

Fisiología de la Respuesta Inmune

Patricia Abumohor G.

Inmunóloga y Reumatóloga, Sección de Medicina,
Clínica Las Condes
Sección de Inmunología, Hospital Clínico,
Universidad de Chile

El sistema inmune tiene un rol fundamental en la defensa contra infecciones, y es, al mismo tiempo, un sistema que tiende a mantener la homeostasis macromolecular del individuo. Puede ser subdividido en dos grandes subsistemas (Tabla 1). El **sistema inmune innato**, que existe en todos los seres multicelulares, y que sirve en la defensa antiinfecciosa contra gérmenes microbianos del medio ambiente. El **sistema inmune adaptativo o adquirido** aparece más tardíamente en la filogenia, en los vertebrados. Es un sistema más complejo que puede reconocer no sólo a microbios, sino a cualquier otra partícula que le resulte extraña, y aprende de esta experiencia, guardando una memoria de lo que ha reconocido. Esta memoria hace que el repertorio inmunológico de un adulto sea distinto al de un niño. El adulto tendrá células de memoria de los reconocimientos antigénicos previos y tendrá moléculas de alta afinidad para ellos. Ante una amenaza microbiana, es el sistema inmune innato el primero en la contención, y cuando es sobrepasado se pone en marcha el sistema inmune adaptativo.

INMUNIDAD INNATA

El sistema inmune innato (Tabla 2) está compuesto de 1) **Barreras físicas y químicas**, como los epitelios y sustancias antimicrobianas producidas en su superficie, 2) **Células** fagocíticas (polimorfonuclear neutrófilo, macrófago) y células NK (*natural killer*), 3) **Proteínas sanguíneas** como el complemento y otros mediadores de inflamación y 4) **Citoquinas**.

Los componentes del sistema inmune innato reconocen estructuras características de patógenos microbianos y que son compartidas por grupos de microbios. Estos son llamados "**patrones moleculares**" y se unen a "receptores de reconocimiento de patrón". Virus, bacterias Gram (+), Gram (-) y hongos expresan distintos patrones moleculares. Algunos son: RNA de doble hebra en virus, secuencia de DNA no metiladas, proteínas bacterianas como N-formil-metionina, lípidos y carbohidratos complejos propios de bacterias, lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram (-), ácido teicoico de Gram (+), y oligosacáridos

Tabla 1.
Características del sistema inmune innato y adquirido.

	Innato	Adquirido
Especificidad	Por estructuras compartidas por grupos de microbios	Por antígenos de microbios y otros antígenos no microbianos
Diversidad	Limitada, codificada por genes de línea germinal	Extensa, receptores específicos codificados por recombinación génica
Memoria	No	Sí
Autorreactividad	No	No en condiciones normales
Componentes celulares	Fagocitos y células NK	Linfocitos
Componentes solubles	Complemento, opsoninas, citoquinas	Anticuerpos, citoquinas.

Tabla 2.
Componentes del sistema inmune innato.

<p>Barreras</p> <p>Epitelios Defensinas Linfocitos intraepiteliales</p>	<p>Impiden entrada de microbios Eliminación de microbios Eliminación de microbios</p>
<p>Células efectoras</p> <p>Neutrófilos Macrófagos Células NK</p>	<p>Fagocitosis y eliminación de microbios Fagocitosis, eliminación de microbios, secreción de citoquinas Lisis de células infectadas, activación de macrófagos</p>
<p>Proteínas</p> <p>Complemento Lectina que une manosa Proteína C reactiva</p>	<p>Lisis y/u opsonificación de microbios, activación de leucocitos Opsonificación, activación del complemento (vía de las lectinas) Opsonificación, activación de complemento</p>
<p>Citoquinas</p> <p>TNF, IL-1, quimioquinas Interferón α y β Interferón γ IL-12 IL-15</p>	<p>Inflamación Resistencia antiviral Activación de macrófagos Estimula diferenciación a TH1, producción de INF γ por NK y LT Proliferación de NK.</p>

ricos en manosa. Este sistema, al no reconocer proteínas de mamíferos o humanas, es también capaz de discriminar entre lo propio (mamífero) y lo no propio (microbiano). Los receptores de reconocimiento de patrón son codificados por genes de línea germinal (sin rearrreglos génicos) y su capacidad de reconocimiento es limitada (calculada en 1.000 patrones moleculares).

Los **epitelios** tienen una función importante en la inmunidad innata. Además de ofrecer una barrera continua que protege del medio externo, secretan péptidos con actividad antimicrobiana. Las defensinas en la piel tienen capacidad de eliminar bacterias y hongos, y la criptocidina en el intestino es capaz de esterilizar el lumen de las criptas. Algunas células como los queratinocitos pueden secretar citoquinas. Hay otros elementos celulares como linfocitos intraepiteliales y linfocitos denominados B-1 en las cavidades serosas que reconocen y responden a microbios. Las células B1 tienen receptores de inmunoglobulinas a semejanza de linfocitos B de la inmunidad adaptativa, pero estos receptores tienen poca diversidad. Reconocen principalmente polisacáridos y antígenos lipídicos de bacterias presentes frecuentemente en los

intestinos. Son anticuerpos clase IgM llamados anticuerpos naturales, que están preformados y, por lo tanto, útiles en la defensa a microbios que logran traspasar la barrera epitelial intestinal.

Los **polimorfonucleares (PMN)** y **macrófagos** son capaces de identificar, ingerir y eliminar a los microbios. Existen macrófagos residentes en distintos tejidos, estratégicamente colocados en las puertas de entrada a nuestro organismo. Los PMN y monocitos en circulación son atraídos a los tejidos a las pocas horas de una invasión bacteriana. Ahí los monocitos se transforman en macrófagos con capacidad fagocítica. El reclutamiento de estas células desde la circulación se debe a la acción de citoquinas producidas por macrófagos tisulares que han reconocido microbios. Entre ellas destacan la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y quimioquinas. Las dos primeras inducen la expresión de diversas moléculas de adhesión en el endotelio (E-selectina, VCAM-1, ICAM-1) que son reconocidas por leucocitos por distintos receptores (ligando de selectina e integrinas VLA-4, LFA-1, Mac-1). La quimioquina interleuquina 8 (IL-8) estimula la migración de leucocitos polimorfonucleares a

través del endotelio, y por gradiente de concentración de ésta son dirigidos al sitio de la infección.

Los PMN y macrófagos reclutados poseen diversos receptores que les permiten reconocer microbios e ingerirlos. Entre ellos están los receptores para manosa, para integrinas y opsoninas, como la fracción C3 del complemento, fibrinógeno, fibronectina y proteína C reactiva. Los receptores tipo toll que reconocen patrones moleculares en microbios, también pueden activar al fagocito por estar asociados a quinasas intracelulares y que transmiten señales de activación. Existen otros receptores acoplados a proteína G que permiten reconocer residuos proteicos microbianos, responder a quimioquinas, reconocer a productos del complemento (C5a) y mediadores lipídicos de la inflamación, como prostaglandinas y leucotrienos. De este modo el fagocito, en el sitio de infección, adquiere toda la capacidad para comportarse en forma eficiente en la eliminación de microbios.

Los fagocitos internalizan a microbios en vacuolas llamadas fagosomas. Estas se fusionan con lisosomas formando los fagolisosomas, donde transcurre la actividad microbicida. Esta involucra la acción de enzimas proteolíticas y la producción de intermediarios reactivos de oxígeno y de óxido nítrico. Los fagocitos activados producen citoquinas que aumentan el fenómeno inflamatorio (IL-1, TNF y quimioquinas), interleuquina 12 (IL-12), que estimula células NK, y a linfocitos T para la producción de interferón γ , factores de crecimiento para fibroblastos y células endoteliales que participan en la remodelación del tejido después del daño. Este fagocito de la inmunidad innata puede expresar y presentar péptidos generados de la digestión de proteínas microbianas a linfocitos T e iniciar respuestas inmunes adaptativas.

Las **células NK** eliminan células infectadas con virus y otros microbios intracelulares; también, a células que han perdido la expresión de moléculas MHC I, como las tumorales. Morfológicamente son linfocitos grandes granulares y se ven entre un 5%-20% en circulación y en el bazo. La IL-15, IL-12 e interferón tipo I (α y β) producidos por el macrófago en respuesta a la infección, son activadores de NK. Las NK activadas producen grandes cantidades de interferón γ , que aumenta la activación en macrófagos de la inmunidad innata. Las células NK tienen, además, receptores para Fc γ RIIIa (CD16), de baja afinidad para Fc de IgG1 e IgG3, lo que les permite ejercer la función ADCC o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, durante la respuesta inmune adaptativa.

El **sistema del complemento** en la inmunidad innata puede ser activado por la vía alterna directamente por microbios y por la vía de las lectinas. La lectina es una proteína plasmática que se une a residuos de manosa

y que la reconoce en glicolípidos y glicoproteínas de origen microbiano. La activación del complemento genera opsoninas como C3b y otras proteínas como C3a y C5a, que son quimiotácticas para neutrófilos y los atraen al sitio de la infección. La activación de los componentes tardíos del complemento genera el llamado complejo de ataque a membrana (C6-7-8-9), que produce la lisis de la célula donde el complemento se ha depositado.

Durante la inmunidad innata también se producen señales solubles de comunicación intercelular llamadas **citoquinas**. Son producidas por macrófagos, neutrófilos y células NK. Entre ellas están los interferones tipo I, que controlan las infecciones virales; el TNF, la IL-1 y quimioquinas, que median la inflamación; la IL-15 e IL-12, que promueven la expansión y actividad de células NK; interferón γ , que activa macrófagos; IL-10, que limita activación de macrófagos, e IL-6, que aumenta la producción de neutrófilos desde la médula ósea y aumenta reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva. La inflamación generada por la inmunidad innata, si es severa, puede producir signos sistémicos, como la **reacción de fase aguda** o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que se debe a la acción a distancia que pueden ejercer estas citoquinas.

En suma, en la inmunidad innata, los microbios que logran traspasar las barreras epiteliales y entrar en los tejidos son fagocitados por macrófagos residentes tisulares. Estas células secretan citoquinas que activan el endotelio, y permiten reclutar otras células con capacidad fagocítica, como los polimorfonucleares. Se genera el fenómeno inflamatorio que es la consecuencia del reclutamiento de leucocitos y extravasación de proteínas plasmáticas al sitio de la infección. Si el agente microbiano entra por vía sanguínea, el sistema de la inmunidad innata dispone de distintas proteínas plasmáticas que entran en juego, como el sistema del complemento.

La inmunidad innata es la primera señal para estimular a la inmunidad adaptativa. En respuesta a la infección, las células fagocíticas adquieren marcadores de coestimulación como las moléculas B7-1 y B7-2, y pueden presentar secuencias peptídicas de microbios que han fagocitado, y así convertirse en células presentadoras de antígeno.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

También es llamada adquirida. Los linfocitos son las células específicas en este sistema. Existen dos grandes grupos: linfocitos T (LT), formados en el timo y a cargo de la respuesta inmune celular, y linfocitos B (LB), formados en la médula ósea y a cargo de la respuesta inmune humoral o de anticuerpos (Tabla 3).

Para analizarla es adecuado dividirla en sus distintas fases: a) Reconocimiento de antígeno, b) Activación de linfocitos, c) Fase efectora o de eliminación de antígeno, d) Retorno a la homeostasis. La presentación antigénica y la activación linfocitaria, es decir, las fases iniciales de la respuesta inmune adaptativa,

se llevan a cabo en tejido linfoide periférico, como los ganglios y bazo, ya que se encuentran en ellos las condiciones adecuadas de cercanía de los elementos celulares que intervienen en esta respuesta. La fase efectora o de eliminación de antígeno se ejerce en los sitios de infección.

Tabla 3.
Comparación respuesta inmune celular y humoral

	CELULAR	HUMORAL
En respuesta a antígenos	Proteicos	Proteicos (T dependiente) No proteicos (T independiente)
Linfocitos	T	B
Amplificación de respuesta	Macrófagos, INF - γ	Complemento, fagocitos
Mecanismos efectores	Hipersensibilidad retardada Citotoxicidad	Anticuerpos: Dependientes de Fab: Neutralización Dependientes de Fc: Fagocitosis, activación de complemento, ADCC.

Reconocimiento de antígenos. Poseemos numerosos clones de linfocitos, definiendo **clon** como célula que proviene de un mismo progenitor y, al igual que su antecesor, puede reconocer al mismo determinante del antígeno, por portar el mismo receptor. Se estima que el sistema inmune humano puede reconocer entre 10 a 100 millones de antígenos diferentes. El receptor específico para LT se denomina **TCR** y, para LB, **BCR**. El TCR reconoce sólo antígenos proteicos. Los linfocitos CD4+ (“helper”) reconocen secuencias lineales de 7-10 aminoácidos y los linfocitos CD8+ (citotóxico/supresor) reconocen secuencias de hasta 30 aminoácidos en una molécula peptídica. Para reconocer estas secuencias, la sustancia antigénica debe ser degradada, procesada y ser expuesta en la membrana celular en conjunto con moléculas de histocompatibilidad. Las células que ejercen esta función se llaman **células presentadoras de antígenos (APC)**. Estas células presentadoras pueden ser diversas, pero están en todos los tejidos, principalmente en las vías de entrada a nuestro organismo, como piel, tejido respiratorio y tracto digestivo. La APC por excelencia es la **célula dendrítica**; fagocitos mononucleares y LB también pueden presentar antígenos al LT. Hay dos grandes vías de presentación antigénica. A) Antígenos extracelulares son endocitados

y degradados en vesículas de endosomas y lisosomas; el péptido degradado se une a moléculas de histocompatibilidad clase II, y ambos son transportados y expuestos en la membrana de la APC. Esta es la llamada **vía endosómica** o **vía MHC clase II**, y presenta péptidos al LT CD4+, que reconoce tanto al péptido como a secuencias del antígeno clase II, usando su TCR. B) La segunda vía, llamada **citosólica** o **vía MHC Clase I**, procesa antígenos presentes en el citosol (generalmente de síntesis endógena); éstos son degradados por proteosomas en péptidos que se unen a moléculas de histocompatibilidad clase I, y son transportados y expuestos en la membrana de la APC, para ser reconocidos por el TCR del LT CD8+. El reconocimiento de moléculas de lo propio (de antígenos de histocompatibilidad) es llamado fenómeno de restricción génica y deja en evidencia que los LT sólo pueden reconocer a antígenos asociados a membranas y que éstos pueden proceder de distintos sitios del organismo, extra o intracelular.

Los LB pueden reconocer a distintos antígenos, proteicos o no, como ácidos nucleicos, polisacáridos, lípidos y sustancias químicas. Reconocen la forma tridimensional del antígeno, en forma soluble en los líquidos corporales o adosados a membranas. El BCR está formado por una inmunoglobulina de membrana clase IgM o IgD en

células vírgenes; que están unidas en forma no covalente con moléculas correceptoras Ig- α e Ig β encargadas de la transmisión de señal al intracelular.

Activación linfocitaria. Los linfocitos que están en circulación, entrando y saliendo de órganos linfoides periféricos (recirculación linfocitaria), lo hacen en un estado de reposo de su ciclo celular (Go). Cuando se encuentran con una APC en órganos linfoides periféricos y éstas les presentan al antígeno que es reconocido por su receptor específico, comienza la fase de activación. Se inicia una serie de fenómenos que van desde la salida del estado de reposo del ciclo celular, la entrada en fase proliferativa o de expansión clonal, síntesis de citoquinas y de receptores de citoquinas, diferenciación a células efectoras y de memoria. Para la activación se requiere de dos señales.

En los LT la primera señal está dada por el reconocimiento del determinante antigénico/antígeno de histocompatibilidad por el receptor TCR (y a los correceptores CD4 o CD8), la segunda señal por el reconocimiento de moléculas coestimuladoras. La más conocida es la molécula CD28 en LT que se une a las moléculas coestimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) expresadas en APC activadas. El CD28 transmite señales al LT que estimulan su respuesta al antígeno, la producción de citoquinas como la IL-2 y la diferenciación del LT virgen a LT efector y células de memoria. Hay otras familias de receptores y ligandos que pueden estimular o inhibir a LT. Es importante nombrar a CTLA-4 (CD152) que es homóloga de CD28, ya que une a B7-1 y B7-2 en APC, pero que funciona como una señal de inhibición de la respuesta T.

Las respuestas más tempranas de la activación linfocitaria son la secreción de citoquinas y la expresión de nuevas moléculas de superficie en LT, por lo que denominan marcadores de activación, como la cadena α del receptor de IL-2 o CD25. Según las condiciones de activación, los LT vírgenes estimulados por antígenos se diferencian en subpoblaciones que secretan un perfil característico de citoquinas y ejercen distintas funciones. Hay dos poblaciones claramente distintas: TH1 y TH2. La presencia de IL-12, secretada por la APC, estimula la respuesta celular TH1, productora de INF- γ . El grupo TH2 se estimula por la presencia de IL-4 y secreta en forma característica IL-4 e IL-5. Cada subpoblación se amplifica a sí misma e inhibe a la otra, es decir: el INF- γ secretado por TH1 promueve diferenciación o amplifica respuestas TH1 e inhibe la proliferación de TH2, la IL-4 producida por TH2 promueve la diferenciación de TH2 y la IL-10 (producida por TH2 y otras células) inhibe activación de TH1. Por eso las respuestas inmunes tienden a polarizarse a TH1 o TH2, sobre todo cuando son crónicas.

Las respuestas TH1 son provocadas en respuesta a microbios que infectan o activan a macrófagos o que activan NK. Gérmenes intracelulares, virus y antígenos proteicos administrados con adyuvantes son los principales estimulantes de respuestas TH1, teniendo en común todos ellos la capacidad de provocar respuestas innatas de importancia con producción de IL-12. La principal función efectora de LT TH1 con la producción de INF- γ es la estimulación del macrófago para promover la destrucción de bacterias intracelulares, pero también estimular la producción de anticuerpos con capacidad opsónica y de activar el complemento, proceso que también permite una mayor capacidad fagocítica.

La diferenciación a TH2 ocurre en respuesta a infección por helmintos y a la exposición a alérgenos; ambas situaciones producen estimulación crónica de LT y poca respuesta de la inmunidad innata o de macrófagos activados. La principal respuesta efectora TH2 son las reacciones inmunes mediadas por basófilos y eosinófilos y la producción de IgE; intervienen en ellas las citoquinas IL-4, IL-5 y 13. Otras citoquinas producidas por TH2, como la IL-4, 13 y 10, antagonizan e inhiben la activación del macrófago estimulada por INF- γ . La respuesta de anticuerpos mediada por TH2 no estimula la fagocitosis ni activa en forma eficiente al complemento.

Los LT vírgenes con marcación CD8+, que reconocen antígeno en el contexto de moléculas clase I, se diferencian en LT citotóxicos (LTc). La diferenciación a CD8 requiere citoquinas de LT, como la IL-2. El LTc puede reconocer y eliminar a células propias que expresen antígenos peptídicos extraños o propios modificados en asociación con moléculas clase I.

La activación de LB incluye una serie de respuestas que llevan a la proliferación y expansión de clones específicos para el antígeno reconocido por el BCR, la transformación en células plasmáticas que secretan los anticuerpos y la formación de células de memoria. La respuesta de anticuerpos para antígenos proteicos requiere la cooperación de LT, por lo que es llamada T dependiente. La respuesta a antígenos no proteicos como polisacáridos y lípidos es T independiente. La primera señal en la activación de LB es el reconocimiento del antígeno por el complejo receptor BCR y la segunda señal está dada por el reconocimiento de la molécula del complemento C3d (fragmento de degradación de C3b), que está unida al complejo inmune o al microbio que ha activado el complemento por la vía alterna o la vía de las lectinas. El C3d es reconocido por el receptor de complemento tipo 2 (CR2 o CD21), que se expresa en LB maduros en asociación con otras moléculas, como el CD19 y CD81, formando con ellas un complejo de correceptor cuya función es

completar la activación ya iniciada por el BCR. Lo anterior explica que la respuesta inmune humoral se active de preferencia cuando se encuentran antígenos o microbios que activan el complemento. El complemento amplifica la respuesta inmune humoral, ya que anticuerpos que estimulan el complemento producen estímulos para la mayor activación de LB.

Los LB al reconocer antígeno y activarse salen de su estado de reposo y entran en ciclo celular, aumentan su tamaño celular, su contenido de RNA y sus organelos, como los ribosomas. Los LB activados aumentan su expresión de moléculas HLA II y moléculas coestimuladoras, como B7-2 (CD86) y B7-1 (CD80), por lo que adquieren la capacidad de comportarse como eficientes células presentadoras de antígenos para LT. También aumenta su expresión de receptores para citoquinas, por lo que responden más eficientemente a la ayuda de LT y cambian su patrón de expresión de quimioquinas, por lo que pueden migrar e interactuar con otras células.

Los antígenos T independientes, generalmente polímeros con múltiples determinantes idénticos, producen un entrecruzamiento eficiente de los BCR para generar una adecuada respuesta de anticuerpos. Generalmente son anticuerpos de baja afinidad y principalmente de la clase IgM y muy poco IgG, como la respuesta de IgG2 para el polisacárido capsular del neumococo. No ocurre lo mismo para antígenos proteicos que expresan una copia del epítopo por proteína en su conformación nativa, por lo que requieren de ayuda T (respuesta T dependiente) para inducir una respuesta de anticuerpos. Esta respuesta requiere activación por el antígeno proteico de LB y LT, contacto físico entre estas dos células, presentación antigénica por el LB al LT específico, expresión de moléculas de membrana (CD40 ligando en LT que se une a CD40 en LB) y secreción de linfoquinas por LT que se unen y activan al LB, favoreciendo su transformación a células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las citoquinas secretadas van a estimular la síntesis y secreción de anticuerpos (IL-2, IL-4, IL-6) y a promover el cambio de isotipo de anticuerpos secretado (IL-4 favorece síntesis de IgE, INF- γ estimula síntesis de anticuerpos fijadores de complemento, TGF- β favorece producción de IgA). Otro proceso propio de respuesta de anticuerpos T dependientes es la maduración de afinidad que ocurre a medida que avanza la respuesta humoral y se debe a la mayor supervivencia de aquellos LB que producen anticuerpos de más alta afinidad. Este tipo de respuesta deja memoria de larga data.

La primera exposición al antígeno conduce a la activación de LB vírgenes y su diferenciación en células plasmáticas y de memoria. Es llamada **respuesta inmune primaria**. Se caracteriza por la producción principalmente

de IgM. Producto de esta respuesta se forman células plasmáticas que sobreviven por largos períodos de tiempo en la médula ósea y que continúan produciendo anticuerpos; también se producen LB de memoria. En la **respuesta inmune secundaria** (segunda exposición) se estimulan estas células de memoria, lo que da una respuesta de anticuerpos más rápida y de mayor magnitud, en donde predominan otros isotipos como el IgG.

FASE EFECTORA O DE ELIMINACION DE ANTIGENO

La **inmunidad celular** es la función efectora de los LT y sirve como mecanismo de defensa contra microbios que viven dentro de fagocitos o que infectan células no fagocíticas. Para gérmenes intracelulares, la inmunidad celular estimula las funciones microbicidas de los fagocitos para que puedan ellos eliminar a los gérmenes. Influencian esta respuesta el INF- γ producido por TH1 y LTCD8. Los LT también producen TNF y linfotoxina que estimulan el reclutamiento de leucocitos y la inflamación. La inflamación por activación de macrófagos dependiente de LT puede provocar daño tisular, lo que se conoce como **hipersensibilidad retardada**.

Los LTCD8+ o citotóxicos son los encargados de eliminar a microbios que infectan y/o se replican en el citoplasma de distintos tipos celulares. El LTCD8 elimina a las células infectadas y que expresan péptidos en asociación con moléculas HLA I. Esto lo logra por exocitosis de sus gránulos, principalmente perforina, que hacen poros en la membrana de las células blanco, lo que permite la entrada de otras moléculas que inducen apoptosis en la célula a eliminar. Este es el principal mecanismo de eliminación de células infectadas por virus.

La respuesta a helmintos está mediada por TH2, que estimula la producción de IgE y activa a eosinófilos para que se unan y destruyan a helmintos recubiertos por IgE.

La **inmunidad humoral** es mediada por anticuerpos, y su función fisiológica es en la defensa contra microbios extracelulares y toxinas bacterianas. La eliminación de microbios por anticuerpos requiere la participación de otros sistemas de la inmunidad innata, como el complemento y fagocitos. Los anticuerpos producidos por LB y células plasmáticas en órganos linfoides secundarios y médula ósea entran a la circulación y pueden llegar a cualquier tejido. Algunos de ellos están presentes en la mucosas (IgA) y pueden cruzar la placenta (IgG).

Los diferentes isotipos de anticuerpos tienen distintas funciones, y esto es mediado por la fracción Fc del anticuerpo. (Tabla 4). Todas estas funciones son iniciadas una vez que el anticuerpo se une a su antígeno por su fragmento variable (Fab).

Entre las funciones efectoras de anticuerpos está la inhibición de la infectividad de microbios al unirse a ellos e impedir su unión a receptores específicos en la superficie celular; y la neutralización de toxinas, ambas funciones dependientes de Fab e independientes del isotipo del anticuerpo.

Las funciones efectoras dependientes de Fc son la opsonificación y posterior fagocitosis, lisis celular por activación del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) mediada por NK y otros leucocitos.

RETORNO A LA HOMEOSTASIS Y MANTENCION DE MEMORIA INMUNOLOGICA

Finalizada la respuesta inmune, el sistema inmune vuelve a su estado basal de reposo. La mayoría de los linfocitos que han sido estimulados en la respuesta mueren por apoptosis, que es iniciada por la ausencia del antígeno y la falta de señales de estimulación, como coestimuladores

y citoquinas. En la declinación de la respuesta también intervienen mecanismos de regulación, como la expresión de CTLA-4 por LT activado. Esta molécula, que se expresa tardíamente en LT activados, transmite señales de inhibición de la proliferación. También parece importante el rol de las moléculas Fas y Fas ligando en la terminación de la respuesta, ya que se expresan en la activación, principalmente en la estimulación crónica del sistema inmune. En la respuesta inmune humoral contribuyen a la regulación y vuelta a la homeostasis, la inhibición negativa sobre LB que ejercen los complejos inmunes al unirse a receptores Fc, y la red de idiotipos de anticuerpos.

En suma, podríamos decir que el sistema inmune innato y adquirido han evolucionado para trabajar en conjunto en nuestro organismo, y mantenernos libres de infección. Es importante conocer sus componentes y su fisiología. Sobre la base de estos conocimientos se han podido entender muchas patologías de base inmunológica y aplicar terapias en muchas otras en que el sistema inmune está deficiente o mal regulado.

Tabla 4.
Características de isotipos de anticuerpos.

Isotipo de anticuerpo	Vida media (días)	Funciones
IgG	23	Opsonificación de antígenos Activación vía clásica del complemento Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) Inmunidad neonatal por paso transplacentario. Inhibición negativa de la activación de LB
IgM	5	Activación vía clásica del complemento Receptor de antígeno en LB vírgenes
IgA	6	Inmunidad de mucosas
IgE	2	ADCC mediada por eosinófilos Degranulación de células cebadas Reacciones de hipersensibilidad inmediata
IgD	3	Receptor de antígeno en LB vírgenes.