

# Mi primera lección de inmunología

## El papel fisiológico del sistema inmunitario



RAFAEL SIRERA

Catedrático de Biología Celular, Universitat Politècnica de València

**O**s presento en estas líneas lo que considero debería ser la primera lección de cualquier curso de inmunología, abordar el papel fisiológico del sistema inmunitario.

Cuando en fisiología explicamos cualquier sistema de órganos, siempre empezamos haciendo una enumeración tanto de componentes como de funciones. Y allí empezamos a descubrir que las funciones que desempeñan son mucho más extensas de lo que intuimos por su nombre. Así, por ejemplo, si nos fijamos en el sistema nefro-urinario, a nadie se le escapa que su principal papel fisiológico es la excreción de productos finales del metabolismo y de sustancias tóxicas. Pero son muchas más, y no menos importantes que la más obvia, empezando por la eliminación de agua sin deshidratarnos (el balance hídrico), los balances iónicos y de pH, la generación de eritropoyetina, la citocina que controla la hematopoyesis, la síntesis de vitamina D y la regulación del metabolismo óseo, la gluconeogénesis junto a hígado e intestino delgado y la biodisponibilidad de hormonas que pueden ser filtradas. En fin, un abanico de sorpresas que no son evidentes y que hasta que no lo estudias, no las intuyes.

Lo mismo sucede con el papel fisiológico del sistema inmunitario. Cualquier persona, sin dudarlo, diría que es protegernos frente a la infección de microorganismos patógenos. Efectivamente, es un papel muy relevante pero el sistema inmunitario tiene otros roles muy necesarios y anteriores en el tiempo que enfrentarnos al ambiente exterior. Y en este inmunoensayo voy a repasarlos, no por orden de importancia, que

todos son igual de importantes, sino por orden de aparición en la vida del organismo.

### 1.- Limpieza y recogida de basuras

Las células del sistema inmunitario son capaces de reconocer a las células que van a morir por apoptosis o cualquier otro mecanismo de muerte celular programada. Una vez reconocidas, gracias a la presencia de marcadores en sus cuerpos apoptóticos de tipo "find-me", "eat-me" (encuéntrame y cómemme), las fagocitan, destruyen y reciclan sus componentes. Los inmunólogos saben que la apoptosis es fundamental para un desarrollo óptimo de los linfocitos y que estos sean, por un lado, útiles y, por otro, no lesivos para nuestro organismo (ver luego la tolerancia). Pero el papel de la apoptosis no solo se circunscribe al desarrollo de los linfocitos, sino que al de todo organismo. Gracias a la apoptosis tenemos dedos en vez de aletas. Gracias a la apoptosis no somos masas deformes de células, sino organismos completamente estructurados. Además, con esta fagocitosis conseguimos que los tejidos estén libres de detritos celulares luego, a la función de limpieza hemos de añadirle la de basurero. Por todo ello, ya durante el desarrollo embrionario el papel del sistema inmunitario es fundamental.

En el individuo adulto esta limpieza adquiere otras connotaciones no menos importantes y buen ejemplo de ello es el reciclado de las células más abundantes del organismo. Me estoy refiriendo a los hematíes, que cuando alcanzan los 120 días de edad van perdiendo flexibilidad y podrían atascarse en la microcirculación y por ende ser peligrosos. Los macrófagos de la trama retículo-endotelial, principalmente del bazo, los

atrapan y por un lado los eliminan de la circulación y por otro lado permiten la reutilización de su precioso cargamento, el hierro y el grupo hemo.

Un aspecto muy interesante de esta acción limpiadora es que la realizan de la forma más silente posible, o lo que es lo mismo sin inflamar. La inflamación es buena para que el sistema inmunitario destruya amenazas pero también, de forma colateral, daña un poco los tejidos. Sería un contrasentido que queriendo limpiar un tejido lo dañara a la vez.

## 2.- Reparación y remodelado tisular

Existen otros tipos de muerte celular que se dan en los organismos y que no están programadas, principalmente la necrosis. Ésta se produce ante cualquier insulto que pueda sufrir un tejido como por ejemplo infeccioso, isquémico, traumático, por radiaciones, etc. Esta muerte provocada por algún tipo de amenaza, es inmunogénica, activa la respuesta inflamatoria y las células del sistema inmunitario debe acudir en masa para limpiar la basura y actuar contra esa amenaza, por ejemplo combatiendo el microorganismo. Pero esa actuación inmunológica tiene dos caras, pues tras eliminar la amenaza y de forma orquestada se genera una respuesta que conduce a la reparación y remodelado tisular. Veamos un ejemplo. Tras limpiar a los cardiomiocitos muertos en una zona infartada, los macrófagos activan a los fibroblastos para reparar el tejido y generar la debida cicatriz allá donde se perdieron células. Es un fino equilibrio pues es deseable proteger un tejido pero también se ha de evitar la muerte excesiva de células sanas por el proceso inflamatorio. Siguiendo con el ejemplo anterior, que no se sustituyan en exceso las células contráctiles del corazón por tejido conectivo, más frágil y que no participa de forma activa en el latido. Las respuestas inflamatorias se acompañan de otras anti-inflamatorias y modular adecuadamente este equilibrio será muy importante para tratar a los sujetos infartados, o con otras lesiones, como las medulares.

Un detalle muy importante es que, como podemos intuir, el sistema inmunitario lleva implí-

cito en su funcionamiento el reconocimiento del daño tisular y celular, que será crucial para esta actividad fisiológica. A estas señales de daño las llamamos alarmas y su reconocimiento será también muy importante para el siguiente punto.

## 3.- Conocerse a sí mismo y tolerar

En un curso de inmunología aprendemos que las moléculas de la inmunidad innata que reconocen antígenos están codificadas linealmente en el genoma y reconocen solo componentes microbianos, y dicho sea de paso, de daño tisular (el punto anterior). Por contra, también se explica la maravillosa estrategia que, usando la recombinación genética, produce al azar millones y millones de receptores en los antígenos que son capaces de reconocer casi cualquier molécula biológica. Este diseño tiene un riesgo y que es generar linfocitos que nos reconozcan como extraños y que ataquen a nuestras propias estructuras. Por ello durante nuestra vida fetal los linfocitos autorreactivos son eliminados gracias a un mecanismo denominado tolerancia central. Por si fuera poco, en el caso que la tolerancia central fuera incompleta, durante la vida post-fetal también tenemos otro mecanismo de tolerancia, la periférica. Hasta hace bien poco pensábamos que la central era la base de la tolerancia y la periférica un back-up con importancia algo marginal. Además, ahora sabemos que la tolerancia está estrechamente ligada a la homeostasia inmunitaria o vuelta al reposo y quiescencia de la respuesta inmune tras derrotar a un invasor. Si no fuéramos capaces de frenar o abortar la actividad inmunitaria al final acabaríamos dañando nuestro organismo o no siendo capaces de montar nuevas defensas frente a futuros invasores. Pero hoy en día conocemos muy en detalle este proceso que nos salvaguarda de las reacciones autoinmunes y habida cuenta de la gran cantidad de componentes, mecanismos y rutas, podemos considerar que la tolerancia en su conjunto es una actividad vital en el día a día para mantener un sistema inmunitario sano.

Esta tolerancia también tiene que ver con permitir que nuestras mucosas o revestimientos epiteliales estén colonizados por microorganismos comensales o saprófitos. En términos general, los microorganismos se asocian de forma simbiótica

con otros seres vivos, de forma tan íntima que hoy en día consideramos que los animales y las plantas son holobiontes. Estas asociaciones de una especie (por ejemplo *Homo sapiens*), con otras especies diferentes que forman su microbiota, es una unidad ecológica compleja y recíprocamente necesaria para el buen funcionamiento de cada una de sus partes. El poder de esta microbiota va más allá de la interacción local con diversos tejidos y órganos de nuestro recubrimiento. También actúa a distancia, lo que denominamos de forma sistémica, modulando por ejemplo, la respuesta inmunitaria, el sistema nervioso central o estando implicado en enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes. Esta microbiota, intestinal o del aparato respiratorio, o la que sea, es beneficiosa y segura siempre y cuando esté tapiando nuestras mucosas o la piel. Por lo tanto un papel del sistema inmunitario va a ser tolerar a los microorganismos sin activarse o inflamarse al percibir su presencia. El fundamento de esta tolerancia ante los microorganismos beneficiosos es justamente su ausencia de daño. Al no ser patógenos no generan alarmas, o sea, no dañan nuestros tejidos, no matan nuestras células, ni alteran la matriz extracelular.

Eso sí, esta armonía entre humanos, bacterias y hongos principalmente se da siempre y cuando los microorganismos no atraviesen estas barreras. Sin estas barreras internas, las mucosas, o externas, la piel se rompe, los microorganismos pueden penetrar de verdad en nuestros tejidos y nos ocasionaría enfermedades y ya deberíamos pasar al siguiente punto.

#### 4.- Protegernos frente a las amenazas

Nuestros cuerpos son máquinas casi perfectas para el mantenimiento de la vida. Si les proporcionamos los nutrientes necesarios podemos vivir mucho tiempo antes de que el envejecimiento deteriore irreversiblemente nuestras funciones vitales. Pero hay algo que se interpone en este camino de rosas que podría ser la vida feliz, sana y tranquila, los microorganismos patógenos. Y aquí llega el rol más conocido de nuestro sistema inmunitario, la lucha contra las infecciones por

microorganismos. El sistema inmunitario, a través de sus receptores que reconocen antígenos, se activa de forma específica y especializada a los patógenos. Eso quiere decir que el sistema inmunitario cuando detecta al microbio o al invasor, desarrolla la mejor estrategia para destruirlo o neutralizarlo. No se ataca igual a una bacteria, que a un virus, o que a un gusano plano intestinal. En algunos casos los fagocitarán en otros, tendrá que destruir a nuestra propia célula que albergue en su interior al patógeno o en otro intentarán digerirlos extracelularmente.

Pero ahí no queda toda la defensa contra las amenazas. Nuestras propias células pueden convertirse en una amenaza si se transforman en tumorales, algo que sucede con demasiada frecuencia a medida que envejecemos. Los cambios neoplásicos pueden ser detectados por el sistema de vigilancia inmunológica y pertinentemente destruidos. Luego el sistema inmunitario nos protege tanto del ambiente hostil exterior como de nosotros mismos.

#### 5.- Órgano de los sentidos

Desde la década de los 80 los avances en neurociencias e inmunología produjeron cambios de paradigma en la interconexión entre ambas disciplinas, dando lugar al nacimiento de la neuroinmunología. El sistema nervioso central ha dejado de ser una fortaleza impenetrable para el sistema inmunitario y hay una auténtica comunicación bidireccional linfática y molecular. Por lo tanto esta va mucho más allá de la respuesta pirética de las citocinas proinflamatorias sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo. Ya no solo el sistema inmunitario provoca enfermedades autoinmunes atacando a las células del sistema nervioso o exacerbando la patología neurodegenerativa (lo que en inglés han llamado *inflammaging*), sino que hay una modulación fisiológica en ambos sentidos. Las citocinas producidas por las células del sistema inmunitario afectan al comportamiento humano. La microbiota que el sistema inmunitario tolera en las mucosas y sus metabolitos, principalmente la digestiva influencia a las funciones cognitivas y

el comportamiento. Así surgen disciplinas como la psiconeuroinmunología que estudia como el estado de ánimo es capaz de modular la actividad del sistema inmunitario, principalmente a través de la producción de hormonas como el cortisol. Y viceversa, como la inflamación puede provocar estrés. En esta línea, el sistema inmunitario se convierte en un sexto sentido que informa al sistema nervioso de lo que está sucediendo en sus órganos y tejidos y entre todos colaboren para posicionar al individuo en la mejor estrategia para sobreponerse a su problema en cada momento.

### 6.- Posibilitar el embarazo

Una de las características de la vida es portar información genética y de propagarla (reproducirse). Para los seres vivos, excepto los vivíparos placentarios, multiplicar sus genes no supone ningún reto inmunológico. Este reto es especialmente relevante para los mamíferos, que lo hacen mezclando la información genética de machos y hembras y además la gestante albergará en su interior al nuevo ser vivo durante todo su desarrollo embrionario. Aquí la cosa cambia dramáticamente. La madre ha de tolerar a un ser que, hablando de histocompatibilidad es una quimera, pero la evolución nos ha dotado de las herramientas necesarias para realizar este proceso vital de forma satisfactoria. De la misma forma que la evolución ha permitido que cabezas tan desarrolladas como las nuestras puedan salir por el canal del parto, y como prueba de éxito los más de 9.000 millones de personas que pueblan la tierra. Esta función fisiológica la he dejado para el final pues solo se da en el individuo que llega a adulto y ha superado las otras cinco funciones y además sólo a las personas de sexo femenino.

En este contexto, parece obvio que algún tipo de tolerancia o inmunosupresión transitoria debe producirse durante el embarazo. De la misma forma, la calidad y cantidad de la respuesta inmunitaria será muy importante para permitir la fecundación y la implantación. E igualmente, la gestante por su condición inmunológica y el recién nacido por la inmadurez de su sistema inmunitario, son más susceptibles a padecer algunas enfermedades infecciosas. El trasplante y la implantación son dos caras del mismo paradigma del aloinjerto. El primer científico en formular esta idea fue Peter Medawar al intentar explicar porque no se rechazaba los embriones al considerar que el feto era como un semi-injerto. De la misma forma, famosos son sus experimentos inductores de tolerancia a tejidos alogénicos durante el embarazo. El trofoblasto recluta células inmunitarias y, entre ambos junto con la acción de las hormonas femeninas, de forma cooperativa promueven la tolerancia de los antígenos paternos. El papel que juegan las citocinas y los linfocitos reguladores de tipo T y B. La disminución de la actividad fagocítica junto con descensos en el número de linfocitos T, B y NK. El predominio de perfiles de tipo Th2 vs Th1 y la especial regulación del complemento durante ese periodo son solo ejemplo de los cambios que sufre la madre y que estamos empezando a descubrir al analizar como se consigue este proceso tan natural entre los seres vivos.

En definitiva, estas son las seis funciones fisiológicas distintas que desempeña el sistema inmunitario y espero que a partir de ahora no solo lo veamos como un defensor ante los patógenos sino como un sistema que contribuyen a la homeostasia y reproducción del individuo.

Este artículo se puede leer con imágenes incrustadas en el blog del autor, inmunoensayos, <https://inmunoensayos.blogs.upv.es/?p=1057>