Y FUNCIÓN DE LA CITOCINA

CITOCINAS	PRINCIPALES CÉLULAS PRODUCTORAS	ACCIÓN PRINCIPAL
<b>FAMILIA DE HEMATOPOYETINA</b>		
IL-2	Linfocitos T	Proliferación de linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK
IL-3	Linfocitos T	Hematopoyesis precoz
IL-4	Linfocitos T, mastocitos	Activación de linfocitos B, cambio a IgE, inhibición de los linfocitos T <sub>H1</sub>
IL-5	Linfocitos T, mastocitos	Crecimiento y diferenciación de los eosinófilos
IL-6	Macrófagos, células endoteliales	Crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B, inducción de las proteínas de fase aguda
IL-7	Médula ósea, epitelio tímico	Crecimiento de los linfocitos pre-B y linfocitos pre-T
IL-9	Linfocitos T	Estimulación de los mastocitos y de los linfocitos T <sub>H2</sub>
IL-11	Fibroblastos estromales	Hematopoyesis
IL-13	Linfocitos T	Crecimiento y diferenciación del linfocito B, inhibición de los linfocitos T <sub>H1</sub> y macrófagos
G-CSF	Fibroblastos y monocitos	Desarrollo y diferenciación del neutrófilo
IL-15	Linfocitos no T	Crecimiento de linfocitos T y linfocitos NK
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos T	Crecimiento y diferenciación de las células de la línea mielomonocítica
<b>FAMILIA DE LOS INTERFERONES</b>		
IFN- $\alpha$	Leucocitos	Antivírica; aumenta la expresión del MHC de clase I
IFN- $\beta$	Fibroblastos	Antivírica; aumenta la expresión del MHC de clase I
IFN- $\gamma$	Linfocitos T, linfocitos NK	Activación de macrófagos; aumenta la expresión de moléculas del MHC, cambio de clase de Ig, inhibición de los linfocitos T <sub>H2</sub>
<b>FAMILIA TNF</b>		
TNF- $\alpha$	Macrófagos, linfocitos NK, linfocitos T	Inducción de citocinas proinflamatorias, activación de células endoteliales, apoptosis
TNF- $\beta$ (LT- $\alpha$ )	Linfocitos T, linfocitos B	Muerte celular, activación endotelial, desarrollo de los órganos linfáticos
LT- $\beta$	Linfocitos T, linfocitos B	Muerte celular, desarrollo de los órganos linfáticos
<b>OTROS</b>		
TGF- $\beta$	Monocitos, linfocitos T	Antiinflamatoria; inhibe el crecimiento celular, induce la secreción de IgA
IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$	Macrófagos, células endoteliales	Respuesta de fase aguda, fiebre, activación de macrófagos, coestimulación
IL-10	Linfocitos T, macrófagos	Supresión de las funciones macrofágicas
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Activación del linfocito NK, diferenciación de los linfocitos T <sub>H1</sub>
IL-16	Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos	Quimioatrayente para los linfocitos T CD4, monocitos y eosinófilos
IL-17	Células CD4 memoria	Producción de citocinas por los epitelios, endotelios y fibroblastos
IL-18	Macrófagos	Producción de IFN- $\gamma$ por los linfocitos T y los linfocitos NK
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Diferenciación de los linfocitos T <sub>H17</sub>

CD = grupo de diferenciación; G-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF = factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN = interferón; Ig = inmunoglobulina; IL = interleucina; LT = linfoxina; MHC = complejo principal de histocompatibilidad; NK = citolítico espontáneo; TGF = factor transformador del crecimiento; T<sub>H</sub> = linfocito T cooperador; TNF = factor de necrosis tumoral.

los receptores de tipo *toll* (TLR, del inglés *toll-like receptors*). Los TLR se expresan bien en la membrana celular o en el endosoma para detectar patógenos extracelulares o intracelulares. Actúan regulando la actividad de las vías de transmisión de señales del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y del interferón y controlan la expresión de muchas citocinas inflamatorias y moléculas de superficie celular. Son miembros destacados de la familia TLR:TLR4, que junto a otras moléculas de la superficie celular se unen a los lipopolisacáridos bacterianos; TLR2, que reconoce peptidoglicanos y lipoproteínas bacterianas; y TLR9, que se une a secuencias de ADN bacterianas.

Los PRR usados por el sistema inmunitario innato son muy diferentes de los receptores específicos frente al antígeno generados en el sistema inmunitario adaptativo. Los receptores del sistema inmunitario innato están codificados en la línea germinal y sometidos a una presión evolutiva. Los comparten muchas células diferentes, como los macrófagos y las células dendríticas y no muestran una distribución clonal (es decir, diferentes tipos de linfocitos T muestran la misma especificidad). Finalmente, los PRR no reconocen lo propio, de manera que no conllevan ningún riesgo de lesión autoinmunitaria, aunque se han descrito excepciones a esta regla (p. ej., reconocimiento de proteínas del choque térmico).

### Regulación por receptores que reconocen el complejo principal de histocompatibilidad de clase I

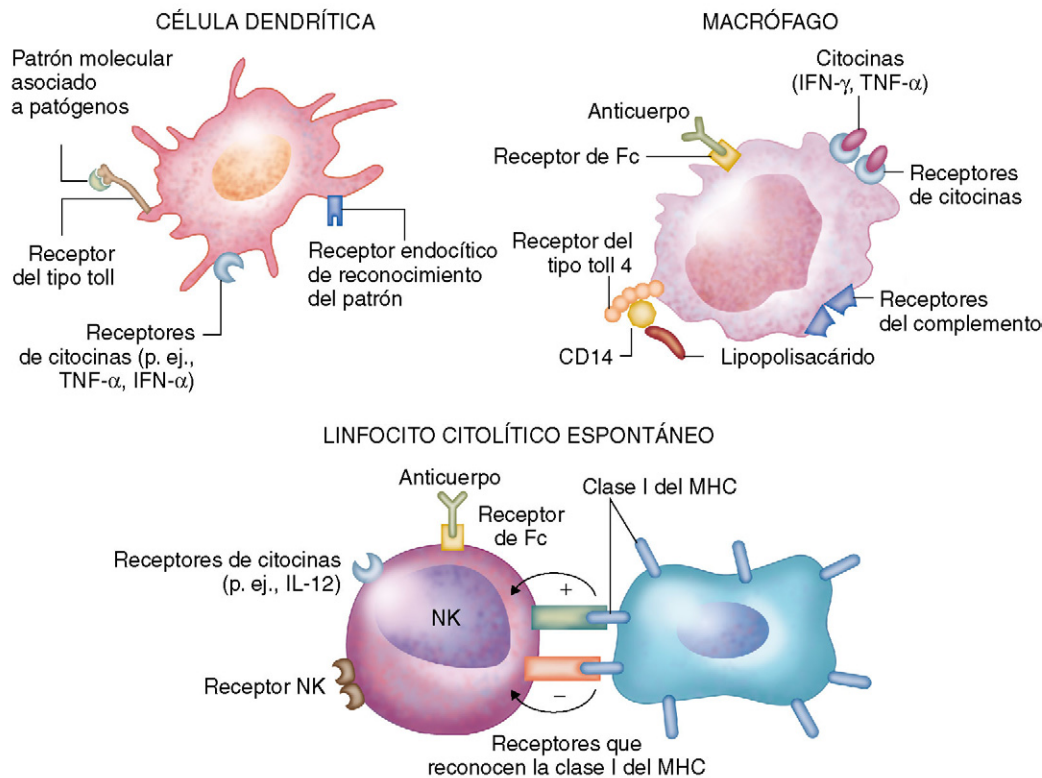
Diversas células del sistema inmunitario innato requieren que se revierta la inhibición para entrar en el ciclo de activación. La pérdida de las señales inhibitorias en las células activadas de forma constitutiva es particularmente importante para los linfocitos NK. Los linfocitos NK están dispuestos a atacar, pero están sujetos por los receptores inhibidores que reconocen la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o moléculas similares a la clase I del MHC. La observación de que los linfocitos NK matan células diana que carecen de moléculas de la clase I del MHC

llevó a la hipótesis de la falta de lo propio. El principio de que las células inmunitarias se mantienen controladas por el reconocimiento de determinantes propios se considera hoy fundamental en el sistema inmunitario.

La generación de señales negativas está estrechamente relacionada con el reconocimiento de las moléculas del MHC de clase I. En la actualidad se conocen tres tipos de receptores para la clase I del MHC, receptores de la lectina del tipo C (CD159) que reconocen el antígeno leucocitario humano E (HLA-E) y los receptores de tipo inmunoglobulínico citolíticos (CD158) específicos del HLA-C y, en menor grado, del HLA-A y el HLA-B, expresados de forma predominante sobre los linfocitos NK. Los receptores de transcritos de tipo inmunoglobulínico (CD85) se expresan más ampliamente. El receptor de transcritos de tipo inmunoglobulínico 2 se expresa en los linfocitos NK, los linfocitos B, los monocitos, las células dendríticas y los macrófagos. Los receptores de transcritos de tipo inmunoglobulínico 3 y 4 se encuentran en los monocitos, las células dendríticas y los macrófagos. Al sondear las superficies celulares en busca de la expresión de moléculas de la clase I del MHC, el sistema inmunitario innato recoge información sobre la integridad de los tejidos, lo que subraya la función crucial de las moléculas de la clase I del MHC como marcadores de la integridad tisular. El reconocimiento de moléculas de la clase I del MHC proporciona una señal negativa que suprime la actividad celular. Todas las familias de receptores incluyen también isoformas estimuladoras que median la señal de activación. El equilibrio entre estas señales opuestas está muy bien ajustado, y determina finalmente si se inicia la inmunidad innata.

### Activación por receptores del Fc

La mayoría de los linfocitos T del sistema inmunitario innato posee receptores para el fragmento cristalizante de la inmunoglobulina (FcR) y puede unirse a anticuerpos unidos a antígenos (v. fig. 44-1). Los FcR interactúan en concreto con la región constante (porción Fc) de las inmunoglobulinas. Cada miembro de la familia de FcR muestra



**FIGURA 44-1.** Vías de activación del sistema inmunitario innato. Las células del sistema inmunitario innato reconocen microorganismos y el daño tisular causado por la infección o la neoplasia. Las células dendríticas y los monocitos/macrófagos emplean una multitud de receptores para percibir los elementos constitutivos de los patógenos —a menudo moléculas bacterianas comunes a muchas clases de microorganismos— y responden a citosinas y estimuladores endógenos liberados de células lesionadas. La unión de factores del complemento también puede desencadenar la activación celular. El autorreconocimiento de las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) por los linfocitos citolíticos (NK) puede proporcionar señales positivas y negativas. La falta de las moléculas de clase I del MHC sobre la superficie de la célula diana activa los linfocitos NK para eliminar la diana. IFN=interferón; IL=interleucina; TNF=factor de necrosis tumoral.

especificidad por uno o varios isotipos de inmunoglobulina. El isotipo del anticuerpo determina qué tipo de célula se activa en una respuesta dada. La activación de la mayoría de los FcR transmite señales activadoras; sin embargo existen FcR inhibidores. Las células fagocíticas, como los neutrófilos y los macrófagos, están equipadas con FcγR a los que activan los anticuerpos del tipo inmunoglobulina G (IgG), en particular la IgG1. La unión del FcR desencadena la fagocitosis del antígeno, la activación del estallido respiratorio y la inducción de la citotoxicidad. En los linfocitos NK, los FcγR inician la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En este proceso, la maquinaria citolítica de los linfocitos NK está desencadenada por la unión a linfocitos T cubiertos de IgG1 o IgG3. Los FcR de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados son específicos de la IgE. Al contrario que otros FcR, se unen a moléculas monoméricas de anticuerpo con una gran afinidad. El entrecruzamiento de la IgE unida a la superficie celular induce la activación de la célula y la liberación de gránulos citoplásmicos.

### Activación por citocinas

Las células del sistema inmunitario innato son en general sumamente sensibles a la acción de las citocinas. Las citocinas son glucoproteínas solubles de bajo peso molecular que derivan de muchos tejidos. Son mensajeros químicos que transmiten información entre las células, regulan la diferenciación de las células efectoras y modulan las respuestas inmunitarias. Algunos ejemplos importantes de las señales mediadas por citocinas en el sistema inmunitario innato son el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), producido por los linfocitos NK, que es el activador más potente de los macrófagos; la interleucina 6 (IL-6), que induce los reactantes de fase aguda; la IL-12, la IL-23 y la IL-27, derivadas de los macrófagos y las células dendríticas, que coordinan las respuestas del sistema inmunitario adaptativo; la IL-15, que regula la actividad y proliferación de los linfocitos NK; y el IFN de tipo I, secretado en el momento de la lesión, que activa los linfocitos NK y las células dendríticas (v. fig. 44-1).

### Elementos celulares del sistema inmunitario innato

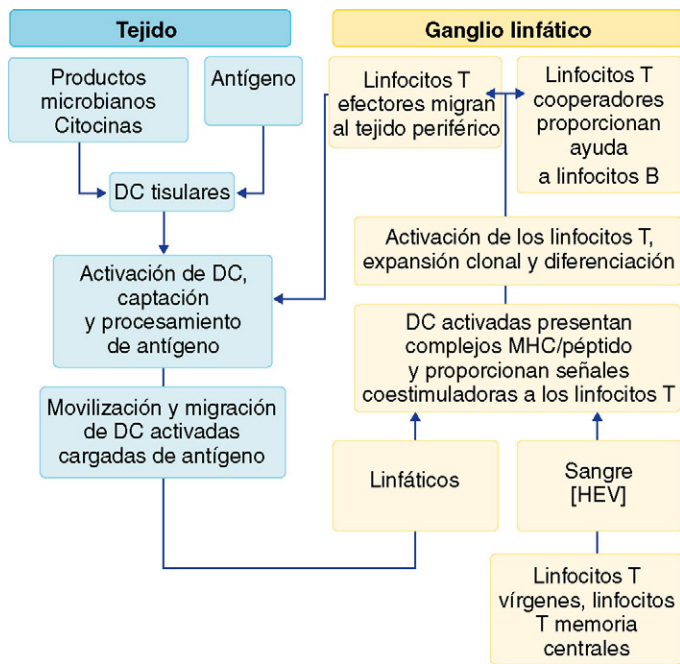
#### Monocitos y macrófagos

Los monocitos circulan en la sangre periférica con una vida media de 1 a 3 días. Los macrófagos proceden de los monocitos que han emigrado de la circulación y han proliferado y diferenciado en el tejido. Los macrófagos tisulares son frecuentes en los órganos linfáticos, pero también están en los tejidos conjuntivos, como el espacio perivascular y en el recubrimiento de las cavidades serosas (pleura y peritoneo). Los macrófagos especializados son los macrófagos alveolares en el pulmón, las células de Kupffer en

el hígado, los osteoblastos en el hueso, la microglía en el sistema nervioso central y los sinoviocitos del tipo A en la sinovial. Los macrófagos se activan por medio de la unión a sus ligandos de los PRR o los FcR y responden con fuerza al IFN- $\gamma$  (v. fig. 44-1). Secretan una enorme variedad de productos, como enzimas hidrolíticas, especies reactivas del oxígeno, citocinas (factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15 e IL-18) y quimiocinas. Fagocitan y exponen los microorganismos fagocitados a una amplia variedad de moléculas intracelulares tóxicas, como las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico, los péptidos y las proteínas catiónicas antimicrobianas y las enzimas lisosómicas. Además de atacar a los microorganismos, los macrófagos eliminan las células muertas del huésped. Reconocen moléculas expresadas en células apoptóticas y las eliminan sin iniciar una respuesta inflamatoria. Finalmente desempeñan una función crucial en el reclutamiento de respuestas inmunitarias adaptativas. Tras capturar el antígeno, actúan como células presentadoras de antígeno para los linfocitos T. En esta función, sin embargo, son menos importantes que las células dendríticas.

#### Células dendríticas/células de Langerhans

Las células dendríticas son el principal tipo de célula que liga los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Su principal función es la presentación de antígenos a los linfocitos T. Son el único tipo de célula que puede activar linfocitos T vírgenes e iniciar respuestas inmunitarias adaptativas. Existen dos linajes principales de células dendríticas: las células dendríticas mielocíticas y las plasmocitoides. Cuando se sitúan en la piel, las células dendríticas mielocíticas se denominan *células de Langerhans*. Continuamente captan por endocitosis y digieren moléculas extracelulares, pero no suelen mostrarlas con la suficiente densidad como para activar los linfocitos T. Al recibir una señal estimuladora se convierten en células presentadoras de antígeno muy eficientes. Las señales de activación pueden derivar de los PAMP o de las células del huésped que reaccionan a la lesión y secretan mediadores como el TNF- $\alpha$  o las proteínas del choque térmico (v. fig. 44-1). La activación hace que las células dendríticas cambien su perfil de expresión de receptores de quimiocinas y migren desde el tejido local hacia los ganglios linfáticos. En paralelo, comienzan a expresar moléculas accesorias sobre su superficie, un requisito previo para la activación del linfocito T y para la secreción de citosinas (p. ej., el IFN- $\alpha$  por las células dendríticas plasmocitoides o la IL-12 y la IL-23 por las células dendríticas mielocíticas) que organiza la diferenciación de los linfocitos T. Cuando llegan a la zona de linfocitos T del ganglio linfático, muestran complejos MHC/péptido con péptidos derivados de los antígenos captados por endocitosis y digeridos. Con una expresión elevada en la superficie de MHC y moléculas accesorias, las células dendríticas optimizan el proceso de presentación del antígeno e imprimación del linfocito T (fig. 44-2).



**FIGURA 44-2.** Interfaz entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Las células dendríticas (CD) residen en los tejidos donde reconocen e ingieren los antígenos. Si también reciben una señal activadora (p. ej., mediante la unión a patrones moleculares asociados a patógenos o citosinas) entran en los vasos linfáticos y viajan a los ganglios linfáticos regionales. En paralelo, maduran hacia células presentadoras de antígeno eficientes que expresan una gran cantidad de moléculas superficiales del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y coestimuladoras. En las zonas de linfocitos T, las CD presentan el antígeno captado en el tejido periférico a los linfocitos T vírgenes. Al captar y transportar los antígenos y cebar a los linfocitos T vírgenes, las CD integran las respuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. HEV = vénulas con mucho endotelio.

## Linfocitos citolíticos espontáneos

Los linfocitos NK constituyen la primera línea de defensa frente a las infecciones víricas y otros patógenos intracelulares mientras se generan respuestas adaptativas. Los linfocitos NK se sensibilizan por las citocinas liberadas de los macrófagos y las células dendríticas. Actúan secretando citocinas, sobre todo IFN- $\gamma$ , que activan los macrófagos y otras células. También están dispuestos a matar células infectadas por virus. Los linfocitos NK inducen la apoptosis de las células diana al inyectar enzimas formadoras de poros y granzimas. Una de las características interesantes de la biología NK es la activación de los linfocitos cuando se pierden las moléculas de la clase I del MHC sobre las células diana (v. fig. 44-1). Los linfocitos NK son importantes en la vigilancia de los tumores porque son capaces de matar células tumorales que carecen de la clase I del MHC y que ya no son sensibles a las respuestas inmunitarias adaptativas.

## Neutrófilos, eosinófilos y basófilos

### Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos circulantes más abundantes. Son reclutados rápidamente en las zonas inflamatorias y son capaces de fagocitar y digerir microorganismos. La activación de los neutrófilos y la fagocitosis están facilitadas por la unión a sus ligandos de los FcR o los receptores del complemento. Durante la fagocitosis, primero la membrana del fagocito rodea al patógeno y después lo interioriza en vesículas rodeadas de membrana llamadas *fagosomas*. Los fagosomas se fusionan con los lisosomas, que contienen enzimas, proteínas y péptidos que inactivan y digieren los microorganismos. Más allá de su capacidad fagocítica, los neutrófilos producen diversos productos tóxicos. La liberación de productos tóxicos se conoce como *estallido respiratorio* porque se acompaña de un aumento del consumo de oxígeno. Durante el estallido respiratorio, las oxidasas lisosómicas de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) reducida generan radicales de oxígeno. Los neutrófilos son células de vida corta, que mueren pronto después de haberse activado. La secreción de los productos de sus gránulos, en particular enzimas (mieloperoxidasa, elastasa, colagenasa y lisozima), causa una lesión tisular directa y daña macromoléculas en los lugares inflamados.

### Eosinófilos

Al contrario que los macrófagos y los neutrófilos, los eosinófilos (cap. 173) son sólo fagocíticos débiles. Son potentes células efectoras citotóxicas contra los parásitos. Su principal mecanismo efector es la secreción de varias proteínas catiónicas (proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo y neurotoxina derivada del eosinófilo). Estas proteínas se liberan al espacio extracelular, donde destruyen directamente al microorganismo invasor, pero también pueden dañar al tejido huésped.

## Basófilos

Los basófilos y los mastocitos tisulares son reservorios importantes de mediadores inflamatorios, como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y ciertas citocinas. Los basófilos y los mastocitos tisulares tienen receptores de alta afinidad para la IgE monomérica. Intervienen en la reacción alérgica, en la que los alérgenos se unen a la inmunoglobulina E (IgE) y entrecruzan los Fc $\epsilon$ R. No se conoce bien su función en las respuestas inmunitarias normales.

## Factores solubles en las defensas innatas

Las funciones efectoras de las células del sistema inmunitario innato las potencian muchas proteínas circulantes. Una contribución particularmente importante deriva del sistema del complemento, un grupo de enzimas plasmáticas y de proteínas reguladoras que pasan de ser proenzimas inactivas a enzimas activas en una cascada controlada y sistemática que es crucial en relacionar el reconocimiento de microorganismos con las funciones efectoras celulares (cap. 47). La lectina ligadora de manosa circula en el plasma, funcionando como una opsonina, y está implicada en la activación de la vía del complemento. La proteína C reactiva, una proteína de fase aguda, participa en la opsonización al unirse a fosfolípidos bacterianos. Finalmente, el sistema inmunitario innato no podría trabajar sin las citocinas que regulan el reclutamiento y la activación de los leucocitos (v. tabla 44-1). Las células del sistema inmunitario innato no sólo son los principales productores de tales citocinas, sino que también son sus dianas.

## SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

### Principios de la activación del sistema inmunitario adaptativo:

#### reconocimiento de antígeno

#### Estructura de los receptores específicos para el antígeno

El sistema inmunitario innato reconoce patrones estructurales que son comunes en el mundo microbiano, mientras que el sistema inmunitario adaptativo está diseñado para responder a un espectro continuo de antígenos. Este objetivo se consigue mediante dos tipos principales de receptores de reconocimiento del antígeno: anticuerpos y receptores del linfocito T (TCR, del inglés *T-cell receptor*). Los anticuerpos se expresan como receptores celulares de superficie en los linfocitos B o se secretan. Reconocen estructuras tridimensionales formadas por la configuración terciaria de las proteínas. Por el contrario, los TCR  $\alpha/\beta$  se ajustan específicamente a epítopos formados por un pequeño péptido lineal embebido en moléculas del MHC en la superficie de las células presentadoras de antígeno.

Los anticuerpos consisten en dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, que están unidas de forma covalente por enlaces disulfuro. El dominio amino (N) terminal de cada cadena es variable y representa la estructura de reconocimiento que interacciona con el antígeno. Cada anticuerpo tiene dos brazos de unión con una especificidad idéntica. Los extremos carboxílicos (C) terminales de las cadenas pesada y ligera forman la región constante, que define la subclase del anticuerpo ( $\kappa$  o  $\lambda$  para las cadenas ligeras; IgM, IgA, IgD, IgE o IgG para las cadenas pesadas). Pueden distinguirse subclases adicionales de la IgG y la IgA. La región constante de los anticuerpos comprende la región Fc. Las regiones Fc pueden polimerizarse (IgA) o pentamerizarse en presencia de una cadena J (de unión o *joining* en inglés) (IgM). Las regiones Fc también son ligandos para los FcR en las células del sistema inmunitario innato.

Los TCR son dímeros de cadenas  $\alpha$  y cadenas  $\beta$  o de cadenas  $\gamma$  y cadenas  $\delta$ , cada una con tres zonas de unión determinantes de la complementariedad en el dominio N terminal. Estas zonas determinantes de la complementariedad definen la especificidad al contactar con las formas antigénicas. Los TCR  $\alpha/\beta$  reconocen exclusivamente fragmentos peptídicos en el contexto de las moléculas del MHC. Los TCR  $\gamma/\delta$  son más variables y pueden reconocer ciertos antígenos glucolipídicos en el contexto de moléculas similares al MHC o incluso de antígenos sin procesar, actuando de forma análoga a los anticuerpos. Los repertorios de anticuerpos y TCR son sumamente diversos y se han calculado en el ser humano en  $10^8$  o  $10^9$  combinaciones diferentes (de  $10^{15}$  posibles). Esta enorme diversidad no puede codificarse con los genes; debe adquirirse. Su base consta de menos de 400 genes que se recombinan y modifican. Las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas están formadas por cuatro segmentos génicos codificados en el cromosoma 14: los segmentos génicos de las regiones variable, de diversidad, de unión y constante. Además, las cadenas  $\beta$  y  $\delta$  del TCR se ensamblan por medio de una recombinación de los segmentos de las regiones variable, de diversidad, de unión y constante de los genes del TCR. Las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y las cadenas  $\alpha$  y  $\gamma$  del TCR carecen del segmento de diversidad y están compuestas de tres segmentos génicos. Durante la reordenación del anticuerpo o del TCR, sus segmentos génicos son cortados por nucleasas y vueltos a unir a nivel de ADN para formar unidades codificadoras lineales de cada gen del receptor. Mediante la combinación de varios mecanismos diferentes se genera una enorme diversidad de receptores. Primero, el genoma contiene múltiples formas de segmentos génicos; cada receptor o anticuerpo usa una combinación diferente de segmentos génicos. Segundo, el proceso de religación es impreciso, e introduce variaciones de nucleótidos en las uniones variable/diversidad, diversidad/unión

y variable/unión. Estas imprecisiones llevan a desplazamientos del marco de lectura y dan lugar a secuencias de aminoácidos completamente diferentes. Finalmente pueden insertarse nucleótidos aleatorios en la región de la unión por la acción de una enzima, la desoxirribonucleotidilo-transferasa.

Una vez generadas, las secuencias del TCR no cambian. Esta regla no se aplica a las inmunoglobulinas, que pueden sufrir el proceso de edición. La edición de la inmunoglobulina comprende la sustitución de toda una región variable (edición del receptor); el cambio de clase durante las respuestas inmunitarias, en el que la unidad variable/diversidad/unión se combina con diferentes genes de regiones constantes (cambio de isotipo); o la hipermutación somática, en la que las zonas de contacto con el antígeno del anticuerpo sufren mutaciones durante una respuesta inmunitaria para mejorar la afinidad (maduración de la afinidad).

### Procesamiento del antígeno

Los linfocitos T no reconocen antígenos sin procesar sino fragmentos peptídicos que se muestran en el contexto de moléculas de la clase I y II del MHC. Dos subgrupos diferentes de linfocitos T usan las dos clases de moléculas del MHC como elementos de restricción. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> reconocen péptidos antigénicos embebidos en moléculas de la clase II del MHC, mientras que los linfocitos T CD8<sup>+</sup> están dirigidos contra péptidos que forman complejos con moléculas de la clase I del MHC. Las moléculas de la clase II del MHC se expresan sólo en las células presentadoras de antígenos especializadas, como las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos B. Los péptidos unidos a las moléculas de la clase II del MHC derivan de antígenos extracelulares que son capturados e interiorizados en endosomas para ser digeridos por proteinasas, sobre todo la cathepsina. En ocasiones se dirigen a esta vía proteínas intracelulares o de membrana. Las moléculas de la clase II del MHC se ensamblan en el retículo endoplásmico asociadas a una proteína llamada *cadena invariable* (fig. 44-3). Las moléculas son transportadas al endosoma, donde se elimina

la cadena invariable de la hendidura que alberga al péptido y así deja accesible la hendidura a péptidos derivados de proteínas extracelulares. Las moléculas de la clase II del MHC, estabilizadas por péptidos de 10 a 30 aminoácidos, se muestran en la superficie celular, donde pueden ser reconocidas por linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

Los péptidos asociados a la clase I del MHC son producidos en el citosol por el proteosoma, un gran complejo enzimático multiproteínico citoplásmico (v. fig. 44-3). Las proteínas de transporte especializadas, llamadas *transportadores en el procesamiento del antígeno* (TAP), facilitan la translocación desde el citosol hacia el retículo endoplásmico. Ahí, los péptidos se unen a moléculas de la clase I del MHC recién formadas y son transportados a la superficie celular, donde son reconocidos por linfocitos T CD8<sup>+</sup> específicos frente al antígeno.

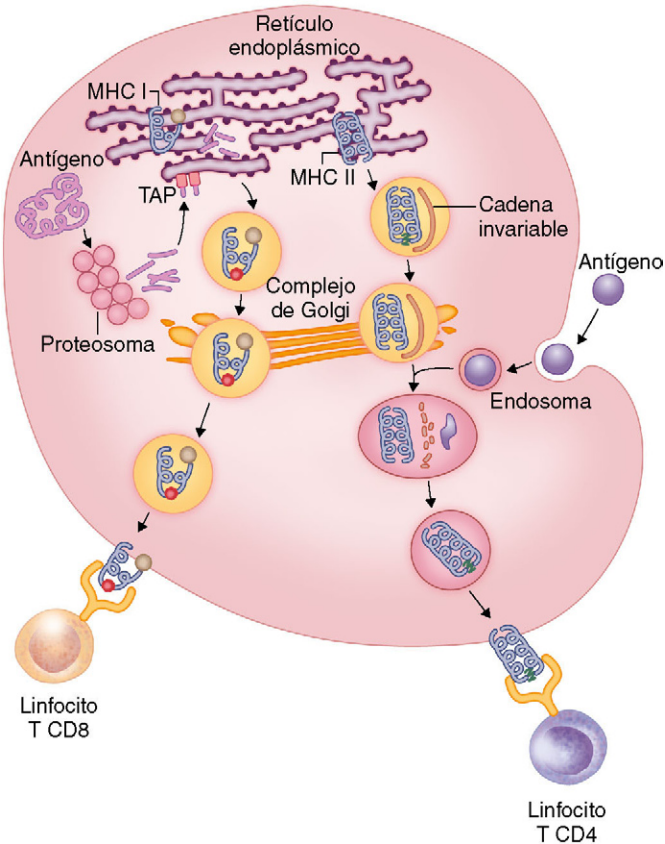
La naturaleza de la vía de procesamiento del antígeno determina la secuencia de acontecimientos en las respuestas inmunitarias. Los antígenos extracelulares entran, en general, en la reserva endosómica y se asocian a moléculas de la clase II del MHC para estimular a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Los antígenos citosólicos, incluidos los procedentes de microorganismos intracelulares infecciosos, son degradados y mostrados en el contexto de moléculas de la clase I del MHC para iniciar respuestas de los linfocitos T CD8<sup>+</sup>.

### Elementos celulares del sistema inmunitario adaptativo

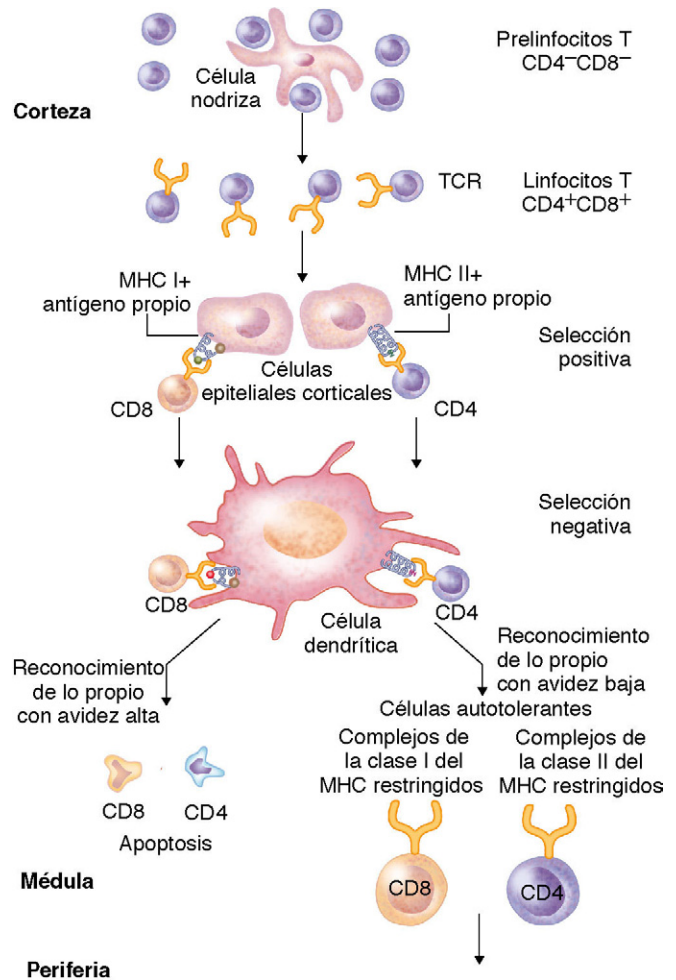
#### Linfocitos T

##### Desarrollo del linfocito T

Los precursores de los linfocitos T derivan de células progenitoras hematopoyéticas localizadas en el timo, donde se producen todos los estadios posteriores de maduración del linfocito T (fig. 44-4). Los prelinfocitos T expresan dos enzimas, la recombinasa y la desoxinucleotidilo-transferasa terminal, que les capacitan para recombinar genes del



**FIGURA 44-3.** Vías del procesamiento del antígeno y presentación a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Las proteínas citosólicas son degradadas por el proteosoma para generar fragmentos peptídicos que son transportados al retículo endoplásmico por transportadores peptídicos especializados (TAP). Después de que los péptidos se hayan unido a las moléculas de clase I del MHC, se liberan complejos MHC-péptidos desde el retículo endoplásmico y viajan a la superficie celular, donde son ligandos de los receptores de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> (TCR). Los antígenos extraños extracelulares son llevados a vesículas intracelulares denominadas *endosomas*. A medida que el pH del endosoma disminuye gradualmente, se activan proteasas que digieren los antígenos a fragmentos peptídicos. Tras fusionar las vesículas que contienen las moléculas de clase II del MHC, los antígenos peptídicos se colocan en el hueco de unión al antígeno. Los complejos MHC de clase II-péptido son transportados a la superficie celular donde son reconocidos por el TCR de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>.



**FIGURA 44-4.** Maduración de los linfocitos T en el timo. Los precursores destinados al linaje celular T llegan al timo y comienzan a reorganizar sus genes del receptor de linfocitos T (TCR). Los linfocitos T inmaduros con receptores que se unen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propio de las células epiteliales corticales reciben señales de supervivencia (selección positiva). En la unión corticomedular, los linfocitos T supervivientes comprueban los autoantígenos presentados por las células dendríticas y los macrófagos. Los linfocitos T que reaccionan intensamente frente a los autoantígenos son eliminados por apoptosis (selección negativa). Los linfocitos T liberados a la periferia toleran lo propio y reconocen los antígenos extraños en el contexto de lo propio-MHC.

TCR. La cadena  $\beta$  del TCR se reordena en primer lugar y se expresa junto a la cadena  $\alpha$  del pre-TCR. Las señales del complejo TCR inmaduro inhiben la reordenación del segundo alelo de la cadena  $\beta$  e inducen la proliferación del linfocito T y la expresión de las moléculas CD4 y CD8. Después, la cadena  $\alpha$  del TCR se recombina. Desde este punto, el linfocito T sufre muchos pasos de diferenciación y selección modulados por el microambiente tímico. Los timocitos en sus primeros estadios residen en la corteza tímica, donde interactúan sobre todo con las células epiteliales. Después emigran a la médula, y se encuentran con células dendríticas y macrófagos en la unión corticomedular. Las células estromales tímicas regulan la proliferación del linfocito T mediante la secreción de factores linfopoyéticos de crecimiento, como la IL-7. Las interacciones del TCR con las moléculas del MHC expresadas en las células epiteliales y en las células dendríticas o los macrófagos determinan el destino del timocito. El reconocimiento con escasa avidéz de los complejos péptido/MHC en las células epiteliales tímicas por el TCR produce una selección positiva. Este reconocimiento rescata células de la muerte celular apoptótica y asegura que sólo los linfocitos T con receptores funcionales sobrevivan. Los timocitos que expresan un receptor que no se ajusta a ningún complejo MHC-antígeno mueren por descuido. La interacción de afinidad alta entre el TCR y el complejo péptido/MHC induce la muerte apoptótica del linfocito T que realiza el reconocimiento. Este proceso de selección negativa elimina los linfocitos T con especificidad por antígenos propios y es responsable de la tolerancia central a muchos autoantígenos. Se calcula que alrededor del 1% de los timocitos sobrevive al exigente proceso de selección. Mientras sufren la selección, los linfocitos T continúan diferenciándose con una expresión ordenada de moléculas en la superficie celular. Los timocitos que expresan moléculas CD4 y CD8 evolucionan a linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> de una sola positividad que han sido seleccionados sobre complejos de la clase II del MHC o linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> que están restringidos por complejos de la clase I del MHC.

### Estímulo del linfocito T y moléculas accesorias

La activación del linfocito T se inicia cuando los complejos TCR reconocen péptidos antigénicos en el contexto de la molécula de MHC apropiada en la superficie de una célula presentadora de antígeno. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos T da lugar a la proliferación y diferenciación y desencadena varias funciones efectoras. El estímulo del TCR no es suficiente y debe complementarse con la interacción entre moléculas accesorias situadas en el linfocito T y sus ligandos situados en la célula presentadora de antígeno. Se conoce una amplia variedad de moléculas accesorias (v. e-Tabla 44-1). Los correceptores, CD4 y CD8, interactúan con las moléculas de las clases II y I del MHC y apoyan las señales de activación a través del TCR. Las moléculas de adhesión (integrinas) estabilizan las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno. Finalmente, las moléculas coestimuladoras especializadas proporcionan una segunda señal además de la señal del TCR. Sin este tipo de segunda señal, los linfocitos T sufren apoptosis o se vuelven arreactivos y anérgicos.

La molécula coestimuladora mejor conocida y estudiada expresada en los linfocitos T es la molécula CD28, que se une a ligandos CD80/CD86 expresados en células presentadoras de antígeno activadas. Las señales mediadas por el CD28 son obligatorias para la expresión de muchos marcadores de la activación presentes en los linfocitos T respondedores y en particular para la secreción de IL-2.

Las señales procedentes del TCR dan lugar a la activación de muchos genes y a la entrada del linfocito T en el ciclo celular. Las señales se transmiten por una cascada de acontecimientos citoplásmicos. El entrecruzamiento del TCR y las moléculas CD3 asociadas da lugar a un reclutamiento y una activación de fosfotirosina-cinasas y a la fosforilación de constituyentes moleculares del TCR y de varias moléculas adaptadoras; las señales producidas por el TCR dan lugar a la activación de varias vías bioquímicas, lo que en conjunto lleva a la activación de los factores de transcripción que regulan la expresión de los genes.

Tres variables importantes determinan el resultado de la estimulación del TCR: la duración y afinidad de la interacción entre el TCR y el antígeno, el estadio de maduración del linfocito T que responde y la naturaleza de la célula presentadora de antígeno. Las células presentadoras de antígeno son guardianes en la iniciación de las respuestas del linfocito T. Pueden aumentar la expresión de moléculas accesorias que proporcionen señales coestimuladoras. Los complejos MHC-péptido son particularmente densos en las células dendríticas, lo que las capacita para activar los linfocitos T vírgenes. Por el contrario, los linfocitos memoria y efectores tienen un menor umbral de activación y pueden reaccionar frente a antígenos presentados en células tisulares periféricas.

### Diferenciación y funciones efectoras del linfocito T

La activación del linfocito T induce su proliferación con el objetivo de seleccionar y expandir de forma clonal linfocitos T específicos frente al antígeno. La extensión de la proliferación clonal es impresionante. Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> específicos frente al antígeno aumentan en un factor de 50.000; los linfocitos T CD4<sup>+</sup> proliferan en menor medida. Durante la fase de crecimiento rápido, los linfocitos T se diferencian a partir de linfocitos T vírgenes que están prácticamente desprovistos de funciones efectoras en linfocitos T efectores. La transición hacia células efectoras se asocia a un cambio fundamental de los perfiles funcionales. Primero, los linfocitos T efectores tienen un

umbral menor de activación; no requieren coestimulación y pueden explorar tejidos que carezcan de células presentadoras de antígeno profesionales. Segundo, cambian la expresión de receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión para acceder a los tejidos periféricos. Finalmente, adquieren funciones efectoras. La principal función efectora de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> es lisar células diana que expresen el antígeno. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> producen muchas citocinas y expresan moléculas de la superficie celular que son importantes en la activación de los fagocitos y otros linfocitos. Los linfocitos T CD8<sup>+</sup> están comprometidos en la diferenciación en linfocitos T citotóxicos a medida que salen del timo; el espectro de opciones para los linfocitos T CD4<sup>+</sup> es mayor. Pueden distinguirse diferentes subgrupos de linfocitos T efectores CD4<sup>+</sup> en función de la producción preferente de ciertas citocinas (v. tabla 44-1). Los linfocitos T T<sub>H</sub>1 producen sobre todo IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  y participan en la inmunidad celular, como las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado. Los linfocitos T T<sub>H</sub>2 producen sobre todo IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas que regulan las respuestas de los linfocitos B y la activación de los eosinófilos. Los linfocitos T T<sub>H</sub>17 que producen IL-17 e IL-22 inducen una respuesta inflamatoria intensa para deshacerse de los patógenos difíciles de eliminar. Los linfocitos T cooperadores foliculares residen en los folículos linfoides donde expresan el ligando CD40 (CD154) y segregan IL-21 y otras citosinas para ayudar a los linfocitos B. La decisión sobre qué vía de diferenciación seguir se toma durante las primeras fases de la activación del linfocito T y depende de muchos factores, como las citocinas producidas por el sistema inmunitario innato en el microambiente, la naturaleza de las señales coestimuladoras y la avidéz de la interacción entre el TCR y el antígeno del MHC. Por lo general, el desarrollo del linaje se correlaciona con la expresión de factores de transcripción específicos (T-bet para los linfocitos T<sub>H</sub>1, GATA3 para los linfocitos T<sub>H</sub>2 o ROR $\gamma$ t para los linfocitos T<sub>H</sub>17). El compromiso de linaje no es absoluto ni terminal, y es posible la transición entre diferentes tipos efectoros.

Las funciones efectoras del linfocito T también están desencadenadas por el reconocimiento del antígeno por el TCR. Al reconocer el complejo peptídico adecuado del MHC de clase I, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> inducen la apoptosis de las células diana. El linfocito T se polariza hacia la zona de contacto con el antígeno; los gránulos líticos especializados se agrupan en la zona de contacto. De los gránulos líticos se libera una proteína formadora de poros, la perforina, que se inserta en la membrana de la célula diana. Se inyectan proteasas (granzimas) en las células diana para iniciar el proceso apoptótico mediante la activación de cascadas enzimáticas. Los mecanismos desplegados por los linfocitos T CD8<sup>+</sup> son prácticamente idénticos a los de los linfocitos NK. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> también pueden inducir la apoptosis pero por mecanismos diferentes de los linfocitos CD8<sup>+</sup>. Al activarse expresan moléculas de la superficie celular como el ligando de Fas (CD178) y TRAIL, que inician de forma selectiva la cascada apoptótica en las células que expresan los ligandos de Fas (CD95) o los receptores de muerte DR4 y DR5.

### Linfocitos T reguladores

Dependiendo de su perfil de citocinas, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> poseen la capacidad de regularse entre sí, influir en la diferenciación de los linfocitos T y suprimir la actividad efectora de estas células. Los ejemplos clásicos de linfocitos T con capacidad de regulación celular generados durante la respuesta inmunitaria normal son las células productoras de IL-10 y del factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ; del inglés *transforming growth factor- $\beta$* ). Además, los subgrupos especializados de linfocitos T reguladores (Treg) se caracterizan por la expresión del factor de transcripción con unidad en tenedor P3 (Foxp3; del inglés *transcription factor forkhead box P3*). Los linfocitos Treg Foxp3<sup>+</sup> que ocurren de forma natural se generan durante el desarrollo tímico de los linfocitos T y reconocen los antígenos propios. Los linfocitos Treg Foxp3<sup>+</sup> también pueden generarse a partir de linfocitos T CD4<sup>+</sup> convencionales en la periferia. Los linfocitos Treg naturales e inducidos no se pueden diferenciar fenotípica ni funcionalmente; su desarrollo y función dependen de Foxp3 y son capaces de suprimir la expansión de los linfocitos T y expresan de forma constitutiva diversos marcadores de superficie celular. Sin embargo, ninguno de estos marcadores es específico de los Treg puesto que los linfocitos T activados también los expresan. Los Treg son importantes en la tolerancia periférica al controlar la expansión de los linfocitos T autorreactivos y también desempeñan un papel en las respuestas inmunitarias frente a patógenos por su capacidad de suprimir la función efectora de los linfocitos T. A pesar de los numerosos estudios en varios modelos, sigue sin comprenderse bien el mecanismo por el que los linfocitos T funcionan in vivo.

### Homeostasis del linfocito T

La inmunidad eficaz depende de la capacidad del sistema inmunitario de generar con rapidez un gran número de linfocitos T específicos frente al antígeno aunque el espacio en el compartimiento del linfocito T sea limitado. Para evitar la competición por el espacio y los recursos y evitar perturbaciones en la diversidad del linfocito T mediante una exposición a antígenos a lo largo de toda la vida, el sistema inmunitario adaptativo emplea varios mecanismos de compensación. En las fases tardías del proceso de activación se produce una fuerte señal negativa por el contacto entre el antígeno del linfocito T citotóxico (CTLA) 4 (CD152) del linfocito T y el CD80/CD86 de las células presentadoras de antígeno. Además, los linfocitos T sufren una muerte celular inducida por la activación. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> activados comienzan a secretar ligando

de Fas y adquieren sensibilidad a la muerte mediada por Fas, lo que induce el suicidio apoptótico y el fratricidio en los linfocitos T vecinos. Estos mecanismos imponen límites en las primeras fases de la respuesta al antígeno del linfocito T. Otros mecanismos controlan la declinación rápida de los linfocitos T específicos expandidos frente al antígeno cuando se ha conseguido eliminar el antígeno. La eliminación del antígeno da lugar a una privación de citocinas y moléculas coestimuladoras, y los linfocitos T privados de factores de crecimiento mueren por apoptosis. Se calcula que sólo el 5% de la población expandida por el antígeno sobrevive tras la eliminación del antígeno.

## Linfocitos B

### Desarrollo del linfocito B

Los linfocitos B se generan en la médula ósea. Apoyadas por un microambiente especializado de células estromales no linfáticas, las células linfáticas progenitoras se diferencian en líneas distintas de linfocitos B. Dirigidos por quimiocinas (factor derivado de la célula estromal 1) y citocinas (IL-7), los precursores del linfocito B entran en un proceso de reordenamientos secuenciales muy bien controlados de los genes de inmunoglobulina de las cadenas pesadas y ligeras. En el prelinfocito B, la cadena  $\mu$  membranaria se asocia a un sustituto de cadena ligera para formar un pre-receptor del linfocito B (BCR, del inglés *B-cell receptor*). Las señales proporcionadas a través de este receptor inducen la proliferación de una progenie que posteriormente reordena diferentes segmentos génicos de la cadena ligera.

Se calcula que sólo el 10% de los linfocitos B generados en la médula ósea alcanza la reserva circulante. Las pérdidas suelen deberse sobre todo a una selección negativa y a una eliminación clonal de linfocitos B inmaduros que expresan receptores dirigidos contra antígenos propios. El entrecruzamiento de IgM de superficie por antígenos multivalentes propios hace que los linfocitos B inmaduros mueran. A estos linfocitos B autorreactivos se les puede rescatar de la muerte sustituyendo la cadena ligera por otra reordenada de otro modo que no la haga autorreactiva (edición del receptor). Al madurar, los linfocitos B empiezan a expresar IgD de superficie. Los linfocitos B que expresan IgD e IgM salen de la médula ósea y se distribuyen por los tejidos linfáticos periféricos (fig. 44-5).

### Estimulación del linfocito B

Los linfocitos B maduros son activados por antígenos solubles y unidos a las células para evolucionar a células efectoras secretoras de anticuerpos. Los linfocitos B responden a una gran variedad de antígenos, como las proteínas, los polisacáridos y los lípidos. La unión del antígeno a las moléculas de IgM de la superficie celular hace que los BCR se agrupen. Además de la inmunoglobulina que se une al antígeno, el BCR está formado por dos proteínas, Ig- $\alpha$  e Ig- $\beta$ . El heterodímero Ig- $\alpha$ /Ig- $\beta$  actúa transmitiendo una señal e inicia la cascada de señales intracelulares. La composición del BCR, con una unidad que se une al ligando y una unidad transductora de señales, son similares a los del TCR. La activación del BCR puede potenciarse con correceptores.

El complejo del correceptor está compuesto por CD81, CD19 y CD21; CD21 se une a fragmentos del complemento sobre antígenos opsonizados.

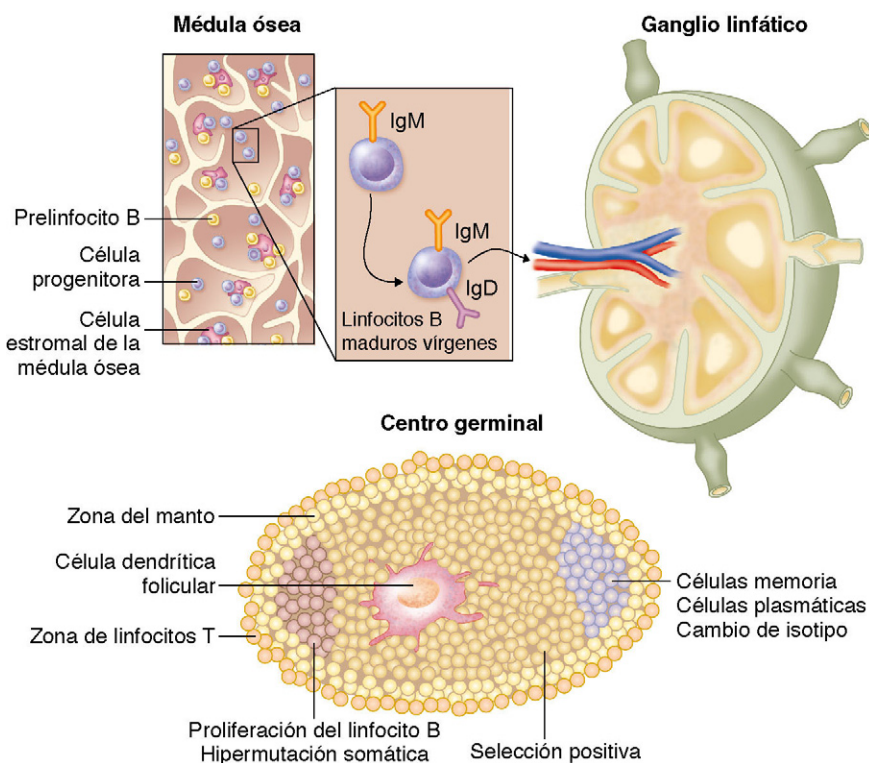
Los linfocitos B vírgenes exigen señales accesorias además de la activación del receptor de la inmunoglobulina. Reciben segundas señales bien de los linfocitos T cooperadores o de los componentes microbianos. Los constituyentes microbianos, como los polisacáridos bacterianos, pueden inducir la producción de anticuerpos sin los linfocitos T cooperadores (antígenos independientes del timo). En el caso de los antígenos proteínicos (antígenos dependientes del timo), el estímulo inicial del BCR prepara a la célula para la interacción posterior con los linfocitos T cooperadores. Estos linfocitos B activados empiezan a entrar en el ciclo celular; a expresar en su superficie celular moléculas como CD80 y CD86, que proporcionan señales coestimuladoras a los linfocitos T; y a expresar ciertos receptores para las citocinas. Estos linfocitos B están preparados para activar linfocitos T cooperadores y responder a citocinas secretadas por estos linfocitos T, pero no pueden diferenciarse en células productoras de anticuerpos sin la ayuda del linfocito T.

### Diferenciación del linfocito B

La diferenciación de los linfocitos B activados por el antígeno depende de su interacción con los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B usan su receptor para el antígeno no sólo para reconocer antígenos, sino también para interiorizarlos. Tras procesar los antígenos captados por endocitosis, los complejos de clase II del MHC/péptido aparecen en la superficie celular, donde los linfocitos T CD4<sup>+</sup> específicos frente al antígeno los detectan. Además, los linfocitos B expresan moléculas coestimuladoras y proporcionan condiciones óptimas para la activación del linfocito T. Al activarse, los linfocitos T CD4<sup>+</sup> expresan CD154 en su superficie y son capaces de estimular la molécula CD40 en el linfocito B. La interacción entre CD40 y CD154 es fundamental para la proliferación y diferenciación posterior del linfocito B. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores actúan en concierto con CD154 para amplificar la diferenciación del linfocito B y determinar el tipo de anticuerpo al controlar el cambio de isotipo. Los isotipos influyen mucho en la versatilidad de los anticuerpos como moléculas efectoras y las citocinas dirigen el cambio de isotipo al estimular la activación de la transcripción de los genes de la región constante de las cadenas pesadas. Los últimos acontecimientos de la diferenciación y maduración del linfocito B dependientes del linfocito T tienen lugar en los centros germinales, estructuras especializadas en los tejidos linfáticos secundarios (v. fig. 44-5). Ahí, las regiones variables de los linfocitos B quedan alteradas por la hipermutación somática, lo que conlleva la producción de grandes cantidades de anticuerpos con gran afinidad. Posteriormente se seleccionan los linfocitos B que poseen receptores para las inmunoglobulinas con afinidad alta por los antígenos en el centro germinal para que sobrevivan (maduración de la afinidad).

### Linfocitos y tejido linfático

La iniciación de las respuestas inmunitarias adaptativas depende de los pocos linfocitos T específicos que hay frente al antígeno y de los linfocitos B que se encuentran con células presentadoras de antígeno y su antígeno relevante. El reconocimiento de



**FIGURA 44-5.** Desarrollo y diferenciación de los linfocitos B. Las etapas iniciales del desarrollo de los linfocitos B ocurren en la médula ósea, y las células progresan a través de un programa de desarrollo determinado por la reorganización y la expresión de los genes de inmunoglobulinas (Ig). Los linfocitos B inmaduros con receptores para autoantígenos multivalentes fenecen en la médula ósea. Los linfocitos B supervivientes coexpresan los receptores de superficie IgD e IgM. Son esparcidos por los órganos linfáticos periféricos donde se localizan en sitios seleccionados y reciben señales de supervivencia y se convierten en linfocitos B vírgenes más longevos. Los linfocitos B que unen antígenos y los linfocitos B que presentan antígenos que reciben ayuda de los linfocitos T específicos de antígeno se activan mediante moléculas unidas a las membranas y segregadas. Los linfocitos B activados migran a los folículos lo que produce la formación de los centros germinales. Los linfocitos B en los centros germinales sufren una hipermutación somática de los genes de inmunoglobulinas; las células con una gran afinidad por los antígenos presentados sobre la superficie de las células dendríticas son seleccionadas para diferenciarse hacia linfocitos B memoria o células plasmáticas.

un antígeno específico en el tejido por este número bajo de linfocitos T tiene una probabilidad reducida y es improbable que un número suficiente de células presentadoras de antígeno y de linfocitos puedan encontrarse para proporcionar el momento crucial. El sistema inmunitario usa microestructuras linfáticas especializadas para llevar antígenos a la zona de tráfico y acumulación de linfocitos. Los órganos linfáticos secundarios son el bazo para los antígenos transportados por la sangre, los ganglios linfáticos para los antígenos que se encuentran en los tejidos periféricos, y los tejidos linfoides asociados a las mucosas, los bronquios y el intestino, donde se recogen los antígenos de las superficies epiteliales. Los linfocitos circulan constantemente a través de los órganos linfáticos secundarios buscando su antígeno. Su migración hacia los órganos linfáticos secundarios está facilitada por microvasos especializados, llamados *vénulas de endotelio alto*. Los tejidos linfáticos secundarios han elaborado diversas estrategias para secuestrar el antígeno relevante. Los antígenos en el tejido periférico los encuentran primero las células dendríticas que, tras activarse, se movilizan para transportar antígenos a los ganglios linfáticos locales mediante el drenaje de la linfa. Estas células dendríticas transportadoras de antígenos entran en los ganglios linfáticos a través del vaso linfático aferente y se asientan en las zonas ricas en linfocitos T para presentar los antígenos procesados a los linfocitos T. El resultado neto de este proceso es una acumulación y concentración del antígeno en un ambiente que pueden sondear fácilmente los pocos linfocitos T específicos frente al antígeno (v. fig. 44-2).

Los linfocitos B se segregan de los linfocitos T en los ganglios linfáticos y se localizan en los folículos. Si los linfocitos B encuentran a sus linfocitos T cooperadores, entran en los centros germinales. Los centros germinales contienen una red de células dendríticas foliculares que capturan el antígeno particulado o los inmunocomplejos en la superficie celular. Este antígeno sin procesar es captado por linfocitos B específicos frente al antígeno, se procesa y presenta y es reconocido por los linfocitos T específicos frente al antígeno. Estos linfocitos T proporcionan citocinas y señales mediante un contacto intercelular que apoyan la reacción del centro germinal, un proceso que incluye la hipermutación somática, la selección de la afinidad y el cambio de isotipo (v. fig. 44-5). Los centros germinales son fundamentales para generar células plasmáticas secretoras de anticuerpos y linfocitos B memoria.

El desarrollo de los órganos linfáticos depende en gran medida de las claves ambientales. La relación simbiótica entre el sistema inmunitario del huésped y los microorganismos queda bien ilustrada en el tracto gastrointestinal. El desarrollo del tejido linfático asociado al intestino depende completamente de la colonización bacteriana. Cada vez más pruebas sugieren que las interacciones huésped-simbionte regulan las funciones adaptativas a lo largo de toda la vida. Las alteraciones en la microflora bacteriana y el fracaso en mantener la homeostasia son importantes en diversas enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 143) y las inmunodeficiencias asociadas al VIH.

## Memoria

Una importante consecuencia de la inmunidad adaptativa es la generación de memoria inmunitaria, la base de la protección vitalicia tras una infección primaria. La inducción de memoria mediante vacunación es uno de los sucesos clave de la medicina. La memoria inmunitaria se define como la capacidad de responder con mayor rapidez y eficacia a microorganismos patógenos con los que ha habido un encuentro previo. Las bases de la memoria inmunitaria son cambios cualitativos y cuantitativos en los linfocitos T y los linfocitos B específicos frente al antígeno. Como resultado directo de la expansión clonal y la selección en las respuestas dirigidas por el antígeno, las frecuencias de linfocitos B y T memoria específicos frente al antígeno aumentan de 10 a 1.000 veces, comparados con los repertorios vírgenes. Los mecanismos mediante los que los linfocitos T y B memoria escapan a una reducción clonal en las fases terminales de la respuesta inmunitaria primaria no están claros. El enriquecimiento de linfocitos B y linfocitos T específicos frente al antígeno aumenta la sensibilidad del sistema a nuevas provocaciones y proporciona de 4 a 10 divisiones celulares iniciales. Además de las frecuencias aumentadas, los linfocitos T y B memoria tienen una actividad funcional diferente de sus correlatos vírgenes. Los linfocitos memoria viven mucho tiempo y sobreviven en presencia de ciertas citocinas sin necesidad de un estímulo antigénico continuo, lo que garantiza la memoria inmunitaria para la esperanza de vida de la célula. Los linfocitos B memoria producen sobre todo los anticuerpos IgG e IgA con signos de hipermutación somática y afinidad alta por el antígeno. La expresión en la superficie celular de anticuerpos de afinidad alta permite una captación más eficiente del antígeno, lo que potencia la interacción crucial con los linfocitos T. La afinidad alta también da a los linfocitos B memoria una ventaja competitiva sobre los linfocitos B vírgenes en la unión al antígeno, lo que lleva a una maduración progresiva de la maduración de las moléculas de anticuerpo con mutación somática.

Como el TCR no sufre ningún cambio de isotipo ni de maduración de la afinidad, los linfocitos T memoria son más difíciles de distinguir de los linfocitos T efectores o vírgenes. Al contrario que las células efectoras, los linfocitos T memoria carecen de marcadores de activación y necesitan el estímulo del antígeno para reanudar sus funciones efectoras. Al contrario que los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T memoria tienen un menor umbral de activación y dependen menos de las señales coestimuladoras. En esencia, sus necesidades de estímulo por el antígeno son menores y su tamaño clonal es mayor, lo que permite respuestas rápidas y eficientes a

encuentros secundarios con el antígeno. Además, los linfocitos T memoria reasumen funciones efectoras sin tener que sufrir divisiones celulares.

## Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad

La falta de respuesta a lo propio es una propiedad fundamental del sistema inmunitario y es una condición imprescindible para mantener la integridad tisular del huésped. La distinción entre lo propio y lo ajeno es relativamente sencilla para el sistema inmunitario innato, que dispone de receptores codificados por genes y seleccionados a lo largo de la evolución. La discriminación entre lo propio y lo ajeno es mucho más compleja para el sistema inmunitario adaptativo, en el que los receptores específicos frente al antígeno se generan de forma aleatoria y podría reconocer todo el espectro teórico de antígenos. El sistema inmunitario adaptativo debe adquirir la capacidad de distinguir entre lo propio y lo ajeno. Se utilizan varios mecanismos diferentes, llamados en conjunto *tolerancia*. La tolerancia es antígeno-específica; su inducción exige el reconocimiento del antígeno por los linfocitos en un marco definido. El fracaso de la autotolerancia da lugar a respuestas inmunitarias frente a antígenos propios. Tales reacciones se denominan *autoinmunidad* y pueden dar lugar a una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica.

Se pueden diferenciar mecanismos de tolerancia centrales y periféricos. En la tolerancia central se eliminan los linfocitos autorreactivos durante su desarrollo. Este proceso de selección negativa es particularmente importante para los linfocitos T. Durante su desarrollo en el timo se eliminan los linfocitos T que reconocen al antígeno con afinidad alta, en particular antígenos que expresan de forma constitutiva células presentadoras de antígeno. La tolerancia central sigue los mismos principios para los linfocitos B. El reconocimiento del antígeno por los linfocitos B en desarrollo en la médula ósea induce la apoptosis. La selección negativa es particularmente importante para los linfocitos B que reconocen antígenos multivalentes, porque no dependen de la ayuda del linfocito T y no se les puede controlar en la periferia.

No todos los linfocitos T autorreactivos se eliminan del repertorio por un mecanismo central; ciertos antígenos no se encuentran en una densidad suficiente en el timo. Además, todos los linfocitos T tienen algún grado de autorreactividad, que es necesaria para la selección positiva en el timo y para la supervivencia periférica. Los mecanismos de tolerancia periférica del linfocito T incluyen la anergia, la eliminación periférica, la ignorancia clonal y la supresión de respuestas inmunitarias por los linfocitos T reguladores. La anergia del linfocito T es transitoria y se mantiene de una forma activa. Se induce si los linfocitos T CD4<sup>+</sup> reconocen antígenos sin recibir señales coestimuladoras. Las moléculas coestimuladoras están restringidas generalmente a las células presentadoras de antígeno y su expresión depende de la activación. El reconocimiento del antígeno sobre las células presentadoras de antígeno en reposo o inmaduras o sobre cualquier célula diferente a las células presentadoras de antígeno da lugar a la anergia. Las células dendríticas inmaduras residentes en los tejidos necesitan ser activadas por citocinas o por el reconocimiento de PAMP para estimular y no volver anérgicos a los linfocitos T. La eliminación periférica se induce como consecuencia de la hiperestimulación. La hiperestimulación de los linfocitos T (p. ej., con dosis altas de antígeno y concentraciones altas de IL-2) activa preferentemente las vías proapoptóticas y provoca la eliminación de los linfocitos T específicos que responden. Estos mecanismos pueden ser responsables de la eliminación de los linfocitos T específicos frente a una gran cantidad de antígenos periféricos propios y antígenos ajenos presentes de manera abundante durante la infección. Mientras que la inducción de la anergia y la muerte celular inducida por la activación son consecuencias activas del reconocimiento del antígeno, el tercer mecanismo de tolerancia, la ignorancia clonal, se conoce peor. La ignorancia clonal se define como la presencia de linfocitos autorreactivos que no reconocen o no responden a antígenos periféricos. Estas células continúan siendo reactivas a la provocación antigénica si se realiza en el marco adecuado. Un ejemplo de ignorancia clonal es la falta de reactividad a antígenos secuestrados que no son accesibles al sistema inmunitario. Pero debe haber otros mecanismos porque la ignorancia clonal también se ha visto con antígenos accesibles. Los linfocitos Treg desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la tolerancia periférica. Durante una respuesta inmunitaria, los linfocitos T pueden adquirir la capacidad de producir citocinas reguladoras como el TGF- $\beta$ , la IL-10 o la IL-4 que atenuan o suprimen las respuestas inmunitarias. Se ha identificado y caracterizado un subgrupo de linfocitos Treg, linfocitos T CD4<sup>+</sup> Foxp3. El controlar la cantidad y función de estas células podría suponer un abordaje prometedor para restaurar la tolerancia periférica en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias o facilitar la tolerancia al trasplante; su eliminación o supresión funcional podría potenciar la inmunoterapia del cáncer.

La tolerancia periférica de los linfocitos B se mantiene por medio de la falta de la ayuda del linfocito T. Los linfocitos B necesitan señales de los linfocitos T para diferenciarse en células efectoras. Los linfocitos B que reconocen antígenos propios en la periferia sin la ayuda del linfocito T se vuelven anérgicos o no son capaces de entrar en los folículos linfáticos, donde podrían recibir la ayuda del linfocito T, lo que les excluye de las respuestas inmunitarias.

La generación y el mantenimiento de la autotolerancia para los linfocitos T y los linfocitos B pueden fallar, en cuyo caso se generan respuestas inmunitarias frente a lo propio. En general, las enfermedades inflamatorias crónicas inducidas por el fracaso de la tolerancia aparecen en el 5% de la población general. Dada la complejidad de la regulación, es sorprendente que las enfermedades autoinmunitarias no sean más

frecuentes. En la actualidad se piensa que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias se debe a una disfunción del sistema inmunitario adaptativo. Muchos modelos de autoinmunidad se apoyan en la hipótesis de que se rompe la anergia periférica. La expresión aberrante de moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno no profesionales o la activación inadecuada de las células dendríticas residentes en los tejidos establece las condiciones para la inducción de las respuestas «prohibidas» del linfocito T. Además, los linfocitos B autorreactivos que reconocen el antígeno propio formando un complejo con un antígeno extraño pueden interiorizar este complejo y recibir la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno extraño. La autoinmunidad también puede aparecer si se rompe la ignorancia del antígeno. Esto podría suceder si las barreras tisulares se rompen y los antígenos que suelen estar apartados del sistema inmunitario, como los antígenos del sistema nervioso central o los oculares, quedan accesibles. Los mecanismos de tolerancia de la anergia o la ignorancia clonal también pueden fallar si un antígeno extraño es suficientemente diferente de un antígeno propio para iniciar una respuesta inmunitaria pero suficientemente parecido para que los linfocitos T activados desencadenen funciones efectoras del linfocito T y B (mimetismo molecular).

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S33-S40. Una revisión concisa del conocimiento actual de los mecanismos de la inmunidad adaptativa.
- Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S, et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J Immunol.* 2011;186:195-202. La sepsis altera la inmunidad adaptativa y aumenta la susceptibilidad a las infecciones secundarias.
- Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010;327:291-295. Revisión de los mecanismos por los que el reconocimiento inmunitario innato específico de antígeno activa las respuestas inmunitarias adaptativas específicas de antígeno.
- Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell.* 2010;140:845-858. Discusión sobre cómo se consigue el equilibrio inmunitario mediante las interacciones de diferentes clases de linfocitos T con actividades proinflamatorias y antiinflamatorias en el contexto de factores genéticos y ambientales.
- Von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2010;11:14-20. Discusión sobre cómo los fallos en los puntos de control en el desarrollo de los linfocitos B y T producen autoinmunidad.

## 45

# EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

PETER K. GREGERSEN

## ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major histocompatibility complex*) ocupa una posición única entre la medicina clínica, la inmunología y la genética. Cientos de enfermedades y fenotipos clínicos se han asociado a genes

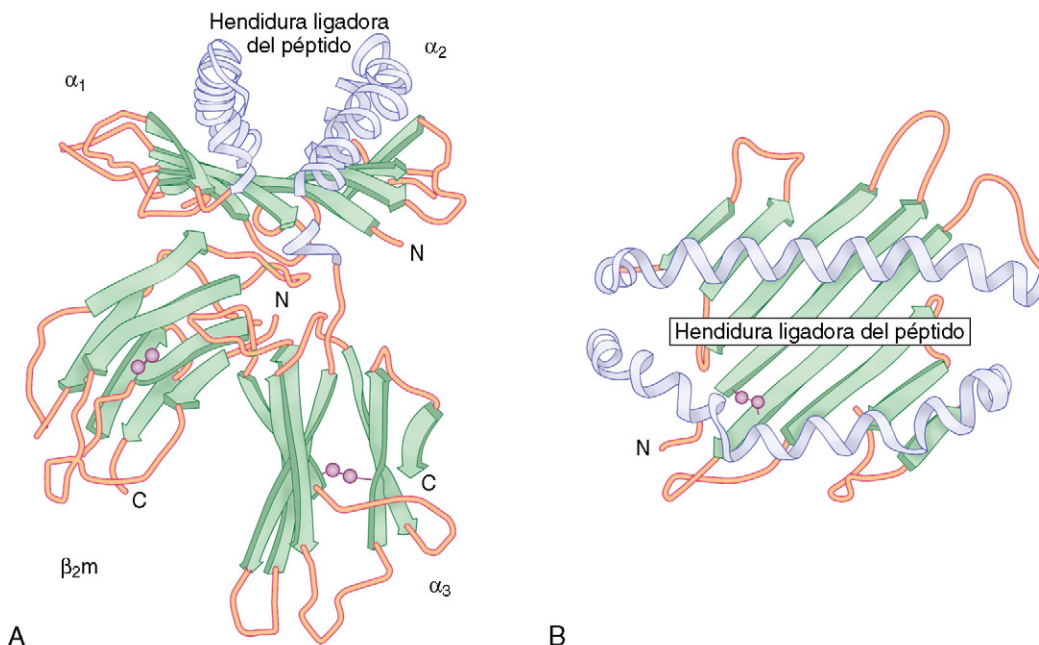
localizados dentro del MHC. Los más importantes de estos genes codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*), una familia de proteínas de la superficie celular fundamentales para la función inmunitaria normal. Los genes del HLA muestran un grado muy alto de variación génica entre los individuos de la población, y esta variabilidad es responsable en gran medida de diferencias individuales en la reactividad inmunitaria. Estos efectos sobre la reactividad inmunitaria están relacionados a su vez con diferencias individuales en la propensión a diversas enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias e infecciosas. De este modo, la variabilidad estructural de las propias moléculas del HLA subyace a la mayoría de las asociaciones entre el HLA y las enfermedades descritas en los últimos 3 decenios, si no a todas.

### La estructura de las moléculas del HLA

El descubrimiento de la estructura cristalográfica por rayos X de una molécula del HLA tuvo una gran influencia en la comprensión de la base molecular del reconocimiento inmunitario por los linfocitos T. En la figura 45-1 se muestra un diagrama de cintas de la estructura de una molécula de la clase I del HLA. El «extremo operativo» de la molécula contiene una hendidura donde se alberga el péptido que está formada por dos dominios membranarios distales ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) de la cadena pesada de la clase I del HLA, como se ve en la figura 45-1A. En la figura 45-1B se muestra una proyección desde la parte superior de esta hendidura que puede considerarse la «vista del linfocito T» de la molécula del HLA. Ilustra que la base de la hendidura a la que se une el péptido está formada por hojas plegadas en  $\beta$ , con dos estructuras helicoidales  $\alpha$  que forman los lados de la hendidura. Ahora se sabe que el receptor del linfocito T interactúa físicamente con la molécula del HLA y el péptido unido dentro de la hendidura para formar un «complejo trimolecular» (e-Fig. 45-1). De este modo, no es sorprendente que las diferencias estructurales en las moléculas del HLA, en particular en los aminoácidos que rodean a la hendidura que aloja al péptido, tengan gran importancia en muchas enfermedades inmunitarias.

### Propiedades de las isoformas de las clases I y II del HLA

Hay dos isoformas principales de moléculas del HLA, denominadas clases I y II. Las dos isoformas están ancladas a la membrana celular y contienen una hendidura que aloja el péptido análoga a la mostrada en la figura 45-1. Sin embargo, sus características estructurales y funcionales específicas difieren, como se resume en la tabla 45-1 (e-Fig. 45-2). En el caso de las moléculas de la clase I, una cadena  $\alpha$  muy variable (45 kD) forma un heterodímero no covalente con una microglobulina  $\beta_2$  invariable (12 kD) y se ancla a la célula mediante un solo segmento transmembranario de la cadena  $\alpha$ . Por el contrario, las moléculas de la clase II del HLA están formadas por heterodímeros de cadena  $\alpha$  (32 kD) y  $\beta$  (28 kD), y en muchos casos las dos cadenas muestran variabilidad estructural entre los sujetos. Las moléculas del HLA de la clase I se expresan en casi todas las células nucleadas. Las moléculas del HLA de la clase II se encuentran en poblaciones celulares más restringidas, como los linfocitos B, los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y otras células presentadoras de antígeno «profesionales» como las células de Langerhans de la piel. Ciertos subgrupos de linfocitos T también expresan moléculas de la clase II. Además, las moléculas del HLA de la clase II se expresan en el epitelio tímico, donde participan en la selección tímica del repertorio de receptores del linfocito T (v. más adelante). El



**FIGURA 45-1.** Dos vistas de la molécula de clase I de HLA. **A**, Diagrama tridimensional que muestra la estructura cristalográfica radiológica de una molécula de clase I del HLA (vista lateral). Las estructuras  $\beta$  plegadas vienen indicadas por las flechas gruesas verdes (orientadas en una dirección amino a carboxilo), mientras que las asas se muestran como líneas finas. Las hélices  $\alpha$  se muestran flanqueando la hendidura de unión en la parte superior (porción distal de la membrana) de la molécula. La base (porción proximal de la membrana) de la molécula está formada por la asociación no covalente entre el dominio  $\alpha_2$  de la cadena  $\alpha$  de clase I y la  $\beta_2$  microglobulina ( $\beta_2m$ ). **B**, Vista desde la parte superior de la molécula que pone de manifiesto que la hendidura de unión al péptido está compuesta de hojas plegadas  $\beta$  flanqueadas por estructuras helicoidales  $\alpha$ . C = terminal C; N = terminal N. (Adaptado de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B y cols. Structure of the class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature.* 1987;329:506-512.)