

La respuesta inmune innata del aparato respiratorio



Librado Carrasco

Catedrático de la Universidad de Córdoba

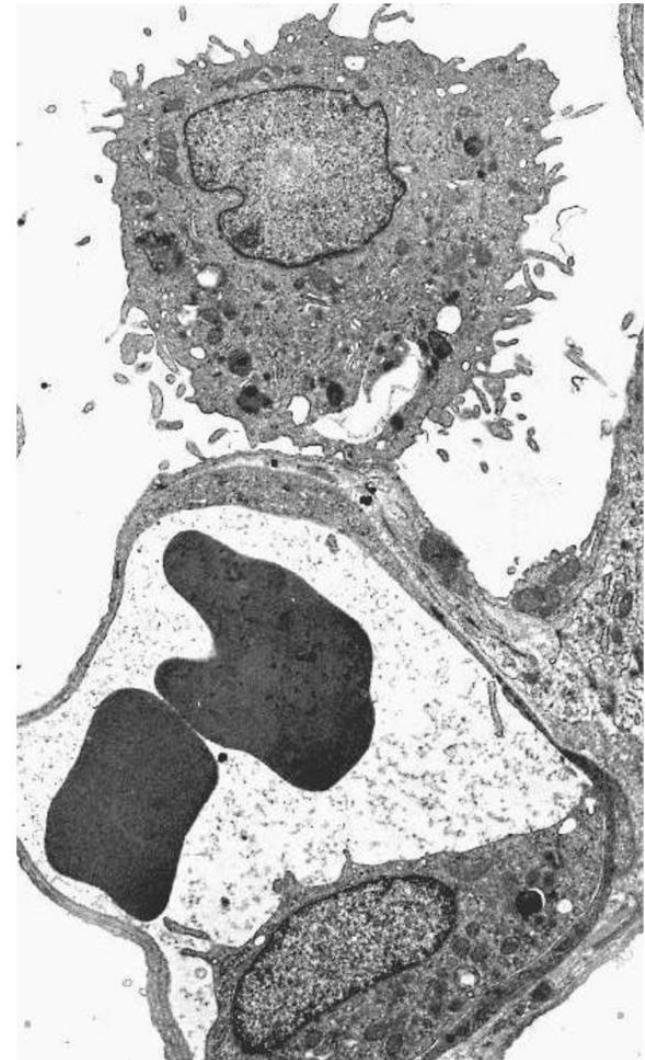


UNIVERSIDAD
DE
CÓRDOBA

El **aparato respiratorio**, como el digestivo, suponen una gran superficie de contacto con el exterior que está revestida por un epitelio que tiene que permitir la absorción y secreción de nutrientes, en el caso del intestino, o el intercambio gaseoso, en el caso de los pulmones.

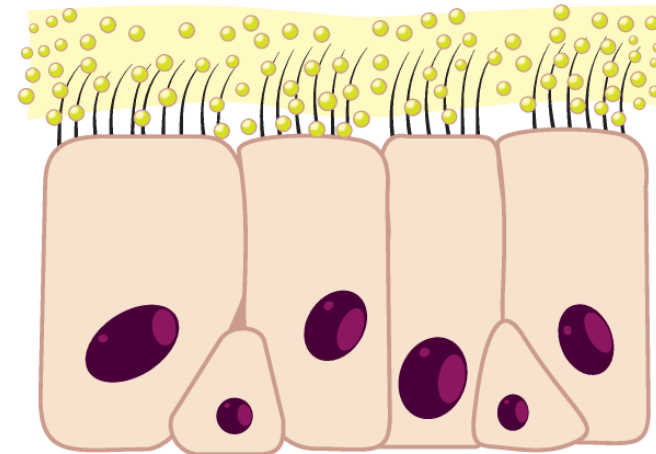
► En este sentido debemos de tener presente que, para llevar acabo el normal intercambio gaseoso, el pulmón se expone a más de 10.000 litros de aire al día.

Un aire que al mismo tiempo puede introducir hasta la superficie alveolar todas aquellas partículas y microorganismos que está en suspensión en el mismo, por lo que cada región del aparato respiratorio, **sistema de conducción** (de nariz a bronquios), **sistema de transición** (bronquiolos) y **sistema de intercambio** (alvéolos), tiene su propio mecanismo de defensa.



El principal mecanismo de defensa del sistema de conducción, que incluye desde las fosas nasales hasta los bronquios, es el **aparato mucociliar**, que está formado por un **epitelio pseudoestratificado ciliado** y las **secreciones de las células caliciformes**.

Cada **célula ciliada** tiene alrededor de 250 cilios los cuales producen alrededor de mil pulsaciones por minuto, con un movimiento longitudinal promedio de 20 mm/minuto.

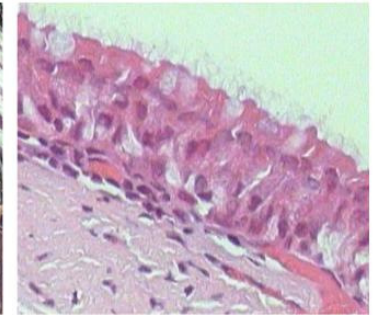
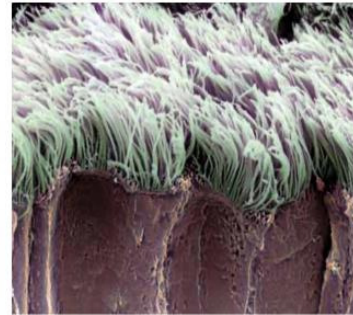


Además de los cilios y el moco, en el sistema de conducción existen mecanismos auxiliares que facilitan el atrapamiento de las partículas en suspensión, como es la generación, por los cornetes nasales, de **turbulencias de aire dentro de la cavidad nasal.**



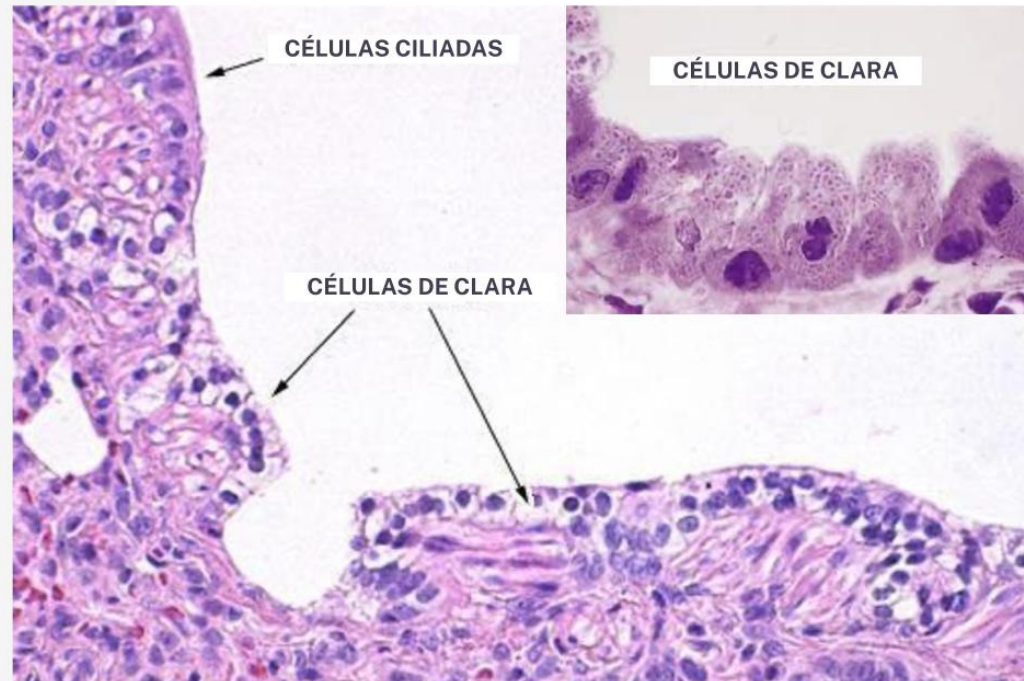
Unas turbulencias que provoca que las partículas mayores de $10\ \mu\text{m}$ sean atrapadas en el moco que recubre la mucosa de los cornetes nasales.

► Por otro lado, las partículas de $3\text{-}10\ \mu\text{m}$ de tamaño son atrapadas por el moco que recubre la mucosa bronquial en las bifurcaciones de los bronquios, donde se originan fuerzas centrífugas en al aire inspirado al cambiar su dirección súbitamente.



Por tanto, tan solo aquellas partículas de un tamaño inferior a las $2\mu\text{m}$ logran penetrar hasta los bronquiolos, que ya conforman el sistema de transición.

En estas regiones junto al aparato mucociliar se suman las **secreciones producidas por las células Clara**, unas células que se caracterizan por presentar una superficie apical con forma de domo, en la cual hay presencia de microvellosidades y ausencia de cilios, y que son las principales células secretoras, que protegen y lubrican el epitelio de los bronquiolos terminales, participando tanto en la respuesta inmune y de metabolismo de sustancias tóxicas, como como células progenie de las células ciliadas.



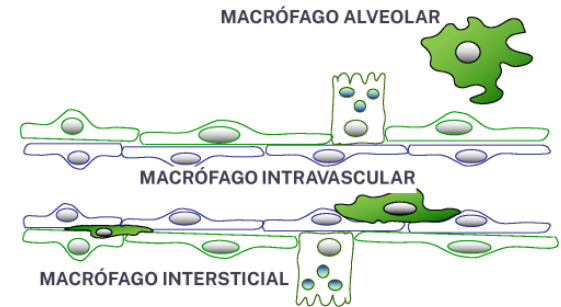
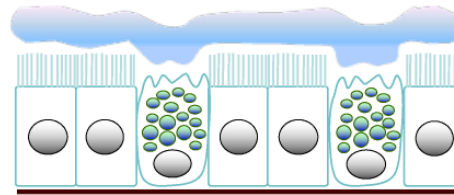
Por último, en la zona de intercambio, que está constituida por los alvéolos, que carecen de células ciliadas, de Clara y caliciformes, por lo que esta zona de intercambio tiene un mecanismo de defensa especializado para protegerse de las partículas y patógenos inhalados, y que se corresponde con la actividad de las poblaciones de **macrófagos pulmonares**.





El **sistema inmune innato del tracto respiratorio** es, después de las barreras anatómicas, **la primera línea de defensa frente a los patógenos** y su función es fundamental para mantener la vía aérea estéril, estando conformada por aquellos mecanismos de defensa no-específicos que se activan para combatir a los elementos biológicos extraños.

Los factores humorales de la inmunidad innata pulmonar son diversas moléculas con actividad bactericida y propiedades antivirales. Dichas moléculas se encuentran principalmente en la superficie epitelial, formando parte de las secreciones mucosas.



MUCINAS

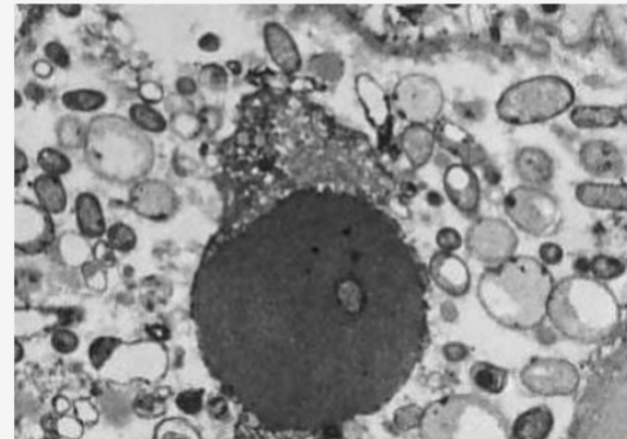
Las **mucinas** son el principal componente del moco. Son proteínas glicosiladas de gran tamaño con secuencias de repetición en tándem de aminoácidos de serina y treonina.

Dentro de las mucinas se distinguen dos grandes grupos: las **secretadas**, que forman parte del moco y le confieren las propiedades viscoelásticas, y las **asociadas a la membrana**, que funcionan como receptores de superficie celular para patógenos.



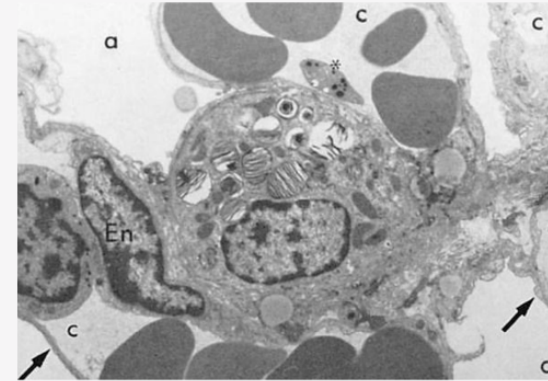
PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Los **péptidos antimicrobianos** son moléculas catiónicas con regiones hidrófobas y regiones cargadas positivamente que interactúan con las cargas negativas de la pared bacteriana, permeabilizando a la misma.



COLECTINAS

Las **colectinas** son proteínas de la familia de las lectinas y reciben su nombre por la semejanza al colágeno. Entre las lectinas del aparato respiratorio encontramos las proteínas de la sustancia surfactante (SP), SP-O y SP-A. La SP-A liga los lipopolisacáridos e induce la fagocitosis de las bacterias gram negativas por los macrófagos alveolares.

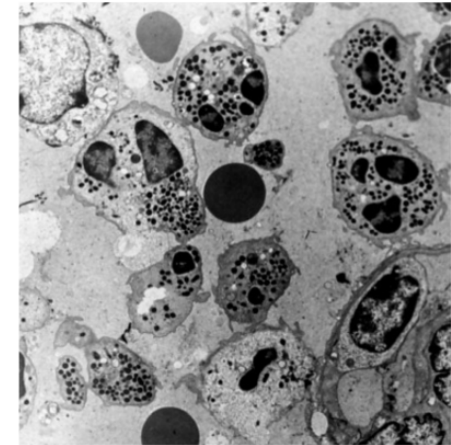


LACTOFERRINA

La **lactoferrina** es una proteína ligada al hierro, que se halla en las secreciones respiratorias y que es secretada por las células epiteliales y por los neutrófilos.

Actúa privando a las bacterias del hierro, que es un nutriente esencial para su supervivencia.

Además, la lactoferrina puede dañar la membrana externa de los bacilos gramnegativos, causando la liberación de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana y puede potenciar la actividad de la IgA.



LISOZIMA

La **lisozima** es una proteína producida por el epitelio respiratorio y por los neutrófilos que tiene una actividad antibacteriana frente a los microorganismos gram negativos y gram positivos. Tiene un efecto sinérgico con la lactoferrina en la actividad antibacteriana frente a los gram negativos.

PAMPS Y PRRS

El componente celular del sistema de defensa innata pulmonar está constituido por distintos tipos de células que reconocen a los microorganismos gracias a la detección de “**patrones moleculares comunes a diversos grupos de patógenos**” (PAMPs) que son productos constantes en el metabolismo y actividad de los microorganismos.

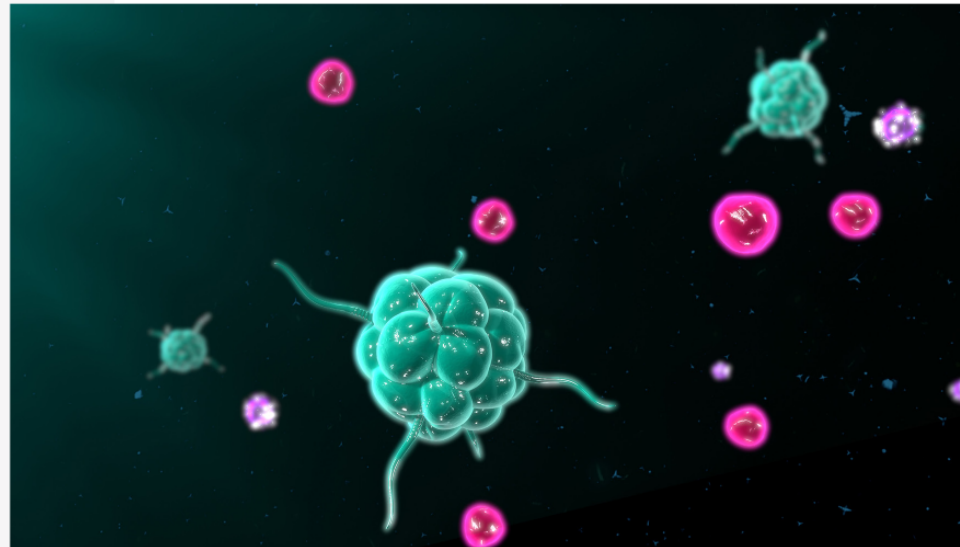
Los receptores encargados de la detección de los diferentes PAMPs son los **receptores de reconocimiento de patrón (PRRs)** y se dividen en tres grupos: **solubles, de membrana e intracelulares.**

Cuando se reconocen los receptores celulares de estos PAMPs, se provoca la fagocitosis de los microorganismos o bien la activación de las vías de señalización que inducen la producción de citoquinas.



Los **“Toll-like Receptors” (TLR)** son uno de los principales receptores PRRs de los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos B y las células epiteliales de la vía aéreas.

► Además, la estimulación de los TLRs desencadena la maduración de las células dendríticas, lo que provoca la inducción de moléculas coestimuladoras y el incremento de su capacidad de presentación de antígeno.

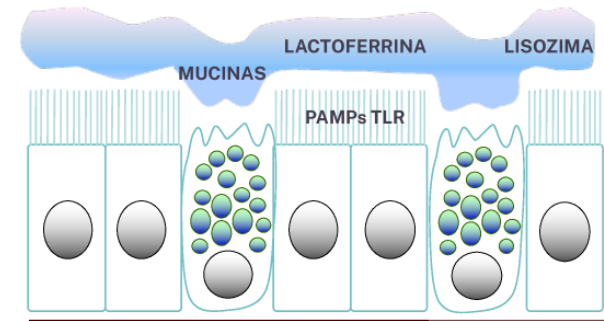
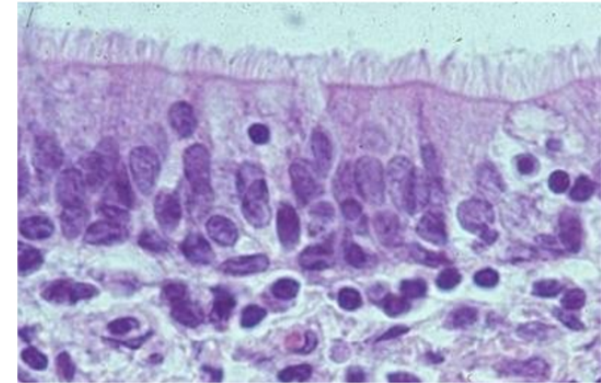


CÉLULAS EPITELIALES

Las **células epiteliales** no solo son una eficaz barrera mecánica frente a los agentes externos, sino que también participan activamente en los sistemas de defensa innata.

Entre estas células nos encontramos a las **células ciliadas de la vía aérea superior**, **las células de Clara de la vía aérea pequeña** y los **neumocitos tipo II**.

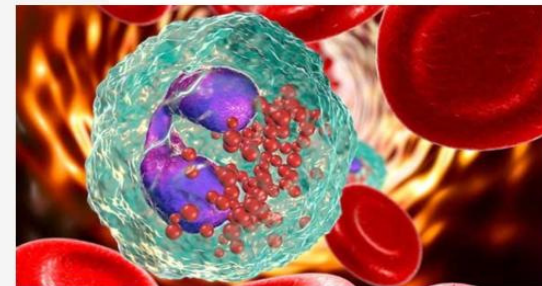
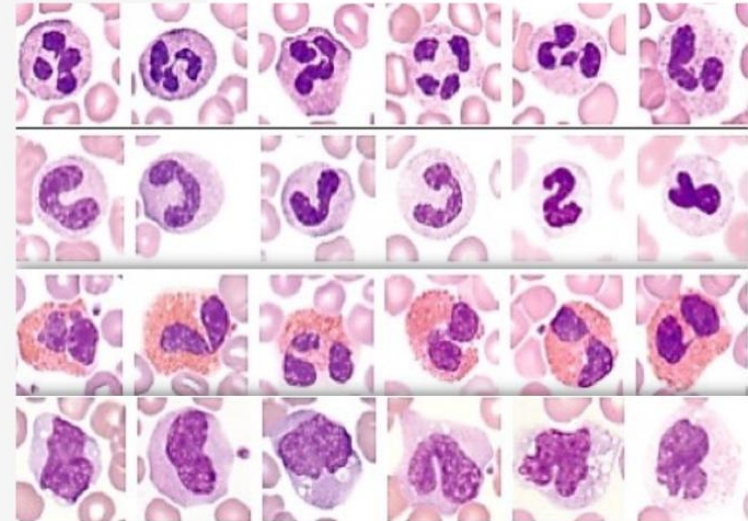
Entre las funciones defensivas de estas células nos encontramos el barrido ciliar, el reconocimiento de patógenos gracias a los PAMPs y TLR, y la liberación de diversas proteínas y péptidos antimicrobianos.



POLIMORFONUCLEARES

En el pulmón, debido a red de capilares alveolares, hay un gran número de **polimorfonucleares neutrófilos**. El reclutamiento de estas células, así como su extravasación al alveolo, se produce mediante la liberación de citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (ICAM-1).

Los **polimorfonucleares eosinófilos** desarrollan su función de defensa tanto liberando las sustancias que contienen sus gránulos como mediante una actividad fagocítica, principalmente bacterias, hongos e inmunocomplejos. Además, mediante la secreción de histamina van a inactivar diferentes sustancias liberadas por los basófilos y los mastocitos.

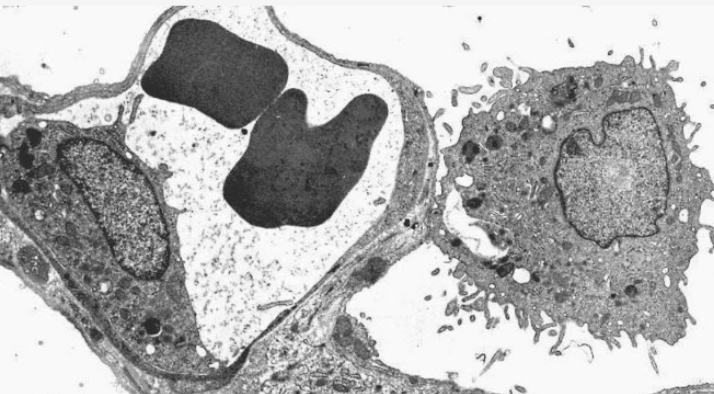


MACRÓFAGOS

Los **macrófagos** son células muy activas en la defensa pulmonar debido a su capacidad de fagocitosis y de síntesis y liberación de citoquinas.



En el pulmón de porcino podemos encontrarnos tres tipos de macrófagos: **alveolares, intersticiales e intravasculares pulmonares.**

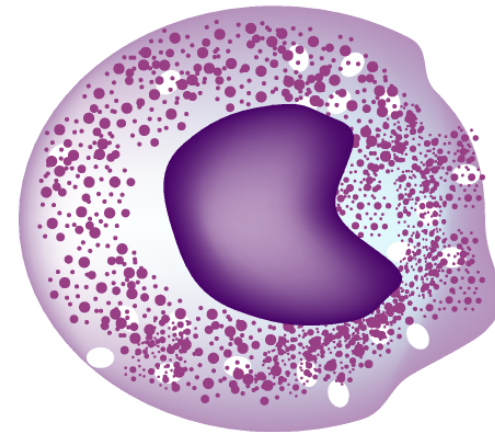


- Los **macrófagos alveolares**, procedentes de monocitos que atraviesan el epitelio alveolar, **defienden la luz alveolar de la contaminación por microorganismos y partículas inhaladas** mediante la fagocitosis de las mismas.
- Los **macrófagos intravasculares** constituyen una población residente ya que se unen a las células endoteliales mediante complejos de unión. Estos macrófagos se encargan de **fagocitar las partículas o agentes patógenos que están presentes en la circulación**, de manera similar a como ocurre en los macrófagos esplénicos.
- Asimismo, estos macrófagos junto con los **macrófagos intersticiales** son los principales responsables de la **secreción de mediadores de la inflamación** en respuesta a cualquier daño o agresión que sufra el pulmón.

Los **macrófagos** liberan numerosos productos, interactuando con otras células y moléculas a través de sus receptores de superficie. Entre los PRRs de los macrófagos se incluyen los TLR, el receptor de manosa, los receptores del complemento, el CD14 y Mac-1. Los PRRs de los macrófagos se pueden dividir en tres clases:

- ▶ **PRRs de señalización**, que activan los mecanismos de transcripción de genes que conducen a la activación celular.
- ▶ **PRRs endocíticos**, que funcionan en la unión a patógenos y fagocitosis.
- ▶ **PRRs segregados**, que generalmente funcionan como opsininas o activadores del complemento.

En condiciones normales, los macrófagos alveolares suprimen la inmunidad adaptativa y la humoral para prevenir la inflamación descontrolada en el tracto respiratorio inferior mediante la liberación de óxido nítrico, prostaglandinas, IL-4, IL-10 y TGF- β .



CÉLULAS NATURAL KILLERS

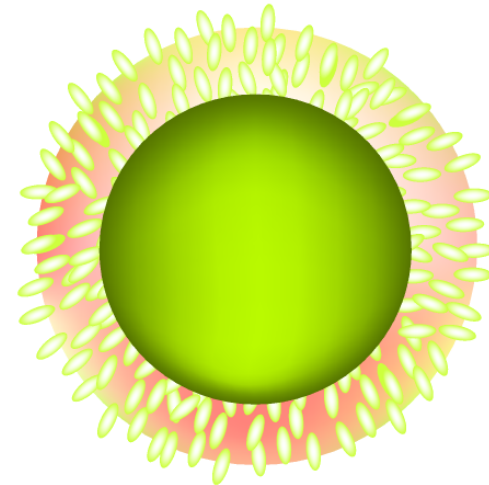
La **células Natural Killers (NK)** son poblaciones de linfocitos independientes que tienen como característica la presencia de gránulos azurofilos en el citoplasma.

En su superficie expresan el antígeno de superficie CD56, pueden coexpresar los antígenos CD16 o CD57, y no presentan el antígeno característico de los linfocitos T, el CD3.



Estas células reconocen tanto a las células infectadas por virus como a las células tumorales, y las destruyen mediante la liberación del contenido de sus gránulos.

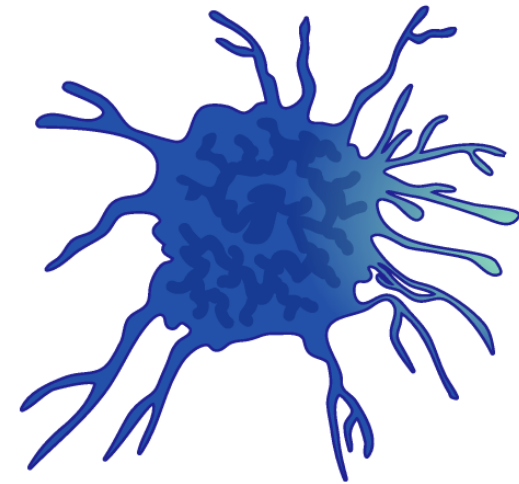
Además, tienen una actividad celular citotóxica dependiente de anticuerpo mediada por la molécula CD16 que actúa como receptor de la fracción Fc.



CÉLULAS DENDRÍTICAS

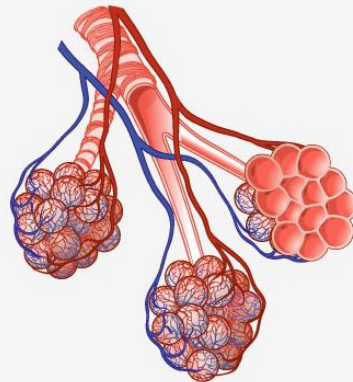
Las **células dendríticas** son células presentadoras de antígeno, que gracias a su función constituyen el nexo de unión entre la inmunidad innata y adquirida.

Estas células se encuentran en un estado inmaduro alrededor de la membrana basal y donde extienden sus dendritas entre las células epiteliales. Tras la interacción con los PRRs y/o bajo la influencia de las citoquinas secretadas localmente, estas células se diferencian e inducen la diferenciación de las células T CD4 y CD8.



REACCIÓN INFLAMATORIA EN EL PULMÓN

Las características de la reacción inflamatoria que se desarrolla en el pulmón, o **neumonía**, van a estar relacionadas tanto con la vía de llegada del agente al pulmón (aerógena o hematógena), como con el lugar donde se produce el daño, y por tanto donde se va a localizar la respuesta inflamatoria (luz de los alveolos o septo alveolar), y el mecanismo patogénico del agente involucrado, que va a ser muy diferente, de forma general, entre los virus y las bacterias.



¡Muchas gracias!



Grupo de Comunicación Agrinews S.L.

*Avinguda de Jaume Recoder, 17, 08301 Mataró,
Barcelona (España)*

info@grupoagrinews.com

Tel: +34 93 115 44 15