

# EL SISTEMA INMUNE EN INFECCIONES: ¿CÓMO EL SISTEMA INMUNE RECONOCE LOS GÉRMENES?

Julio César Klínger\*

## RESUMEN

*Los microbios son el subconjunto más heterogéneo entre los seres vivos y el 60% de la biomasa del planeta, sometidos a las leyes de la evolución natural, algunos cooperan con otros seres vivos lo que se llama simbiosis o mutualismo y es la flora normal y otros parasitan y lesionan al huésped: son los patógenos. Una infección es una compleja y dinámica interacción huésped-microbio, al pasar las barreras naturales la población microbiana crece, lesiona los tejidos, genera la cascada molecular y metabólica llamada inflamación y trata de evadir la respuesta inmune. El clínico debe conocer que la interacción huésped - germen es una "guerra molecular" con estrategias de ataque de los microbios y defensa del huésped.*

**Palabras clave:** Bacterias, Fagocitosis, Infecciones, Virus

## ABSTRACT

*The microbes are the most heterogeneous subgroup between the alive beings and 60% of the biomass of the planet, put under the laws of the natural evolution, some cooperate with other alive beings what symbiosis or mutualism is called and is the normal flora and others parasite and injure to the guest: they are the pathogens. An infection is a complex and dynamic interaction guest-microbe, when happening the natural barriers the microbial population grows, it injures weaves, it generates the cascade molecular and metabolic call inflammation and tries to evade the immune response. The clinical one must know that the interaction guest - germ is one "molecular war" with strategies of attack of the microbes and defence of the guest.*

**Key words:** Bacterium, Fagocitosis, Infections, Virus

Recibido para evaluación: noviembre 15 de 2006. Aprobado para publicación: Febrero 20 de 2007.

\* Profesor Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Laboratorio de Investigaciones de Enfermedades Inmunológicas e Infecciosas Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Correspondencia: juceclin@msn.com, www.inmunoewb.unicauca.edu.co

## INTRODUCCIÓN

Inicialmente es necesario conocer la amplia variedad de enemigos microbiológicos: la *taxonomía microbiana* es la clasificación de los patógenos (Tabla 1); aunque existen muchas clasificaciones, en inmunología es útil clasificar los microbios por: 1. Tamaño y composición y, 2. Lugar de crecimiento: *intracelular versus extracelular*, para contestar una pregunta vital: **Como reconoce los gérmenes el sistema inmune?**

El sistema inmune adquirido reconoce los gérmenes según su lugar de crecimiento y de ello depende la actividad de los actores inmunes involucrados en la defensa y el tipo de respuesta inmune, así (figura 1):

1. Gérmenes extracelulares: son combatidos por fagocitosis, facilitada por 1. Receptores sobre los macrófagos que identifican el germen, 2. Opsonización por el complemento y los anticuerpos (inmunidad humoral inespecífica (el complemento) y adquirida o específica (los anticuerpos)), 3. Ayuda por los linfocitos Th CD4+ que instruyen por mensajes de citoquinas TH2 a los linfocitos B para producir las diferentes inmunoglobinas, la ayuda CD4 es originada por la presentación de los antígenos que son destruidos en los fagosomas luego de ser fagocitados, la presentación es por medio de las moléculas HLA o MHC clase II o DR que limpian los fagosomas, sacan los antígenos y los exponen a la superficie celular.
2. Gérmenes intracelulares que crecen en los fagosomas son reconocidos por los linfocitos Th CD4+ que identifican los antígenos presentados por las moléculas MHC clase II.
3. Gérmenes intracelulares de crecimiento intracitoplasmático son eliminados por linfocitos Ts/c CD8+ que reconocen antígenos presentados por MHC clase I.

Las células del sistema innato actúan según el tipo de germen: contra bacterias extracelulares actúan los neutrófilos; si no eliminan los gérmenes, se activan los macrófagos contra una gérmenes intra y extracelulares ayudados por inmunidad humoral; los eosinófilos, basófilos y mastocitos actúan contra helmintos y ácaros ayudados por IgE, las células NK actúan contra gérmenes intracitoplasmáticos: Virus y tumores (figura 2)

### Inmunidad antibacterial

Las bacterias son organismos procariotes, crecen extra e intracelularmente, las *extracelulares* lesionan los tejidos por varios mecanismos:

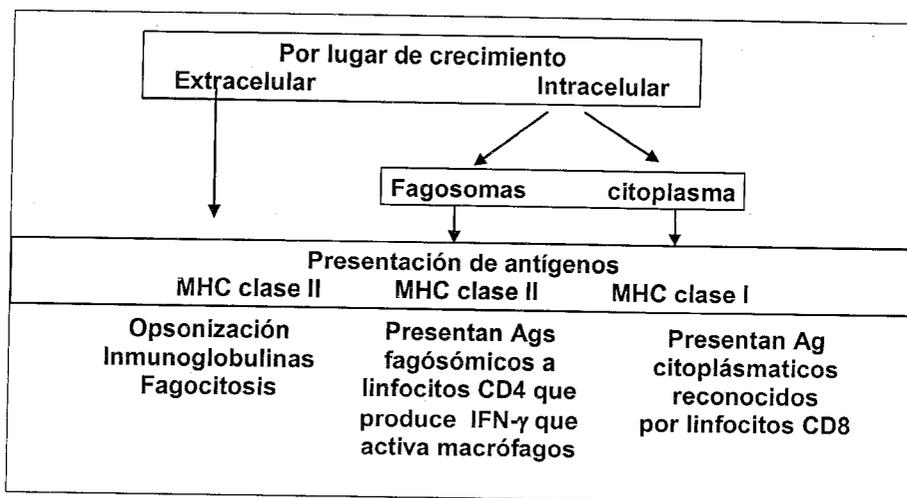
- A. Inducen inflamación y pus, formada por detritus tisulares y bacterianos.
- B. Toxinas que lesionan y alteran la función celular, por ejemplo: la toxina difteria induce apoptosis de epitelios, etc., la toxina tetánica excita neuronas.
- C. Las bacterias intracelulares inducen *granulomas*, *necrosis caseosa*, fibrosis y calcificaciones tisulares.

Hay dos clases de toxinas: *endotoxinas* y *exotoxinas*. La endotoxinas están en el *espacio periplásmico* de la pared bacteriana de *bacterias Gram. negativas*, la mejor conocida es el *lipopolisacárido (LPS)* o *lípid A*; al destruir la bacteria por acción inmune o por antibióticos bactericidas, se libera LPS que se fija al receptor *CD14* y disregula los macrófagos, así: 1. Libera masivamente citoquinas proinflamatorias y radicales tóxicos. 2. Inhibe la fagocitosis y presentación de antígenos, 3. Activa el endotelio sistémico, así induce *sepsis* y *choque endotóxico*, esto reta la frase del poeta y fisiólogo francés Jean Claude Bernard dicha a finales del siglo XIX: "*estimulad la fagocitosis*", hoy se piensa diferente "*modulad la fagocitosis*".

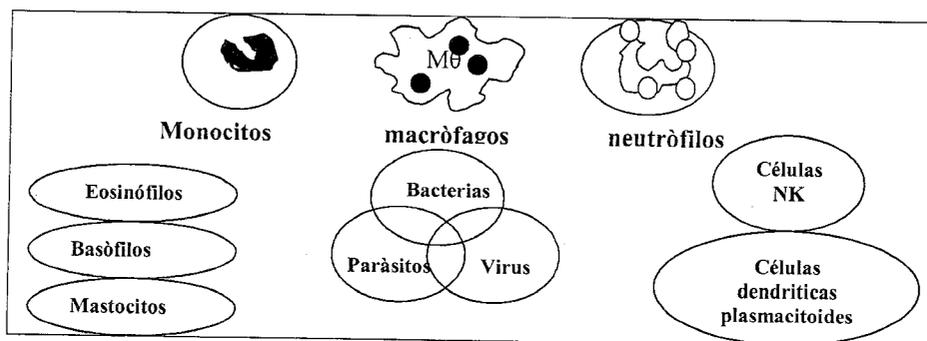
Tabla 1. Taxonomía de los gérmenes por tamaño y lugar de crecimiento

Tipo y tamaño de germen	Sitio de crecimiento
Priones	intracitoplasmático y extracelular
Virus	intracelular en el citoplasma
Rickettsias	intracelular en fagosomas
Clamidias	intracelular en fagosomas
Micoplasmas	intracelular en fagosomas, citoplasma, membrana
Bacterias	Extracelulares (piógenas)
Bacterias	Intracelulares en fagosomas
Hongos	Extra e intracelulares en fagosomas
Protozoarios	Intracelular en fagosomas
Helmintos	Extracelulares

**Figura 1.** Los gérmenes extracelulares son fagocitados por macrófagos, linfocitos B y células dendríticas y destruidos en los fagosomas, donde sus antígenos son procesados por las MHC clase II y presentados por las APCs a los linfocitos T CD4 que reconocen las MHC clase II. Los gérmenes intracelulares que son fagocitados y crecen en los fagosomas son presentados por MHC clase II por lo tanto reconocidos por linfocitos TCD4+, mientras que los gérmenes que crecen en el citoplasma son presentados por MHC clase I que conocido por linfocitos T CD8.



**Figura 2.** Función de células innatas frente a las diferentes clases de gérmenes



Las bacterias extracelulares son eliminadas por *fagocitosis*, *complemento activado*, *opsonización* y *citotoxicidad por anticuerpos*. La fagocitosis por neutrófilos y macrófagos elimina inóculos pequeños de bacterias permanentemente. Si la bacteria sigue creciendo actúa la inmunidad específica humoral; IgA, IgG e IgM lisan bacterias directamente, neutralizan toxinas, opsonizan bacterias, activan el complemento para *bacteriolisis* y *opsonización*, finalmente los anticuerpos reconocen antígenos bacterianos para fijar células citotóxicas (M $\phi$ , células NK y CD8) por los receptores de la fracción Fc de los anticuerpos.

La lesión principal producida por gérmenes extracelulares es la inflamación, localmente destruye tejidos y sistémicamente induce *choque séptico* y *falla*

*multisistémica orgánica*, por hipersecreción de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1 y TNF- $\alpha$ , los niveles de TNF se relacionan con la severidad del choque; algunas toxinas denominadas *súper antígenos* estimulan inespecíficamente células T, con liberación masiva de citoquinas Th1, ejemplo: *choque tóxico por tampones* por *súper antígenos* de *estafilococos*. Otra consecuencia son anticuerpos con reacción cruzada con tejidos del huésped, el ejemplo es la *fiebre reumática* por *mimetismo molecular* del huésped y la *proteína M* de la pared del *estreptococo  $\alpha$  hemolítico*.

*Mecanismos de escape de bacterias extracelulares.* Las bacterias extracelulares tratan de evadir la respuesta inmune, por:

1. **Anti-fagocitosis**, por bacterias con capsula rica en polisacáridos (neumococo y hemofilus influenza).
2. Inhibición del complemento alternativo portando ácido sialico.
3. **Variación antigénica**, ejemplos son el *gonococo* y *E. Coli*, varían la composición de los *pili* que usan para adherirse al uroepitelio, el gen principal es la *pilina* que genera hasta 10<sup>6</sup> diferentes *pili*.
4. Producción de enzimas que lisan leucocitos y degradan moléculas de defensa como leucocidinas, hemolisinas, proteasas.
5. **Súper antígenos**.

**SUPERANTÍGENOS** son proteínas microbianas que no sufren el proceso intracelular de antígenos, se pegan lateralmente a la porción distal o variable (V) de la cadena  $\alpha$  del receptor de las células T ( $V\alpha$ ) (que es inespecífica) y a las moléculas HLA-DR, activan muchas clonas de células T inespecíficamente, que activadas persistentemente se agotan y sufren apoptosis, creando fallas o "huecos" en el **repertorio inmune**, este mecanismo opera en infección por VIH, EBV, CMV, rabia, sarampión, en los retrovirus murinos que inducen **MAIDS (síndrome de inmunodeficiencia adquirida murina)**.

Los súper antígenos se descubrieron en 1974 y se llamaron **antígenos leucocitario menores (MIs)**, causan proliferación de poblaciones linfocitarias con ciertos patrones en la región variable del TCR. Los súper antígenos mejor estudiados son las **entero toxinas** del **estafilococo** y las **exotoxinas** del **estreptococos piogenes** que generan el síndrome de choque tóxico, estas bacterias son importantes en infecciosas y la evolución del sistema inmune, ellas solas producen 19 súper antígenos, el rango de gérmenes con súper antígenos es amplio, incluye micoplasmas, virus y bacterias.

Normalmente un antígeno activa 0.1% de células T y los superantígenos activan 60-70%, el sitio de unión es la región variable beta de la cadena beta del TCR, el número de esas regiones es restringido a menos de 50 en el humano, un superantígeno se puede pegar a varios regiones  $v$ , cada superantígeno tiene su característico perfil o patrón de activación respecto a las regiones, por ejemplo; la **entero toxina A de estafilococo (SEA)** activa y expande células que tengan los fragmentos **V-1, 5-3, 6-3, 6-4, 6-9, 7-4, 9-1, y 23.3**. Los superantígenos también se unen a la molécula HLA-DR clase II, por ello algunos individuos son más susceptibles al efecto de los superantígenos. La clínica generada por superantígenos es variada: **S. de Kawasaki, psoriasis, artritis reumatoide** y otros.

### Inmunidad innata contra bacterias intracelulares

Las bacterias intracelulares fagocitadas se replican en el macrófago al inhibir la fusión fagosoma-lisozoma evitan su destrucción; como los anticuerpos no penetran células se requiere mecanismos diferentes para combatir la infección intracelular.

La inmunidad antibacteriana intracelular innata es efectuada por **macrófagos** y **células NK** que producen **IL-12** y lisan gérmenes y células malformadas, las células NK secretan **IFN- $\alpha$**  el mejor activador de macrófagos. Si la bacteria sobrepasa la contención del sistema innato, es importante la **hipersensibilidad retardada** por **linfocitos CD4+** que reciben la presentación de antígenos transportados por **MHC clase II** y secretan **citocinas TH1** para reclutar macrófagos y formar **granulomas**. El **granuloma** posee células epitelioides o gigantes (**Langhans**) y se cura con **fibrosis, calcificación y resolución**, si la infección no es controlada se produce caseificación (por ejemplo: el **fenómeno de Koch**).

### Inmunología viral

Los virus amenazan constantemente la vida humana, animal y vegetal, su conocimiento creció en los últimos 20 años, entre los hechos importantes que están transformando la virología y la inmunología de destacan:

1. La emergencia de nuevos y viejos virus en el mundo.
2. Asociación a enfermedades crónicas y malignidad.
3. El sistema inmune no solo es defensa anti-viral, es también blanco de ataque viral, varios virus son **leucocito tróficos** (EBV, CMV, herpes 6, 7, 8, VIH y HTLV-I y II).
4. La mayoría de los virus poseen moléculas inmunoregulatorias con acción biológica similar a citocinas quimiocinas y receptores (**virocinas**).
5. Los progresos tecnológicos y conceptuales en biología molecular permiten entender la fisiología celular y viral, por ejemplo: citometría de flujo y PCR (cargas virales).

**Definición.** Los **virus** son una cinta de información genética (**ADN y ARN**) cubierta por proteínas (**cápside y envoltura**), necesitan la maquinaria (enzimas) de la célula huésped para sintetizar ADN, ARN, proteínas, carbohidratos y lípidos esenciales para su supervivencia, deben adherirse a receptores específicos de la membrana celular para infectar el citosol y replicarse intracelularmente, por ello el trofismo viral por los tejidos. Hay gran variedad de **clasificación viral**, en inmunología es útil conocer: A) Composición genética y B) Virus citopáticos y no citopáticos.

Según su material genético son: 1. *Virus ADN*, 2. *Virus ARN* y, 3. *Retrovirus*.

Los virus de ADN se replican en el núcleo porque ahí está la maquinaria celular que genera ADN; los virus ARN se replican en el citoplasma por que los mecanismos de transcribir ARN están en el citoplasma (los ribosomas), hay una excepción en los virus de ADN y otra en los de ARN: a) los *Poxvirus* son de ADN muy complejos, se replican en el citoplasma porque poseen polimerasa de ADN y b) los retrovirus cuyo genoma es de ARN que se transcribe a ADN por la *enzima transcriptasa inversa* e ingresa al núcleo y se inserta en el genoma de los mamíferos.

*Virus citopáticos* lesionan la célula directamente por alterar la síntesis proteica y la función celular, las infecciones en este caso son "líticas"; los *virus no citopáticos*, se replican sin lesionar las células *in Vitro* y establecen infecciones latentes, la enfermedad o lesión es causada por la respuesta inmune citotóxica: células NK y linfocitos CD8 que identifican y lesionan la célula infectada, ello se denomina *inmunopatología viral*.

*Las infecciones por virus citopáticos* generan infecciones agudas, mientras que los no citopáticos además de cuadros agudos ocasionan infecciones crónica o persistentes, latentes y a menudo estado de portador crónico asintomático, el ejemplo más didáctico es el *virus de hepatitis B* que causa un amplio rango de cuadros clínicos, como: hepatitis aguda fulminante, hepatitis aguda anictérica o asintomático, hepatitis aguda con ictericia, hepatitis crónica persistente, cirrosis hepática, complicaciones extrahepáticas con o sin hepatitis como poliarteritis nodosa,

glomerulonefritis, hepatocarcinoma y portador asintomático.

¿Por qué un mismo germen produce varios cuadros clínicos? ¿Por qué el 90% de las personas infectadas se cura sola? Por la intensidad de la respuesta inmune, las hepatitis fulminantes son por hipersensibilidad citotóxica antiviral Th1, las formas crónicas muestran citotoxicidad reducida y repuestas Th2 y Th3 (fibrosis), los portadores asintomáticos muestran tolerancia a los antígenos virales por defectos en la presentación de antígenos, como alelos HLA que no presentan apropiadamente los antígenos virales, y en el caso de niños infectados *in útero* muy temprano antes del desarrollo del sistema inmune, no reconocen los antígenos virales como extraños.

*Inmunidad innata antiviral*. Los mecanismos innatos y específicos actúan en defensa antiviral, los virus tratan de escapar del SI por varios mecanismos (Tabla 2), la evolución de la infección depende principalmente de la integridad funcional del sistema inmune.

La inmunidad innata antiviral se inicia en la célula infectada que produce *interferones tipo 1: alpha y beta*, que se fijan a receptores celulares activando señales citoplasmáticas por *JAK-STAT* que activan genes de enzimas que degradan el ARN viral (*2'-5'-oligo-adenil sintetasa* activa una *RNA asa L*) y frena la síntesis proteica, la proliferación celular (*Cinasa de proteínas dependiente de dsARN (PKR)*) y la replicación viral. Además de antiviral y anti-proliferativos los interferones son inmunoregulatorios, activan células NK para lisar células infectadas y DCs para que secreten IL-12 que junto a IFN-g son importantes para generar clonas TH1, ideal para eliminar virus intracelulares.

**Tabla 2.** Mecanismos de escape viral de la respuesta inmune

Inhíbe síntesis de interferón y sus mediadores	Hepatitis C
Reduce expresión de HLA I y presentación de Ags	Herpes I y II CMV, Adenovirus
Reducen la expresión de HLA II	CMV, Sarampión, HIV
Inhibir el complemento	Viruela, Herpes I y II
Variación antigénica	Influenza, Rinovirus, Rotavirus, HIV 65 veces+ variable que Influenza), Hepatitis C
Súper antígenos	HIV, Rabia
Producir moléculas IL-10 "like"	CMV, EBV (BCRF)
Inmunodesviación Th1/Th2/Th3	EBV, CMV, HIV, sarampión, hepatitis C
Infección directa de células inmunes	HIV (CD4 y Dcs), CMV (monocitos y neutrófilos) EBV (Linfocito B),

**Inmunidad humoral y virus.** Anticuerpos (IgM, IgG e IgA) dirigidos contra proteínas de la superficie viral, bloquean la fijación viral a la células huésped y neutralizan la diseminación, anticuerpos específicos como gammaglobulina anti-hepatitis B, usados en las primeras 72 horas post-exposición previenen y reducen la intensidad de la infección. La inmunoglobulina A bloquea los virus que entran por las mucosas (por ejemplo la vacuna oral del virus del polio induce IgA que neutraliza el virus en su sitio de entrada y evita el tránsito viral hasta el SNC). Los anticuerpos también opsonizan virus y activan el complemento que destruye virus, hacen reconocible el virus por el macrófago por medio de los receptores C3b y Fc de las inmunoglobulinas generando ADCC.

**Inmunidad celular y virus.** Si el virus esta intracelular la respuesta inmune efectiva es celular mediada por linfocitos CD8 que reconocen la células infectada por presentar los antígenos virales por HLA-clase I (que limpia el citoplasma intracelular), los linfocitos CD8+ o citotóxicos tienen varios mecanismos (*perforina, gramicidina*, etc) para inducir apoptosis, lisis de la célula infectada y frenar la replicación viral (citoquinas TH1: IFN-gama, TNF-beta, IL-12, etc). Las células CD8 también son estimuladas o reguladas por células CD4 del tipo TH1, se elevan inicialmente al 4-7 día de la infección y declinan después de 10 días en una infección aguda y persisten elevados en casos crónicos, lo que reduce la relación *CD4/CD8* (< 1). La citocinas TH1 actúan así: IFN-g crea un estado antiviral, IL-12 recluta precursores de CD8 y activa NK.

**Mecanismos de escape viral de la respuesta inmune.** Las proteínas virales además de ser estructural y funcionalmente esenciales para los virus tienen acción biológica sobre células inmunes para favorecer el virus, simulan la acción de citocinas y otras moléculas, se denominan *virocinas*, otras simulan la acción de ciclinas y reguladores del ciclo celular, así los virus inducen inmunosupresión, neoplasias y autoinmunidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. North RJ, Jung Y-J. Immunity to tuberculosis. *Ann Rev Immunol*. 2004; 22:599-623.
2. Schaible UE, Collins HL, Kaufmann SHE. Confrontation between intracellular bacteria and the immune system. *Advances in Immunology* 1999;71:267-377.
3. Abbas AK, Lichtman AH; Pober JS. Inmunidad en la defensa y en la enfermedad. In *Inmunología celular y molecular*. Abbas AK, Lichtman AH; Pober JS. 4 edition. Section V; 15: 355-375. McGraw-Hill. Interamericana. 2002
4. Marrack P, Kappler JW. Subversion of the immune system by pathogens. *Cell* 1994; 76:323-332.
5. Karupiah G, Buller R.M, Van Rooije N, Duarte C.J, Chen J. Differential roles for CD4+ and CD8+ T lymphocytes and macrophage subsets in the control of a generalized virus infection. *J. Virol* 1996; 70:8301-8309.
6. Chisari, F.V. Cytotoxic T cells in viral hepatitis. *J Clin Invest* 1997; 99:1472-1477.
7. Zimmemann C, Prevost-Blondel A. Kinetics of the response of naive and memory CD8 T cells to antigens: similarities and differences. *Eur J of Immunol* 1999; 29:284-290.
8. Butz E.A, Bevan M.J. Massive expansion of antigen-specific CD8+ T cells during an acute virus infection. *Immunity* 1998; 8: 167.
9. Callan, M.F, Steven N, Krausa P, Wilson J, Moss P, Gillespie G.M, Bell J, Rickinson A, McMichael A. Large clonal expansions of CD8+ T cells in acute infectious mononucleosis. *Nat Med* 1996; 2:906.
10. Ellner J.J. Review: The immune response to human tuberculosis- Implications for tuberculosis control. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176:1351-1359.
11. Beigel J. The emerging utility of neopterin? *Clinical Immunology* 2005; 116(1): 1-2.
12. Bojian Zheng, Kai-Yuan Cao, Cangel P.Y. Chan, Junet W.Y. Choi, Wingman Leung, Manfai Leung, Zhao-Hui Duan, et al. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome. *Clinical Immunology* 2005; 116(1): 18-26.
13. Moskophidis D, Laine E, Zinkernagel R. Peripheral clonal deletion of anti-viral memory CD8+ T cells. *Eur J Immunol* 1993; 23:3306. .
14. Moss P.A, Rowland J.S, Frodsham P, McAdam S, Giangrande P, McMichael A, Bell J. Persistent high frequency of human immunodeficiency virus-specific cytotoxic T cells in peripheral blood of infected donors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92: 5773.
15. Pantaleo G, Demarest J, Schacker T, Vaccarezza M, Cohen O, Daucher M, et al. the qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 254. .
16. Beadling C. Slifka M.K. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr Opin Infect Dis* 17:185-191. 2004 Lippincott Williams & Wilkins.
17. Chensue SW. Molecular Machinations: Chemokine Signals in Host-Pathogen Interactions. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4): 821-835