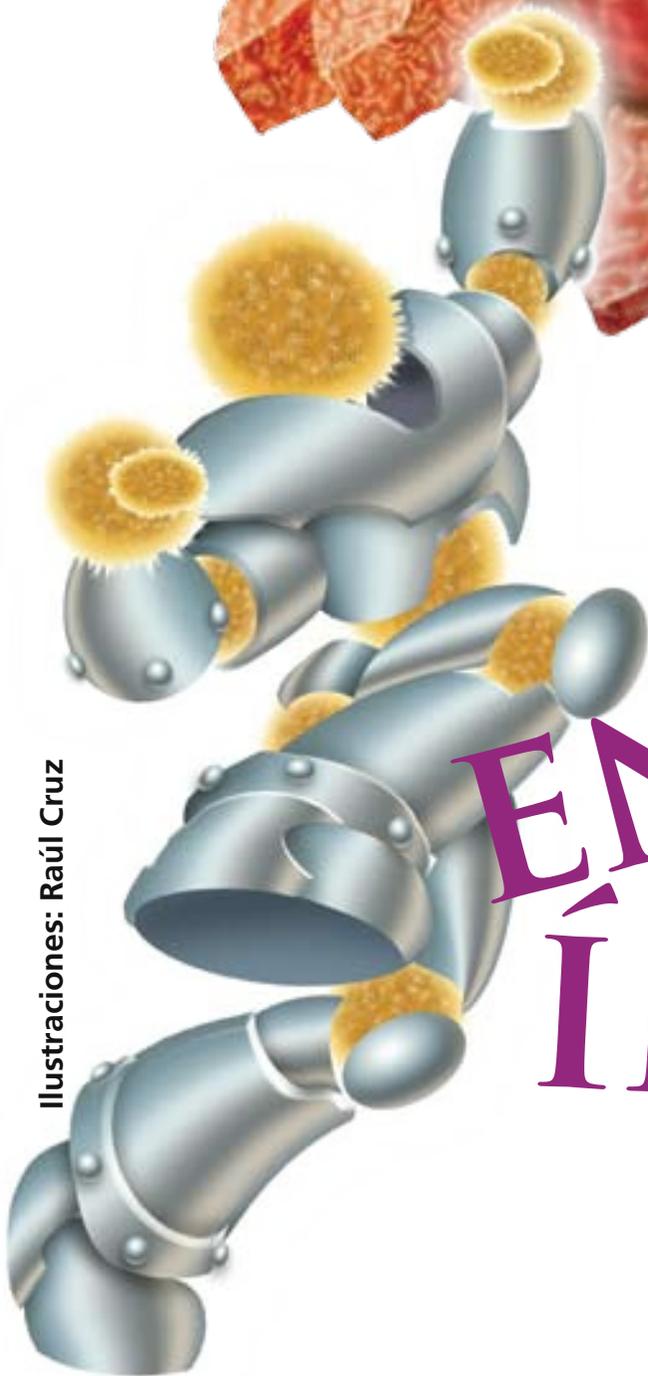


EL ENEMIGO +++++más+++++ ÍNTIMO

Aleph Prieto, Roberto González-Amaro
e Yvonne Rosenstein

Ilustraciones: Raúl Cruz



NUESTRO SISTEMA INMUNE ES CAPAZ DE RECONOCER MILLONES DE ESTRUCTURAS DIFERENTES, LO QUE LE PERMITE PROTEGERNOS DE UNA AMPLIA VARIEDAD DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS. SIN EMBARGO, ALGUNAS FALLAS EN ÉL PUEDEN OCASIONAR QUE REACCIONE EN CONTRA DE NOSOTROS MISMOS.

LA PALABRA “inmunidad” significa, entre otras cosas, protección. Una característica fundamental de nuestro sistema inmune es su capacidad para distinguir lo propio de lo extraño: los invasores de los componentes inherentes al organismo; de otra manera su maquinaria de ataque se iría no sólo contra los invasores, afectaría también a nuestras propias sustancias y tejidos. Esta “confusión inmunológica” sucede algunas veces y ocasiona las llamadas enfermedades autoinmunes.

Reconocer a los invasores

Cuando nuestro sistema inmune detecta la presencia de bacterias, virus o parásitos se activa e incrementa el número de células capaces de protegernos contra ellos. Por ejemplo, los linfocitos B de nuestra sangre se encargan de producir anticuerpos, que son proteínas solubles que al unirse a una determinada molécula del invasor, a la que se denomina antígeno, facilitan su eliminación.

La respuesta inmune es dirigida por los linfocitos T, las células que poseen también la capacidad de reaccionar de manera específica con estructuras antigénicas mediante una proteína presente en su membrana celular, llamada receptor de antígeno o TcR. La especificidad del TcR y de los anticuerpos la confiere una región en su estructura que es un “molde” que se ajusta exactamente a un cierto antígeno, como una cerradura a su llave. Si consideramos que un ser humano posee miles de millones de linfocitos T y B, cada uno con un TcR distinto o con un tipo

particular de anticuerpos, es evidente que el sistema inmune cuenta con un repertorio muy amplio de células específicas para diferentes antígenos.

Horror autotoxicus

Hace más de 100 años, el inmunólogo alemán Paul Ehrlich se preguntó si el sistema inmune reacciona únicamente en contra de estructuras ajenas al organismo. En sus investigaciones no encontró evidencia de la existencia de anticuerpos que reaccionaran con estructuras propias (autoanticuerpos), por lo que propuso el concepto de *Horror autotoxicus*, que establecía que el sistema inmune carecía de la capacidad de reaccionar ante “antígenos” propios o autoantígenos. Pero dos años después, en 1904, el patólogo austriaco Karl Landsteiner demostró lo contrario al encontrar que en una rara enfermedad, la hemoglobinuria paroxística nocturna, se destruían los eritrocitos (glóbulos rojos) a causa de los anticuerpos producidos por el mismo paciente: su sistema inmune generaba una respuesta en contra de sus propias células. Con este revolucionario descubrimiento, Landsteiner demostró que el concepto de *Horror autotoxicus* era equivocado y que había casos en que las respuestas autoinmunes podían ocasio-

nar enfermedades. Desafortunadamente, los hallazgos de Landsteiner no tuvieron en su día el impacto apropiado y el dogma establecido por Ehrlich prevaleció durante casi medio siglo.

Entre 1955 y 1965 el debate acerca de la autoinmunidad patológica resurgió por las evidencias acumuladas de que la respuesta inmune en contra de componentes propios puede ser la causa de diversos padecimientos, que van desde la diabetes *mellitus* tipo 1 hasta la esclerosis múltiple.

Posteriormente se descubrió que los fenómenos de autoinmunidad (producción de autoanticuerpos y/o presencia de linfocitos T que reconocen antígenos propios) se detectan en todos los individuos sanos y que la autoinmunidad es un fenómeno normal; aunque bajo



ciertas condiciones puede dar lugar a enfermedades. Este hallazgo puso de manifiesto la enorme complejidad del sistema inmune.

Enfermedades autoinmunes

Estas enfermedades son consecuencia de una respuesta inmune exagerada en contra de algún componente propio. Potencialmente, cualquier estructura del cuerpo puede desencadenar respuestas autoinmunes, pero hay unas que lo hacen con mayor frecuencia que otras. El daño al organismo, y por lo tanto las manifestaciones clínicas, depende del autoantígeno en cuestión, que puede hallarse sólo en un tipo particular de tejido o bien ser una molécula que se localiza en diferentes órganos. En el primer caso, la enfermedad autoinmune es llamada órgano específica y en el segundo, generalizada.

Las células del cuerpo se comunican a través de mensajeros químicos (hormonas, citocinas, neurotransmisores), moléculas que son producidas por una célula que envía un mensaje a otra que lo recibe mediante un receptor. Al recibir el mensaje, las células responden realizando una función. Por ejemplo, la acetilcolina secretada por ciertas neuronas, indica a las células del músculo que inicien una contracción. En algunas enfermedades autoinmunes la respuesta inmune en contra de componentes propios puede afectar la comunicación intercelular y, de esta manera, interferir con funciones que el organismo realiza normalmente.

En la miastenia *gravis* se producen autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina que se encuentra en los músculos voluntarios. Como consecuencia, quienes sufren esa enfermedad presentan una debilidad muscular que puede afectar a los

músculos respiratorios, con graves consecuencias. En la diabetes *mellitus* tipo 1, las células del páncreas que fabrican la hormona insulina son destruidas por el sistema inmune, con la consecuente alteración en el metabolismo de la glucosa. En la tiroiditis de Hashimoto se genera una respuesta inmune en contra de la glándula tiroides, la cual secreta hormonas que controlan la forma en que cada célula del organismo usa la energía. Como resultado del ataque inmunológico, la función secretora de la tiroides disminuye drásticamente (hipotiroidismo). En la enfermedad de Graves hay, al contrario, una sobreproducción de hormonas tiroideas (hipertiroidismo) que se debe a que el sistema inmune genera autoanticuerpos que activan la tiroides: los autoanticuerpos interactúan con el receptor al que se une la llamada hormona estimulante de la tiroides y simulan ser esta hormona (actúan como si fueran el mensaje).

Además de afectar la comunicación entre las células, las respuestas autoinmunes pueden destruir componentes estructurales de los tejidos y ocasionar enfermedades como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso generalizado.

En la esclerosis múltiple el sistema inmune daña la mielina, una proteína que recubre los nervios formando una capa aislante y que facilita la conducción eléctrica en ellos. En los pacientes con esta enfermedad, tras la destrucción de la capa de mielina, se produce una disfunción de diferentes zonas del sistema nervioso central.

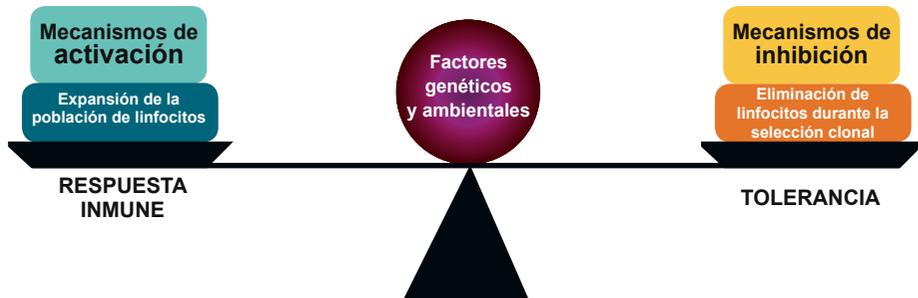
Las personas con artritis presentan inflamación y destrucción de las articulaciones que, además de provocar dolor,

pueden causar una gran incapacidad. En el caso del lupus eritematoso generalizado, hay una producción exagerada de autoanticuerpos que reconocen diferentes componentes celulares, entre ellos el ADN; por lo que se producen anticuerpos que reaccionan contra el propio material genético. En esta condición se producen otros muchos autoanticuerpos que al reaccionar con los correspondientes antígenos causan daño a muy diferentes células y tejidos, principalmente las células sanguíneas, la piel, los pulmones, el cerebro y el riñón.

La mayoría de las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres; por ejemplo, nueve de cada 10 pacientes con lupus eritematoso generalizado son mujeres. La razón por la que ellas son más susceptibles aún no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que las hormonas sexuales femeninas podrían tener un papel importante en el desarrollo de la autoinmunidad.

La gran confusión

A la fecha, no se entiende con claridad qué ocasiona que el sistema inmune sea incapaz de regular los fenómenos de autoinmunidad normal y ataque nuestro propio cuerpo. Al parecer, en las enfermedades auto-



Múltiples factores y mecanismos mantienen al sistema inmune en un estado de equilibrio. Esto permite la generación de respuestas inmunes adecuadas ante la presencia de microorganismos patógenos y, al mismo tiempo, asegura que no se ataquen componentes propios.



inmunes el sistema inmunológico sufre de una “confusión” tremenda que le impide distinguir entre sus propios componentes y los ajenos. Con base en la evidencia experimental, se han propuesto diferentes mecanismos para explicar las fallas que originan la confusión inmune.

Uno de estos mecanismos fue propuesto originalmente en 1959, por el científico australiano Frank Macfarlane Burnet. La teoría de Burnet, conocida como *Selección clonal*, sentó las bases para entender por qué el sistema inmune normalmente no ataca componentes propios, un fenómeno que se conoce como tolerancia inmunológica a los autoantígenos.

Al ser producidos en los llamados órganos inmunes primarios (el timo y la

médula ósea), la mayoría de los linfocitos con receptores para antígenos propios se eliminan. El criterio de eliminación es sencillo: si el receptor de antígeno de algún linfocito se complementa exactamente con alguna estructura propia, ese linfocito desaparece mediante un fenómeno que se conoce como muerte celular programada; una especie de suicidio celular. Así, los linfocitos que reconocen lo no propio sobreviven para después monitorear todo el cuerpo. En los pacientes con enfermedades autoinmunes, los linfocitos autorreactivos sobreviven al proceso de selección y se activan generando una respuesta inmune en contra de componentes propios.

Por otra parte, el mecanismo de eliminación de los linfocitos autorreactivos en los órganos inmunes primarios no es 100% efectivo y en individuos sanos se pueden detectar linfocitos con la capacidad de reconocer estructuras propias. Sin embargo, en personas sanas las respuestas autoinmunes nunca son de gran magnitud, ya que el sistema inmune dispone de varios medios para controlarlas; por ejemplo, los linfocitos reguladores, células cuya función es suprimir la respuesta inmune. En algunas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso generalizado o la esclerosis múltiple, los linfocitos reguladores no funcionan adecuadamente o son escasos.

Se ha propuesto que la respuesta inmune que se desencadena durante una infección puede transformarse en una autorrespuesta. Lo anterior se basa en que algunos microorganismos patógenos poseen estructuras que se asemejan a los componentes propios, por lo que los linfocitos y anticuerpos generados durante la infección, además de atacar al agente externo, podrían reaccionar, por confusión, en contra de moléculas propias.

Independientemente del mecanismo responsable de la aparición de la autoinmunidad patológica, la genética del individuo y los factores ambientales físicos y químicos (por ejemplo, la luz ultravioleta y algunos medicamentos) desempeñan un papel importante en el desencadenamiento de una respuesta autoinmune. En el caso de

los factores hereditarios, en la mayor parte de las enfermedades autoinmunes se han identificado variantes en ciertos genes que incrementan la susceptibilidad a desarrollar autoinmunidad.

Cuando nos enfermamos podemos suponer que nuestras “defensas” no fueron suficientes para impedir la proliferación de un microorganismo agresor, por lo que podríamos llegar a pensar que tener un sistema inmune más fuerte y sensible impediría del todo la aparición de infecciones. Sin embargo, las enfermedades autoinmunes nos muestran que una respuesta inmune más larga, intensa o inespecífica, puede dañarnos más de lo que nos ayuda. Normalmente el sistema inmune evita la aparición de este tipo de respuestas. Cuenta con mecanismos de regulación gracias a los cuales funciona en un estado intermedio o de equilibrio; es decir, sensible ante posibles ataques pero con respuestas transitorias y controladas.

TANTO LA GENÉTICA COMO LOS FACTORES AMBIENTALES FÍSICOS Y QUÍMICOS DESEMPEÑAN UN PAPEL IMPORTANTE EN EL DESENCADENAMIENTO DE UNA RESPUESTA AUTOINMUNE.

Los tratamientos

Aunque el tratamiento actual de las enfermedades autoinmunes es de gran efectividad para su control, no está dirigido a corregir su causa.

Los medicamentos principales que se utilizan son anti-inflamatorios y sustancias que inhiben el funcionamiento del sistema inmune (inmunosupresores). Un ejemplo de estos medicamentos es la ciclosporina, que inhibe la proliferación de los linfocitos y la producción de citocinas (moléculas mensajeras) que activan a las células que participan en la respuesta inmune. En años recientes ha ganado importancia la terapia con agentes biológicos; esto es, que utiliza moléculas producidas por células, principalmente anticuerpos y receptores de citocinas solubles. Ejemplos notables de lo anterior lo constituyen los agentes que bloquean la citocina proinflamatoria, denominada factor de necrosis tumoral- α , los cuales se unen a la citocina e impiden que ésta ejerza sus múltiples efectos sobre diferentes células, inhibiendo así el proceso inflamatorio. Estos agentes son de enorme utilidad en el tratamiento de enfermedades reumáticas autoinmunes, principalmente la artritis reumatoide.

También se ha encontrado que la administración de anticuerpos dirigidos en

contra de células inmunes es eficaz. Por ejemplo, la administración de anticuerpos antilinfocitos B tiene un considerable efecto benéfico en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes.

Además del empleo de medicamentos y agentes biológicos, existen otras estrategias terapéuticas, como la plasmaféresis, procedimiento con el que se reduce la concentración de autoanticuerpos presentes en el torrente sanguíneo. También se ha recurrido a procedimientos quirúrgicos, como la

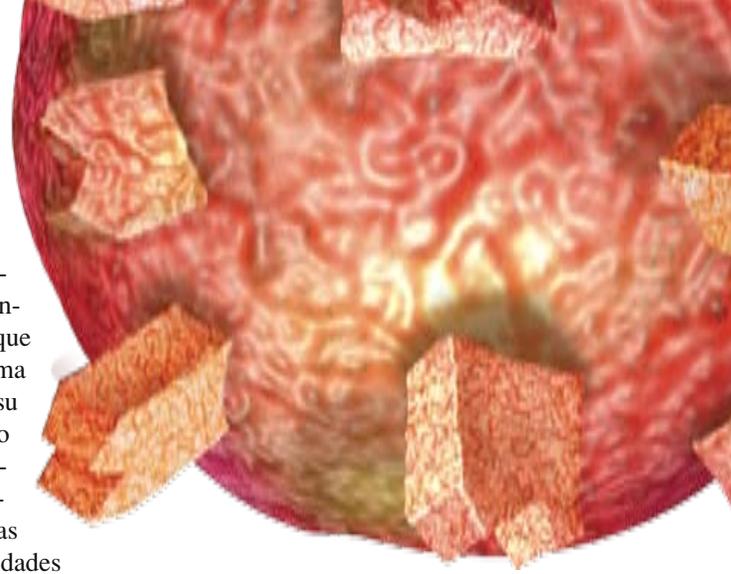
extirpación del timo (de utilidad en algunos casos de miastenia *gravis*) o del bazo (para algunos casos de anemia hemolítica autoinmune).

Sin embargo, este tipo de procedimientos no son de uso frecuente.

En general, todas las terapias mencionadas pueden tener efectos indeseables importantes (infecciones, tumores malignos), por lo que la investigación hoy en día está dedicada a desarrollar estrategias que corrijan y no que inhiban la función del sistema inmune. Entre otras cosas, científicos de todo el mundo investigan los mecanismos involucrados en la generación de linfocitos reguladores; lo que se está intentando es expandir la población de linfocitos reguladores cuyo receptor de

antígeno (TcR) reconoce a la molécula propia que está siendo atacada; al activarse, estos linfocitos reguladores inhibirían la respuesta autoinmune dirigida hacia el autoantígeno en cuestión mientras que el resto de células del sistema inmune seguirían efectuando su función protectora. Con esto se tendría una terapia específica para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES NOS MUESTRAN QUE UNA RESPUESTA INMUNE MÁS LARGA, INTENSA O INESPECÍFICA, PUEDE DAÑARNOS MÁS DE LO QUE NOS AYUDA.



observado que en esta situación la presencia de linfocitos reguladores tiene efectos adversos.

Por otro lado, se ha propuesto que la autoinmunidad podría participar en el recambio celular, en particular en la eliminación de los eritrocitos viejos. La mayor parte de los individuos sanos tienen de manera natural en la sangre autoanticuerpos que reconocen a una molécula que forma la membrana celular, la fosfatidilcolina. Se sabe que la membrana celular de un eritrocito joven contiene una gran cantidad de proteínas que va perdiendo gradualmente conforme envejece. Cuando un glóbulo rojo ha perdido la mayor parte de las proteínas que cubren su membrana, la fosfatidilcolina queda expuesta permitiendo que los autoanticuerpos que la reconocen se unan a la superficie del eritrocito. Esto constituye una señal para que el sistema inmune proceda a eliminar al eritrocito.

Al parecer, la autoinmunidad patológica es sólo una de las caras de una misma moneda. Queda entonces por dilucidar claramente el papel de la otra cara, la autoinmunidad normal, así como las similitudes, diferencias y relaciones entre ambas. 🐼



Dos caras, una moneda

Con lo dicho hasta ahora podría parecer que la respuesta autoinmune no tiene ningún beneficio, pero se han encontrado evidencias de que no necesariamente es así.

Investigaciones recientes han mostrado que la respuesta autoinmune en contra de restos celulares de neuronas que murieron debido a algún daño al sistema nervioso favorece la eliminación del tejido dañado y acelera la recuperación. Además, se ha

Aleph Prieto es estudiante del programa de Doctorado en Ciencias Bioquímicas, UNAM, y trabaja en el Departamento de Biofísica del Instituto de Fisiología Celular, también de la UNAM.

Roberto González-Amaro es investigador titular del Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Yvonne Rosenstein es investigadora titular del Departamento de Fisiología Molecular y Bioprocesos del Instituto de Biotecnología de la UNAM.