

# Mecanismos de defensa pulmonar

LAIA GARCIA-BELLMUNT

ORIOL SIBILA

Servei de Pneumologia  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. c/ Mas i Casanovas 90. 08025 Barcelona

e-mail: osibila@santpau.cat

## RESUMEN

La defensa del pulmón frente a agentes externos incluye una amplia variedad de mecanismos que tienen la finalidad de eliminar de la vía aérea distintas partículas inhaladas y microorganismos. Los mecanismos de protección de la vía aérea, compuestos por las distintas estructuras anatómicas, la tos y el sistema mucociliar, constituyen tan sólo una primera barrera frente a los agentes potencialmente nocivos. Recientes estudios han demostrado el papel fundamental de la inmunidad, tanto innata como adaptativa, en el reconocimiento y la lucha frente a agentes externos, principalmente de origen infeccioso. Distintos factores humorales y celulares realizan una función crucial para evitar la presencia de infecciones respiratorias, tanto agudas como crónicas. Proteínas del moco como las mucinas o los péptidos antimicrobianos, proteínas transmembrana como los Toll-like receptors capaces de detectar distintos patrones moleculares, células con capacidad fagocítica o citocida e inmunoglobulinas específicas creadas para mantener una memoria inmunológica actúan tanto de forma individual como conjunta para mantener el pulmón sano y estéril. El objetivo del presente artículo es revisar los mecanismos de defensa pulmonar actualmente conocidos, tanto los de protección de la vía aérea como los factores humorales y celulares de la inmunidad innata y adaptativa.

**Palabras Clave:** Defensa pulmonar, inmunidad innata, inmunidad adaptativa, mucinas, péptidos antimicrobianos, toll-like receptors.

## Introducción

El sistema respiratorio supone una gran área de contacto con el exterior. Para llevar a cambio el intercambio gaseoso se estima que el sistema respiratorio se expone a diario a unos 10.000 litros de aire, que introducen numerosas partículas y microorganismos potencialmente nocivos hasta la superficie alveolar. Para evitar las lesiones e infecciones que estas partículas y microorganismos podrían provocar,

el pulmón dispone de una serie de mecanismos de defensa. Entre ellos encontramos los mecanismos encargados de mantener la vía aérea protegida, como son las barreras anatómicas, la tos y el aparato mucociliar. Pero si las partículas potencialmente nocivas consiguen superar estos elementos, la defensa del árbol respiratorio se basará en una serie de factores humorales y celulares que componen el sistema inmunitario innato y adaptativo, y que trabajarán conjuntamente para la eliminación de los distintos ele-

mentos exógenos. En los párrafos siguientes se repasan los principales mecanismos de defensa pulmonar y su función específica para mantener sana y estéril la vía aérea.

## Mecanismos de protección de la vía aérea

Entre los diversos mecanismos implicados en la primera barrera para la defensa del pulmón frente a agentes externos se encuentran las estructuras que impiden la penetración de partículas exógenas y microorganismos. Además, hay diferentes sistemas para expulsar dichos agentes una vez han conseguido penetrar la vía aérea: el reflejo tusígeno y el sistema mucociliar.

La barrera nasofaríngea dificulta el paso de partículas o microorganismos mayores de 2-3  $\mu\text{m}$ . En la región vestibular de las fosas nasales se filtran las partículas mayores presentes en el aire inhalado, la mucosa nasal atrapa partículas más pequeñas y gracias a los cilios de la mucosa nasal el moco es transportado a la orofaringe desde donde puede ser deglutido. La ramificación y angulación de la vía aérea favorece el impacto inercial de las partículas inhaladas en la superficie de la mucosa bronquial, impidiendo su paso a la parte más distal de la vía aérea<sup>1</sup>. Por otro lado, la capa epitelial de la vía aérea inferior constituye otra barrera gracias a las uniones intercelulares que permiten separar el espacio luminal del parénquima pulmonar. El epitelio de la vía aérea participa en la protección ofreciendo una barrera mecánica y manteniendo un gradiente iónico que permite la secreción de diversas sustancias, así como produciendo y respondiendo a distintos mediadores inflamatorios<sup>2</sup>.

La tos consiste en la expulsión rápida y brusca del aire durante la espiración, y tiene como finalidad proteger al pulmón de sustancias externas potencialmente nocivas y, en caso de exceso de moco, aclarar las vías aéreas de las secreciones retenidas<sup>3,4</sup>. La irritación de los receptores aferentes de la tos en las vías respiratorias inicia el reflejo de la tos. El nervio vago conduce la señal aferente al centro de la tos en el tronco cerebral y como respuesta, los impulsos nerviosos eferentes estimulan el diafragma, los músculos intercostales y la laringe para producir la fuerza explosiva espiratoria de la tos<sup>3,4</sup>.

Las secreciones mucosas junto con el movimiento de batido de los cilios de las células del epitelio respiratorio, constituyen otro de los mecanismos de protección de la vía aérea. La gran mayoría de las partículas inhaladas de gran tamaño se depositan en el moco de la superficie epitelial y son transportadas hacia la tráquea gracias al movimiento de los cilios. Las propiedades físicas del moco son de crucial importancia para llevar a cabo la eliminación de partículas nocivas. Asimismo en el moco se hallan importantes elementos de defensa pulmonar, como son IgA secretora, mucinas, lisozima, lactoferrina y peroxidasas que participan en la eliminación de dichas partículas exógenas<sup>1,5</sup>.

## Inmunidad innata

El sistema inmune innato del tracto respiratorio es, después de las barreras anatómicas, la primera línea de defensa frente a patógenos y su función es fundamental para mantener la vía aérea estéril<sup>2</sup>. La conforman aquellos mecanismos de defensa no-específicos que se activan para combatir elementos biológicos extraños, independientemente de la naturaleza de estos<sup>6</sup>. Entre ellos encontramos distintos factores humorales y celulares.

### Factores humorales

Los factores humorales de la inmunidad innata pulmonar son diversas moléculas con actividad bactericida y propiedades antivirales, así como otras que se unen a las partículas nocivas con la finalidad de facilitar su reconocimiento (tabla 1). Dichas moléculas se encuentran principalmente formando parte de las secreciones mucosas que se hallan en la superficie epitelial de la vía aérea. Las secreciones mucosas desarrollan una importante función detoxificando moléculas nocivas, así como atrapando y eliminando tanto partículas como patógenos de la vía aérea gracias a las propiedades físicas del moco y al sistema de transporte mucociliar<sup>5</sup>.

#### *Mucinas*

Las mucinas, principal componente del moco en condiciones normales, son proteínas glicosiladas de gran tamaño con secuencias de repetición en tándem de aminoácidos de

Tabla I: Factores humorales de la inmunidad innata

Moléculas con actividad bactericida/ antiviral:

<b>Mucinas</b>	
Mucinas secretadas	MUC5AC, MUC5B, MUC2, MUC8 y MUC19
Mucinas asociadas a membrana	MUC1, MUC4, MUC11, MUC13, MUC15, MUC20
<b>Péptidos antimicrobianos de la vía aérea</b>	
Defensinas	$\alpha$ -defensinas: HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4, HNP-5, HNP-6 $\beta$ -defensinas: hBD-1, hB-2 $\theta$ -defensinas:
Catelicidinas	hCAP-18, LL-37
Histatinas	.
<b>Lactoferrina</b>	
<b>Lisozima</b>	
<b>Complemento</b>	
<b>Muramidasa</b>	
<b>Interferones</b>	

Moléculas que facilitan reconocimiento y fagocitosis:

<b>Colectinas</b>
<b>Proteínas de fase aguda</b>
<b>Factores del complemento</b>
<b>Proteína de unión de lipopolisacáridos (LPS-BP)</b>

serina y treonina, que constituyen los lugares de unión de grandes estructuras de carbohidratos<sup>7</sup>.

Se distinguen dos grandes grupos de mucinas; las secretadas, que forman grandes estructuras oligoméricas que forman la fase gel del moco y le imparten propiedades viscoelásticas, y las asociadas a la membrana, que funcionan como receptores de superficie celular para patógenos y para activar vías de señalización intracelular<sup>7,8</sup>. Las principales mucinas secretoras son, predominantemente, MUC5AC y MUC5B y, en menor proporción MUC2, MUC8 y MUC19; las principales mucinas asociadas a la membrana son MUC1, MUC4, MUC11, MUC13, MUC15, MUC20.

**Péptidos antimicrobianos**

Los péptidos antimicrobianos son moléculas catiónicas con regiones hidrófobas y regiones cargadas positivamente.

Estas características estructurales confieren a los péptidos una acción antibiótica, constituyendo un sistema de defensa de primera línea rápido y eficaz<sup>9</sup>. Se han identificado 3 familias de péptidos antimicrobianos en humanos: defensinas, catelicidinas e histatinas<sup>10,11,12</sup>. El mecanismo de acción antimicrobiana se lleva a cabo por la interacción electrostática entre la carga positiva de los péptidos y las cargas negativas de la pared bacteriana. El siguiente paso consiste en la permeabilización de la membrana bacteriana, que puede llevarse a cabo mediante la inserción de poros<sup>10,11</sup> o formando estructuras de péptidos agregados que actúan como parches cargados positivamente en la membrana y consiguen desestabilizarla<sup>12,13</sup>. Aparte de su función antimicrobiana, también pueden desarrollar otros roles como mediadores en la inflamación, con efecto sobre células epiteliales y células inflamatorias. Se ha descrito

que pueden influir en procesos tan diversos como: proliferación, inducción del sistema inmune, cicatrización de heridas, liberación de citoquinas, quimiotaxis y mantenimiento del equilibrio entre proteasas-antiproteasas<sup>9</sup>.

### 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 los microorganismos de un nutriente esencial para su supervivencia, el hierro. Diversos estudios han evidenciado que la lactoferrina puede tener una actividad bactericida directa y que podría potenciar la actividad de la IgA secretora (sIgA). La lactoferrina puede dañar la membrana externa de los bacilos gramnegativos, causando la liberación de moléculas lipopolisacáridas de la pared bacteriana y sensibilizando a los microorganismos frente a diferentes antibióticos y a otros agentes<sup>14-17</sup>.

### Lisozima

Es una proteína producida por el epitelio respiratorio y por los neutrófilos. Tiene actividad antibacteriana frente a patógenos gram negativos y gram positivos, y es la más abundante de las proteínas antimicrobianas en las secreciones respiratorias<sup>18</sup>. Se ha comprobado que tiene efecto sinérgico con la lactoferrina en la actividad antibacteriana frente a los Gram negativos<sup>17</sup>. Los niveles de lisozima producidos por las células epiteliales se correlacionan con la eliminación de los patógenos que invaden la vía aérea. Diferentes estudios experimentales en ratón transgénico muestran que los niveles elevados de lisozima se relacionan con una mayor eliminación y destrucción de bacterias inoculadas al sistema respiratorio<sup>20-22</sup>.

### Colectinas

Las colectinas son proteínas de la familia de las lectinas y reciben su nombre por la semejanza al colágeno que posee una parte de su estructura. Entre las lectinas del aparato respiratorio encontramos las proteínas del surfactante (SP), SP-D y SP-A. La SP-A liga los lipopolisacáridos e induce la fagocitosis de las bacterias gram negativas por los macrófagos alveolares. La SP-D no induce fagocitosis<sup>23</sup>.

## Factores celulares

El componente celular del sistema de defensa innata pulmonar está constituido por distintos grupos de células epiteliales, con capacidad de fagocitosis, con capacidad citocida, células que participan en la inflamación y presentadoras de antígenos (tabla 2). Estos grupos de células

**Tabla II: Células del sistema de defensa pulmonar innata:**

### Células del sistema de defensa pulmonar innata:

#### Células epiteliales de la vía aérea

#### Células con capacidad de fagocitosis:

Polimorfonucleares	Neutrófilo
	Eosinófilo

Monocito
Macrófago

#### Células citocidas naturales (natural killers cells)

#### Células que participan en la inflamación:

Mastocitos
Mastocitos

#### Células presentadoras de antígeno:

Células dendríticas
---------------------

reconocen a los microorganismos gracias a la detección de patrones moleculares comunes a diversos grupos de patógenos, y que se conocen con el nombre de *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMPs). Los PAMPs son estructuras o productos constantes en el metabolismo microbiano, esenciales para la supervivencia y actividad de los microorganismos y que no están presentes en el organismo humano<sup>24</sup>. Los receptores encargados de la detección de los diferentes PAMPs son los *receptores de reconocimiento de patrón* (PRRs) y se dividen en tres grupos: los solubles, los de membrana y los intracelulares (tabla 3). Cuando los PRRs interaccionan con los respectivos PAMPs, se provoca la fagocitosis de los microorganismos o bien la activación de vías de señalización que inducen la producción de citoquinas y el aumento de expresión de moléculas de adhesión y de moléculas co-estimuladoras<sup>24,25</sup>.

Los Toll-like Receptors (TLR) son el PRR más destacado y con una función mejor estudiada en el sistema respiratorio. Son proteínas transmembrana encargadas de reco-

Tabla III: Receptores de reconocimiento de patrón:

Receptores de reconocimiento de patrón:

<b>Solubles</b>	Lectina de unión a manano Proteína C reactiva Proteína amiloide sérica Proteína de unión de lipopolisacáridos
<b>De membrana</b>	CD14 Receptor de manosa de macrófagos Receptores scavenger de macrófagos Receptor de macrófagos con estructura de colágeno (MARCO)
<b>Intracelulares</b>	RNA de doble cadena

nocer distintos patrones moleculares<sup>26,27</sup>. En humanos se han identificados unos 11 TLR, cada uno de los cuales se une a unos PAMPs concretos (tabla 4)<sup>23,28,29</sup>. En el sistema respiratorio las células con mayor expresión de TLRs son los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos B y las células epiteliales de la vía aérea<sup>2</sup>. El estímulo de los TLRs por productos microbianos produce la activación de vías de señalización que resultan en la inducción de genes antimicrobianos y en la producción de citoquinas inflamatorias.

Adicionalmente, la estimulación de los TLRs desencadena la maduración de las células dendríticas, lo que provoca la inducción de moléculas co-estimuladoras así como el incremento de su capacidad de presentación de antígeno. Por lo tanto, el reconocimiento microbiano por parte de los TLRs ayuda a desarrollar la respuesta directa de la inmunidad adaptativa frente a los antígenos derivados de los patógenos microbianos<sup>25,27</sup>.

**Células epiteliales**

Aparte de crear una eficaz barrera mecánica frente a agentes externos, las células epiteliales de la vía aérea también participan activamente en los sistemas de defensa innata. Las células epiteliales con actividad de defensa frente a agentes externos son las células ciliadas de la vía aérea superior, las células de Clara de la vía aérea pequeña y las epiteliales tipo II de los alvéolos<sup>16</sup>. Sus funciones defensivas consisten en la eliminación de los agentes nocivos mediante los movimientos coordinados de sus cilios, el reconocimiento de estructuras de los patógenos gracias a los receptores de reconocimiento de patrón (PRRs) y a los toll-like receptors (TLR), y la liberación de diversas proteínas y péptidos antimicrobianos que actúan localmente como "antibióticos endógenos" sobre los agentes nocivos<sup>2,30</sup>. Además estas cé-

Tabla IV: Tipos de Toll-like receptors descritos

TLRs	Ligando:	Reconocimiento de:
TLR-1	Mb cel externa Lipopéptidos tri-acilados	Bacterias Gram +
TLR-2	Mb cel externa Lipoproteína	Bacterias, virus, parásitos
TLR-3	Endolisosoma dsRNA	Virus
TLR-4	Mb cel externa Lipopolisacárido	Bacterias Gram -, virus
TLR-5	Mb cel externa Flagelina	Flagelos de bacterias Gram -
TLR-6	Mb cel externa Péptidos di-acilados	Bacterias, virus
TLR-7	Endolisosoma Imidazol-quinolonas	Bacterias
TLR-8	ssRNA	Virus
TLR-9	Endolisosoma CpG DNA	Virus, bacterias, protozoos
TLR-10	Endolisosoma desconocido	desconocido
TLR-11	desconocido desconocido	desconocido

TLR: Toll-like receptor; Mb cel externa: membrana celular externa; dsRNA: RNA de doble cadena; ssRNA: RNA de cadena simple; CpG DNA: DNA bacteriano que contiene CpG no metilado.

## Mecanismos de defensa pulmonar

lulas son capaces de producir y responder a una gran variedad de eicosanoides, citosinas y factores de crecimiento que atraen células tanto del sistema innato como adaptativo y que constituyen un complejo mecanismo de regulación de las reacciones inflamatorias<sup>27</sup>.

**Células fagocíticas**

Distintas células tienen capacidad de fagocitosis en la vía aérea, como los neutrófilos, los eosinófilos, los monocitos y los macrófagos. El neutrófilo polimorfonuclear es el tipo de leucocito más abundante en el organismo. En el sistema respiratorio, debido a su rica vascularización y a sus características particulares, hay un gran número de neutrófilos polimorfonucleares adheridos al endotelio vascular. En caso de que éstos sean insuficientes para controlar los agentes infecciosos se desencadena un flujo masivo de neutrófilos<sup>16</sup>. El reclutamiento de los neutrófilos al endotelio vascular, así como su extravasación al tejido pulmonar, se promueve gracias a la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (como la E-selectina), la molécula de adhesión ICAM-1 (immunoglobulin-structured intercelular adhesión molecule-1) y la liberación local de citoquinas (principalmente IL-8)<sup>31</sup>. Los neutrófilos desarrollan la función de fagocitar cualquier partícula, ya sea biológica o no. Disponen de una gran capacidad de movilidad y plasticidad que le permiten llevar a cabo su función fagocítica, con la posterior digestión y eliminación de la partícula<sup>31</sup>.

Los eosinófilos polimorfonucleares son células no invasivas con gránulos densos en su interior. Desarrollan una función de defensa frente a parásitos liberando las sustancias agresivas que contiene en sus gránulos. Ayudan a inactivar diferentes sustancias liberadas por los basófilos y los mastocitos, gracias a la secreción de histaminasa y a la enzima aril-sulfatasa. También responden a estímulos quimiotácticos secretados tanto por estas células (mastocitos y basófilos), como por linfocitos T activados. Finalmente, los eosinófilos también tienen actividad fagocítica, siendo una de sus principales funciones fagocitar bacterias y hongos, así como diversos inmunocomplejos<sup>23,32</sup>.

Los monocitos se producen en la médula ósea, se liberan al torrente sanguíneo y se desplazan a los tejidos a través de los capilares. Su función se asemeja a la de los neutrófilos; sin embargo pueden fagocitar partículas de mayor tamaño y tienen una respuesta mucho más débil a las cito-

quinas<sup>23</sup>. Los macrófagos se diferencian de los monocitos sanguíneos una vez han migrado a los tejidos. En el sistema respiratorio pueden ser de dos tipos: macrófagos del tejido pulmonar, que se hallan en el intersticio, y los macrófagos alveolares localizados en la superficie alveolar o cerca de ésta. Ambos comparten varias funciones de defensa frente a patógenos, ingesta y destrucción de potenciales alérgenos, eliminación de partículas y presentación de antígenos a las células T<sup>33</sup>. Los macrófagos alveolares representan el 85% de las células que se hallan en el lavado broncoalveolar. Tienen una importante función de fagocitosis de partículas inhaladas pero son menos eficaces en la fagocitosis de bacterias<sup>34</sup>. Liberan numerosos mediadores que les confieren las propiedades de: iniciar y controlar la inflamación, acción bactericida (gracias a la lisozima, las defensinas y los intermediarios reactivos de oxígeno). Aparte, participan en el remodelado y reparación del tejido pulmonar debido a la producción de metaloelastasas, colagenasas, metaloproteasas y sus inhibidores. Finalmente, producen diversos componentes del complemento e inhibidor de C1q, por lo que facilitan la opsonización de bacterias y son capaces de inhibir la inflamación controlando la activación de la cascada del complemento<sup>33,34</sup>.

**Células citocidas naturales (o Natural Killer)**

Las células citocidas naturales o natural killers (NK) son poblaciones de linfocitos independientes que tienen como característica la presencia de gránulos azurofílos en el citoplasma. En su superficie expresan el antígeno de superficie CD 56, no presentan CD3 (característico de los linfocitos T) y pueden coexpresar CD 16 o CD 57. Pueden distinguirse en dos grupos según la expresión de CD56 en su superficie; así, aquellas que expresan CD56(bright) tienen una acción inmunorreguladora mientras que las que tienen CD56(dim) en su superficie desarrollan una actividad citotóxica<sup>35,36</sup>. Reconocen a gran variedad de células tumorales y células infectadas por virus y las destruyen mediante la liberación del contenido de sus gránulos, (citotoxicidad espontánea). Por otro lado tienen una actividad celular citotóxica dependiente de anticuerpo mediada por la molécula CD16 que actúa como receptor de la fracción Fc (fragmento cristalizante) de los anticuerpos<sup>35,37</sup>.

Las células NK reconocen el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I que expresan las células nu-

cleadas normales, inhibiendo su lisis. También expresan distintos receptores inhibidores que bloquean la lisis de dichas células no patológicas (D94/NKG2A, receptores tipo inmunoglobulina de las células NK [KIR])<sup>36</sup>. Los principales factores involucrados en el reclutamiento de las células NK en el sistema respiratorio son la quimiocinas CC (MCP1-5, MIP-1 $\alpha$ ,  $\beta$ , RANTES) y las quimiocinas CXXXC<sup>38</sup>.

### Basófilos/ mastocitos

Los basófilos son un tipo de granulocitos circulantes derivados de la médula ósea que se liberan al torrente circulatorio y son reclutados a sitios tisulares donde los antígenos pueden contribuir a las reacciones de hipersensibilidad inmediata<sup>39,40</sup>. Los mastocitos son también derivados de la médula ósea y residen en la mayoría de tejidos adyacentes a los vasos sanguíneos, se diferencian a mastocitos de los tejidos bajo el estímulo del SCF (stem cell factor) y citoquinas como la IL-6. Los mastocitos tisulares se pueden dividir en mastocitos de las mucosas (MMCs) y mastocitos del tejido conectivo (CTMCs). Los de las mucosas maduran en presencia de factores secretados por los linfocitos-T helper, sobre todo en respuesta inmune Th2, como la de las reacciones alérgicas.

El papel de los basófilos y los mastocitos es bien conocido en las reacciones alérgicas, anafilácticas e inflamatorias<sup>41</sup>. Tanto basófilos como mastocitos expresan un receptor de Fc para la IgE, el cual a través de la fracción Fab constituye el receptor de agentes biológicos extraños. La estimulación de dichos receptores conlleva la degranulación y liberación de triptasa y mediadores *histamina-like*. Causan la contracción de las vénulas postcapilares y la dilatación de los capilares para evitar la diseminación de los agentes invasores y facilitar la llegada del torrente sanguíneo de los factores de la inmunidad innata y adaptativa<sup>42</sup>.

### Células dendríticas

Las células dendríticas son células presentadoras de antígeno, que gracias a su función constituyen el nexo de unión entre la inmunidad específica y la no específica<sup>43</sup>. Derivan de progenitores hematopoyéticos de la médula ósea, pasan al torrente sanguíneo y se depositan en diferentes órganos, entre ellos el pulmón. Donde se hallan en un estado inmaduro alrededor de la membrana basal y donde extienden sus dendritas entre las células epiteliales, que les confiere

altas probabilidades de poder contactar con agentes nocivos, lo que tiene un importante rol en el procesamiento y presentación de antígeno, conseguido en gran parte por la expresión de los PRRs<sup>44,45</sup>. Bajo la influencia de las citoquinas secretadas localmente, y tras la interacción con los TLRs y los PRRs con los respectivos ligandos, las células dendríticas maduran, se diferencian y migran hacia las estructuras linfoides, los nódulos linfáticos<sup>46</sup>.

Las células dendríticas son capaces de fagocitar estructuras microbianas, partículas inhaladas y hasta cuerpos apoptóticos de células epiteliales infectadas por virus. Una vez activadas por estas estructuras serán capaces de inducir células T citotóxicas específicas y migrarán a la región paracortical de los nódulos linfáticos del pulmón donde interactuarán con las células T "novicias" (células maduras que aún no han sido expuestas a toxinas ni otras sustancias estimuladoras de la producción de anticuerpos)<sup>47</sup>. Las células T de memoria CD4 o CD8 activadas migrarán hacia otras estructuras linfoides y no linfoides del cuerpo, como el pulmón. Es así como las células dendríticas transforman las señales del entorno pulmonar en una respuesta inmune específica<sup>48,49</sup>.

## Inmunidad adaptativa

Así se denomina al conjunto de sistemas de defensa específica frente a determinados agentes biológicos externos. Estos sistemas no son congénitos sino adquiridos y evolucionados gracias al contacto previo con el agente nocivo concreto. Las principales características de la inmunidad adaptativa son su especificidad y su memoria frente al agente nocivo. Al igual que en el caso de la inmunidad innata, también encontramos factores humorales y celulares.

### Factores humorales

Son anticuerpos específicos o inmunoglobulinas que neutralizan localmente agentes biológicos que invaden la vía aérea. Esta función se desarrolla gracias a la interacción con los epítomos antigénicos que genera la activación del complemento, opsonización o inducción de células presentadoras de antígeno. En el sistema respiratorio los más frecuentes son la inmunoglobulina A y la inmunoglobulina G.

### Immunoglobulina G

La inmunoglobulina G es la predominante en el sistema respiratorio, constituye el 5% de las proteínas totales del lavado broncoalveolar (LBA) normal, y es la que tiene la mayor actividad de opsonización en los alvéolos. Hay diversas subclases de IgG, cada una de las cuales desempeña una función concreta. La IgG1, que representa un 65% del LBA normal, y la IgG3, con mucha menor representación en el LBA (< 10%) son las únicas capaces de fijar el complemento, por lo que desarrollan la función más importante en la defensa del huésped<sup>50</sup>. La subclase IgG2 es un anticuerpo específico frente a patógenos como el *Streptococcus pneumoniae* o el *Haemophilus influenzae*. Finalmente, la IgG4 actúa como anticuerpo reagínico en la enfermedad alérgica. El aumento de IgG4 puede producir neumonitis por hipersensibilidad, mientras que su ausencia predispone a las infecciones seno-pulmonares y a la aparición de bronquiectasias<sup>23,51</sup>.

### IgA secretora

La Inmunoglobulina A (IgA) liberada por las células epiteliales es la primera línea de defensa del sistema inmunitario adaptativo, y se encuentra en elevadas concentraciones en las secreciones bronquiales. La IgA se segrega por las glándulas submucosas y se libera en forma de dímero unido por la proteína de conjunción J y una proteína no-inmunoglobulina denominada la porción secretora<sup>52</sup>. Su función principal consiste en neutralizar toxinas, virus y bacterias que llegan e intentan penetrar la superficie mucosa y pasar al tejido<sup>16</sup>. Las moléculas IgA se unen a los agentes invasores y así facilitan, por un lado, su eliminación a través del sistema mucociliar y, por otro, la fagocitosis por parte de los macrófagos del árbol bronquial<sup>53</sup>.

### Factores celulares

El componente celular de la inmunidad específica del árbol bronquial está constituido por los linfocitos B y los linfocitos T. Estos elementos se pueden encontrar como tejido linfático no organizado situados en la membrana basal o entre las células epiteliales de la mucosa de la vía aérea, o como tejido linfático bien organizado. En este último caso encontramos los linfocitos de los nódulos linfáticos así como los acúmulos de linfocitos que constituyen el tejido linfoide asociado a la nariz (*nasal associated lymphoid tis-*

*sue*, NALT) y tejido linfoide asociado al bronquio (*bronchus associated lymphoid tissue*, BALT), los cuales forman parte del tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)<sup>54,55</sup>.

Los linfocitos B abundan en el árbol bronquial, tanto en el tejido linfático organizado como en el no-organizado. Su principal función es la producción de anticuerpos y están involucrados en respuestas inmunes, mediadas o no por las células T, sobre todo durante infecciones respiratorias virales<sup>31</sup>. En el sistema respiratorio hay un gran número de linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas células reconocen a las glicoproteínas MHC clase I y II, respectivamente, en las células presentadoras de antígeno y a través del receptor de células T reaccionan con los distintos epítomos antigénicos. Dicho receptor está compuesto por una cadena alfa y otra beta, dos sitios de unión que dan como resultado, por un lado, la estimulación de producción de citoquinas por parte de las células CD4+, hecho que promueve la diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de anticuerpos, y la producción de células T helper y células T citolíticas que lleven un antígeno TcR-específico en su superficie. Por otro lado, la activación del receptor de células T resulta en la activación de los CD8+ y la subsecuente inducción de apoptosis de las células diana<sup>31</sup>.

### Conclusiones

El sistema de defensa pulmonar está constituido por un gran número de mecanismos que interaccionan entre sí, conformando un complejo entramado cuyo resultado final es la eliminación de partículas potencialmente nocivas de la vía aérea. Desde las barreras anatómicas que evitan el paso de elementos exógenos y los sistemas de transporte que expulsan los que han penetrado, hasta la respuesta inmunológica tanto innata como adquirida compuesta por múltiples factores humorales y celulares, los distintos mecanismos de defensa pulmonar pretenden mantener el pulmón sano, limpio y estéril.

Su alteración, tanto por enfermedades genéticas como adquiridas, puede llevar a múltiples enfermedades que predisponen a la infección respiratoria, tanto aguda como crónica. El estudio de los distintos mecanismos de defensa y de su alteración relacionada con distintas enfermedades

facilita un importante avance en la prevención y el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas como las bronquiectasias y de las infecciones pulmonares. Estudios centrados en el papel de factores como las mucinas, los péptidos antimicrobianos o los Toll-like receptors y su relación con la presencia de enfermedades pueden resultar claves en los próximos años para avanzar en la defensa y lucha del pulmón frente a los agentes externos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Laurent P, Nicod. Pulmonary defence mechanisms. *Respiration*. 1999;66:2-11.
- 2.- Bals R., Hiemstra PS. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J*. 2004;23:327-333.
- 3.- Piirila P, Sovijarvi AR. Objective assessment of cough. *Eur Respir J*. 1995;8:1949-1956.
- 4.- McCool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med*. 1987;8:189-195. 10.
- 5.- Puchelle E, Girod-de Bentzmann S, Jacquot J. Airway defence mechanisms in relation to biochemical and physical properties of mucus. *Eur Resp Rev*. 1992;2:259-263.
- 6.- Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol*. 1997;9:4-9.
- 7.- Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:459-486
- 8.- Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev*. 2006;86:245-278
- 9.- Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respir Res*. 2000;1:141-150.
- 10.- Lehrer RI, Barton A, Daher KA, Harwig SS, Ganz T, Selsted ME. Interaction of human defensins with *Escherichia coli*. Mechanism of bactericidal activity. *J Clin Invest*. 1989;84:553-561.
- 11.- Lencer W, Cheung G, Strohmeier G, Currie M, Ouellette A, Selsted M, Madara J. Induction of epithelial chloride secretion by channel-forming cryptidins 2 and 3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:8585-8589.
- 12.- Hoover DM, Rajashankar KR, Blumenthal R, Puri A, Oppenheim JJ, Chertov O, Lubkowski J. The structure of human b-defensin-2 shows evidence of higher-order oligomerization. *J Biol Chem*. 2000;275:32911-32918.
- 13.- Ludtke SJ, He K, Heller WT, Harroun TA, Yang L, Huang HW. Membrane pores induced by magainin. *Biochemistry*. 1996;35:13723-13728.
- 14.- Arnold, R. R., M. F. Cole, and J. R. McGhee. A bactericidal effect for human lactoferrin. *Science*. 1977;197:263-265.
- 15.- Ellison R T III, Giehl T J, and LaForce F M. Damage of the outer membrane of enteric Gram-negative bacteria by lactoferrin and transferrin. *Infect. Immun*. 1988 ; 56:2774-2781.
- 16.- Nicod LP. Pulmonary defence mechanisms. *Respiration*. 1999;66:2-11
- 17.- Ellison R T III and Giehl T J. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest*. 1991; 88(4):1080-1091.
- 18.- Ellison R T III, Luo Q, and Reller L B. Iron-binding proteins enhance the activity of cefotaxime against *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother*. 1990; 25:479-481.
- 19.- Parameswararn G I, Sethi S, Murphy TF. Effects of bacterial infection on airway antimicrobial peptides and proteins in COPD. *Chest*. 2011; 140:611-617.
- 20.- Parker D, Prince A. Innate immunity in the respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 45(2):189-201.
- 21.- Dajani R, Zhang Y, Taft PJ, Travis SM, Starner TD, Olsen A, Zambner J, Welsh MJ, Engelhardt JF. Lysozyme secretion by submucosal glands protects the airway from bacterial infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32:548-552.
- 22.- Akinbi HT, Epaud R, Bhatt H, Weaver TE. Bacterial killing is enhanced by expression of lysozyme in the lungs of transgenic mice. *J Immunol* 2000;165:5760-5766.
- 23.- Papadaki H A, Velegraki M. The immunology of the respiratory system. *Pneumon*. 2007;20:384-394.
- 24.- Janeway CA Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today*. 1992;13:11-16.
- 25.- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
- 26.- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews*. 2001; 1:135-145.
- 27.- Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2004; 5:971-974.
- 28.- Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect. Immun*. 2000; 68: 6398-6401
- 29.- Lorenz E, Mira J P, Frees K L, et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock. *Arch Intern Med*. 2002;162:1028-1032
- 30.- Diamond G, Legarda D, Ryan LK. The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol Rev*. 2000;173:27-38.
- 31.- Crapo JD, Harmsen AG, Sherman MP, Musson RA. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1983-1986.
- 32.- Walsh GM, Wardlaw AJ. Eosinophils. In: Stockley RA (ed.). Pulmonary Defences. Chichester: John Wiley & Sons, 1997; 127-147. 43.
- 33.- Brain J D. Lung macrophages: how many kinds are there? What do they do? *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137:507-509.
- 34.- Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defence and injury: State of the art. *Am rev Respir Dis* 1990;141:471-501.

- 35.- Heberman RB. Natural Killer cells. *Ann Rev Med.* 1986; 37:347-352.
- 36.- Farag SS, Caligiuri MA. Human natural killer cell development and biology. *Blood Rev.* 2006; 20:123-137.
- 37.- Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, et al. Natural Killer cells in antiviral defense: Function and Regulation by Innate Cytokines. *Annual Review of Immunology.* 1999; 17: 189-220.
- 38.- Culley FJ. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. *Immunology.* 2009;128:151-163
- 39.- Galli SJ. Mast cells and basophils. *Curr Opin Hematol.* 2000 Jan;7(1):32-9.
- 40.- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S73-80.
- 41.- Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy end inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:78-99.
- 42.- Nicod LP. Lung defences: an overview. *Eur Respir Rev.* 2005; 14: 95, 45-50.
- 43.- Palucka K, Banchereau J. Dendritic cells: a link between innate and adaptative immunity. *J Clin Immunol.* 1999; 19:12-25.
- 44.- Sertl K, Takemura T, Tschachler E, Ferrans VJ, Kaliner MA, Shevach EM. Dendritic cells with antigen-presenting capability reside in airway epithelium, lung parenchyma, and visceral pleura. *J Exp Med* 163: 436-451.
- 45.- Holt PG, Haining S, Nelson DJ, Sedgwick JD. Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airways. *J Immunol.* 1994; 153: 256-261.
- 46.- Vermaelen KY, Carro-Muino I, Lambrecht BN, Pauwels RA. Specific migratory dendritic cells rapidly transport antigen from the airways to the thoracic lymph nodes. *J Exp Med.* 2001; 193: 51-60.
- 47.- Nicod LP, Cochand L, Dreher D. Antigen presentation in the lung: dendritic cells and macrophages. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000; 17: 246-255.
- 48.- Lambrecht BN, Prins J-B, Hoogsteden HC. Lung dendritic cells and host immunity. *Eur Respir J.* 2001; 18:692-704.
- 49.- Lipscomb MF, Masten BJ. Dendritic cells: Immune regulators in health and disease. *Physiol Rev.* 2002;82:97-130.
- 50.- Merrill WW, Naegel GP, Olchowski JJ, Reynolds HY: Immunoglobulin G subclass proteins in serum and lavage fluid of normal subjects: Quantitation and comparison with immunoglobulins A and E. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:584-591.
- 51.- Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA, Schiffman G: IgG2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N Engl J Med.* 1980;303:178-182.
- 52.- Underdown BJ, Schiff JM. Immunoglobulin A: Strategic defence at the mucosal surface. *Annu Rev Immunol.* 1986; 4:389-417.
- 53.- Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. *Vaccine.* 2007;25:5467-5484.
- 54.- Pabst R, Gehrke I. Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:131-135.
- 55.- Bienenstock J, McDermott MR. Bronchus- and nasal-associated lymphoid tissues. *Immunolog Rev.* 2005; 206:22-31.