

El ojo: un órgano inmunológicamente privilegiado

Claudia Marcela Parra Giraldo

RESUMEN

El propósito es entender las reacciones inmunológicas fundamentales que ocurren a nivel ocular, las cuales son comunes al resto del sistema inmune, pero con vías preponderantes en silenciar la respuesta inmune para conservar la unidad funcional. A partir de una extensa revisión de la literatura, se definen conceptos inmunológicos claros sobre las vías de inactivación de la respuesta inmune, que muestran la necesidad de la inmunidad innata representada principalmente en las barreras mecánicas del globo ocular, las cuales ayudan a mantener la integridad funcional de este órgano. Gracias al avance del conocimiento en inmunoquímica, y técnicas de estudios celulares, se puede entender la esencia de la inmunidad de los tejidos oculares y de la unidad funcional definida como cornea, conjuntiva, glándulas lagrimales, glándulas de meibomio y párpados unidos por un arco reflejo neural. Todo ello para entender que el sistema inmunológico que protege al ojo es un sistema primordialmente de barreras mecánicas y mediadores solubles inespecíficos (sistema inmune innato) y de mecanismos encaminados a inhibir una respuesta inflamatoria, lo que lo convierte en un órgano inmunológicamente privilegiado.

Palabras clave: unidad funcional, respuesta inmune, sistema inmunoprivilegiado, inmunidad innata.

The eye: an immunologically privileged organ

ABSTRACT

The purpose is to understand the fundamental immunologic relationships that occur at the ocular level, which are common to the rest of the immune system, but with prevailing ways in silencing the immune response in order to preserve the functional unity. As of an extensive revision of literature, clear immunologic concepts are defined regarding the inactivation ways barriers of the ocular globe, which help to maintain the organ's functional integrity. Thanks to progress in the knowledge of immuno-chemistry and cellular study techniques, the essence of the immunity of the ocular tissues can be understood, as well as that of the functional unit defined as the cornea, conjunctive, lachrymal glands, Meibomian glands and eyelids, united by a neural reflex arch. All of which, to understand that the immunologic system that projects the eye is a system primarily of mechanical barriers and unspecified soluble mediators and mechanism directed towards inhibiting and inflammatory response, which turns it into a privileged organ.

Key words: functional unit, immune response, immune-privileged system or Preferential ophthalmic immunologic system, innate immunity.

Introducción

Gracias al estudio del sistema inmune y al avance en la tecnología, cada día se comprende de una manera más detallada esas complicadas redes de reacciones inmunes que involucran tanto factores tisulares (células) como factores humorales (proteínas). En conjunto estas reacciones moléculas o microorganismo peligroso. El sistema inmunológico se encuentra a nivel de todo el cuerpo; sin embargo su activación se realiza de una manera compartimentalizada y controlada, y en algunos sitios donde la inflamación afectaría la fisiología idónea del órgano, existe un sistema inmune especial, al cual denominamos "inmunoprivilegio". Este artículo pretende presentar los conceptos fundamentales del sistema inmune, las interrelaciones celulares que suceden en una respuesta inmunológica, la relación entre la glándula lagrimal, la conjuntiva, la cornea y la película lagrimal, como barrera mecánica en la protección del ojo y finalmente las características inherentes al ojo como un sistema inmuno-privilegiado.

Conocer los componentes celulares y proteicos involucrados en una respuesta inmune y las redes de comunicación que se establecen entre ellos para conservar el equilibrio del sistema, nos provee de herramientas para entender los pasos esenciales en las respuestas inmunológicas, que casi siempre se repiten en las diferentes entidades a nivel de todo el organismo.

El sistema inmunológico se puede estudiar teniendo en cuenta la inmunidad natural, constituida por todas aquellas células y moléculas que no requieren ser activadas por un antígeno y que se encuentran desde el momento del nacimiento, incluyendo todas las barreras como la piel, entre otras; y una inmunidad específica la cual requiere ser activada por un antígeno y que crea memoria inmunológica.

En el ojo, gracias a este privilegio inmune, se pueden hacer trasplantes de cornea sin aplicar medicamentos como inmunosupresores sistémicos.

Unidad funcional: glándula lagrimal y superficie ocular

La unidad funcional es un concepto fisiológico dinámico que define la estabilidad y los cambios que ocurren en la película lagrimal. La estabilidad depende de unos factores composicionales definidos como cornea, conjuntiva, glándulas lagrimales y glándulas de meibomio que están interconectados neurológicamente por medio de un arco reflejo neural sensorio autonómico y unos factores hidrodinámicos que responden por el parpadeo.

El arco reflejo neural (5). La inervación de la cornea ocurre por la rama oftálmica del trigémino que da las ramas ciliares posteriores largas que entran a la esclera, luego pasan al espacio supracoroidal y penetran la cornea a través del limbo, avanzan por el tercio medio estromal y dan una rama anterior formando el plexo subepitelial cuyas fibras penetran a la capa de Bowman y luego al epitelio donde llegan los axones terminales (6).

El estímulo de la cornea a los párpados viaja por las ramas motoras del facial (VII) y se produce parpadeo que cumple con la función de extensión y depuración de la película lagrimal, viaja de la cornea a la glándula por ramas parasimpáticas del facial (VII), de la glándula sale la vía aferente

hacia el Sistema Nervioso Central por el nervio lagrimal que es rama del nervio oftálmico del trigémino. Del SNC sale la vía eferente parasimpática hacia la glándula por el nervio facial y estimula la secreción lagrimal, que es regulada por reflejos sensitivos y por emoción. La eferencia simpática está dada por fibras postganglionares cervicales que viajan por el plexo carotideo y van a la glándula por el zigomático o por fibras que viajan con la arteria lagrimal.

Las lágrimas principalmente poseen enzimas con efecto contra bacterias e inmunoglobulinas que, con el auxilio de células de defensa, son capaces de proteger eficazmente las estructuras oculares. La composición química de las lágrimas es muy similar a la del plasma sanguíneo, aunque se encuentra diluida con una concentración considerablemente menor de proteína.

La película lagrimal es una bicapa compuesta por lípidos y un gel hidratado de agua, proteínas, y mucinas (7.8) recubre la superficie ocular, tiene 10 micras de espesor y sirve para lubricar, la película lagrimal como defensa y como lente que optimiza refractivamente la superficie óptica.

Capa lipídica: producida principalmente por las glándulas de Meibomio, donde existen receptores androgénicos, colinérgicos y físicos que estimulan su secreción holocrina. Tiene 0.1 micras de espesor y consta de dos superficies: superficie interna o hidrofílica polar y superficie externa o hidrofóbica no polar, que está en contacto con la conjuntiva palpebral y consta de ésteres de colesterol y fosfolípidos.

Capa acuosa-mucinas: es un gel que contiene mucinas, proteínas y electrolitos. Las mucinas epiteliales son secretadas por el epitelio conjuntival y las células Goblet (9,10) y forman parte de un grupo de glicoproteínas de alto peso molecular que representa el mayor componente proteico de la fase acuosa de la película lagrimal. Las proteínas y electrolitos son secretados por las glándulas lagrimales principales y accesorias: Krause y Wolfring. Estas glándulas trabajan simultáneamente durante la secreción refleja y basal. Las proteínas y electrolitos son: glucosa, ácido ascórbico, serotonina, histamina, albumina, lactoferrina, lisozima, Ig A, Ig M, Ig G, transferrina, factores de crecimiento.

Fundamentos de inmunología

El término inmunidad se deriva de la palabra latina *Inmunitas*, que se refiere a la exención de diferentes deberes cívicos y procesos legales que se ofrecía a los senadores romanos mientras permanecían en el cargo (11). La inmunidad es la facultad que poseen las células del sistema inmune para reconocer una sustancia extraña o peligrosa, reaccionar contra ella, eliminarla y crear memoria y hacer más eficaz el mecanismo. Es la capacidad del organismo para combatir la infección.

Antígeno es cualquier molécula extraña que induce una respuesta inmune específica. Respuesta inmunológica es el conjunto de reacciones orientadas a proteger a un individuo. Para que exista una respuesta inmunológica se requiere de dos mecanismos principalmente, uno por medio de la inmunidad innata o natural, la cual es un elemento de defensa que está ahí presente sin la previa exposición a microorganismos infecciosos o antígenos, no aumenta por tales exposiciones, no

discriminan entre la mayor parte de sustancias extrañas ni crea memoria inmunológica, da lugar a la inmunidad adquirida y constituye la primera línea de defensa. Tiene dos componentes: un componente físico el cual es comprendido por barreras como epitelios y mucosas y un componente celular del cual hacen parte de los neutrófilos, los macrófagos y las células natural killer y las células dendríticas, todas ellas con la función principal de fagocitar (11)

El otro mecanismo es por medio de la inmunidad adquirida o específica, que es inducida o estimulada por la exposición a antígenos y se desarrolla cuando los agentes infecciosos logran evadir los mecanismos de defensa innatos; se hace efectiva después de unos días, tiempo suficiente para que los macrófagos presenten a los linfocitos T el péptido antigénico, reconozcan a dichos antígenos, se diferencien y se conviertan en células efectoras. Cuando se desencadena una respuesta específica se involucra la maduración de la respuesta, dando como resultado células de memoria, las cuales incluyen tanto linfocitos T (citotóxicos y ayudadores) como linfocitos B productores de inmunoglobulinas (11)

Componentes de la inmunidad innata o natural

Proteínas

El sistema del complemento: es un conjunto de proteínas plasmáticas con actividad catalítica y de sus receptores en la superficie celular. Permanecen naturalmente inactivas y solo se activan ante la presencia de un microorganismo o por la interacción con un anticuerpo, la activación se da en forma de cascada, para finalmente destruir al agente invasor. El complemento cumple las funciones de opsonización, citólisis e interviene en la inflamación.

Opsonización: el complemento se une a los microorganismos y gracias a los receptores que tienen los macrófagos para el complemento, el complejo componente-microorganismos, entra al macrófago y de este modo se facilita la fagocitosis.

Citolisis: el complemento forma poros en la superficie de microorganismos y así hace lisis del mismo.

Inflamación: el complemento activa los mastocitos que liberan las prostaglandinas y leucotrienos que producen inflamación.

El complemento se activa a través de dos vías:

1. La vía clásica: se pone en marcha cuando la fracción C1q se une a la porción FC de los anticuerpos (IgM, IgG1, e IgG3), unidos a sus antígenos y formando inmunocomplejos.
2. La vía alterna: se activa por medio de la proteína C3 al reconocer ciertas partes del microorganismo como endotoxinas y productos bacterianos y es independiente de anticuerpos o inmunocomplejos.

Células

Macrófagos: son fagocitos que están inactivos en condiciones normales, pero preparados para responder a la presencia de los microorganismos al igual que lo hace el sistema del complemento. En la respuesta inmune natural primero aparecen los polimorfo nucleares y luego los macrófagos. La función de los macrófagos es la de realizar fagocitosis, procesamiento y presentación a los linfocitos T de los microorganismos y también producir citocinas que aumentan la respuesta inmune y estimulan la inmunidad específica.

Las respuestas inmunitarias del sistema adquirido se clasifican en dos tipos:

- Inmunidad celular medida por los linfocitos T.
- Inmunidad humoral que esta medida por anticuerpos.

Para desencadenar una respuesta inmune específica es necesaria la presentación del antígeno a las células T. esto lo realizan las células presentadoras del antígeno. Son las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B encargados de permitir el reconocimiento por parte de los linfocitos. Las CPA son una población heterogénea que tiene una alta capacidad inmunoestimuladora induciendo la actividad de los LT CD4. Las CPA se encuentran en órganos como la piel, nódulos linfáticos, bazo, debajo del epitelio y el timo.

Las células dendríticas son las células estrella y más potentes de las CPA como iniciadoras y moduladoras de la respuesta inmune. Las localizadas en el ojo en el epitelio corneal, endotelio corneal y epitelio pigmentado retinal se denominan células de Langerhans.

Citocinas: son moléculas de origen proteico, sintetizadas por casi todas las células del sistema inmune y su principal función es la de comunicar información entre las células inflamatorias y entre estas y las células tisulares.

Inmunidad humoral: es mediada por una familia de glicoproteínas llamadas anticuerpos, producidos por los linfocitos B por secreción ante un estímulo antigénico. En los seres humanos los anticuerpos se llaman IgA, IgD, IgE, IgG, e Ig M. los anticuerpos inician sus efectos biológicos cuando se unen a un antígeno.

Desarrollo de una respuesta inmunológica

Fase I: cuando un microorganismo llamado antígeno se pone en contacto con la inmunidad natural representada en barreras naturales como epitelios, mucosas, macrófagos y células dendríticas o de Langerhans. Estas últimas a su vez hacen parte del grupo de CPA y en su retículo endoplasmico poseen moléculas del MHC que ante la presencia del péptido antigénico movilizan moléculas MHC I y MHC II; luego el péptido antigénico se une a la molécula MHC I o II y forma un complejo antigénico que viaja a la superficie de las CPA donde se expresan (11).

Fase II: la CPA activada viaja por vasos linfáticos que salen de la conjuntiva a los ganglios preauriculares y submandibulares en donde encuentra dos líneas celulares de LT vírgenes de tipo

CD4 y CD8. El estímulo de las CD4 se da casi siempre por las moléculas MCH II y producen citocinas Th-2 que tienen que ver con la inmunomodulación y producción de los anticuerpos. El estímulo de los LT CD8 se da casi siempre por las moléculas MHC I y producen citocinas citotóxicas. Para la activación de los LT además de su unión con el MHC se necesita que las moléculas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) presentes en las CPA y también llamadas moléculas coestimuladoras.(11)

El ojo como sistema inmunoprivilegiado

Privilegio inmune es una propiedad de algunos sitios inmunoprivilegiados como el cerebro, los órganos de reproducción y el ojo, y comprende un conjunto de procesos moleculares complejos que controlan la inflamación para prevenir el daño en los tejidos especiales (12,13).

El ojo posee un sistema inmune especial en el cual incluye reguladores e inhibidores de la respuesta inmune, lo que ayuda a modular la respuesta ante la presencia de un antígeno. Este inmuno-privilegio es expresado constitutivamente, tanto en la cornea como en la retina y en la cámara anterior (13,15)

El ojo requiere un sistema altamente controlado pues no tolera la respuesta inflamatorias, las cuales conllevarían a daños destructivos para los tejidos y deteriorar la función ocular (12,13,14,15). A continuación se destacan las características de este inmunoprivilegio ocular:

Características del inmunoprivilegio ocular

1. No posee ganglios linfáticos.
2. Presencia de barreras oculares, que no dejan pasar las moléculas y células.
3. Posee inmunomoduladores como TGF β , IL-10, corticoides e inhibidores del complemento.
4. Resistencia al rechazo inmune por la limitada expresión del MHC (19,20). La cornea y conjuntiva tienen resistencia al rechazo inmune pues en condiciones normales oculares las CPA no tienen B7-1 y B7-2; estos últimos son llamados moléculas coestimuladoras necesarias para conseguir la activación de los linfocitos T, además de su unión a la molécula de MHC. Las CPA del endotelio corneal son resistentes a la expresión MHC 17, aun bajo influencia de altos niveles de estimuladores de proliferación.
5. Las CPA del ojo se ubican externamente en el limbo esclerocorneal, endotelio corneal, y en el epitelio pigmentado retinal (16,17,18).
6. Posee antígenos secuestrados como la proteína unida al retinol que es un componente de la rodopsina de los bastones, KIRBP y otro contenido en el epitelio pigmentado retinal; estos no se pueden exponer al sistema inmune por que desencadenan una reacción de los LT CD-8 (15,19,20).
7. Expresión FASL y apoptosis. Es el más importante en el inmunoprivilegio. El FASL es una molécula que se expresa en la mayoría de las membranas del ojo: en la retina, en el epitelio pigmentario retinal, conos y bastones, coroides, iris, cuerpo ciliar, epitelio corneal, endotelio corneal, cámara anterior, cristalino. Existe también un FAS en el humor acuoso (20) y en el humor vítreo.

8. Baja expresión de moléculas de adhesión intermolecular. Las moléculas de adhesión son importantes para que las células de respuesta inflamatoria puedan atravesar las barreras y los vasos sanguíneos para llegar al estímulo.

Respuesta inmune en el rechazo de trasplante de cornea

La respuesta inmunológica en el rechazo corneal se da porque hay un estímulo quirúrgico, infeccioso o trauma con pérdida en las barreras oculares, con crecimiento en los vasos sanguíneos, neo vascularización y vasos linfáticos corneales, aumento de las I-CAM, se producen citocinas inflamatorias IL-1 Y TNF, con un aumento de la expresión de MHC II y coestimuladores, se desplazan las células de Langerhans al centro corneal por tanto aumenta la activación de LT y producción de citocinas tipo Th-1 entre las cuales está el INF. Este último tiene que ver con la memoria inmunológica o DTH, que es la responsable del aumento del riesgo de rechazo cuando se hace un segundo trasplante corneal (35,36)

Bibliografía

1. Manfred Z, Dana R, Stern M, Sullivan D., "Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film", Trends Immunol., 2002; 23: 333-335
2. Stern M, et al., "The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands", cornea, 1998; 17: 584-589
3. Pflugfelder S, Solomon A, Stern M., "the diagnosis and management of dry eye" cornea, 2000; 19: 644-649
4. Tsubota K, Nakamori K., "Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics", Arch Opt, 1995; 113: 155-158
5. Doxanas M, Anderson R., clinical orbital anatomy, Baltimore: Williams&Wilkins; 1984.p. 89-107
6. De la Torre, Alejandro, Nuñez, Maria Ximena, "Inmunología ocular: syndromes de ojo seco", colombia medica, Universidad del Valle Vol. 33 N| 3, 2002 p. 113-123.
7. Nichols BA., "demonstration of the mucous layer of the tear film by electron microscopy", invest ophthalmol Vis Sci, 1985; 26: 464-473.
8. Chen HB., "structure and composition of rat precorneal tear film. A study by in vivo cryofixation, invest ophthalmol Vis Sci, 1997; 38: 381-387.
9. Gipson I. "Mucin genes expressed by the ocular surface epithelium", prog retin eye res, 1997; 16: 81-98.
10. Knighton R, Huang XR. "Vitamin a deficiency alters the expression of mucin genes by the rat ocular surface epithelium. Invest ophthalmol vis sci 2002; 41: 82-88.
11. Abbas A., inmunología celular y molecular, Cap 1, 3, 5 y 10, Madrid, Mc Graw Hill; 20000.
12. Streilein JW., "ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation", J., 2003, Aug 74(2): 179-85.
13. Ono SJ., "Immunity in the eye: lessons in organ specific responses", J., 2003, Aug; 74 (2: 149-50.

14. Skelsey ME, Mayhew E., Niederkorn, interleukin 10 producing CD4+T cells are required for suppressor cell production and immune “ immunology, 2003; sep. 110 (19: 18-29.
15. Sun D, Enzmann et al., “Retinal pigment epithelial cells activate uveitogenic T cells” 2003, Nov; 144
16. Hamrah P, “Novel characterization” invest ophthalmol, 2002, 43: 639-646