



## Mecanismos de señalización intracelular responsables de la tolerancia inmunitaria

Ana Maria Blasini, Lic, MSc, PhD.

Sección de Investigación en Inmunoreumatología. Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas. Hospital Universitario de Caracas

### [CONFERENCIA]

#### Resumen

La tolerancia inmunitaria es la capacidad del sistema inmunitario de no responder a un antígeno al cual ha estado expuesto previamente. Un conjunto de mecanismos a nivel central y a nivel periférico garantizan que los linfocitos, al encontrar ciertos antígenos, se inactiven o sean eliminados. El sistema inmunitario mantiene un delicado balance entre la tolerancia dirigida por sus antígenos propios y la inmunidad desencadenada por patógenos. La falta de respuesta conduce a estados de inmunodeficiencia mientras que un exceso de respuesta, o una respuesta inapropiada, resulta en condiciones patofisiológicas como la autoinmunidad.

La regulación de la autotolerancia dentro del repertorio de los linfocitos T se ejerce a dos niveles. Primero, el desarrollo y selección de linfocitos T en el timo desplaza el repertorio en contra de la autoreactividad (tolerancia central). En segundo lugar, los linfocitos T maduros sufren un segundo proceso de selección por deleción o por anergia, en órganos linfoides y no linfoides (tolerancia periférica). Además, los linfocitos T reguladores pueden suprimir la activación de aquellos linfocitos T autoreactivos que escapan de la mencionada selección.

Esta complejidad del sistema inmunitario se refleja también en el estricto control de la autotolerancia para evadir los daños de la auto-reactividad. Las células epiteliales del timo expresan de forma promiscua autoantígenos normalmente restringidos a ciertos tejidos, mostrando así virtualmente todos los tejidos del cuerpo a los linfocitos en proceso de maduración, independientemente de sus patrones de expresión espacio-temporales. Mutaciones del regulador transcripcional Aire causan enfermedad autoinmune poliglandular al fallar el mecanismo de deleción clonal de los timocitos autoreactivos. En cuanto a los mecanismos de tolerancia periférica, la inducción de anergia, la modulación de los umbrales de activación de los linfocitos, y la supresión son muy importantes y están finamente regulados a nivel de la expresión de receptores de membrana en la superficie de linfocitos y de células presentadoras de antígenos como a nivel de sus procesos de señalización intracelular.

**[CONFERENCIA]**

---

**Resumen (continuación)**

La expresión de moléculas como HLA, CD40, CD58, CTLA4, LYP (expresada por PTPN22), proteínas tirosinas quinasas (PTK) de la familia src, proteínas tirosinas fosfatasa (PTP), MAP quinasas, entre otras, son parte de un delicado equilibrio, influenciado además por factores genéticos y ambientales, cuya ruptura inevitablemente genera susceptibilidad al desarrollo de enfermedad.

Es así como la evolución ha dotado a los organismos con una extensa red de protección contra respuestas autodirigidas o autoinmunes, potencialmente destructivas. No dejan de asombrarnos el nivel de regulación que la ciencia ha develado y estamos seguros que en los próximos años, mas evidencias se acumularán para ayudarnos a comprender el verdadero peso de cada uno de los hallazgos en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, y permitir a su vez, el desarrollo de inmunoterapias mejores y más selectivas.

---