

# Tolerancia inmunológica

## ¿Por qué convivimos con nuestros tejidos?

Edgar Garavito Rodríguez<sup>1</sup>, Adriana Rojas<sup>2</sup>, Paúl Méndez Patarroyo<sup>2</sup>,  
Antonio Iglesias Gamarra<sup>3</sup>

### Resumen

**En este artículo se resumen los aspectos generales de la tolerancia inmunológica con énfasis en la distinción entre tolerancia e ignorancia. Este último concepto está relacionado con la incapacidad del sistema inmunitario para reconocer todos los auto-antígenos o con la ausencia de linfocitos vírgenes recirculantes en los tejidos periféricos.**

### Summary

**In this paper we review the general aspects of immunologic tolerance with emphasis in the difference between tolerance and ignorance. The later is a very important concept related whit the immune system incapacity to auto-antigen recognition or with the absence of naive-lymphocyte recirculation to peripheral tissues.**

Las enfermedades más frecuentes relacionadas con el sistema inmunitario son las que cursan con inmunodeficiencia (desnutrición y Sida), las enfermedades infecciosas, las alergias y las enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes Mellitus tipo I, vasculitis, etc.)<sup>1</sup>. Para comprender estas últimas, es necesario conocer los mecanismos subyacentes a los fenómenos autoinmunitarios y para ello es indispensable comprender los mecanismos de tolerancia inmunológica.

Desde una perspectiva molecular, el Sistema Inmunitario es un conjunto de moléculas que tienen como función reconocer formas moleculares. Dentro de estas moléculas de reconocimiento están los Anticuerpos (Ac) y el receptor del linfocito B (RCB), el Receptor del Linfocito T (RCT) y las Moléculas de Histocompatibilidad (HLA) (tabla 1). El repertorio inmunológico potencial del organismo humano supera en varios órdenes de magnitud al repertorio de antígenos presentes en la naturaleza. El número potencial de anticuerpos producidos por los linfocitos B es de  $10^{102}$  y el número potencial de Linfocitos T es de  $10^{163}$ , mientras que el número de genes de la especie humana es del orden de  $10^5$  y el número de antígenos en la naturaleza está entre  $10^6$  y  $10^7$ . Esto significa que potencialmente cualquier individuo tendría la capacidad de reconocer la mayoría, si no todos, de los antígenos presentes en la naturaleza, tanto los propios (autoantígenos) como los extraños. Sin embargo, el linfocito T está conminado a reconocer determinantes antigénicos (epítomos o sencillamente péptidos) acoplados a moléculas HLA en la superficie de células presentadoras de antígenos (CPAs) como los macrófagos, las células dendríticas y el linfocito B<sup>4</sup> (Figura 1). Teniendo en cuenta que cada individuo de la especie humana tiene en promedio un potencial

**Tabla 1.** Moléculas que reconocen antígenos

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Receptor del linfocito T (TCR)</li><li>- Receptor del linfocito B (BCR)</li><li>- Anticuerpos</li><li>- Moléculas de histocompatibilidad (HLA)</li></ul> |
|--|

1 Profesor Asistente, Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia.

2 Residente, Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

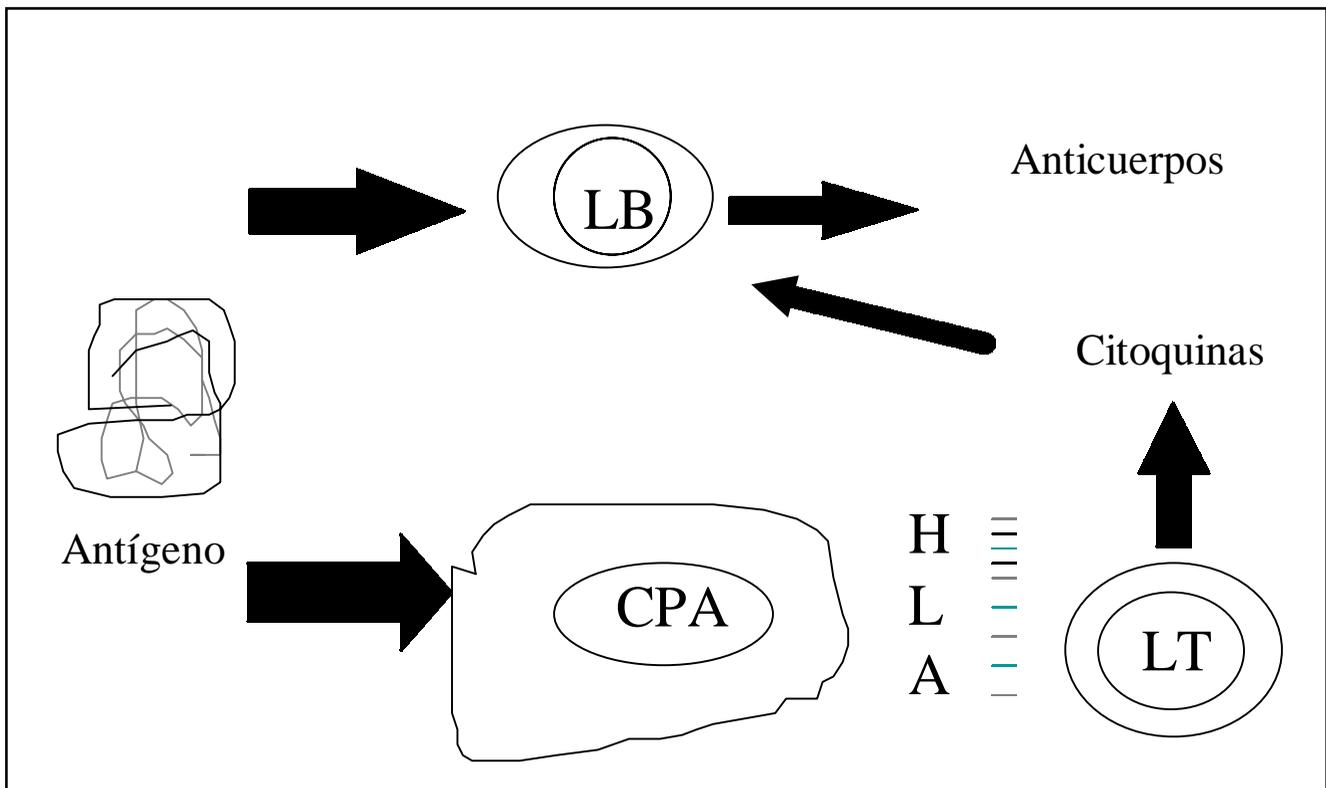
3 Profesor Titular, Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia

para expresar 6 moléculas HLA I y 16 moléculas HLA II diferentes, y que cada una de estas moléculas puede acoplar 1000 y 2000 péptidos naturales respectivamente<sup>5</sup>, la capacidad de las CPAs de presentar péptidos a los linfocitos T es de apenas 40000, lo cual reduce de manera importante el repertorio potencial de linfocitos T (restricción por HLA)<sup>6-7</sup>. Por otra parte, la activación de los linfocitos B está condicionada por dos eventos, la presencia de un antígeno particular y la interacción directa membrana-membrana o indirecta (citoquinas) entre el linfocito B y el linfocito T (Figura 1)<sup>8</sup>. De esta manera el repertorio inmunológico real del individuo humano se ve reducido, de manera importante, a un orden de magnitud entre  $10^4$  y  $10^5$ . Con esta restricción, el ser humano no es capaz de reconocer la totalidad de los antígenos presentes en la naturaleza, y aún más, no es capaz de reconocer la totalidad de sus autoantígenos. Esta incapacidad del sistema Inmunitario para reconocer a ciertos antígenos (propios o extraños) se conoce, hoy en día, como ignorancia inmunológica<sup>9</sup>. La convivencia entre el sistema inmunitario y los

autoantígenos de un individuo dado deben mirarse entonces desde dos ángulos diferentes; la capacidad del organismo para reconocer ciertos autoantígenos y no rechazarlos (tolerancia) y la incapacidad del organismo para reconocer ciertos autoantígenos (ignorancia). En este escrito se revisarán los mecanismos por los cuales un organismo convive con sus propios tejidos teniendo en cuenta las apreciaciones anteriores y sin ser rigurosos en cuanto al mecanismo operante (ignorancia o tolerancia).

### Mecanismos responsables por la ausencia de respuesta inmune frente a los autoantígenos

Con base en el repertorio seleccionado de linfocitos T, en la individualidad genética (HLA) y dada la dependencia del linfocito B por el linfocito T, cada individuo tendrá una capacidad de presentar y reconocer antígenos limitada. De esta manera cuando un individuo se enfrenta a un antígeno propio o extraño tendrá dos posibilidades, reconocerlo o no; en



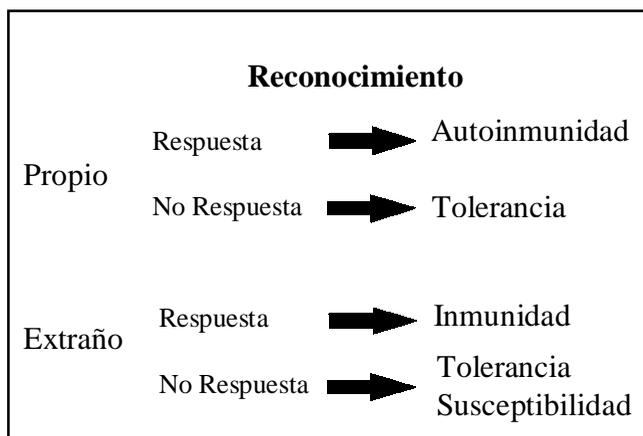
**Figura 1.** Los LB son estimulados directamente por los antígenos, mientras que los LT son estimulados por CPAs que procesan los antígenos a péptidos lineales y los expresan junto con moléculas HLA.

el primer caso, el individuo tendrá la opción de montar o no una respuesta inmunitaria; en el segundo caso, el individuo no montará una respuesta inmunitaria. Los procesos responsables por la inmunidad y la tolerancia dependen de estas posibilidades (Figuras 2 y 3). La ignorancia clonal debe verse desde dos ángulos diferentes, se ignora porque no se tiene la capacidad de reconocimiento de un antígeno particular, o se ignora porque no se está expuesto a dicho antígeno. En ambos casos es de esperar que no se monte una respuesta inmunitaria. La tolerancia inmunológica por su parte es un proceso activo mediante el cual se reconoce un antígeno propio o extraño y no se le monta respuesta inmunitaria.

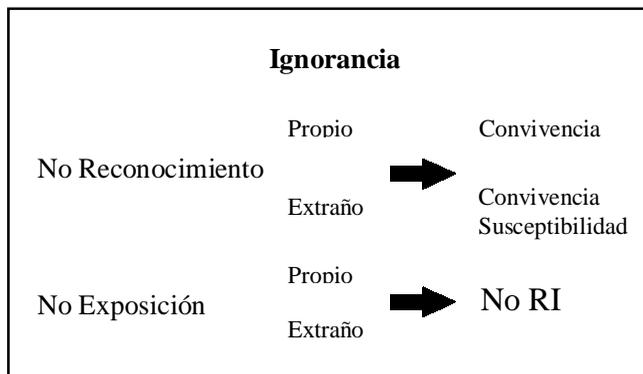
Teniendo en cuenta las anteriores posibilidades, la ausencia de respuesta inmunitaria frente a un autoantígeno puede ser debida a un mecanismo de

tolerancia inmunológica o a un mecanismo de ignorancia inmunológica. En el primer caso, el individuo reconoce al autoantígeno y no le monta respuesta inmunitaria (ver mecanismos de tolerancia) y en el segundo, el individuo no monta respuesta porque no reconoce al autoantígeno o porque el sistema inmunitario no tiene acceso al autoantígeno (Tabla 2).

De igual manera la autoinmunidad puede resultar de un mecanismo de respuesta inmunitaria convencional, en vez de tolerancia, una vez el autoantígeno ha sido reconocido. El fenómeno autoinmunitario entonces puede considerarse como un proceso fisiológico mediante el cual el sistema inmunitario colabora con la remoción de detritos tisulares (autoantígenos) resultantes del recambio normal de los tejidos o durante la inflamación<sup>10</sup>. Los auto anticuerpos naturales existen en todos los individuos de la especie humana y se caracterizan por ser del isotipo IgM, de baja afinidad, con tendencia a dar reacciones cruzadas y con poca capacidad patogénica<sup>11</sup>. Por su parte, la enfermedad autoinmunitaria debe considerarse como un proceso patológico mediante el cual el sistema inmunitario responde de una manera exagerada a los autoantígenos produciendo linfocitos T y autoanticuerpos patógenos, específicos para los autoantígenos, de alta afinidad y del isotipo IgG<sup>11</sup>.



**Figura 2.** Respuestas inmunitarias contra antígenos reconocidos.



**Figura 3.** Ignorancia frente a antígenos por no reconocimiento o no exposición.

### Mecanismos

Tanto la tolerancia inmunológica (proceso activo dependiente del reconocimiento antigénico) como la ignorancia inmunológica (proceso pasivo independiente del reconocimiento antigénico), respon-

**Tabla 2.** Mecanismos responsables por la ausencia de respuesta inmunitaria a los autoantígenos

Autoantígenos	
<b>Reconocimiento</b>	- Tolerancia
<b>Ignorancia</b>	- No reconocimiento - No exposición

den por la ausencia de respuesta inmunitaria, en condiciones normales, a los autoantígenos. A pesar de la distinción anterior, al hablar de tolerancia inmunológica frecuentemente se mencionan eventos relacionados más con la ignorancia clonal, esto se debe a que tradicionalmente el concepto de autotolerancia era el único tenido en cuenta al explicar el porque los individuos no montan respuesta inmunitarias a sus propios tejidos. Es decir, el concepto de ignorancia clonal aparece apenas recientemente en la literatura.

La tolerancia es un proceso que ocurre tanto en los linfocitos T como en el linfocito B, para ambos existe una forma de tolerancia central, en los órganos linfoides primarios y una periférica en los órganos linfoides secundarios y en los tejidos periféricos.

### Linfocito T

Los procesos responsables por el establecimiento de la tolerancia central de los linfocitos T ocurren en el timo y están relacionados principalmente con la selección negativa de los timocitos<sup>12</sup>. A su paso por el timo los precursores de los linfocitos T (timocitos), son inducidos a proliferar y a diferenciarse en células T, para ello es indispensable la expresión del RCT y la selección positiva<sup>13</sup>, mediante la cual de un repertorio enormemente grande de linfocitos se escogen sólo aquellos que expresan un RCT capaz de interactuar adecuadamente con las CPA del timo (a través de HLA y péptidos tímicos). De esta manera todos los timocitos seleccionados positivamente tendrán la posibilidad de interactuar con las CPAs del individuo (restricción por HLA), de ser estimulados por estas y de montar una respuesta inmunitaria frente a los antígenos extraños. Este nuevo repertorio seleccionado también tendrá células capaces de responder con baja afinidad o con alta afinidad a los autoantígenos expresados en la superficie de las CPAs del individuo. Las primeras células, autorreactivas de baja afinidad, no son problema porque dada la eventualidad de encontrarse con los autoantígeno respectivos, la probabilidad de activarse y montar una respuesta es mínima. La situación para las últimas células, autorreactivas de alta afinidad, es opuesta porque dada la

eventualidad de encontrarse con los autoantígenos respectivos, la posibilidad de activarse y montar una respuesta es viable. Para disminuir esta posibilidad, el timo realiza una selección negativa<sup>14</sup> mediante la cual los timocitos que interactúan fuertemente con los péptidos y las CPAs tímicas son inducidos a una muerte celular apoptótica. Esta selección negativa, si bien es cierto, disminuye de manera importante el número de timocitos autorreactivos, no es la función esencial del timo, como si lo es la selección positiva que garantiza producir un buen número de linfocitos T, capaces de orquestar un repertorio inmunológico que responda a los continuos insultos causados por los microorganismos patógenos, es decir, que haga al huésped inmune. Por esta razón la selección positiva prima sobre la selección negativa<sup>15</sup>.

Todos los individuos presentan linfocitos T autorreactivos fuera del timo por varias razones:

- Los autoantígenos para los cuales ellos son específicos no se expresan en el timo.
- Los autoantígenos para los cuales ellos son específicos se encuentran en el timo pero en concentraciones bajas.
- Las CPAs del timo no presentan adecuadamente dichos autoantígenos.
- La selección positiva prima sobre la selección negativa
- Los Timocitos autorreactivos son de baja afinidad.

Si bien es cierto que fuera del timo existen linfocitos T autorreactivos, éstos no montan, en condiciones normales, una respuesta a sus autoantígenos respectivos por dos mecanismos, ignorancia clonal y tolerancia.

Los LT autorreactivos ignoran a sus autoantígenos respectivos en las siguientes situaciones<sup>16</sup>:

- Los LT no tienen acceso al tejido donde se encuentran los autoantígenos.
- La concentración tisular del antígeno es baja.
- Las CPAs tisulares no presentan el antígeno.
- Las CPAs tisulares expresan bajos niveles de moléculas HLA.

- Los LT autorreactivos una vez reconocen a sus autoantígenos respectivos pueden volverse tolerantes por varios mecanismos (Tabla 3).

### Delección clonal, Anergia clonal, y Supresión clonal

La delección clonal es un mecanismo responsable tanto por la tolerancia central (selección negativa en el timo) como periférica de los linfocitos T. El mecanismo responsable por ésta es la apoptosis inducida por la estimulación antigénica de los timocitos o de los linfocitos T autorreactivos en la periferia<sup>17</sup>. En este último caso intervienen los receptores asociados a la muerte celular relacionados con el gen fas y con el receptor del factor de necrosis tumoral (FNT).

La anergia clonal ocurre frecuentemente en los tejidos periféricos y consiste en la incapacidad de respuesta por parte de un linfocito una vez este ha sido estimulado por su antígeno específico<sup>18</sup>. Este linfocito es activado por el antígeno de una manera inadecuada o en ausencia de señales co-estimuladoras y entra en un estado refractario del cual sólo sale después de un periodo de tiempo prudente y de una estimulación y co-estimulación adecuadas. Las células dendríticas además de procesar y presentar antígenos a los linfocitos T, expresan ciertas moléculas (CD 80, CD 86, CD 40L) o productos celulares (IL-12), que actúan como señales alternas o co-estimuladoras indispensables para la activación adecuada de dichas células T<sup>19</sup>. Su expresión depende de los estímulos por parte de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF-alfa, IFN gama) o ciertos productos bacterianos (patrones moleculares) que interactúan con receptores similares a Toll<sup>20</sup> (receptores para patrones moleculares), los cuales indican a la célula dendrítica sobre el peligro inminente en que se encuentra el tejido injuriado<sup>21</sup>. De esta manera, si un tejido es lesionado, se producen mensajes que alertan a las células dendríticas y éstas a su

**Tabla 3. Mecanismos responsables por la tolerancia inmunológica**

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Delección clonal</li> <li>- Aborto clonal</li> <li>- Anergia clonal</li> <li>- Supresión clonal</li> </ul> |
|---|

vez disparan la respuesta de los linfocitos T. En ausencia de peligro las células dendríticas pueden presentar antígenos (autoantígenos) pero sin señales alternas lo cual se traduce en una ausencia de respuesta por parte de la célula T<sup>22</sup>.

La supresión clonal es un proceso activo mediante el cual un factor externo (citocinas, linfocitos u otras células) frenan la respuesta de una célula autorreactiva una vez esta es estimulada por el respectivo autoantígeno<sup>23-24</sup>. La supresión clonal depende de moléculas solubles (citocinas) o de contactos célula-célula (CTLA-4 – CD 80). Las células T regulatorias son células CD4+, CD25+ con alta afinidad para ciertos auto-antígenos que escapan la selección negativa en el timo, gracias a su interacción con células epitelio reticulares medulares, van a los órganos linfoides secundarios y frenan las repuestas inmunitarias de linfocitos estimulados por sus respectivos auto-antígenos<sup>25</sup>. La protección del individuo contra la auto agresión también es mediada a través de estas células T auto regulatorias, las cuales tienen una muy alta capacidad de inhibir respuestas inmunitarias potencialmente auto lesivas. Varios modelos animales han podido demostrar el papel de las células t regulatorias. Estas son generadas en el timo durante los tres primeros días vida, periodo durante el cual la timectomía ocasiona un déficit de las mismas (CD25+, CD4+) con el desarrollo de desórdenes auto inmunitarios severos y la subsiguiente corrección del proceso autoinmune generado mediante la adición de éstas<sup>26</sup>.

### Linfocito B

En el caso del linfocito B la situación es diferente, a nivel central el proceso de delección clonal en la medula ósea no es tan intenso como en el timo para el LT, sin embargo una buena parte de linfocitos B autorreactivos mueren en la médula ósea por apoptosis<sup>27</sup> (Delección clonal) una vez reconocen sus autoantígenos, otros salen de la medula ósea y van a la periferia y después de un tiempo entran en apoptosis (aborto clonal)<sup>28</sup>. Este último mecanismo ha sido descrito sólo para linfocitos B y consiste en la inducción de una muerte celular programada debida a la estimulación antigénica de estas células a su paso por la medula ósea, este LB no sufre delección en la medula ósea, disminuye la expresión de su re-

ceptor antigénico, circula por la sangre, no entra a los órganos linfoides secundarios y termina en apoptosis varias semanas después de salir de la médula ósea<sup>28</sup>.

Como la tolerancia central para los linfocitos B no es tan intensa, los linfocitos B autorreactivos son más abundantes que los linfocitos T autorreactivos. No obstante, dado el papel regulatorio de los linfocitos T CD 4 sobre la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B, muchos de los LB autorreactivos no responden a sus respectivos autoantígenos por la ausencia de una actividad colaboradora de los LT. Es decir, como no hay tantos LT autorreactivos, muchos de los LB autorreactivos se mantienen tolerantes.

En resumen, muchos linfocitos T autorreactivos mueren dentro del timo, otros no interactúan con los autoantígenos respectivos y los restantes se tornan tolerantes a estos. Un número menor de linfocitos B autorreactivos muere en la médula ósea, y los restantes salen a la periferia donde no responden a sus autoantígenos respectivos debido a la ausencia de una señal auxiliar emitida por el linfocito T específico para dicho antígeno. Esta señal no se da, bien porque no exista este LT, o porque existiendo éste ignora al autoantígeno, o se ha tornado tolerante.

## Referencias

- Jacobson DL, Gange IJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-243.
- Grawunder U, West RB, and Lieber MR. Antigen receptor gene rearrangement. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 172-180.
- Arstila TP, et al. A direct estimate of the human T cell receptor diversity. *Science* 1999; 286: 958-961.
- Brown MJ, and Shaw S. T-cell activation: Interplay at the interface. *Curr Biol* 1999; 9: 26-28.
- Rammensee H-G, Kirsten F, Rötzschke O. MHC molecules as peptide receptors. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 34-44.
- Stevanović S, Schild H. Quantitative aspects of T cell activation-peptide generation and editing by MHC class I molecule. *Seminars in immunology* 1999; 11: 375-384.
- Fleckenstein B., Jung G., Wiesmuller KH. Quantitative analysis of peptide-MHC class II interaction. *Seminars in immunology* 1999; 11: 405-416.
- Parker DC. T cell-dependent B cell activation. *Ann Rev Immunol* 1993; 11: 331-360.
- Kamradt T., Mitchinson NA. Tolerance and Autoimmunity. *N Eng J Med* 2001; 344: 655-664.
- Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998; 280: 243-8.
- Pisetsky DJ. Mechanism of anti-DNA antibody expression in normal and aberrant immunity. *Concepts Immunopathol* 1992; 8: 71-84.
- Kreuwel HTC., Sherman LA. The T cell repertoire available for recognition of self-antigens. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:639-643.
- Von Boehmer H. Positive selection. *Cell* 1994; 76: 219-228.
- Nossal GJV. Negative selection. *Cell* 1994; 76: 229-239.
- Fowlkes BJ, and Pardoll DM. Molecular and cellular events of T cell development. *Adv Immunol* 1989; 44: 207-264.
- Lanzavecchia A. and Sallusto F. Dynamics of T lymphocyte Responses Intermediates, effector and memory cells. *Science* 2000; 290: 92-97.
- Lenardo M, Chan FKM, Hornung F, McFarland H, Siegel R, Wang J, and Zheng L. Mature T lymphocyte apoptosis-immune regulation in a dynamic and predictable antigenic environment. *Ann Rev Immunol* 1999; 17: 221-253.
- Schwartz RV. Models of T cell anergy: Is there a common molecular mechanism? *J Exp Med* 1996; 184: 1-8.
- Tivol EA., Schwietzer AN., Sharpe AH. Costimulation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 822-830.
- Luke AJ, O'Neill and Dinarello CA. The IL-1 receptor/toll-like receptors superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense. *Immunol today* 2000; 21: 206-9.
- Medzhitov R, and Janeway CA. How does the immune system distinguish self from nonself? *Semin immunol* 2000; 12: 185-188.
- Starzl TE, Zinkernagel RM. Antigen location and migration in immunity and tolerance. *N Eng J Med* 1998; 339: 1905-1913.
- Weigle WO, Rpmball CG. CD4+ T-cell subsets and cytokines involved in peripheral tolerance 1997; 18: 533-537.
- Lu P., Wang YL., Linsley PS. Regulation of self-tolerance by cd80/cd86 interactions. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 858-862.
- Mason D. Some quantitative aspects of T cell repertoire selection: the requirement for regulatory T cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 80-88.
- Annacker O, Pimenta-Araújo R., Burlen-Defranoux O., Bandeira A. On the ontogeny and physiology of regulatory T cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 5-17.
- Grandien A., Modigliani Y., Freitas A., Andersson J., Coutinho A. Positive and Negative selection of Antibody repertoires during B cell Differentiation. *Immunol Rev* 1994; 137: 53-89.
- Abbas AK, Lichtman AH, and Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Saunders 1997; Págs: 406-422.