

## Inmunidad e hipersensibilidad.

**Daniel Francisco Arencibia Arrebola<sup>1\*</sup>, Luis Alfredo Rosario Fernández<sup>2\*\*</sup>,  
Niurka Batista Santiesteban<sup>3\*</sup>, Lisset Ortiz Zamora<sup>4\*\*\*</sup>, Yulieé López Feria<sup>5\*</sup>,  
Kirenia Blain Torres<sup>6\*</sup>.**

<sup>1</sup> Doctor en Medicina Veterinaria y Zootecnia.

<sup>2</sup> Licenciado en Microbiología.

<sup>3</sup> Ingeniera Química.

<sup>4</sup> Licenciado en Ciencias farmacéuticas, MsC.

<sup>5</sup> Doctor en Medicina Veterinaria.

<sup>6</sup> Técnico Medio en Farmacia.

\* Instituto Finlay, Vicepresidencia de Investigaciones, Calle 17 e/ 198 y 200, Atabey, Municipio Playa, Apartado Postal 16017, Ciudad Habana, Cuba.

\*\* Centro de Química Farmacéutica (CQF), Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

\*\*\* Universidad de Oriente, Facultad de Ciencias Naturales, Departamento de Farmacia, Calle Patricio Lumumba s/n, Municipio Santiago de Cuba, Apartado Postal 90900, Santiago de Cuba, Cuba.

**Correspondencia a:** Daniel Francisco Arencibia Arrebola.

**Email:** [darencibia@finlay.edu.cu](mailto:darencibia@finlay.edu.cu)

## Resumen

La Inmunotoxicología nació con el objetivo de investigar las bien fundadas sospechas de la existencia de una relación causa-efecto entre el aumento exponencial en la toxicidad química medioambiental producido en las últimas décadas y el incremento paralelo en la incidencia de enfermedades alérgicas y de base autoinmune en nuestro medio. El objetivo de este trabajo es dar una actualización de forma esquemática de la respuesta inmune general a tóxicos, realizando un análisis con profundidad sobre los tipos de hipersensibilidad y sus mecanismos, para de esta forma facilitar el resumen y comprensión de un contenido tan extenso y con gran variedad de opiniones, ya que es necesario un conocimiento básico, pero a su vez amplio sobre el tema.

**Palabras clave:** Inmunidad, sistema inmune, tóxico, hipersensibilidad.

## **Abstract**

### **Immunity and hypersensibility.**

The Immunotoxicology was born with the objective of research the well founded suspicions of the existence of a relationship cause-effect among the exponential increase in the environmental chemical toxicity taken place in the last decades and the parallel increment in the allergic illnesses incidence and autoimmune base illnesses in our environment. The aim of this work is to give a bring up to date in a schematic way of the general immune answer to toxic, carrying out an analysis with depth on the hypersensibility types and its mechanisms, for this way to facilitate the summary and understanding of such an extensive content and with great variety of opinions, since it is necessary a knowledge basic but in turn wide envelope the topic.

**Key words:** Immunity, immune system, toxic, hypersensibility.

## Introducción

La Inmunotoxicología nació con el objetivo de investigar las bien fundadas sospechas de la existencia de una relación causa-efecto entre el aumento exponencial en la toxicidad química medioambiental producido en las últimas décadas y el incremento paralelo en la incidencia de enfermedades alérgicas y de base autoinmune en nuestro medio.<sup>1</sup>

La historia de la Inmunotoxicología es prácticamente inexistente, por cuanto que el conjunto de experimentaciones y datos clínicos que han dado lugar al nacimiento de esta disciplina no supera la década de antigüedad (el primer congreso internacional de inmunotoxicología tuvo lugar en el año 1984). No obstante, a pesar de su juventud, la cantidad y calidad de los experimentos realizados por esta especialidad a mitad de camino entre la inmunología y la toxicología hacen que, lo que hasta hace muy poco no pasaba de ser una sospecha sostenida por un puñado de datos fragmentarios, se haya convertido en un hecho reconocido e incuestionable.<sup>2</sup>

Las alteraciones en la estructura y función del sistema inmunológico están en la base de la etiopatogenia de múltiples enfermedades, especialmente procesos alérgicos (atopia; asma; eczemas), y de base autoinmune (dermatomiositis).<sup>3</sup>

La inmensa mayoría de las enfermedades de etiología desconocida hasta ahora, así como las de tipo degenerativo, son secundarias a procesos autoinmunes (esclerosis en placas).

Un porcentaje muy elevado de las alergias y enfermedades degenerativas (base autoinmune) existentes en nuestro medio son fruto de los daños ocasionados en el sistema inmunológico por tóxicos medioambientales perfectamente identificados y caracterizados.<sup>4</sup>

El objetivo de este trabajo es dar una actualización de forma esquemática de la respuesta inmune a tóxicos, realizando un análisis con profundidad sobre la hipersensibilidad, para de esta forma facilitar el resumen y comprensión de un contenido tan extenso y con gran variedad de opiniones sobre mecanismos, ya que es necesario un conocimiento básico y a su vez amplio sobre el tema.<sup>5</sup>

## Desarrollo

Todo tóxico es capaz de provocar, si interacciona con el sistema inmunológico de forma lo suficientemente intensa (concentración) y/o prolongada (tiempo de exposición), daños en el sistema inmunológico que llevarán al desarrollo, inmediato o mediato, de trastornos en la homeóstasis y, por tanto, en la salud del individuo, objetivables clínica y analíticamente.<sup>6</sup>

Los daños que tales tóxicos provocan en el sistema inmunitario pueden ser: <sup>7</sup>

- Absolutamente inespecíficos, ligados a cuadros clínicos variables e indefinidos (Lupus eritematoso sistémico de origen medicamentoso o tóxico en general).

- Extremadamente específicos, hasta el punto de ser absolutamente característicos de la exposición a ese tóxico, delimitando entonces un síndrome clínico o analítico altamente definido y constante (saturnismo o intoxicación por plomo). (Ver Figura 1 y Tabla 1)

- Fenómenos claves que ocurren en los órganos linfoides primarios y secundarios
- capacidad para recircular y localizarse en lugares apropiados de la periferia.
- capacidad para reconocer antígenos.
- capacidad para interactuar con células accesorias y convertirse en células efectoras o de memoria.

(Ver Figura 2 y 3)

Fenómenos claves que ocurren en los órganos linfoides secundarios: <sup>8</sup>

- Reconocimiento de antígenos específicos en el contexto del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC clase II).
- Proliferación clonal de células específicas para antígeno.
- Diferenciación de linfocitos estimulados por antígeno hacia células efectoras y de memoria.

Fenómenos claves que ocurren en los órganos linfoides terciarios: <sup>9</sup>

- Sitios efectoras donde las células efectoras y de memoria ejercen su principal función inmunológica e inmunomoduladora.

Divisiones del sistema inmune: <sup>9</sup>

- Inmunidad innata:
  - Actúa como línea de defensa contra agentes infecciosos, elimina los agentes infecciosos antes de que la infección sea importante.
  - Inespecífica incluye barreras físicas y químicas dentro y fuera del organismo.
  - No tiene memoria inmunitaria.
- Inmunidad adquirida:
  - Produce una respuesta inmunitaria específica para cada agente infeccioso.
  - Capacidad para recordar al patógeno.
  - Protege contra infección futura por el mismo agente.
  - Especificidad y memoria.
  - Inmunidad mediada por células.
  - Inmunidad humoral.

(Ver Tabla 2, 3 y 4)

Funciones de los anticuerpos en la inmunidad adquirida: <sup>12</sup>

- Opsonización.
- Inicio de la vía clásica del complemento.
- Neutralización de infección viral.
- Mejoría de la especificidad de efectores de inmunidad mediada por células por unión de antígenos específicos.

¿Qué es un antígeno?:

- Se define desde el punto de vista funcional, como una sustancia que puede desencadenar la producción de un anticuerpo específico, que puede unirse de manera específica a la misma
- haptenos.- antígenos más pequeños.

Figura 1<sup>6-7</sup>

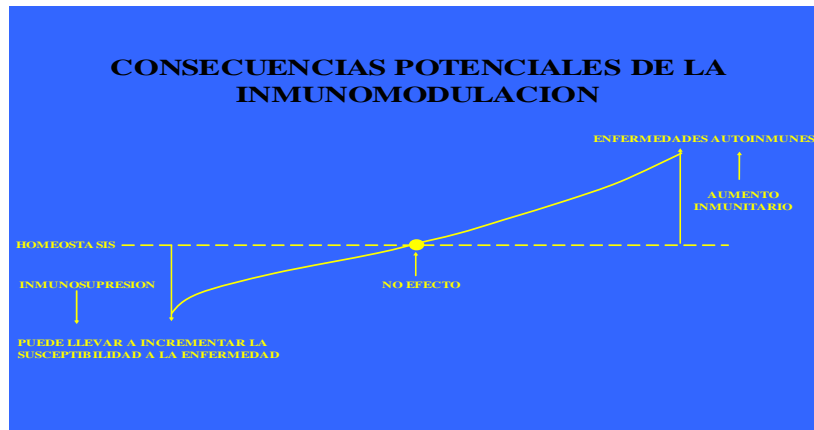


Figura 2<sup>7</sup>

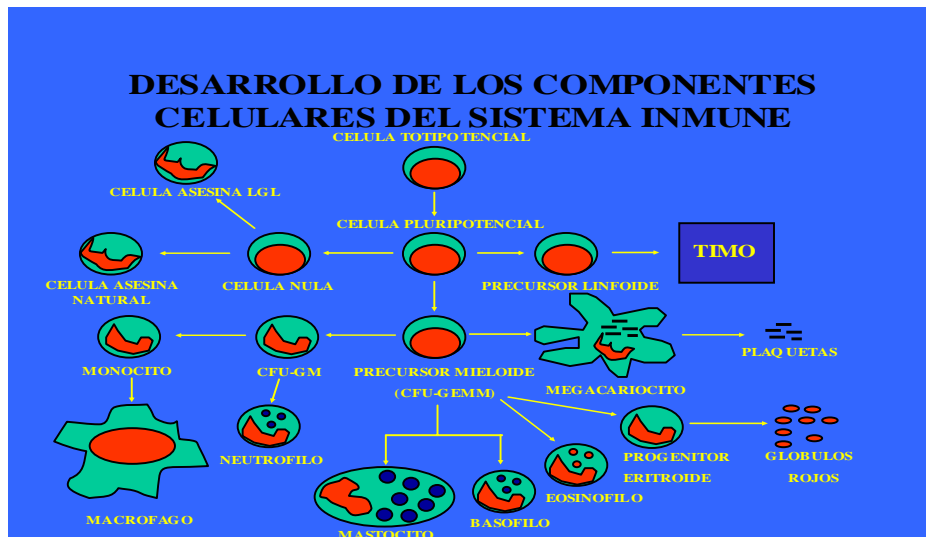


Figura 3<sup>6</sup>

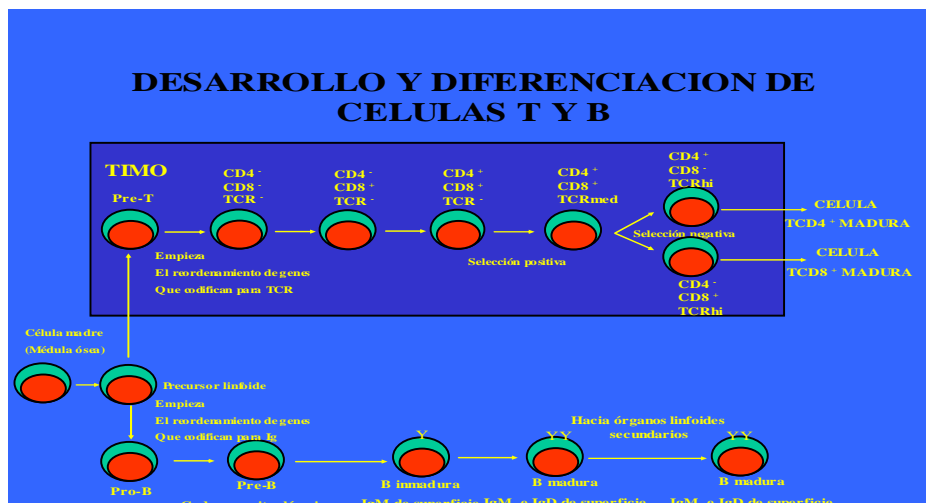


Figura 4<sup>12</sup>



Figura 5<sup>13</sup>

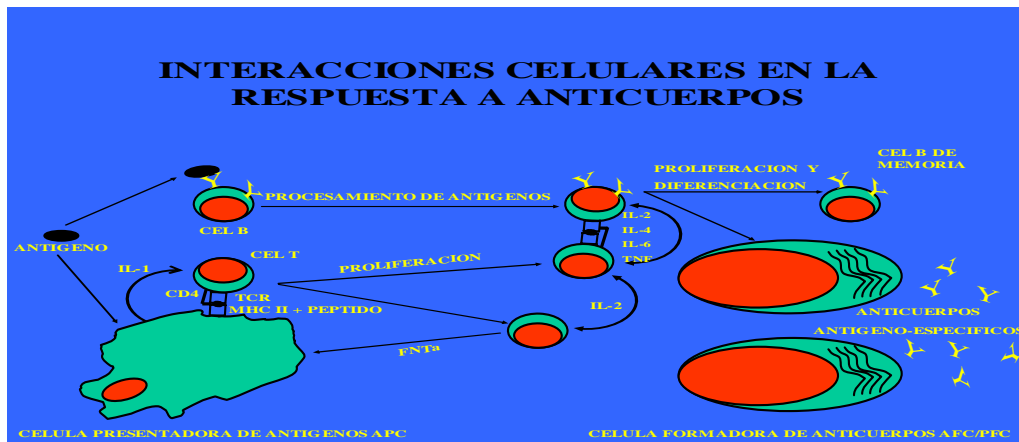


Figura 6<sup>13</sup>





Figura 7.<sup>13, 14</sup>



Figura 8<sup>12</sup>

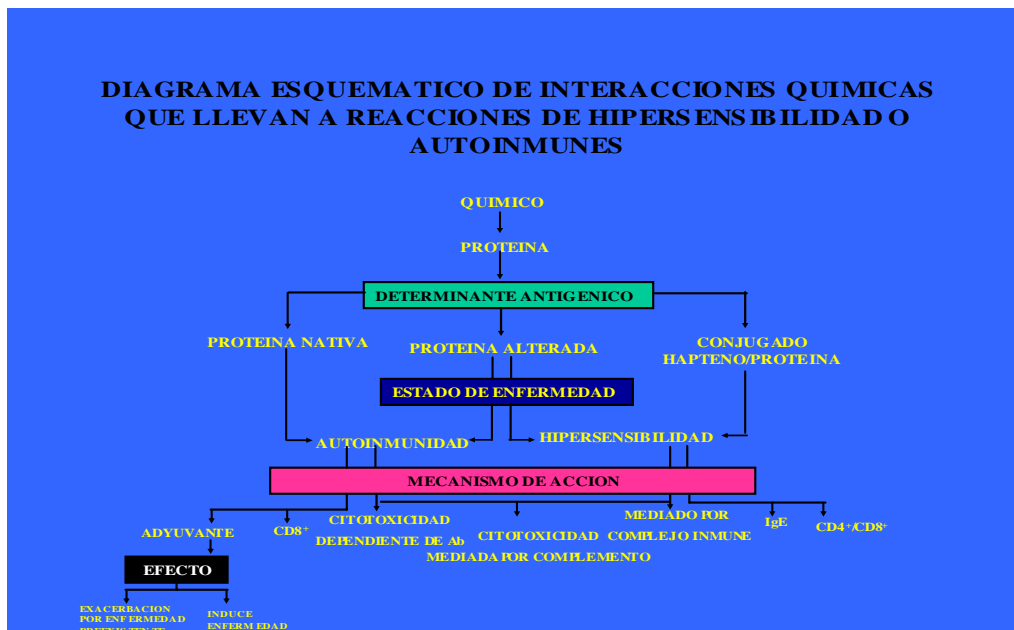


Figura 9<sup>11-13</sup>

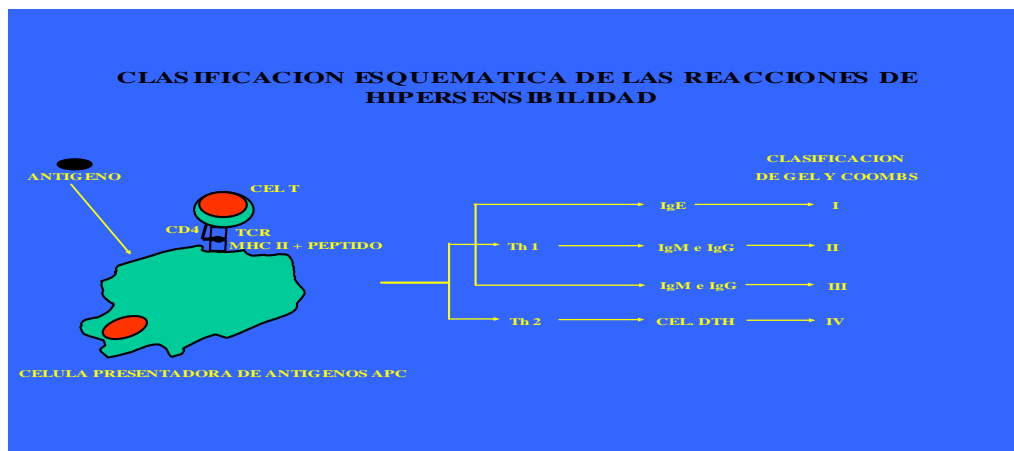


Figura 10.<sup>12-15</sup>



Figura 11.<sup>15</sup>

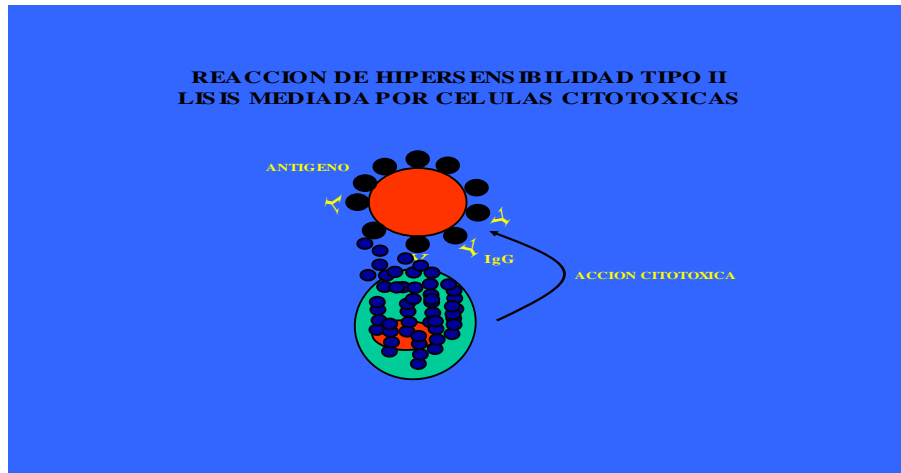


Figura 12.<sup>15-16</sup>

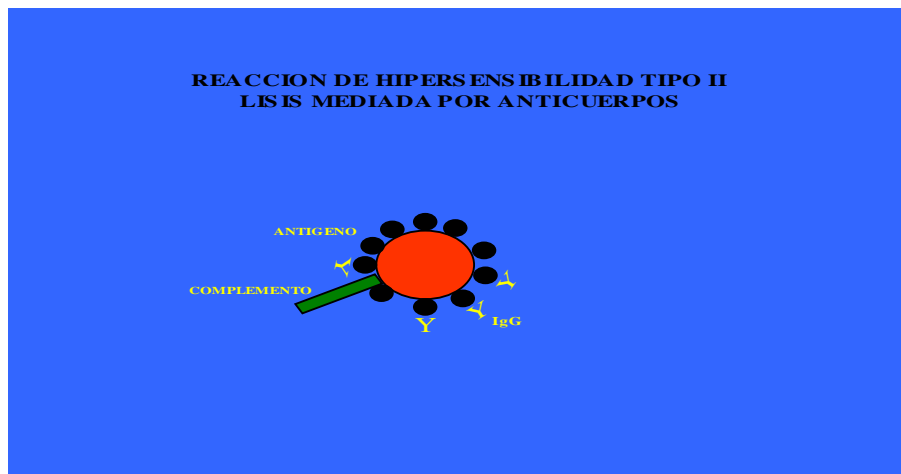


Figura 13.<sup>15</sup>

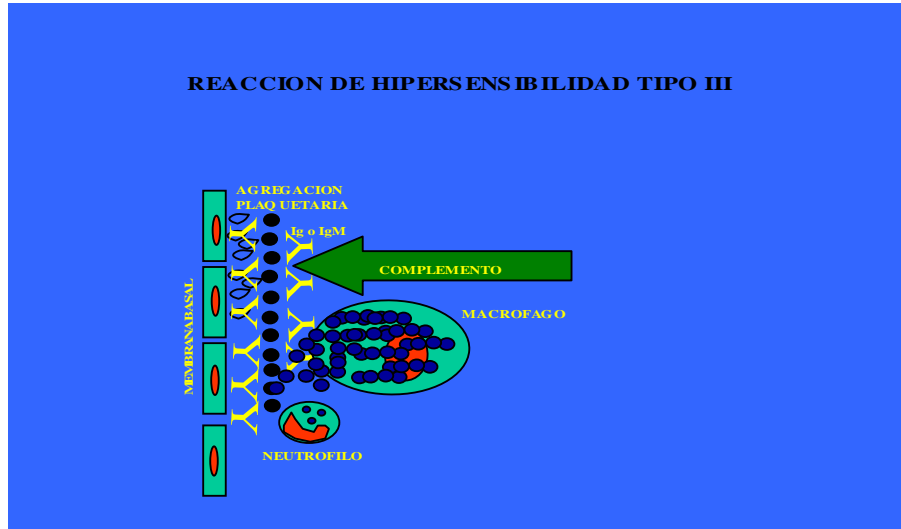


Figura 14.<sup>12-14</sup>

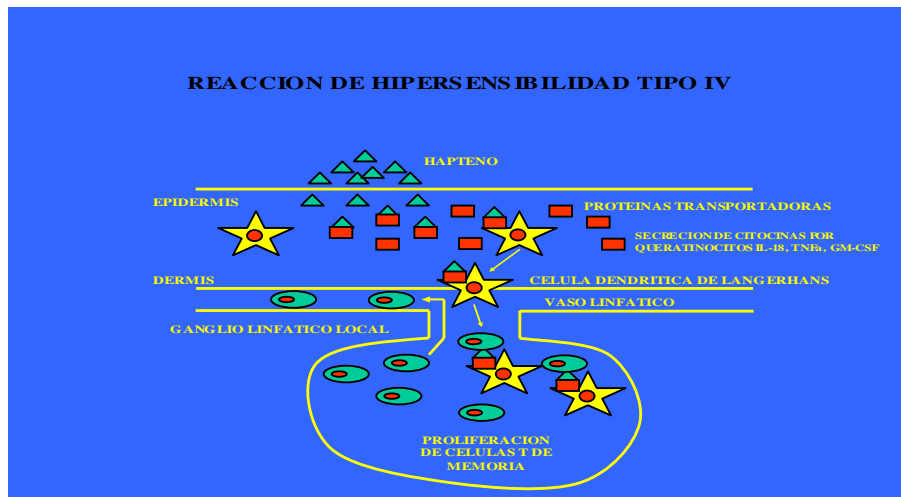


Figura 15.<sup>12-16</sup>



Figura 16.<sup>16-19</sup>

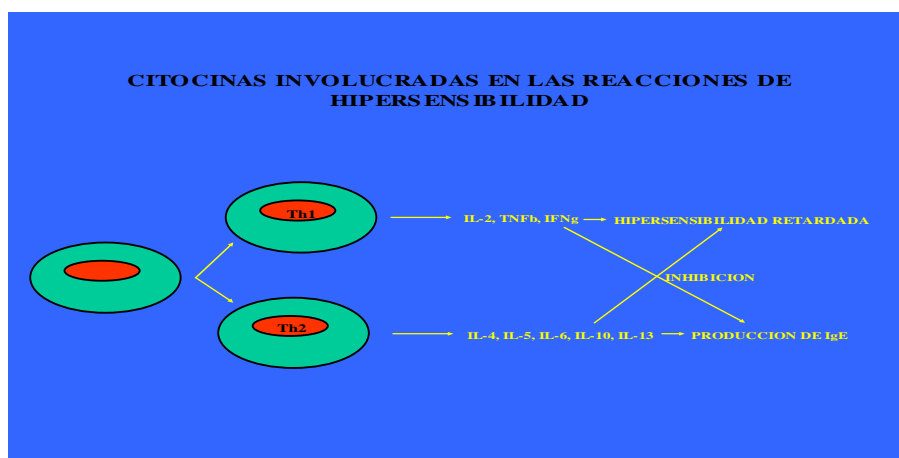


Tabla 1. Organización del sistema inmune (tejido linfoide).<sup>6</sup>

Clasificación	órgano linfoide
Primario	Médula ósea, timo.
Secundario	Bazo, ganglios linfáticos.
Terciario	Tejido linfoide asociado a piel (salt), lámina propia de mucosas (malt), tejido linfoide asociado a intestino (galt), tejido linfoide asociado a bronquios (balt), células de revestimiento del tracto urinario.

**Tabla 2. Comparación de la inmunidad innata y adquirida.<sup>7-9</sup>**

<b>Característica</b>	<b>Inmunidad innata</b>	<b>Inmunidad adquirida</b>
Célula involucrada.	Polimorfonucleares, monocito/macrófago, células asesinas naturales.	Células T, células B, macrófagos, asesinas naturales.
Mediadores solubles primarios	Complemento, lisozima, proteínas de fase aguda, interferón alfa/beta, otras citocinas.	Anticuerpos, citocinas.
Especificidad de respuesta	Ninguna.	Si (altamente específica).
Respuesta incrementada por exposición repetida de antígenos.	No.	Si.

**Tabla 3. Características de las células inmunitarias seleccionadas.<sup>10</sup>**

<b>Propiedades</b>	<b>Monocitos/ macrófagos</b>	<b>Células T</b>	<b>Células B</b>	<b>Células NK</b>
Fagocitosis	SI	NO	NO	NO
Adherencia	SI	NO	NO	NO
Receptores de superficie, receptores de antígenos	NO	SI	SI	NO
Complemento			SI	NO
Región Fc de Ig	SI	ALGUNAS	SI	SI
Marcadores de superficie	CD64, CD11b	CD4, CD8, CD3 Thy-1 (ratón)	Ig	CD16 AsialoGM1 (ratón) CD11b
Células alógenas (MLR)	NO	SI	NO	NO
Lipopolisacáridos (LPS)	NO	NO	SI	NO
Fitohemaglutinina (PHA)	NO	SI	NO	NO
Concavalina a (con A)	NO	SI	NO	NO
Anti-Ig + IL-4	NO	NO	SI	NO
Anti-CD3 + IL-2	NO	SI	NO	NO

**Tabla 4. Propiedades de las inmunoglobulinas, clases y subclases.<sup>11</sup>**

lase	Subclase	Concentración media en suero mg/ml	Vida media en humanos días	Propiedades
gG	IgG1	9	21	Fijación de complemento, atraviesa la placenta, anticuerpos heterocitotrópicos.
	IgG2	3	20	
	IgG3	1	7	
	IgG4	1	21	
gA	-	3	6	Anticuerpos secretores.
gM	-	1.5	10	Fijación de complemento con aglutinación eficiente.
gD	-	0.03	3	Posible papel en la diferenciación linfocítica.
gE	-	0.0001	2	Respuesta alérgica.

**Tabla 5. Citocinas: sitios y funciones en la regulación inmune.<sup>13-16</sup>**

Citocina	Sitio	Acción fisiológica
IL-1	Macrófagos, células B, algunas células no inmunes.	Activación y proliferación de células T pro-inflamatorio, induce fiebre y las proteínas de fase aguda, induce síntesis de IL-8 y TNFA.
IL-2	Células T.	Factor de crecimiento primario de células T, factor de crecimiento para células B y NK, incrementa la producción de linfocinas.
IL-3	Células T, mastocitos.	Estimula la proliferación y diferenciación de: células del estroma, progenitoras de los macrófagos, granulocitos y líneas eritroides.
IL-4	Células T, mastocitos, células del estroma, basófilos, CD4 <sup>+</sup> /NK.	Proliferación de células T y B activadas, diferenciación de células B e isotipos que pueden inhibir funciones de macrófagos, antagoniza INFgamma, inhibición de la producción de IL-8.
IL-5	Células T, mastocitos.	Proliferación y diferenciación de eosinófilos, isotipos promotores de células B, sinergismo con IL-4 que induce secreción de IgE.
IL-6	Macrófagos, células T activadas, células B, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, hepatocitos	Incrementa la diferenciación de células B y la secreción de inmunoglobulinas, inducción de proteínas hepáticas de fase aguda proinflamatorio, proliferación de células T, incremento en la expresión de receptores de IL-2 y sinergismo con IL-4 a inducir secreción de IgE.
IL-7	Células del estroma y células epiteliales.	Proliferación de timocitos, proliferación de pro y pre células B, crecimiento de células T.
IL-8	Macrófagos, plaquetas, fibroblastos, NK, queratinocitos, hepatocitos, células endoteliales.	Activación y quimiotaxis de monocitos, neutrófilos, basófilos y células T proinflamatorio.
IL-9	células Th.	Factor de crecimiento de células T, incrementa la actividad de mastocitos y estimula el crecimiento de progenitores eritroides.
IL-10	Células T, macrófagos, células B.	Inhibe la actividad citolítica de macrófagos y la activación de macrófagos de células T, inhibición general de síntesis de citocinas por células Th1, incrementa la actividad citolítica de células T CD8 <sup>+</sup> , incrementa la proliferación de células B activadas, crecimiento de mastocitos antiinflamatorios e inhibición de endotoxinas de choque.
IL-11	Fibroblastos y células del estroma.	Factor de crecimiento de megacariocitos, incrementa la síntesis de Ig dependientes de células B y T e incrementa la diferenciación de células plasmáticas inducidas por IL-6. Estimula plaquetas, neutrófilos y eritrocitos e induce proteínas de fase aguda.
IL-12	Macrófagos y células B.	Proliferación y acción citolítica de NK, activación, proliferación y acción citolítica de linfocitos T citotóxicos, estimulación y

		producción de INFgamma. Proliferación de células T activadas, disminución de la respuesta primaria de IgG <sup>1</sup> y de IgE.
IL-13	Células T.	Estimula la expresión de clase II sobre las APC, incrementan el procesamiento de antígenos por APC, incrementa la diferenciación de células B e isotipos antiinflamatorios e inhibe la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
IL-14	Células T y algunas células B malignas.	Incrementa la proliferación de células B, inhibición de secreción de inmunoglobulinas y expansión selectiva de algunas subpoblaciones de células B.
IL-15	Monocitos activados, macrófagos, algunas células no inmunes.	Activación de NK, proliferación de células T y crecimiento de mastocitos.
IL-16	Células T, mastocitos y eosinófilos.	Quimiotaxis para células T, eosinófilos y monocitos, promueven la adhesión de células T CD4 <sup>+</sup> , incrementa la expresión de receptor de IL-2, promueven la síntesis de IL-3, INFgamma proinflamatorio Y puede exacerbar la reacción alérgica.
IL-17	Células T y CD4 <sup>+</sup> de memoria.	Induce la producción de IL-6, IL-8, G-CSF, PGE <sub>2</sub> , incrementa la proliferación de células T activadas, induce citocinas proinflamatorias derivadas de células del estroma, induce citocinas hematopoyéticas derivadas de las células del estroma.
IL-18	Hepatocitos.	Sinergismo con IL-12 que incrementa la actividad de células Th1 E incrementa la producción de IFN gamma.
IFN a/b	Leucocitos, células epiteliales, fibroblastos, células T, NK y células epiteliales.	Inducción de expresión de clase I, actividad antiviral, estimulación de NK, inducción de clase I y II, activación de macrófagos, mejora el reconocimiento de células infectadas por virus por linfocitos T citotóxicos.
TNFa TNFbeta	Macrófagos, linfocitos y mastocitos.	Induce citocinas inflamatorias, incrementa la permeabilidad vascular, activa macrófagos y neutrófilos, necrosis tumoral, mediador primario del choque séptico, interfiere con el metabolismo de lípidos e inducción de proteínas de fase aguda.
TGF-b, factor transformado de crecimiento Beta	Macrófagos, megacariocitos y condrocitos.	Incrementa la quimiotaxis de monocitos/macrófagos, incrementa la curación de heridas: angiogénesis, proliferación de fibroblastos, depósitos de matriz extracelular, inhibe proliferación de células T y B, inhibe la síntesis de citocinas por los macrófagos, inhibe secreción de anticuerpos e inducción primaria de isotipos de IgA.
GM-CSF	Células T, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Estimula el crecimiento y diferenciación de monocitos y granulocitos.
Factor inhibitorio de la migración	Células T, adenohipófisis y monocitos.	Inhibe la migración de macrófagos, induce la preinflamación, juega un papel en la respuesta de hipersensibilidad retardada, puede tener un control regulador de la actividad de glucocorticoides.
Eritropoyetina	Células endoteliales y fibroblastos.	Estimula la maduración de precursores de eritrocitos.

## Referencias Bibliográficas

1. Germolic D.R, Kashon M, Nyska A, Kuper C.F. The accuracy of extended histopathology to detect immunotoxic chemicals. *Toxicol Sci* 2004; 82:504-514.
2. Vohr H.W, Ruehl-Fehlert C. Industry experience in the identification of the immunotoxic potential of agrochemicals. *Sci Total Environ* 2001; 270:123-133.
3. Bruder M.A, Spanhaak S, Bruijntjes J.P, Michielsen C.P, Vos J.G, Kuper C.F. Lymphocytes of different rat strains in immunotoxicity. *Toxicol Pathol* 1999; 27:171-179.
4. Calabrese E.J, Baldwin L.A. Applications of hormesis in toxicology, risk assessment and chemotherapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23:331-337.
5. Harleman H, Staedtler F, Ezendam J, Pennings J, VandeBriel R, Pieters R. Toxicogenomics of subchronic hexachlorobenzene exposure of Brown Norway rats. *Toxicol Lett* 2003; 144(Suppl. 1):s1.
6. Kuper C.F, Harleman J.H, Richter-Reichhelm H.B, Vos J.G. Histopathologic approaches to detect changes indicative of immunotoxicity. *Toxicol Pathol* 2000; 28:454-466.
7. Kuper C.F, Arts J.H, Feron V.J. Toxicity to nasal-associated lymphoid tissue. *Toxicol Lett* 2003; 140-141:281-285.
8. Pyrah I. Standardised nomenclature, Newsletter British Society Toxicological Pathologists, Autumn; 2003.p.35-36.
9. Schulte A, Althoff J, Ewe S, Richter-Reichhelm H.B. The BGVV Group Investigators. Two immunotoxicity ring studies according to OECD TG 407—comparison of data on cyclosporin A and hexachlorobenzene. *Reg Toxicol Pharmacol* 2002; 36:12-21.
10. Haley P, Perry R, Ennulat D, Frame S, Johnson C, Lapointe J.M, Nyska A. STP Position paper: Best practice guideline for the routine pathology evaluation of the immune system. STP Immunotoxicology Working Group. *Toxicol Pathol* 2005; 33: 404-407.
11. Descotes J. Immunotoxicity, reproduction and cancer: what are the issues? *Toxicology* 2003; 185:177-178.
12. Descotes J. Importance of immunotoxicity in safety assessment: a medical toxicologist's perspective. *Toxicol Lett* 2004; 149:103-108.



13. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, UK. Note for guidance on repeated dose toxicity (Appendix B: Guidance on Immunotoxicity). CPMP/SWP/1042/99; 2000.p.5-6.
14. Germolec D.R. Sensitivity and predictivity in immunotoxicity testing: immune endpoints and disease resistance. Toxicol Lett 2004; 149:109-114.
15. Harleman J.H. Approaches to the identification and recording of findings in the lymphoreticular organ indicative for immunotoxicity in regulatory type toxicity studies. Toxicology 2000; 142:213-219.
16. Herzyk D.J, Gore E.R. Adequate immunotoxicity testing in drug development. Toxicol Lett 2004; 149:115-122.
17. Holsapple M.P. Developmental immunotoxicity testing: a review. Toxicology 2003; 185:193-203.
18. Richter H.B, Althoff J, Schulte A, Ewe S, Gundert U. Children as a special subpopulation: focus on immunotoxicity. Workshop report. Federal Institute for Health Protection and Veterinary Medicine (BgVV), 15–16 November 2001, Berlin, German. Arch Toxicol 2002; 76: 377-382.
19. ICH. Topic S 8. Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals. Step 5. Note for guidance on immunotoxicity studies for human pharmaceuticals (CHMP/167235/2004); 2006.p.4-11.

**Recibido: 09/10/09**

**Aceptado: 10/10/09**