

PUNTO DE VISTA

La importancia del sistema inmune innato

M. Peñate y A. S. Peña*

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España
*Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Inmunogenética. Vrije Universiteit Medical Centre. Amsterdam. The Netherlands

Peñate M, Peña AS. Relevance of the innate immune system. Rev Esp Enferm Dig 2001; 93:721-730.

INTRODUCCIÓN

Una de las funciones más importantes de nuestro sistema inmunológico es el reconocimiento y la eliminación de los patógenos. Lo que a primera vista puede parecer algo lógico y sencillo, no lo es debido a su gran número y a la rapidez con que se multiplican y modifican sus características. La protección inmunológica en los vertebrados se lleva a cabo mediante la interacción del sistema inmune innato o natural, que no es específico y el sistema inmune adquirido o adaptativo que es antígeno-específico. En este artículo se revisan de forma concisa los elementos más importantes de la inmunidad innata implicados en los procesos inflamatorios tras una infección microbiana, cómo participa en el inicio y desarrollo de los procesos autoinmunes y la relación que tiene con la enfermedad de Crohn. Aunque el sistema inmune innato fue descrito por primera vez hace más de un siglo por Elie Metchnikoff su estudio se ha visto relegado a un segundo plano por el del atractivo sistema inmune adaptativo. El descubrimiento de los receptores Toll-like ha puesto de relieve la importancia de la inmunidad innata devolviéndola a un puesto importante en el desarrollo de la respuesta inmune. Además el reciente descubrimiento del gen *NOD2* llamado ahora *CARD15* implicado en la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn sugiere una relación entre la respuesta inmune innata a los componentes de la bacteria y el desarrollo de esta enfermedad.

Recibido: 27-11-01.
Aceptado: 27-11-01.

Correspondencia: M. Peñate. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Plaza Doctor Pasteur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria.

EL SISTEMA INMUNE INNATO

La inmunidad innata proporciona al huésped una importante y rápida primera línea de defensa que impide la invasión de los patógenos y/o su diseminación previa a la respuesta inmune adquirida. Los lipopolisacáridos (LPS), lipoproteínas, peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos (LTAs) son moléculas que se encuentran en la superficie de las bacterias, pero no en las células eucariotas, por lo que su reconocimiento por el sistema inmune innato indica la presencia de una infección (1,2). En contraposición a la gran adaptabilidad del sistema inmune adquirido, el sistema inmune innato utiliza poblaciones de células poco numerosas y rígidas: *natural killer* (NK), *T natural killer* (NKT), $\gamma\delta$ T, células dendríticas y macrófagos, así como componentes solubles: péptidos antibacterianos, complemento, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-12 e IL-18 (Tabla I) (3).

Existe una interrelación entre inmunidad innata y adquirida. Tradicionalmente se ha considerado que la inmunidad innata produce una rápida e incompleta defensa antimicrobiana en el huésped hasta que se genera la respuesta inmune adquirida más lenta y definitiva. Pero

Tabla I. Elementos en la inmunidad innata

Células	Células NK Células TNK Células Tgd Células dendríticas Macrófagos
Solubles	Complemento Péptidos antibacterianos Factor de necrosis tumoral (TNF- α) IL-1, IL-12, IL-18 Quimiocinas (RANTES, MIP-1 α y MCP o proteína quimiotáctica monocítica)

también tiene un papel adicional para determinar a qué antígenos responde el sistema inmune adquirido y la naturaleza de esa respuesta, pudiendo distinguir entre diferentes clases de bacterias patógenas, virus y hongos. Los distintos componentes de la respuesta inmune innata además de sus funciones de defensa e inmunorregulación de las respuestas adaptativas, juegan un papel en el desarrollo de los procesos autoinmunes. Probablemente el conocimiento de estas moléculas, vías e interrelaciones, así como de la etiología y fisiopatología de las enfermedades autoinmunes nos llevará al diseño de nuevos tratamientos para las infecciones y las enfermedades autoinmunes (3,4).

Actividad antimicrobiana

El sistema inmune innato es responsable de la respuesta inmediata a los patógenos microbianos que se inicia con el reconocimiento de sus componentes específicos mediante receptores de superficie y mecanismos intracelulares en el citosol. La respuesta que se desencadena en la superficie de las células inmunes se ha estudiado más que la que se inicia en el citosol (5).

Las células del sistema inmune innato están localizadas en los bordes epiteliales y reconocen antígenos no procesados –carbohidratos o ácidos nucleicos expresados por los patógenos– usando diferentes receptores. En cambio, los linfocitos B y T expresan receptores antígeno-específicos como parte del sistema inmune adaptativo pero es el sistema inmune innato el que enseña a estas células antígeno-específicas a reconocer qué estructuras necesita una respuesta inmune (6).

Dentro de los componentes moleculares de la superficie de los microorganismos existe un patrón molecular común que es constante en cada clase de patógeno concreto. En los LPS el lípido A representa la parte invariable de los gram negativos y es responsable de los efectos proinflamatorios, mientras que la porción del antígeno O es variable en las diferentes especies de bacterias y no es reconocida por el sistema inmune innato. Como los objetivos del reconocimiento del sistema inmune innato son estos patrones moleculares conservados, se denominan patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMPs). De forma complementaria los receptores del sistema inmune innato que reconocen PAMPs son los llamados receptores PRR (2). El sistema inmune innato usa varios PRRs que son expresados en la superficie de las células, en los compartimentos intracelulares o secretados al torrente circulatorio y fluidos de los tejidos. Las principales funciones de los PRRs incluyen: opsonización, activación de la cascada del complemento y de la coagulación, fagocitosis, activación de vías de señales proinflamatorias e inducción de la apoptosis (7).

Los PAMPs tienen tres características fundamentales para el reconocimiento inmune: son producidos por los microorganismos y no por las células del huésped, permitiendo la distinción entre elementos propios y extra-

ños; el ser invariables entre una clase determinada de microorganismo permitiendo un número limitado de receptores (PRRs) para detectar la presencia de una infección microbiana (así el reconocimiento del patrón conservado de lípido A en los LPS permite a un único PRR detectar la presencia de casi cualquier infección bacteriana por gram negativos); y son esenciales para la supervivencia microbiana, por lo que sus mutaciones o pérdidas son letales para el microorganismo. Estas propiedades indican que su sistema de reconocimiento es antiguo formando parte de la evolución del sistema defensivo del huésped. Los PAMPs se encuentran en los microorganismos patógenos y en los comensales por lo que los PRRs no pueden distinguir entre ellos. Vivimos en contacto permanente con microflora comensal y el mecanismo exacto que permite al huésped tolerar a estos microorganismos no patógenos es desconocido. Se piensa que la compartimentalización –la localización de la microflora en el lado luminal del epitelio intestinal– y citocinas antiinflamatorias como el TGF- β y la IL-10 tienen un papel importante (7).

Las células dendríticas (DCs), componentes del sistema inmune innato, recogen y transfieren la información desde el mundo exterior a las células del sistema inmune adaptativo (8,9). Son las únicas células inductoras de respuestas inmunes primarias proporcionando un nexo de unión esencial entre la inmunidad innata y la adquirida (Fig. 1). Los linfocitos B y T son los mediadores de la inmunidad adquirida, pero sus funciones están bajo el control de las células dendríticas. Desde la periferia, distribuidas como centinelas a lo largo del cuerpo, capturan y procesan antígenos, migran a órganos linfoides secundarios y después de un proceso de maduración seleccionan linfocitos antígeno-específicos para los que presenta el antígeno procesado e inician la inmunidad clonal (10). Las células dendríticas tienen diferentes subpoblaciones celulares: dos en la línea mieloide; las células de Langerhans y las células dendríticas intersticiales y otra en la línea linfóide (11). Además tienen tres subpoblaciones de precursores circulantes: monocitos CD14+, CD11c+ y CD11c- (10-14). Un virus intruso por ejemplo, se une a una célula precursora dendrítica 2 (pDC2) que induce una rápida secreción de IFN- α , una de las principales proteínas efectoras de la inmunidad innata, que puede ser inducido por diferentes patógenos como los virus. El IFN- α entonces activa una cascada de respuestas no antígeno-específicas mediante efectores de la inmunidad innata (Fig. 1). El objetivo es la eliminación del patógeno mediante la inhibición de la replicación viral, la activación de las células NK que pueden eliminar células infectadas por virus de forma independiente a la expresión de MHC de clase I y la activación de macrófagos que pueden ejercer actividad citotóxica (ADCC) de forma directa e indirecta (anticuerpo dependiente) contra las células infectadas. El IFN- α puede estimular de forma positiva la expresión de las células del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, facilitando el reconoci-

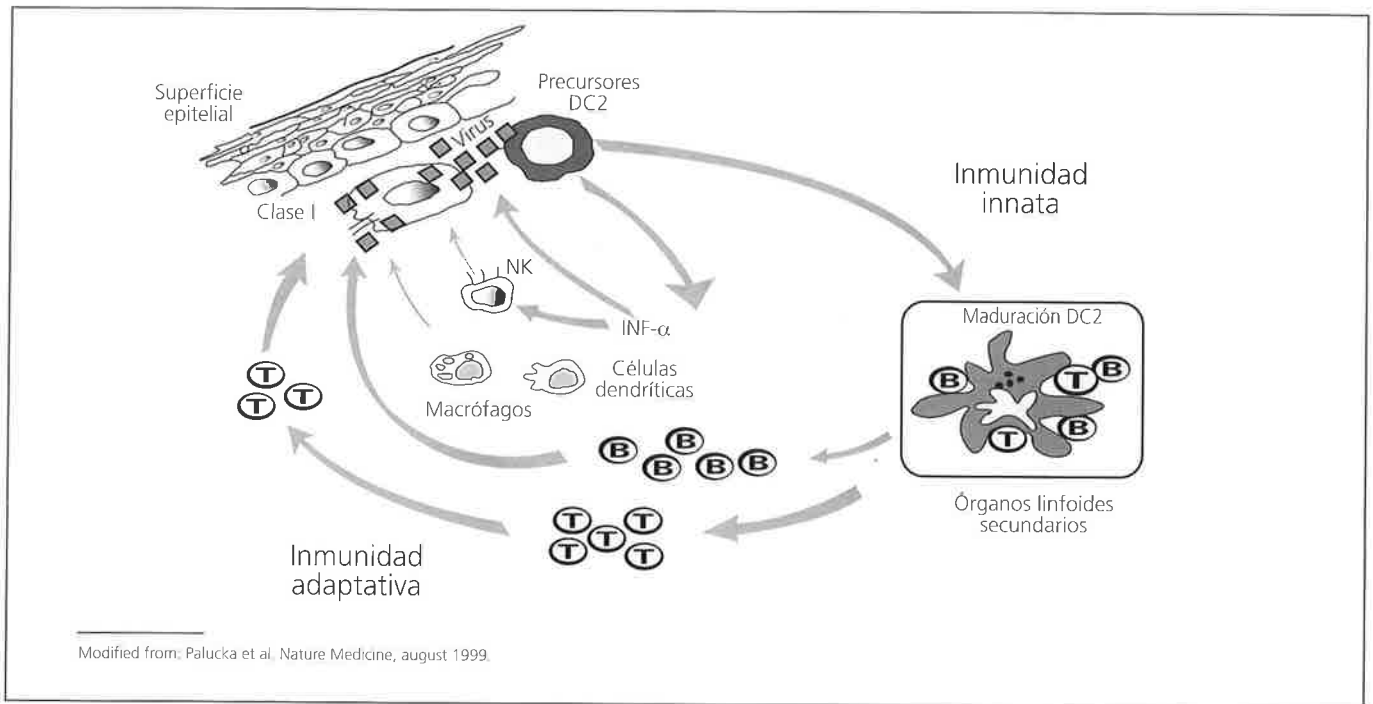


Fig. 1.- Relación entre inmunidad innata y adquirida.

miento de las células infectadas por los linfocitos T citotóxicos (CTLs). La interacción virus-pDC2 puede permitir el desarrollo de respuestas antígeno-específicas además de contribuir al aclaramiento viral. Las pDC2 activadas migran a los órganos linfoides secundarios donde maduran e instruyen a las células B y T sobre la presencia de antígenos virales (Fig. 1). Las células B producen anticuerpos que pueden neutralizar al virus y producir respuestas citotóxicas de los macrófagos.

Existe un campo abierto a la investigación sobre las características específicas de las células T inducidas, el estímulo potencial de la secreción de IFN- γ /IL-12 y la secreción de IL-4 por las células T así como de la inducción de los linfocitos T citotóxicos (CTLs). El incremento de la actividad de los pDC2 y la gran producción de IFN- α podrían ser beneficiosos en los casos de infecciones virales como el sida y la hepatitis C permitiendo disminuir la carga viral. El IFN- α puede ser encontrado en pacientes con cáncer, debido a su actividad antitumoral. Finalmente, como el IFN- α puede contribuir a la patogénesis de las enfermedades autoinmunes como el lupus sistémico, se podría estudiar con fines terapéuticos el pDC2 (8,9).

El reciente descubrimiento de una familia de receptores en la superficie de las células, los receptores Toll-like (TLRs) ha despertado un nuevo interés por la inmunología innata. Participan en el reconocimiento de los componentes de la pared celular de diferentes bacterias como los lipopolisacáridos (LPS), lipopéptidos, peptidoglicanos (PGN) y ácido lipoteicoico (LTA) induciendo una vía de señales que terminan con la activación del

NK- κ B. Asimismo, intervienen en la inducción de los genes antimicrobianos, en el control de la respuesta inmune adaptativa, el reconocimiento de la identidad molecular de los microorganismos, desarrollo de diferentes vías de señales, control en la maduración de las células DC y en la diferenciación de las células T *helper* (Th) (hablaremos más extensamente de ellos en una sección específica) (7). En los humanos, los receptores TLR2 y CD14 reconocen a los lipopolisacáridos de las bacterias, estimulando la producción posterior de NK- κ B. Las mutaciones en el gen de los lipopolisacáridos impiden por tanto, de forma selectiva, la transducción de la señal de reconocimiento (5, 15-17) (Figs. 3 y 4).

Los receptores citosólicos para el reconocimiento de los componentes bacterianos (LPS) aunque menos estudiados, representan otro elemento importante del sistema inmune innato para el reconocimiento de una amplia variedad de microorganismos patógenos. Se conoce una familia de estos receptores, Nod, formada por los Nod1, Nod2, Apaf-1 y Ced-4 implicada en la regulación de la apoptosis y la respuesta inmune. Tanto el Nod1 como el Nod 2 tienen repeticiones ricas en leucina encargadas del reconocimiento del lipopolisacárido bacteriano en el interior de la célula, activando la vía del NK- κ B (Fig. 3) (5,18). Se comentará la importancia del gen NOD2/CARD15 en la enfermedad de Crohn y la inmunidad innata en un apartado específico.

Los macrófagos tienen receptores de reconocimiento en su pared para los microorganismos patógenos, proporcionando una defensa inmune inmediata mediante la fa-

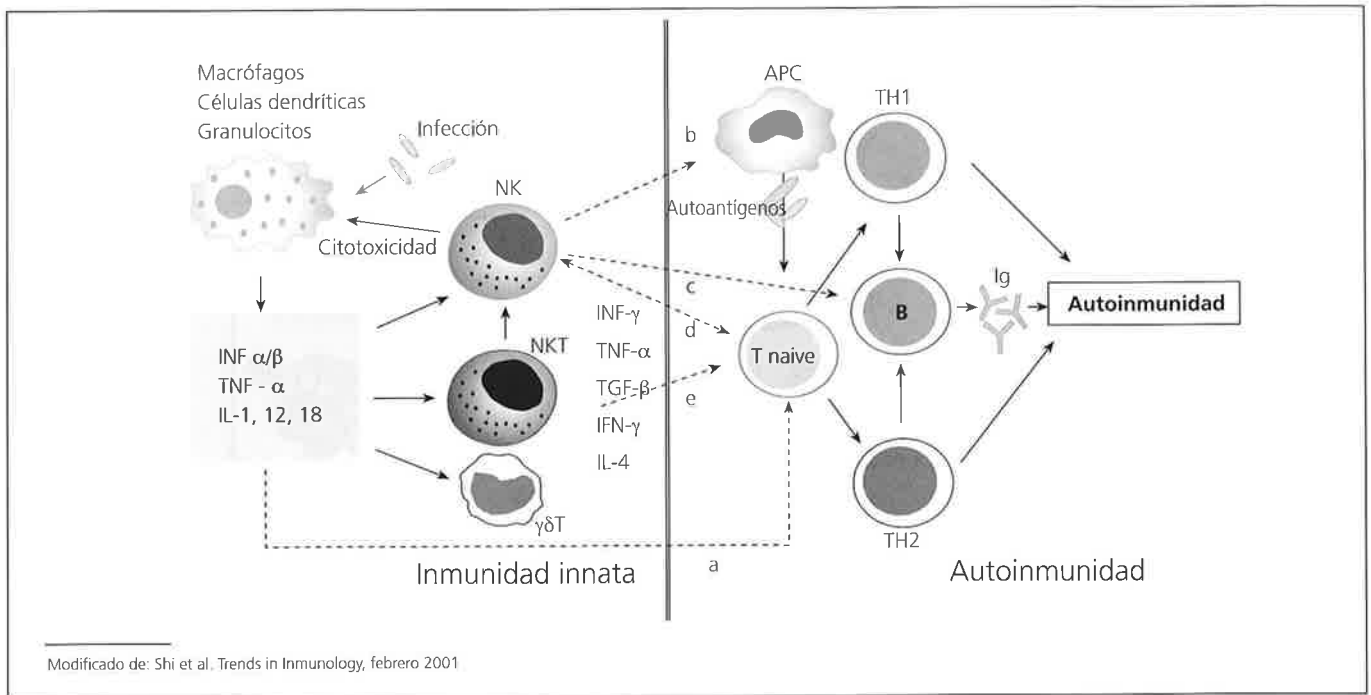


Fig. 2.- Relación entre inmunidad innata y autoinmunidad.

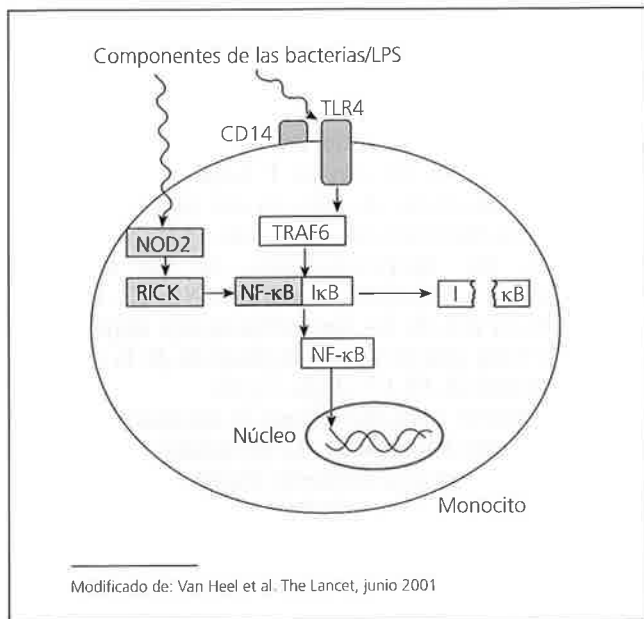


Fig. 3.- Respuesta inmune innata a los componentes de las bacterias.

gocitosis y rotura de las células microbianas, así como la secreción de citocinas y quimiocinas que estimulan la respuesta celular antiviral y antibacteriana. La resistencia innata o la susceptibilidad del huésped murino a la infección por patógenos intracelulares como *Salmonella*, *Leishmania* y *Mycobacteria*, está bajo el control de la ex-

presión de un único locus genético dominante llamado *Nramp* (*natural resistance-associated macrophage protein*) (19-22). El gen *NRAMP1* es el homólogo humano y ha sido localizado en el cromosoma 2q35 (23). No sólo afecta a la función de los macrófagos sino también a la expresión del TNF- α , IL- β 1 y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, a la actividad antimicrobiana del óxido nítrico y a la actividad bactericida y tumoral. Esto sugiere que es un gen candidato para la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunes y para las infecciones que implican la respuesta de macrófagos (24). En los humanos, los factores genéticos del huésped juegan un papel importante en la respuesta a las infecciones por micobacterias (25,26) y desde que el papel del *NRAMP1* sólo se observó en ciertos grupos étnicos, parece que la susceptibilidad a la lepra y la tuberculosis es genéticamente heterogénea (27-29).

Los objetivos de la respuesta inmune innata son proporcionar una rápida protección al organismo mediante la eliminación de los patógenos y/o la reducción de su propagación. En el proceso se liberan muchas moléculas, como los antígenos procedentes de los patógenos destruidos y/o los componentes normales de las células del huésped. Todos ellos activan la liberación de mediadores inflamatorios que incluyen las IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, el TNF y al óxido nítrico (NO) (3) (Fig. 2). Estas citocinas son componentes importantes de la respuesta inmune innata encontrándose junto con el TNF- α en los estadios iniciales de las reacciones inflamatorias (por ejemplo en las infecciones bacterianas) (30). Estas moléculas ade-

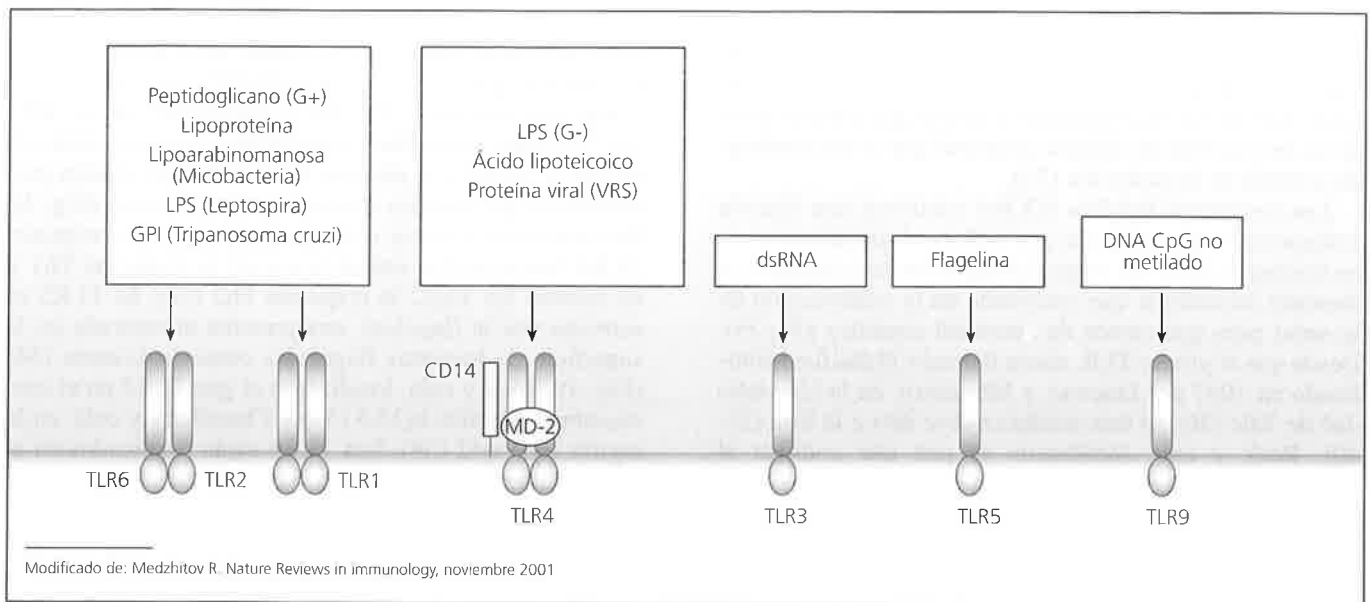


Fig. 4.- Los receptores Toll-like y sus ligandos específicos.

más pueden estimular a las células T para incrementar la autoprotección contra las células infectadas pudiendo provocar por tanto, el desarrollo de una autoinmunidad destructiva (3). Así una bacteria intracelular o infección viral estimula rápidamente a los monocitos/macrófagos para la producción de citocinas innatas como las IL-1, IL-12, IL-18 y el TNF que participan de forma independiente o sinérgica en el desarrollo de las células Th1 autorreactivas directas (Fig. 2a). De forma simultánea las mismas citocinas activan a las células NK, NKT y $\gamma\delta$ T. Las diferentes combinaciones de la respuesta inmune innata pueden producir un efecto concertado que procede de un único grupo de células endógeno, que promueve unas respuestas adaptativas a nivel inferior (por ejemplo la autoinmunidad mediada por las células T y/o células B). Las células NK pueden inducir autoinmunidad por interacción con las APCs (Fig. 2b) y/o por control de las células B y T autorreactivas (Figs. 2c y 2d). Bajo ciertas circunstancias las APCs pueden sufrir lisis directa por las células NK y el resultado de tal interacción puede conducir a la regulación negativa de las respuestas autoinmunes por las células NK. Además, las células NKT y las células $\gamma\delta$ T pueden comunicarse con las células NK o directamente afectar a las células T autorreactivas (Fig. 2e) (3).

Las células *natural killer* (NK) (Fig. 2) son poblaciones de linfocitos que pueden ser activados para mediar actividad citotóxica y producir elevados niveles de ciertas citocinas y quimiocinas para la defensa contra los diferentes agentes infecciosos. Los primeros indicios de esta función proceden de que el IFN- α y β inducidos por los virus son potentes estimuladores de la citotoxicidad mediada por las células NK y que éstas son unos importantes componentes de la defensa innata contra las infecciones virales. Ade-

más del IFN- α y β , un amplio rango de otras citocinas innatas cuya producción es estimulada también por bacterias intracelulares y virus pueden mediar funciones biológicas regulando las respuestas de citotoxicidad, proliferación y producción de IFN- γ de las células NK. Las infecciones virales inducen IL-12 para obtener la producción de células NK, IFN- γ y mecanismos antivirales. Sin embargo, altos niveles de IFN- α y β parecen ser los únicos y/o únicamente dominantes en el contexto de las infecciones virales y actuar en la regulación de otras respuestas inmunes innatas, incluyendo la inducción de la proliferación de células NK *in vivo* y sobre todo, la regulación negativa de la producción de IL-12 (31).

Receptores Toll-like

El reciente descubrimiento de la familia de moléculas llamadas receptores Toll-like (TLR) en los mamíferos es una de las razones por la que el sistema inmune innato es objeto de estudio nuevamente. Los TLR tienen un papel importante en la transducción de la señal para la activación de la inmunidad innata y están localizados en la superficie de macrófagos, células dendríticas y tejidos como el epitelio intestinal y fosas nasales. Los receptores Toll participan en la defensa contra la infección microbiana en diferentes especies que van desde las plantas hasta los humanos (32). Se conocen en los mamíferos como receptores Toll-like porque fueron identificados por primera vez en la *Drosophila*. En los invertebrados los receptores Toll son estimulados por la presencia de microorganismos extraños iniciándose entonces la respuesta contra los mismos. La inmunidad innata de los mamíferos responde de

forma diferente produciendo moléculas llamadas citocinas que producen inflamación. El hecho de que los receptores Toll-like de los mamíferos sean similares a los receptores Toll de los invertebrados muestra que forman parte de un mecanismo de defensa ancestral que se ha mantenido a través de la evolución (33).

Los receptores Toll-like (TLRs) contienen una fijación extracelular en la superficie que incluyen repeticiones ricas en leucina (LRRs), un único dominio transmembrana y un dominio intracelular que interviene en la transducción de la señal pero que carece de actividad catalítica (34, 35). Desde que el primer TLR, ahora llamado TLR4 fue identificado en 1997 por Janeway y Medzhitov en la Universidad de Yale (36), se han añadido nueve más a la lista (37-40). Rock y cols. localizaron el gen que codifica al receptor TLR4 en el cromosoma 9 (9q32-q33) (37).

Las moléculas TLR constituyen por tanto, los elementos de reconocimiento principales del sistema inmune para luchar contra determinados agentes infecciosos (1). Se ha descubierto que cada tipo de TLR reconoce un patrón molecular específico al que están asociados los diferentes patógenos o PAMP (una macromolécula patógena codificada). Como cada tipo de microbio se asocia a diferentes PAMPs, un macrófago o célula dendrítica puede usar su familia de TLRs para clasificar al invasor y responder de forma personalizada. Así se relaciona un TLR individual con un PAMP concreto. "Lo que estamos empezando a ver es un sistema digital de información, parecido a un reconocimiento de código de barras" dice Aderem (41,42). La existencia de más de media docena de genes TLRs en los mamíferos hace que las diferentes familias puedan ser específicas para los diferentes tipos de patógenos (43).

En la inmunidad innata de los mamíferos los receptores de la superficie de las células al unirse con los LPS de las bacterias, inician una vía de transducción de la señal que libera directamente NK- κ B (un heterodímero p50/p65). Concretamente la unión del LPS al receptor Toll-like TLR4 permite la activación final del NK- κ B (32, 44). Todas las evidencias conducen a pensar que los LPS interactúan directamente con el TLR4 en la activación de la señal de transducción (45, 46). Así los receptores TLR2 y TLR4 reconocen distintos productos bacterianos: los TLR2 son específicos para las bacterias gram positivas y los TLR4 para las gram negativas (46-48). Los TLR2 responden a los peptidoglicanos de las bacterias gram positivas, lipoproteínas bacterianas, lipoarabinomano de la pared celular de las *Micobacterias*, al glicosilfosfatidilinositol del *Tripanosoma cruzi*, a una modulina fenol soluble producida por el *Estafilococo epidermidis*, a las células de las paredes de las levaduras y también es activado por los LPS de la *Leptospira* (48-50) (Fig. 4). El gen *TLR2* ha sido localizado en el cromosoma 4 (4q32). El *TLR3* es un receptor de la superficie de las células para la doble hebra de RNA (dsRNA) producida por la mayoría de los virus en algún punto de su ciclo infeccioso (Fig. 4). El gen *TLR3* ha sido localizado en el cromosoma 4 (4q35) (37). El TLR4 es activado por los

lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular de bacterias gram negativas como la *Salmonella* (45), también se ha demostrado que reconoce otros PAMPs bacterianos (51) y una proteína viral (52). En la interacción de los LPS con el TLR4 intervienen moléculas accesorias como el CD14, el MD-2 y la proteína RP105 aunque existen evidencias de que pueden interactuar directamente (Fig. 4). Recientemente existen evidencias de que los receptores TLR4 favorecen la estimulación de la respuesta Th1 y en cambio los TLR2 la respuesta Th2 (53). El TLR5 es activado por la flagelina, una proteína encontrada en la superficie de bacterias flageladas como la *Listeria* (54) (Fig. 4). Rock y cols. localizaron el gen *TLR5* en el cromosoma 1, región 1q33.3 (37) y Chaudhary y cols. en la región 1q41-q42 (38). Los TLR9 están implicados en el reconocimiento del CpG no metilado del DNA de las bacterias, que tiene una importante actividad inmunoestimuladora. Al estar metilada la citosina en el genoma de los mamíferos, la presencia del CpG no metilado indica la presencia de una infección microbiana (Fig. 4). Así, como algunos TLRs responden a más de un PAMP y otros TLRs operando juntos, reconocen combinaciones de PAMPs específicos de patógenos concretos (55), Medzhitov argumenta que los 10 receptores conocidos pueden asociarse a las cerca de 20 combinaciones específicas de PAMP y dice que "eso es suficiente para reconocer prácticamente cualquier clase de agente infeccioso". Los TLR al ser activados por un PAMP desencadenan la cascada de señales celulares que activan la transcripción del NK- κ B que regula la actividad de los genes que producen citocinas, como el TNF- α y la IL-1, pero también existen evidencias de que se estimulan otras vías cuando se activan los TLRs (42).

Debido al avance en el estudio de los TLRs se están empezando a buscar cambios en la codificación y expresión de sus genes, para ver si influyen en nuestra susceptibilidad a la enfermedad. Se sabe que diferentes individuos elaboran diferentes respuestas a las bacterias, así algunas personas son particularmente sensibles a las infecciones por estafilococos y se sugiere que las deficiencias en la producción de ciertos TLRs o de las vías de señales lo pueden explicar. Igualmente importante es que los receptores pueden estar implicados en enfermedades inflamatorias produciendo una activación crónica de los macrófagos. Si ciertas vías de señales relacionadas con los TLRs pudieran ser bloqueadas sin comprometer la vulnerabilidad a la infección, se podrían diseñar terapias que prevengan el proceso inflamatorio antes de que se extienda (41,42).

Receptores Toll-like y relación entre la inmunidad innata y adquirida

La importancia de los TLRs no es sólo por su participación en el desarrollo de la respuesta inmune innata sino porque también tienen un papel clave en la inmunidad adquirida. Janeway fue el primero en sugerir que la res-

puesta del sistema inmune innato estaba estimulada por moléculas bacterianas tales como los LPS y también que la mismas señales que activaban al sistema inmune innato también lo hacían a las células *naive* del sistema inmune adaptativo (2). Pero estas hipótesis de Janeway se demostraron a partir de los estudios de los TLRs.

Los macrófagos y las células dendríticas están relacionados con la inmunidad innata así como en el procesamiento de antígenos, pudiendo ser reconocidos por las células T. Pero estas células presentadoras de antígenos sólo activan células T cuando producen moléculas co-estimuladoras (33). Las moléculas co-estimuladoras más conocidas pertenecen al grupo de proteínas llamadas B7. Cuando Janeway y cols. descubrieron el TLR4 en 1997, mostraron que su activación hace que las células produzcan proteínas B7 además de las citocinas (36). Estos hallazgos apoyan una vez más la relación entre ambos componentes del sistema inmune. Para reforzar esta relación Akira y cols. observaron que las secuencias encontradas en el DNA bacteriano, CpG, eran reconocidas por los TLR9 (56). Como estas repeticiones CpG estimulan la respuesta del sistema inmune adaptativo en vacunas basadas en DNA desnudo, se pudo demostrar una vez más esta relación.

Receptores Toll-like y autoinmunidad

Los TLRs también contribuyen a intentar dar una respuesta a la incógnita del por qué la inmunidad innata y la adquirida se pueden activar por nuestras propias proteínas en ausencia de una infección produciéndose anticuerpos contra el propio organismo. Matzinger propuso que la clave en el estímulo de la inmunidad está en la asociación entre un antígeno y una señal de daño. Además de las moléculas producidas por los patógenos, las señales de daño podían incluir productos de destrucción tisular como proteínas que sólo salen de las células cuando éstas son destruidas (57). Algunos TLRs pueden estar relacionados con estas señales de daño. Por ejemplo la fibronectina, una molécula liberada por el tejido dañado puede activar a los receptores TLR4 (58) y este mismo receptor puede ser activado por las proteínas producidas por las células durante un estrés tras un shock (59).

Inmunidad innata y autoinmunidad

En el contexto de la rápida respuesta de la inmunidad innata a los agentes microbiológicos se produce una amplia variedad de citocinas – IFN- α/β , IL-1, TNF- α , IL-12 e IL-18 – y quimiocinas – RANTES, MIP-1 α y la proteína monocitaria quimiotáctica (MCP) – por macrófagos, células dendríticas y/o células no inmunes. Estos mediadores inflamatorios son las llamadas citocinas innatas y muchas tienen el potencial de poder obtener distintas respuestas mediadas por células NK o NKT (60). Por

ejemplo, la IL-12 y la IL-18 tienen la capacidad de estimular directamente células-Th1 (Fig. 2). Además, estos factores solubles establecen una comunicación entre los componentes celulares de la inmunidad innata y la adquirida. La interrelación entre las células NK, NKT y $\gamma\delta$ T con las células T y B autorreactivas es necesaria para que las células T *naive* degeneren en un fenotipo autorreactivo, proceso que puede ser orquestado por citocinas innatas como las IL-12 e IL-18. Los factores que determinan la diferenciación de las células T *naive* a los fenotipos Th1 (produciendo IL-2, IFN- γ y TNF- α) o Th2 (produciendo IL-4 e IL-10) es de esperar que tengan consecuencias en el desarrollo de las respuestas autoinmunes (Fig. 2).

Muchos estudios sugieren que las citocinas innatas participan en el desarrollo de las respuestas autoinmunes a un nivel inferior, estableciendo un puente entre la inmunidad innata y la autoinmunidad: se ha observado una asociación casual de los polimorfismos en algunos de estos genes con la expresión de algunas proteínas en pacientes con enfermedades autoinmunes; también el tratamiento de ratones con algunas de estas citocinas exacerba las enfermedades autoinmunes. Así mismo los ratones deficientes en IL-1 β , IL-12, IL-18 y TNF- α son relativamente resistentes a la inducción de enfermedades autoinmunes (61,62).

Los diferentes componentes de la respuesta inmune innata tienen el potencial de proporcionar autoprotección inmediata contra patógenos particulares, realizar funciones inmunorreguladoras, promover los máximos beneficios en las respuestas adaptativas a nivel inferior y pueden potenciar el desarrollo de una respuesta autoinmune llevando incluso a la autodestrucción. Es esperable que una activación inapropiada o descontrolada de las células efectoras inmunes innatas, que puede ocurrir durante las infecciones crónicas y/o bajo inflamación, genere directamente autoinmunidad, debido a la destrucción excesiva de las células autólogas del huésped y no mediada necesariamente sólo por citocinas. Las células del sistema inmune innato pueden matar directamente a las células infectadas y no infectadas del huésped durante los procesos inflamatorios (63).

Una característica de las enfermedades autoinmunes es que una cierta población de células T y B autorreactivas utilizan como objetivo selectivo un único tipo de células, órgano o tejido. Son ejemplos de estas enfermedades la esclerosis múltiple, artritis reumatoide y la diabetes mellitus insulino-dependiente o tipo I. Se caracterizan por la existencia de una inflamación crónica, destrucción de los tejidos y un mal funcionamiento de los órganos diana. En la actualidad se relacionan la mayoría de las enfermedades autoinmunes con ciertos genes específicos, incluyendo los del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Sin embargo la causa exacta es un misterio. Algunas investigaciones apoyan la hipótesis de que se necesitan factores ambientales para activar un conjunto de células potencialmente autoinmunes y otras discuten su relación con las infecciones. Durante el proceso inflama-

torio, antes del desarrollo de la autoinmunidad destructiva, ambas células infectadas y no infectadas del huésped pueden sucumbir a la muerte celular inducida por la infección o directamente por las células NK, NKT o $\gamma\delta$ (63).

La enfermedad de Crohn ha sido ampliamente considerada un trastorno autoinmune aunque no se puede excluir una causa infecciosa. Los estudios realizados han encontrado que la microflora puede contribuir a desencadenar la enfermedad pero también en algunos casos la puede prevenir (64,65). En la enfermedad de Crohn en los humanos los patógenos no microbianos, no comensales, se ha demostrado que juegan un papel importante. Quizá la mejor evidencia de su participación es el efecto terapéutico que tienen los antibióticos. Pero esta observación es difícil de interpretar porque la enfermedad puede ocurrir en cualquier parte del tracto gastrointestinal y la flora bacteriana difiere ampliamente entre los distintos lugares. Además el proceso inflamatorio primario puede permitir la entrada de microbios y productos microbianos dentro de la submucosa o la lámina propia, favoreciendo que la inflamación aumente y se produzca más daño. Los antibióticos pueden disminuir este proceso, pero no hay ninguna prueba definitiva de una primera causa microbiana.

Inmunidad innata y Enfermedad de Crohn

La identificación del gen *NOD2* en el cromosoma 16 (66,67) llamado en la actualidad gen *CARD15* implicado en la susceptibilidad a la Enfermedad de Crohn, confirma la importancia de la respuesta inmune innata contra los lipopolisacáridos (LPS) de los componentes bacterianos (Fig. 3). Así mismo proporciona un claro punto de unión entre la respuesta inmune innata a las bacterias entéricas y el desarrollo de la enfermedad. Su expresión está restringida a los monocitos en los que actúa como un receptor citosólico intracelular para los LPS de las bacterias. Tiene dos regiones relacionadas con las caspasas que son una familia de proteasas cisteínicas que juegan un papel importante en el inicio, amplificación y ejecución de la apoptosis (68). La región del *NOD2* rica en repeticiones de leucina en el final del exón 11, región LRR, es la específica para el reconocimiento de los lipopolisacáridos y activa la vía de señalización del $\text{NK-}\kappa\text{B}$. Las deleciones en esta región conducen a una actividad anormal del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (66,67,69-76). Los corticoides empleados en el tratamiento en la enfermedad de Crohn inhiben la vía del $\text{NF-}\kappa\text{B}$ y por tanto la expresión del TNF y otras citocinas inflamatorias (74).

PERSPECTIVAS FUTURAS

El sistema inmune de los mamíferos está formado por células y citocinas con funciones que se solapan y re-

fuerzan las diferentes vías de señales. Los receptores Toll-like no son sólo el instrumento de reconocimiento del sistema inmune innato ni su único camino para activar al sistema inmune adaptativo. Aún quedan muchas incógnitas por resolver con respecto al sistema inmune innato y sus vías de señalización. Colonna y cols. examinaron en ratones un receptor diferente llamado TREM-1 que es transportado por otros tipos de células blancas como los neutrófilos. El TREM-1 es activado por la exposición a bacterias como la *Pseudomona Aeruginosa* o el *Estafilococo Aureus*, aunque el patrón molecular específico de esta respuesta es desconocido. Sus resultados muestran que este receptor puede empezar una cascada de señales que producen inflamación a través de una vía que no involucra al $\text{NK-}\kappa\text{B}$. También han encontrado que el TREM-1 puede jugar un papel clave en el shock séptico (77). Existen más estudios de las diferentes vías de señales que intervienen en la inmunidad innata por Akira y cols. Hasta hace poco tiempo se pensaba que una proteína llamada MyD88 era la llave para la activación de la señal TLR pero nuevas investigaciones de este equipo indican que las células dendríticas de ratones que carecen de MyD88 pueden todavía activar células T, sugiriendo que en la activación de la señal TLR4 también existen vías alternativas (78,79).

Definitivamente quedan aún muchas preguntas por contestar. Las futuras investigaciones de los TLRs y la inmunidad innata pueden llevar al desarrollo de nuevas terapias y vacunas. Lo que parece claro en este momento es que si alguna vez la respuesta inmune innata fue considerada poco relevante a partir de ahora ya no lo volverá a ser.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janeway CA, Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992; 13: 11-6.
2. Janeway CA, Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1989; 54 Pt 1: 1-13.
3. Shi F, Ljunggren HG, Sarvetnick N. Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction. *Trends Immunol* 2001; 22: 97-101.
4. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50-3.
5. Inohara N, Ogura Y, Chen FF, Muto A, Nunez G. Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides. *J Biol Chem* 2001; 276: 2551-4.
6. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313-8.
7. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature* 2001; 1: 135-45.
8. Palucka K, Banchereau J. Dendritic cells: a link between innate and adaptive immunity. *J Clin Immunol* 1999; 19: 12-25.
9. Palucka K, Banchereau J. Linking innate and adaptive immunity. *Nat Med* 1999; 5: 868-70.
10. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-52.
11. Grouard G, Rissoan MC, Filgueira L, Durand I, Banchereau J, Liu YJ. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med* 1997; 185: 1101-11.

12. O'Doherty U, Peng M, Gezelter S, Swiggard WJ, Betjes M, Bhardwaj N, et al. Human blood contains two subsets of dendritic cells, one immunologically mature and the other immature. *Immunology* 1994; 82: 487-93.
13. Thomas R, Lipsky PE. Human peripheral blood dendritic cell subsets. Isolation and characterization of precursor and mature antigen-presenting cells. *J Immunol* 1994; 153: 4016-28.
14. Olweus J, BitMansour A, Warnke R, Thompson PA, Carballido J, Picker LJ, et al. Dendritic cell ontogeny: a human dendritic cell lineage of myeloid origin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 12551-6.
15. Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, Rothe M. Human toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1998; 188: 2091-7.
16. Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling. *Nature* 1998; 395: 284-8.
17. Schwandner R, Dziarski R, Wesche H, Rothe M, Kirschning CJ. Peptidoglycan- and lipoteichoic acid-induced cell activation is mediated by toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999; 274: 17406-9.
18. Inohara N, Nunez G. The NOD: a signaling module that regulates apoptosis and host defense against pathogens. *Oncogene* 2001; 20: 6473-81.
19. Plant JE, Glynn AA. Genetic control of resistance to *Salmonella typhimurium* infection in high and low antibody responder mice. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 283-90.
20. Gros P, Skamene E, Forget A. Genetic control of natural resistance to *Mycobacterium bovis* (BCG) in mice. *J Immunol* 1981; 127: 2417-21.
21. Blackwell JM, Barton CH, White JK, Roach TI, Shaw MA, Whitehead SH, et al. Genetic regulation of leishmanial and mycobacterial infections: the *Lsh/Ity/Bcg* gene story continues. *Immunol Lett* 1994; 43: 99-107.
22. Vidal SM, Malo D, Vogan K, Skamene E, Gros P. Natural resistance to infection with intracellular parasites: isolation of a candidate for *Bcg*. *Cell* 1993; 73: 469-85.
23. White JK, Shaw MA, Barton CH, Cerretti DP, Williams H, Mock BA, et al. Genetic and physical mapping of 2q35 in the region of the *NRAMP* and *IL8R* genes: identification of a polymorphic repeat in exon 2 of *NRAMP*. *Genomics* 1994; 24: 295-302.
24. Yang YS, Kim SJ, Kim JW, Koh EM. *NRAMP1* gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis in Koreans. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 83-7.
25. Comstock GW. Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 621-4.
26. Abel L, Vu DL, Oberti J, Nguyen VT, Van VC, Guillaud-Bataille M, et al. Complex segregation analysis of leprosy in southern Vietnam. *Genet Epidemiol* 1995; 12: 63-82.
27. Shaw MA, Atkinson S, Dockrell H, Hussain R, Lins-Lainson Z, Shaw J, et al. An RFLP map for 2q33-q37 from multicase mycobacterial and leishmanial disease families: no evidence for an *Lsh/Ity/Bcg* gene homologue influencing susceptibility to leprosy. *Ann Hum Genet* 1993; 57 (Pt 4): 251-71.
28. Levee G, Liu J, Gicquel B, Chanteau S, Schurr E. Genetic control of susceptibility to leprosy in French Polynesia; no evidence for linkage with markers on telomeric human chromosome 2. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; 62: 499-511.
29. Qureshi ST, Skamene E, Malo D. Comparative genomics and host resistance against infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 36-47.
30. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80.
31. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999; 17: 189-220.
32. Wasserman SA. Toll signaling: the enigma variations. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10: 497-502.
33. Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature* 2001; 413: 36-7.
34. Kobe B, Deisenhofer J. Proteins with leucine-rich repeats. *Curr Opin Struct Biol* 1995; 5: 409-16.
35. Winans KA, Hashimoto C. Ventralization of the *Drosophila* embryo by deletion of extracellular leucine-rich repeats in the Toll protein. *Mol Biol Cell* 1995; 6: 587-96.
36. Medzhitov R, Janeway CA, Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 4-9.
37. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 588-93.
38. Chaudhary PM, Ferguson C, Nguyen V, Nguyen O, Massa HF, Eby M, et al. Cloning and characterization of two Toll/Interleukin-1 receptor-like genes TIL3 and TIL4: evidence for a multi-gene receptor family in humans. *Blood* 1998; 91: 4020-7.
39. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, et al. TLR6: A novel member of an expanding toll-like receptor family. *Gene* 1999; 231: 59-65.
40. Chuang T, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1518: 157-61.
41. Aderem A. Role of Toll-like receptors in inflammatory response in macrophages. *Crit Care Med* 2001; 29: S16-8.
42. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000; 406: 782-7.
43. Beutler B. Endotoxin, toll-like receptor 4, and the afferent limb of innate immunity. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 23-8.
44. Hatada EN, Krappmann D, Scheiderei C. NF-kappaB and the innate immune response. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 52-8.
45. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Huffel CV, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998; 282: 2085-8.
46. Lien E, Means TK, Heine H, Yoshimura A, Kusumoto S, Fukase K, et al. Toll receptor 4 imparts ligand-specific recognition of bacterial lipopolysaccharide. *J Clin Invest* 2000; 105: 497-504.
47. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999; 11: 443-51.
48. Underhill DM, Ozinsky A, Hajar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, et al. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999; 401: 811-5.
49. Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT, Fenton MJ. Human toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1999; 163: 3920-7.
50. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol* 2001; 2: 346-52.
51. Lien E, Sellati TJ, Yoshimura A, Flo TH, Rawadi G, Finberg RW, et al. Toll-like receptor 2 functions as a pattern recognition receptor for diverse bacterial products. *J Biol Chem* 1999; 274: 33419-25.
52. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, Libby P, Kurt-Jones EA. Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol* 2000; 164: 13-7.
53. Re F, Strominger JL. Toll-like receptor 2 (*tlr2*) and *tlr4* differentially activate human dendritic cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 37692-9.
54. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099-103.
55. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajar AM, Smith KD, Wilson CB, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13766-71.
56. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408: 740-5.
57. Matzinger P. An innate sense of danger. *Semin Immunol* 1998; 10: 399-415.
58. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 53-72.
59. Ohashi K, Burkart V, Flohe S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J Immunol* 2000; 164: 558-61.
60. Biron CA. Initial and innate responses to viral infections-pattern setting in immunity or disease. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2: 374-81.
61. Shi FD, Takeda K, Akira S, Sarvetnick N, Ljunggren HG. IL-18 directs autoreactive T cells and promotes autodestruction in the central nervous system via induction of IFN-gamma by NK cells. *J Immunol* 2000; 165: 3099-104.

62. Huang D, Pirskanen R, Hjelmstrom P, Lefvert AK. Polymorphisms in IL-1beta and IL-1 receptor antagonist genes are associated with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998; 81: 76-81.
63. Harada M, Owhashi M, Suguri S, Kumatori A, Nakamura M, Kanbara H, et al. Superoxide-dependent and -independent pathways are involved in the transmission blocking of malaria. *Parasitol Res* 2001; 87: 605-8.
64. Van Kruiningen HJ, Chiodini RJ, Thayer WR, Coutu JA, Merkal RS, Runnels PL. Experimental disease in infant goats induced by a Mycobacterium isolated from a patient with Crohn's disease. A preliminary report. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1351-60.
65. Bhan AK, Mizoguchi E, Smith RN, Mizoguchi A. Spontaneous chronic colitis in TCR alpha-mutant mice; an experimental model of human ulcerative colitis. *Int Rev Immunol* 2000; 19: 123-38.
66. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
67. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-6.
68. Grossmann J, Mohr S, Lapentina EG, Fiocchi C, Levine AD. Sequential and rapid activation of select caspases during apoptosis of normal intestinal epithelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: G1117-24.
69. Weitzman JB. Bowel disease gets the Nod. *Trends Mol Med* 2001; 7: 335-6.
70. Beutler B. Autoimmunity and apoptosis: the Crohn's connection. *Immunity* 2001; 15: 5-14.
71. O'Neill L. Crohn's disease gene is given the NOD. *Trends Immunol* 2001; 22: 418-9.
72. Pestell K. New targets for Crohn's disease. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 342.
73. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357: 1925-8.
74. Van Heel DA, McGovern DP, Jewell DP. Crohn's disease: genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity. *Lancet* 2001; 357: 1902-4.
75. Frankish H. Crohn's gene identified. *Lancet* 2001; 357: 1678.
76. Todd JA. Human genetics. Tackling common disease. *Nature* 2001; 411: 537, 539.
77. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, Colonna M. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001; 410: 1103-7.
78. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001; 2: 675-80.
79. Kaisho T, Takeuchi O, Kawai T, Hoshino K, Akira S. Endotoxin-induced maturation of MyD88-deficient dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166: 5688-94.

FE DE ERRATAS

In the vol. 93, n.º 10, pages 675-6 of *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, in the article titled "A case of bleeding gastric varices treated with recombinant factor VII", there was a mistake in the publication of the figure 1b, below, we reproduce the correct one:

En el vol. 93, n.º 10, págs. 675-6 de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, en el trabajo titulado "A case of bleeding gastric varices treated with recombinant factor VII", apareció publicada como figura 1b la que no correspondía siendo correcta la que reproducimos a continuación:



Fig. 1b.- Sclerosis with polidocanol of the gastric varix.