



## La tolerancia inmunitaria

Luisa Barboza, Lic, MSc, PhD.

Instituto de Inmunología Clínica, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

### [CONFERENCIA]

#### Resumen

Una propiedad fundamental del sistema inmunitario es su capacidad para mediar la autodefensa frente a agresiones externas con la mínima cantidad de daño colateral para el organismo, para ello, éste sistema cuenta con múltiples mecanismos que permiten la destrucción y erradicación tanto de microorganismos como de sustancias tóxicas y alérgicas a las que estamos en contacto. La capacidad del sistema inmune para evitar la destrucción de los tejidos propios se conoce como auto-tolerancia. La tolerancia inmunitaria puede ser definida como la falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición previa.

Cuando los linfocitos son expuestos a un antígeno estos pueden activarse y diferenciarse para producir una respuesta inmunitaria, o bien, se pueden inactivar o eliminar dando lugar a la tolerancia. Un mismo antígeno puede inducir una respuesta inmune o tolerancia dependiendo del contexto en donde el mismo se presente. La tolerancia es un fenómeno adquirido y es desencadenado desde la propia ontogenia de los linfocitos. El proceso de reordenamiento de genes permite la generación de un amplio repertorio de receptores a expensas de que se generen algunos receptores capaces de reconocer componentes propios. Para hacer frente a este problema, el sistema inmunitario ha desarrollado diversos mecanismos para evitar que se generen respuestas autodestructivas (1).

En este sentido, para mantener el estado de tolerancia el sistema inmunitario cuenta con varios puntos de control (2). El primero de ellos es puesto en marcha durante la ontogenia, cuando las células T y B recién generadas ponen a prueba sus receptores de reconocimiento censando antígenos del microambiente que los rodea. Las células reactivas son eliminadas por delección o bien sufren un mecanismo de ajuste conocido como "edición del receptor". Este proceso se denomina "selección negativa" o "tolerancia central".

**[CONFERENCIA]****Resumen (Continuación)**

Una vez que los linfocitos maduran y pasan a la circulación, pueden encontrar nuevos auto-antígenos en órganos linfoides secundarios (tales como el bazo y los ganglios linfáticos) y no linfoides, proceso conocido como tolerancia periférica. A este nivel, el contexto en el que se presenta el antígeno es determinante en el resultado de la respuesta. Para la activación de los linfocitos es necesario entonces de señales adicionales a la proporcionada por el encuentro del antígeno, éstas son generadas por moléculas conocidas como coestimuladoras, en ausencia de tales estímulos los linfocitos se convierten en anérgicos (hiporrespondedores) o mueren (3-5). Así mismo, también existe un linaje de células CD4+ reguladoras (Treg) denominadas “naturales” que han sido seleccionadas para reconocer antígenos propios en el timo y tienen la capacidad de controlar la respuesta autorreactiva de otras células para reconocer antígenos propios en el timo y tienen la capacidad de controlar la respuesta autorreactiva de otras células (6, 7).

Por otra parte, aun cuando los linfocitos sean activados por antígenos de manera inapropiada existen mecanismos de retroalimentación negativa que permiten corregir estas fallas. Esto puede condicionar una falta de respuesta o la alteración de la naturaleza efectora de la respuesta a fin de evitar la destrucción del tejido. Este mecanismo de inmunorregulación puede ser desencadenado por nuevas células, tales como células T reguladoras inducidas, que frenan la respuesta inmunitaria por diversos medios tales como la producción de citoquinas que inhiben selectivamente la generación de un tipo efector en particular, por ejemplo la interlequina (IL-4) bloquea la diferenciación de células Th1 o Th17 (1).

A mediados de los años 50 se describió que la tolerancia inmunitaria era un fenómeno adquirido (8), desde entonces los investigadores han tratado de describir sus mecanismos. Solventar esta inquietud no solo satisface la curiosidad de los inmunólogos, tiene implicaciones aún mayores, permite adquirir un conocimiento amplio acerca de cuáles son los mecanismos subyacentes implicados en la pérdida de tolerancia que favorece el desarrollo de enfermedades autoinmunes, responde al ¿por qué? en algunos casos la respuesta inmunitaria es exacerbada, tal y como es, el caso de las enfermedades de hipersensibilidad y como es que en el cáncer ciertos tipos logran evadir el ataque inmunitario al igual que lo hacen algunos patógenos. Descifrar los mecanismos subyacentes en el proceso de tolerancia puede tener un efecto beneficio en el desarrollo de alternativas terapéuticas para estas enfermedades. En esta oportunidad se hará una descripción general de los mecanismos que median tolerancia y se describirá como la falla de estos mecanismos conduce al desarrollo distintas patologías, tales como las enfermedades autoinmunes.

**Palabras claves:** Tolerancia, tolerancia central, tolerancia periférica

**Referencias**

1. Schwartz RH. Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Apr; 4:a006908.
2. Schwartz RH. Immunologic tolerance. In: Paul W, editor. *Fundamental immunology.* 6th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 898-942.
3. De Benedette M, Shahinian A, Mak T, Watts T. Costimulation of CD28- T lymphocytes by 4-1BB ligand. *J Immunol.* 1997;158: 551-59.
4. Harris N, Ronchese F. The role of B7 Costimulation in T-Cell Immunity. *Immunol Cell Biol.* 1999;77: 304.

5. Kovacs B, Parry RV, Ma Z, Fan E, Shivers DK, Freiberg BA, et al. Ligation of CD28 by Its Natural Ligand CD86 in the Absence of TCR Stimulation Induces Lipid Raft Polarization in Human CD4 T Cells. *J Immunol.* 2005 December 15, 2005;175:7848-54.
6. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity.* 2013 Mar 21;38:414-23.
7. Belkaid Y, Chen W. Regulatory ripples. *Nat Immunol.* 2010 Dec;11:1077-8.
8. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature.* 1953 Oct 3;172:603-6.