



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

" SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO "



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

TRABAJO ESCRITO

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

EDUARDO BERMUDEZ CALZADA



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
I.- INTRODUCCION.	1
II.- GENERALIDADES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.	5
2.1 ANTECEDENTES.	5
2.2 ORIGEN.	6
2.3 CELULAS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO	7
III.- FUNCIONES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.	16
3.1 FAGOCITOSIS.	17
3.2 FUNCION INMUNITARIA.	29
3.3 FUNCION SECRETORA.	31
3.4 FUNCION CITOTOXICA.	34
3.5 OTRAS FUNCIONES.	36
3.6 MACROFAGO ACTIVADO.	37
IV.- ANORMALIDADES FUNCIONALES DE MONOCITOS Y MACROFAGOS.	41
BIBLIOGRAFIA.	46

CAPITULO I

INTRODUCCION

El organismo humano está en contacto con múltiples - agentes agresores, del medio externo, fundamentalmente agentes infecciosos; para protegerse, cuenta con varios mecanismos defensivos como son: la integridad anatómica, la producción de factores químicos locales, elementos específicos como los anticuerpos y linfocitos especializados otros inespecíficos como el complemento y las células fagocíticas.

La fagocitosis juega un papel importante y decisivo - en el delicado balance entre el huésped y los microorganismos patógenos.

Cuando las barreras anatómicas y químicas son vencidas y los microorganismos entran en los tejidos, aquellos pueden ser eliminados por fagocitosis.

Existen dos tipos de fagocitos "profesionales": los - polimorfonucleares, que son células circulantes que emigran - de la circulación hacia el área donde se inicia la infección; y, los monocitos mononucleares que circulan en la sangre o se encuentran fijos en los tejidos y que también se acumulan en los sitios de infección. Ambos tipos de células, son capaces de reconocer e ingerir partículas, mediante receptores con - que cuenta su membrana y, de digerir tales sustancias dentro de sus lisosomas. No obstante, los fagocitos mononucleares - muestran mucha mayor diversidad funcional y de respuesta.

A diferencia de los leucocitos polimorfonucleares, - los monocitos mononucleares no mueren cuando abandonan la circulación sanguínea, sino que maduran convirtiéndose en macró

fagos, recibiendo nombres específicos, según el sitio que ocupen, por ejemplo: macrófagos alveolares (pulmón), células de Kupffer (hígado) y macrófagos de los sinusoides, del bazo, ganglios linfáticos, peritoneo y otras zonas.

Los macrófagos tisulares, los monocitos mononucleares sanguíneos y sus precursores en médula ósea (monoblasto, promonocito y monocito), constituyen el sistema mononuclear fagocítico, que representa el concepto actual del clásico "sistema retículo endotelial de Aschoff" o, el llamado por Volterra "sistema reticulolinfocitario".

El sistema mononuclear fagocítico, lleva a cabo varias funciones, de las cuales, las más importantes son: la fagocitosis, secretora, regulación de la homeostasis, inmunitaria y citotóxica.

La fagocitosis es la función primordial de estas células y merced a ella, ejercen un papel de extraordinaria importancia en la defensa bacteriana y en la eliminación de diversas partículas, cuerpos extraños y restos celulares. En la fagocitosis, hay una primera fase de adhesión, una segunda de ingestión y una tercera de destrucción, con eliminación posterior de residuos.

La fagocitosis por macrófagos ha sido estudiada por más de un siglo, pero sólo en los últimos años se ha reconocido la importancia de estos como células secretoras. Se han identificado hasta ahora, más de cien productos de secreción, pudiéndose considerar que la función de los macrófagos, como células secretoras, es tan importante como su función de células fagocíticas.

En cuanto a la regulación de la homeostasis, el siste

ma fagocítico mononuclear es responsable de la remoción de veinte millones de eritrocitos cada veinticuatro horas. Por otra parte, a nivel del árbol respiratorio, se encarga de recoger diariamente, gran cantidad de desechos inorgánicos de la superficie de los alvéolos que penetran por inhalación. En el hígado, las células de Kupffer, estimulan la producción de fibrinógeno, así mismo, interviene en forma activa en el metabolismo del hueso y de los lípidos.

Los macrófagos desarrollan una función importante en la iniciación y regulación de la respuesta inmune, intervienen en el procesamiento y presentación de las moléculas inmunológicamente activas al linfocito, lo que representa la rama aferente de la respuesta inmune, por lo que también se les conoce como células presentadoras de Antígeno (CPA), además, los fagocitos mononucleares intervienen en la expresión de la inmunidad celular conocida como la rama eferente de la respuesta inmune.

Los macrófagos juegan un papel muy importante frente a los tumores de origen espontáneo. La activación de los macrófagos por parte de los linfocitos y, la presencia de anticuerpos que sirvan como puente entre las células malignas y el macrófago de citotoxicidad mediada por anticuerpos, son factores que incrementan esta importante función de defensa macrofágica contra las células cancerosas.

Así como el sistema mononuclear fagocítico realiza diferentes funciones, también está involucrado en diferentes padecimientos, asociados con el aumento en la cantidad de monocitos y de macrófagos tisulares o con las anomalías de sus funciones.

Así, por ejemplo, proliferan en forma inadecuada en -

la leucemia monocítica o, en otras enfermedades histiocíticas de proliferación maligna.

Otro grupo de trastornos, son aquellos en que se observan cantidades exageradas de lisosomas en los macrófagos tisulares o, cuando el material fagocitado se acumula dentro de las células con mayor rapidez que con la que pueden ser - eliminadas, conocidas como enfermedades por almacenamiento.

En otros padecimientos, como en la enfermedad granulomatosa crónica, se carece de una enzima para llevar a cabo la eliminación de los microorganismos susceptibles a los metabolitos del oxígeno. Estos padecimientos representan sólo unos cuantos en que está involucrado el sistema mononuclear fagocítico.

CAPÍTULO II

GENERALIDADES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO

2.1 ANTECEDENTES.

La historia de las células fagocíticas, empezó hace más de cien años en Sicilia, en la costa del Mediterráneo. Allí, en diciembre de 1882, el zoólogo ruso Elie Metchnikoff, estudiando las células móviles de aspecto ameboide que contienen las larvas de la estrella de mar, tomó una espina y la introdujo en una larva. En doce horas, la espina se encontraba rodeada de células ameboides, que llamó fagocitos, por su capacidad de ingerir partículas extrañas.

Metchnikoff fue el primero en reconocer que estas células juegan un papel crucial en la fisiología y en los mecanismos de defensa de los organismos multicelulares.

Posteriormente, en 1924, Aschoff y Kiyono, introdujeron el término de "sistema retículoendotelial", que aunado a los fagocitos, comprendían una diversidad de células linfáticas y sinusoidales, además de fibroblastos y células endoteliales añadidas a la lista por otros investigadores, teniendo estas células en común su capacidad fagocítica y afinidad por los colorantes vitales.

Hasta 1969, los monocitos y macrófagos fueron incluidos en el llamado "sistema retículoendotelial". En aquel año, fue propuesto el "sistema mononuclear fagocítico", basado en los hallazgos recientes entre las similitudes en la morfología de monocitos y macrófagos así como su origen común la misma célula hemopoyética primitiva.

2.2 ORIGEN.

Los elementos figurados de la sangre, tienen vida corta y continuamente son destruidos, su número se conserva en nivel constante, por formación de células nuevas, por el proceso denominado hematopoyesis. Éste es uno de los tópicos de mayor controversia, debido a que existe desacuerdo en las teorías que tratan de explicar el origen de las distintas líneas celulares.

La teoría unitaria o monofilética de la hematopoyesis, afirma que las células hemáticas, rojas y blancas, provienen de una célula original común.

La teoría dualística o difeletica, hace provenir a los linfocitos y los monocitos de una célula original (denominada linfoblasto) y los linfocitos granulados y eritrocitos de una célula independiente (mieloblasto). Según una teoría ulterior (trifilética o polifilética), tres células originales distintas, dan origen a: 1.- Linfocitos. 2.- Monocitos. 3.- Eritrocitos y leucocitos granulados.

En la actualidad, la mayoría de los hematólogos, acepta la teoría unitaria.

Los fagocitos mononucleares, se originan en la médula ósea, a partir de la célula precursora pluripotencial común a todas las células hematopoyéticas.

A partir de la célula precursora pluripotencial y, merced al estímulo del "factor estimulante de colonias", se diferencian tanto la línea granulocítica, como la monocítica, sin que hasta el momento hayan podido establecerse los factores que influyen en la diferenciación.

2.3 CELULAS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.

El sistema mononuclear fagocítico (SMF), comprende a los monocitos de la sangre periférica circulante, sus células precursoras en la médula ósea y los macrófagos histiocitos.

En general, el SMF, está compuesto de células que contienen sistemas de organelas, extensamente desarrollados para funcionar en la fagocitosis y en la endocitosis. Estas células varían ampliamente en cuanto a tamaño y forma, desarrollo del aparato de Golgi, tamaño y contenido granular y propiedades de membrana plasmática, entre otras características.

2.3.1 MONOBLASTO.

La primera célula precursora identificable como parte del SMF, es el monoblasto, que es una célula esférica, con poca movilidad y caracterizada por tener un citoplasma basófilo grisáceo, núcleo moderadamente arriñonado grande, con cromatina fina, filamentosos y uno o dos nucleolos grandes.

Los monoblastos son capaces de realizar la fagocitosis, presentan receptores Fc y se adhieren al vidrio, así mismo, contienen estereasa.

En el examen con el microscopio electrónico, puede observarse en el citoplasma, ribosomas agregados y bandas discontinuas de retículo endoplasmático, siendo aún el aparato de Golgi pequeño.

2.3.2 PROMONOCITO.

Los promonocitos tienen un diámetro aproximado de quince micras, estas células contienen un núcleo grande de

forma irregular, que ocupa casi la mitad de la célula, conteniendo en su interior fina cromatina de aspecto plegado y un nucleolo que se puede hacer evidente con el microscopio común. La célula es móvil, pero generalmente muestran poca capacidad fagocítica. Presentan un gran almacenamiento de finos gránulos, que en los frotis muestran ser azurófilos, algunos de los cuales son además positivos a la mieloperoxidasa, dichos gránulos contienen así mismo, arilsulfatasa y fosfatasa ácida, lo que indica que son lisosomas primarios, siendo sintetizados únicamente en esta etapa de la maduración.

El borde citoplasmático muestra a menudo extensiones disperejas o pseudópodos arrugados, con el microscopio electrónico, se observan el retículo endoplasmático, ribosomas y el aparato de Golgi que se encuentra bien desarrollado. Estas estructuras citoplasmáticas y los gránulos mencionados, evidencian la síntesis enzimática que llevan a cabo; su membrana muestra vellosidades y proyecciones, las que presumiblemente están relacionadas a su capacidad de movimiento y endocitosis.

2.3.3 MONOCITO.

Los monocitos son las células más grandes encontradas en sangre periférica normal de contorno irregular, el núcleo suele ser excéntrico en la célula, de forma ovalada o arriñonada, de cromatina fina y dispersa, de aspecto reticular, su citoplasma presenta un color gris-azulado, en el que pueden verse granulaciones de color lila o azul sucio. Si el preparado no está coloreado en exceso, los gránulos se asemejan a un polvo fino, o proporcionan al citoplasma azulado, un aspecto de vidrio esmerilado.

El movimiento del monocito muestra el mismo patrón de prolongaciones citoplasmáticas ondulantes, observadas en el macrófago, ya que posee pseudópodos irregulares, largos y mem-

branosos que se extienden lentamente desde el citoplasma y la célula avanza como si se deslizara con una vibración y ondulación constantes de estas proyecciones.

Los monocitos representan del 3 al 8% de los leucocitos circulantes, aproximadamente 300 células/mm^3 de sangre. Tienen una vida media en la circulación de sólo ocho a diez horas.

Al microscopio electrónico, contiene un núcleo de forma de herradura en el que pueden observarse a menudo, uno o dos nucleolos pequeños. Las mitocondrias contenidas en el citoplasma, son generalmente numerosas, de forma redonda o alargada. El aparato de Golgi está siempre bien desarrollado y situado en torno al citoplasma dentro de la muesca nuclear, existiendo dentro de esta región numerosas vesículas pequeñas, que, morfológicamente son de diversos tipos. Los microtúbulos son numerosos y las microfibrillas se encuentran generalmente en fascículos que rodean al medio. Las granulaciones presentes en el citoplasma, se ha demostrado que contienen fosfatasa ácida y arilsulfatasa, siendo por consiguiente, lisosomas primarios.

Mediante microfotografías electrónicas, se demuestra la presencia de poros nucleares, que atraviezan ambas laminae de la membrana nuclear y los contornos de los lisosomas y mitocondrias citoplasmáticas, revelando así mismo, una gran actividad de superficie.

Los monocitos en la circulación son heterogéneos, en cuanto a tamaño, morfología, densidad celular y antígenos de superficie, por lo tanto, han sido propuestos varios subtipos de ellos. Sin embargo, no hay datos concluyentes que demuestren que los monocitos son destinados para algún tejido

particular cuando ellos abandonan la médula.

Los monocitos que desaparecen de la circulación sanguínea, no son eliminados del cuerpo como células muertas o dañadas, sino que entran en los tejidos y se convierten en macrófagos.

La migración de los monocitos a los diferentes tejidos, parece ser un fenómeno al azar, en ausencia de inflamación localizada.

Una vez que los monocitos se encuentran en los tejidos, ya no regresan a la circulación, sino que sufren una transformación morfológica, adquiriendo propiedades funcionales de los tejidos en que residen; suponiéndose que tal transformación es una respuesta a un estímulo específico del tejido.

Durante la metamorfosis que sufren los monocitos para convertirse en macrófagos, experimentan diversos cambios como son: aumento rápido en dimensiones, síntesis de proteínas, enzimas lisosómicas e hidrolíticas, fosfatasa ácida, -- glucoronidasa, arilsulfatasa y catepsina entre otras, así mismo; aumenta el número de mitocondrias, grado de respiración celular y metabolismo. Siendo apropiado este incremento en el arsenal enzimático para una célula cuyas principales funciones son: la fagocitosis, digestión de microorganismos y la eliminación de células hemáticas lesionadas o senescentes. La magnitud de estos cambios es modificada por el tejido en que ocurren, lo que origina características individuales y nombres diferentes, según el tejido que ocupen.

A diferencia de los monocitos de la sangre, que tienen vida media en la circulación de sólo ocho a diez horas, los macrófagos tisulares viven varios meses, sin embargo, no se han obtenido datos precisos a este respecto.

En los extendidos tratados con tinción de Wright, estas grandes células (quince a ochenta micras de diámetro), - presentan un núcleo oval, arriñonado o fusiforme excéntricamente situado, con uno o dos nucléolos y cromatina nuclear - finamente dispersa en forma laxa, que tiende a aglutinarse - en el interior del núcleo, a lo largo de la cara interna de la membrana nuclear.

El citoplasma es celeste y contiene muchos gránulos - gruesos azules y vacuolas que se hallan cerca de la perife-- ría de la célula, reflejando la activa pinocitosis que se - lleva a cabo en ella. Al microscopio de contraste de fases, los macrófagos vivos son grandes células que tienen una propensión caracterfstica a adherirse y extenderse sobre superficies de cristal, concentrando las organelas en la porción central de la célula y, extendiendo prolongaciones claras de hialoplasma, alrededor de la célula, con intenso fruncimien-- to de los bordes de la membrana. Se ven vesículas y vacuo-- las contráctiles por la perifería y en el interior de la cé-- lula. La zona clara yuxtannuclear que contiene el centrosoma y el aparato de Golgi es particularmente dinámica y despliega un movimiento ondulante.

La microscopía electrónica demuestra un grado varia-- ble de desarrollo, que va desde unas pocas células pequeñas, parecidas a los monocitos de la sangre hasta otras más grandes, con un extenso citoplasma, aparato de Golgi y gránulos lisosómicos y núcleo que varía desde una forma de herradura hasta un aspecto fusiforme. En el interior del núcleo se ob-- serva la heterocromatina que se dispone en delicadas acumula-- ciones, existiendo unos espacios claros entre estas acumula-- ciones, indicando los lugares de ubicación de los poros nu-- cleares, relativamente abundantes en estas células, en cam-- bio, el citoplasma contiene una cantidad relativamente peque

ña de retículo endoplasmático, alrededor de la periferia de la célula. El aparato de Golgi es amplio y bien desarrollado. Un rasgo relativamente constante de las células ocupadas en la endocitosis, es el gran número de microvellosidades presentes en la superficie de la célula. El grado de desarrollo de esta adaptación celular se relaciona con la actividad fagocítica y con su ritmo de pinocitosis, lo mismo puede decirse con el número y tamaño de las mitocondrias, las que por otro lado, tienden a agruparse en la región del aparato de Golgi, aunque varias de ellas se dispersan generalmente por la periferia celular aportando presumiblemente energía para los activos procesos endocíticos que ahí se llevan a cabo. El rasgo ultraestructural más constante y característico de los macrófagos son los lisosomas unidos a la membrana densa que pueden a menudo unirse a los fagosomas para formar lisosomas secundarios. Observándose dentro de éstos, materiales de células ingeridas, bacterias y material celular en diferentes estadios de degradación, reconocibles a menudo como mitocondrias en degeneración o, como material nuclear. En los macrófagos, son prominentes los microtúbulos y los microfilamentos y, recientemente, se han identificado proteínas similares a la actina y la miosina.

En general, se puede decir, que no obstante en comparar muchas características funcionales y morfológicas en común, existen variaciones considerables, que dependen del sitio en que se encuentren los macrófagos.

De los diferentes tipos de macrófagos que existen, los más representativos son los siguientes:

a.- Macrófagos Alveolares.

Los macrófagos alveolares o pulmonares, se destacan

entre los de su clase, porque vagan con libertad en la superficie alveolar del pulmón, en una atmósfera completamente aerobia y, están expuestos a un suministro constante de partículas fagocitables que son inhaladas, en cada gramo de pulmón, hay entre tres y quince millones de estas células, según la especie animal de que se trate.

El macrófago alveolar, tiene de quince a cincuenta micras de diámetro y contienen muchos tipos de inclusiones intracitoplasmáticas, algunas de las cuales son lisosomas. Estas células se desplazan sobre la superficie alveolar y la limpian de partículas de polvo, microorganismos y otros restos.

b.- Macrófagos Peritoneales.

Son macrófagos de gran tamaño, doble al de los monocitos, tienen núcleo ovalado y escotado y citoplasma algo granuloso. En las microfotografías electrónicas de estas células, también puede advertirse retículo endoplasmico rugoso. Estas células se adhieren con facilidad a superficies, sobre las cuales se desplazan con movimiento ameboide, los macrófagos peritoneales no estimulados o residentes, son fagocitos activos y destructores para células que ingieren.

Los macrófagos "estimulados" son en esencia, los mismos que los macrófagos residentes, sin embargo, este tipo de macrófagos, es el más móvil, más activamente fagocitario, con mayor contenido de enzimas y más citocida. Se conoce con varios nombres, de la índole de macrófago activado, armado, colérico o profesional. Es una célula de tercer nivel que excede de los monocitos o macrófagos corrientes en actividades concomitantes con la fagocitosis. La generación de macrófagos activados depende de un mensaje de las células T,

expuestas a antígeno o mitógeno.

c.- Células de Kupffer.

Los macrófagos del hígado están representados por las células de Kupffer, que se unen o encajan en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Este sitio las torna óptimas para la depuración de partículas extrañas que entran en la sangre. El citoplasma ya granuloso, a causa del contenido de lisosomas, adquiere todavía aspecto más desigual, según las características englobadas - en diversos estados de descomposición, que manifiesta la actividad fagocitaria.

Estas características, permiten identificar fácilmente células de Kupffer, a pesar de variaciones en forma y tamaño que suelen ser del orden de cuarenta a cincuenta micras de diámetro.

d.- Células de Langerhans.

Estas células de Langerhans. corresponden a 3 a 8% de las células de la epidermis o aproximadamente quinientas a mil por milímetro cuadrado. En los tejidos, las células de Langerhans son irregulares, incluso arborescentes de perfil, casi doblan el diámetro de los monocitos y con núcleo profundamente escotado. En el citoplasma hay gránulos en forma de bastón y, en la microscopía electrónica, se advierten como una estructura laminada hinchada en un extremo, con aspecto semejante a una raqueta de tenis. Este gránulo es marcador fidedigno de las células de Langerhans. Además de presentarse en la piel principalmente, se pueden distribuir en otros sitios, como ganglios linfáticos, amígdalas y mucosas.

Las células de Langerhans secuestran antígenos después de inyección intradérmica y, son la fuente principal de haptenos que se han depositado en la piel. La exposición de la piel a la luz ultravioleta produce agotamiento de las células de Langerhans, después del cual es prácticamente imposible desencadenar dermatitis por contacto, valiéndose de haptenos.

e.- Células Gigantes y Epitelioides.

Pueden advertirse variantes de células gigantes en -- granulomas, provocados por distintos irritantes, pero la célula gigante característica es un policarión que contiene -- muchos núcleos. En los casos particulares, hay de dos a -- diez núcleos, pero se han observado células con treinta núcleos o más. Estos núcleos están dispuestos en un anillo -- periférico que rodea a gránulos lisosómicos, mitocondrias y otras subestructuras celulares. Las células gigantes pueden alcanzar cien micras de diámetro o más y, poseen muchas prolongaciones citoplásmicas que se extienden de la superficie, por virtud de las cuales, presentan interdigitación con -- otras células.

Las células gigantes nacen de la fusión de macrófagos y el número de núcleos que se presenta, identifica el número de células originales. Las células gigantes conservan varias de las propiedades de los macrófagos, por ejemplo fagocitosis, motilidad y degradación de antígenos. En los granulomas del ser humano, con frecuencia se advierte una forma -- secretoria de macrófagos llamada célula epitelioides. Solo -- los macrófagos fagocitarios se convierten en células epitelioides, los macrófagos inactivos no lo hacen. La célula -- epitelioides, se caracteriza por tener disminuida su capacidad fagocítica y digestiva, pero en cambio, contiene gran -- cantidad de retículo endoplasmático, lo que sugiere que puedan tener una función secretora.

CAPITULO III
FUNCIONES DEL SISTEMA MONONUCLEAR
FAGOCITICO

Las células del sistema mononuclear fagocítico, llevan a cabo diversas y variadas funciones. Forman una parte importante del mecanismo de defensa del organismo, al eliminar microorganismos y agentes extraños, células lesionadas o agonizantes y restos celulares. Son sumamente ávidos en la fagocitosis y pinocitosis, ingieren muchas clases diferentes de antígenos y, por lo tanto participan en los fenómenos inductivos inmunes tempranos.

Los fagocitos mononucleares también responden a los estímulos externos procedentes de linfocitos activados y/o microorganismos y participan en las reacciones inmunes mediadas por células. El resultado de diferentes estudios sugiere que intervienen en la defensa contra tumores de aparición espontánea, en el control de la granulopoyesis y, posiblemente en la eritropoyesis, curación de las heridas y remodelado del hueso.

Los fagocitos mononucleares son células activas secretoras, que sintetizan y secretan una gran variedad de sustancias, de las cuales, hasta la fecha han sido identificadas aproximadamente cien distintas.

Siendo la ingestión de partículas, un hecho inicial en algunas o, quizá todas estas funciones en el sistema fagocítico mononuclear, es apropiado considerar la fagocitosis y los fenómenos que rodean a la ingestión de partículas como una función primordial en este sistema.

3.1 FAGOCITOSIS.

Es la función primordial del sistema mononuclear fagocítico y, merced a ella, ejercen un papel de extraordinaria importancia, pudiendo ser definida como la función por la cual, las células fagocito mononucleares, buscan, localizan, identifican e introducen en su citoplasma partículas o gérmenes extraños para matarlos y digerirlos.

La fagocitosis se caracteriza por la ingestión y, en última instancia, la digestión de partículas más importantes de diámetro, superior a 10 μ m. Esas partículas pueden ser inertes (agregados, cristales de sílice) o vivas (células, virus, bacterias, parásitos, etc.) En la actualidad se distinguen varias etapas como son:

3.1.1 BÚSQUEDA DEL AGENTE EXTRAÑO.

Las células fagocíticas están dotadas del movimiento que las lleva a "patrullar" casi todos los tejidos del organismo, en busca de gérmenes o partículas extrañas que deban ser captadas y destruidas. Esta actividad la cumplen en forma espontánea y permanente.

3.1.2 QUIMIOTAXIS.

Los fagocitos mononucleares tienen la capacidad de emigrar a los tejidos y a través de ellos. Esta emigración puede ser al azar o dirigida específicamente mediante un estímulo químico inflamatorio, proceso denominado quimiotaxis, o bien cuando son atraídos por material desvitalizado o detritos celulares, se denomina necrotaxis.

Se desconoce la forma en que los fagocitos mononucleares encuentran o fabrican su camino a través del tejido conec

tivo. No obstante, los macrófagos contienen en su superficie y secretan enzimas proteolíticas activas a pH tisular, que pueden ser importantes para su capacidad de emigrar en vivo.

Muchas sustancias generadas durante la inflamación, tienen la capacidad de incrementar la velocidad en la migración del macrófago y orientar el movimiento en la dirección de un gradiente aumentado de concentración del agente. Las sustancias quimiotácticas para los macrófagos, incluyen factores derivados del suero, en particular, la anafilotoxina C5c, el que es liberado como consecuencia de la activación del complemento, por complejos antígeno-anticuerpo, por bacterias, por la vía clásica o alterna, o por acción directa de enzimas proteolíticas, derivadas de células sobre C5.

Otras sustancias quimiotácticas, comprenden productos de bacterias como péptidos N-fenilmetionínicos y compuestos de los linfocitos B y T estimulados que atraen a los fagocitos mononucleares a los sitios de inflamación y retardan las reacciones de hipersensibilidad.

Factores producidos por fibroblastos, fragmentos de colágena, elastina y proteínas desnaturalizadas, pueden ayudar a atraer a los macrófagos a los sitios de daño tisular. También, son importantes en la atracción a los sitios de inflamación, las sustancias que inhiben la emigración al azar de estas células y, así previenen que se escapen de los sitios lesionados. Al parecer, son dos tipos de sustancias, distintas en su composición química, las que participan en la retención de los macrófagos; las linfocinas (factor inhibitorio de la migración de los macrófagos, factor de activación de los macrófagos) y las enzimas proteolíticas producidas durante la activación del complemento y del sistema fibrinolítico.

3.1.3 ADHESION.

Tras la quimiotáctica, el fagocito mononuclear inicia la fase de adhesión, que parece requerir la presencia de inmunoglobulinas opsonizantes específicas en la superficie de la célula que va a ser fagocitada. Una vez que la célula fagocitaria llega al sitio de mayor concentración de factores quimiotácticos, debe de identificar a la partícula extraña o germen que debe ser fagocitado. Esta función la cumple en parte, por la presencia de receptores que reconocen las características de los gérmenes patógenos o de las células extrañas o anticuerpos adheridos a ellas.

Bajo condiciones normales, los macrófagos no atacan a las células normales del organismo, pero pueden hacerlo cuando éstas se encuentran recubiertas de anticuerpos, cuya producción se induce por alteraciones en su superficie. En estas condiciones, la respuesta fagocitaria, puede volverse contra el propio organismo y producir alteraciones importantes, como ocurre en algunas enfermedades autoinmunes. Normalmente, este proceso de reconocimiento de las partículas que se deben fagocitar, se hace por la adhesión a ellas de moléculas de anticuerpos y/o de partículas C3b del complemento, sustancias que para facilitar la fagocitosis, reciben el nombre de opsoninas. Las células fagocitarias, tienen receptores específicos para estas opsoninas, tanto para las derivadas del complemento, como para las del tipo de inmunoglobulinas o anticuerpos, su poder de opsonificación, es tan importante que incrementan la fagocitosis entre 1000 o más veces. En el proceso de la fagocitosis, estos receptores distribuidos uniformemente en la periferia, se orientan hacia la pared frontal, que migra hacia el centro de producción de factores quimiotácticos.

Estos receptores para el extremo constante de las cadenas largas de los anticuerpos se llaman receptores Fc. Los monocitos periféricos, tienen receptores para distintas inmunoglobulinas, pero en proporciones variables: 65% para la IgG, 40% para la IgA y, 12% para la IgM. Los anticuerpos obran como opsoninas, porque sirven de puente entre la partícula del germen sobre el cual se han adherido y los receptores Fc de las células fagocitarias.

Por otra parte, al reaccionar con la superficie de la bacteria, neutralizan cargas iónicas que suelen repeler a las células fagocitarias. Este fenómeno ocurre, sobre todo, en las bacterias gram negativas, que poseen una fuerte carga en su superficie.

Los macrófagos también tienen receptores para linfocinas, las cuales intervienen en la activación del propio macrófago y comprenden a los factores estimulantes de colonias que regulan la proliferación de estas células. Además, se han demostrado receptores para insulina en los macrófagos. Asimismo, tienen receptores que reconocen a carbohidratos complejos y a las glicoproteínas terminales, fucosil y manosil. Pueden ser importantes estos receptores para la eliminación de glicoproteínas y en el reconocimiento de células seniles, eritrocitos heterólogos, levaduras, hongos, bacterias y parásitos. Los macrófagos reconocen a los complejos alfa₂ macroglobulina-proteínasa, que pueden ser importantes en la depuración de enzimas como trombina, plasmina, calicreína y componentes activados del complemento.

Los receptores para proteína que contienen hierro, pueden desempeñar una función en la secreción de hierro por los macrófagos.

Los receptores para los complejos fibrina/fibrinógeno, pueden intervenir de manera importante en la depuración de fibrina de la circulación o de los sitios de inflamación.

El receptor para fibronectina, puede ayudar en la adhesión de monocitos a las zonas que contienen brechas o desgarraduras en la integridad del recubrimiento endotelial de los vasos.

Además los macrófagos pueden intervenir en forma importante en la regulación del metabolismo de triglicéridos y colesterol, a través de sus receptores para lipoproteínas normales y alteradas.

3.1.4 INGESTION.

Una vez que la célula fagocitaria, gracias a sus receptores de membrana, ha establecido contacto con la partícula inerte o viva, se produce un proceso similar al cierre de una cremallera. En este proceso, las prolongaciones de la membrana de la célula fagocitaria rodean por completo a la partícula o germen, se fusionan en la pared distal y forman una vacuola fagocitaria, cuya pared no es otra que una porción de la membrana celular y en cuyo interior queda atrapado el germen, partícula o célula. Durante la formación de la vacuola fagocitaria, una enzima que está presente en la membrana del fagocito, la NAD, (Nicotín Adenín Dinucleótido), es arrastrada al interior de la vacuola fagocitaria donde se reduce a NADH, para iniciar el proceso de destrucción del germen.

La membrana celular de la célula fagocitaria está en permanente proceso de actividad y renovación. Mediante pinocitosis capta del medio ambiente moléculas pequeñas que intro

ducen al citoplasma y durante este mecanismo, parte de la membrana celular va al citoplasma para ser reemplazada por porciones nuevas que se sintetizan continuamente. Calculándose que la totalidad de la membrana celular de un macrófago cambia cada treinta minutos.

Una vez formada en la periferia del macrófago, las vacuolas fagocíticas y pinocíticas, se dirigen hacia la zona perinuclear, guiadas por los microtúbulos en un proceso que requiere energía y, que utiliza la gran cantidad de proteínas citoplasmáticas contráctiles. En la zona perinuclear, las vacuolas endocíticas se convierten en lisosomas secundarios, después de su fusión con los lisosomas primarios. En forma alternativa, las vacuolas endocíticas pueden fusionarse con los lisosomas secundarios preexistentes.

En algún momento, entre la formación inicial de la membrana endosómica y la formación de lisosoma secundario, porciones de membrana y sus receptores plasmáticos, son regresados a la superficie celular. En el compartimiento lisosómico, los contenidos fagocitados y pinocitados, así como algunas proteínas de la membrana plasmática son digeridos a pH ácido por más de cuarenta enzimas hidrolíticas de los lisosomas.

3.1.5 METABOLISMO DURANTE LA FAGOCITOSIS.

En la ingestión de partículas por macrófagos, éstos utilizan, predominantemente, las vías metabólicas dependientes de oxígeno (fosforilación oxidativa) para realizar la fagocitosis. Un proceso conocido como estallido respiratorio, acompaña claramente el encuentro monocito-bacteria, cuya función es producir un grupo de agentes microbicidas altamente reactivos como son: peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión su-

peróxido (O_2^-), radical hidróxilo (OH^\cdot) y oxígeno atómico - o sencillo (1O_2) y además quimioluminiscencia. Durante este proceso se observa un incremento espectacular en el consumo de oxígeno y la activación de una oxidasa asociada a la membrana que depende del fosfato de nicotinadeninucleótido reducido (NADPH).

Esta oxidasa reduce el oxígeno molecular hasta anión superóxido, que a su vez, se transforma en peróxido de hidrógeno.

El superóxido y el peróxido de hidrógeno pueden interactuar para dar origen al radical hidróxilo y, posiblemente - al oxígeno atómico.

Parte del peróxido de hidrógeno, es destruido por la glutatión peroxidasa, mediante la oxidación del glutatión reducido. Este último es regenerado por la glutatión reductasa y se acompaña de la oxidación del NADPH. Este NADPH, se deriva del ciclo de la hexosamonofosfato, que también es estimulado para integrarse a la creciente utilización de oxígeno.

Bajo circunstancias ordinarias, el peróxido de hidrógeno utilizado en este sistema, surge del metabolismo celular. Con la producción deficiente de H_2O_2 (por ejemplo, en la enfermedad granulomatosa crónica), ciertos microorganismos pueden proporcionar en forma paradójica el peróxido de hidrógeno que medie su propia destrucción. El H_2O_2 , es una de las más importantes sustancias bactericidas, su síntesis en monocitos y algunos macrófagos, no se inhibe con el cianuro, lo que nos indica que hay una oxidasa involucrada, la cual actúa oxidando nucleótidos pirimidínicos reducidos.

Los metabolitos activos del oxígeno que son generados en, o cerca de la superficie celular y dentro de la vacuola -

fagocítica, ejercen efectos celulares antimicrobianos y antitumorales. El macrófago mismo, es protegido de los efectos nocivos de estos metabolitos del oxígeno por su glutatión peroxidasa y su catalasa.

Los monocitos poseen dos poblaciones de lisosomas. La primera aparece desde el principio de la maduración de los monocitos y contiene mieloperoxidasa, arilsulfatasa y fosfatasa ácida. El contenido de la segunda población de lisosomas que aparece posteriormente, es desconocido. Los monocitos no cuentan con las proteínas catiónicas bactericidas de los neutrófilos, no tienen lactoferrina. Sin embargo, el sistema huro-mieloperoxidasa- H_2O_2 , opera al parecer.

Los mecanismos por los cuales, los macrófagos matan a los microorganismos, son en gran parte desconocidos.

La mieloperoxidasa no se encuentra más allá de la etapa del monocito del desarrollo del macrófago y, hay una disminución progresiva en la capacidad de los macrófagos maduros para generar O_2^- y H_2O_2 .

Las enzimas que se encuentran en los fagocitos monocleares parecen desempeñar más bien, una función digestiva y no una función microbicida. En presencia de oxígeno y clofamicina, un colorante empleado en el tratamiento de la lepra, la generación de H_2O_2 en el macrófago humano, es estimulada y se acrecienta la destrucción. Al parecer, por lo tanto, los macrófagos emplean un sistema generador de H_2O_2 en la destrucción bacteriana.

La catalasa que se encuentra en los macrófagos, puede sustituir a la mieloperoxidasa que no está presente y puede, por lo tanto, catalizar la oxidación de sustratos en presen-

cia de H_2O_2 .

En condiciones de experimentación in vitro, la catalasa puede sustituir a la mieloperoxidasa en el sistema mieloperoxidasa-haluro H_2O_2 microbicida.

Como ya se ha mencionado, el mecanismo mediante el cual los macrófagos destruyen bacterias, no está totalmente estudiado, sin embargo, está claro que se encuentran presentes múltiples sistemas microbicidas engranados, proporcionando abundancia considerable en los mecanismos de defensa del huésped.

Dentro de estos mecanismos, la mieloperoxidasa se ha probado en forma definida que participe en la destrucción que depende del oxígeno en los fagocitos.

La importancia de la mieloperoxidasa en la destrucción bacteriana por los fagocitos, informada por Klebanoff en 1967, ha sido ampliamente confirmada.

La incubación de bacterias con H_2O_2 , mieloperoxidasa (MPO) y un ión haluro, causa destrucción eficiente a concentraciones de H_2O_2 , tan bajo como 10 micro mol/l.

Se ha propuesto que la MPO, una protefna muy básica, sirve para unir H_2O_2 y halógenos a la superficie blanco microbiana, poniendo así en contacto estrecho los componentes del sistema de peroxidasa, con la envoltura celular. Sin la MPO, no se logran niveles similares de destrucción celular hasta que la concentración del H_2O_2 llega a 0.5 mmol/l.

La peroxidación de los lípidos que ocurre en los macrófagos alveolares y los monocitos, puede ser otro mecanismo

potenciante de la acción antimicrobiana del H_2O_2 , porque el malonildialdehído, un catabolito de los peróxidos de los lípidos, tiene actividad antibacteriana.

Además de la MPO, y los metabolitos activos del oxígeno, existe cierto número de otros mecanismos microbicidas potenciales en los macrófagos, que incluyen el ión hidrógeno, la lisozima, componentes del complemento y las hidrolasas lisosómicas.

Los macrófagos también pueden inhibir el crecimiento de células tumorales o matarlas por diversos tipos de interacciones: citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos, en la cual, las células tumorales han sido recubiertas con anticuerpos dirigidos contra la superficie celular; citostasis producida por la timidina o por el agotamiento de arginina por la arginasa y mecanismos que dependen de la liberación de compuestos reactivos de oxígeno por los macrófagos.

3.1.6 PERSISTENCIA INTRACELULAR.

Esta situación se presenta cada vez que las células fagocíticas y, principalmente las enzimas lisosomales no pueden digerir la partícula. De esta manera, algunos polvos atmosféricos (carbono, sílice, etc.), pueden permanecer dentro de los macrófagos durante toda su vida. Pudiéndose encontrar no solo esta persistencia en las partículas inertes, sino además, bacterias, parásitos y, probablemente, también virus. Esta persistencia, o más exactamente, este estado de equilibrio entre algunos microorganismos y los macrófagos, tienen importantes consecuencias, principalmente de ser el origen de infecciones latentes.

Otra consecuencia importante de la persistencia de los microorganismos dentro de los macrófagos, es de origen terapéutico. Es bien sabido que los microorganismos en posición intracelular, no sólo se encuentran protegidos de los mecanismos humorales de defensa del organismo, sino también protegidos de los antibióticos. Esto lo ejemplifica, las Salmonelas, las Brucelas, las Micobacterias o la Listeria monocytogenes, que pueden permanecer en el interior de los macrófagos, aún cuando éstos se colocan en un medio que contiene una concentración de antibióticos, diez veces superior a la concentración inhibitoria del mismo germen in vitro. Las consecuencias de este hecho son evidentes, explica por qué los enfermos deben tratarse rápidamente con altas dosis de antibióticos. También explica, cuando menos en parte, como es que infecciones como la brucelosis y la tuberculosis, con tanta frecuencia se transforman en infecciones crónicas difíciles de curar.

Algunos microorganismos han desarrollado aparentemente, mecanismos para asegurar la supervivencia y réplica intracelular en los macrófagos. Esta situación se presenta en el caso de infección de macrófagos por las variedades virulentas de Mycobacterias, Salmonelas, Listeria monocytogenes, Brucelas, Pasteurelas y, algunos estaphylococcus y streptococcus. - Algunos parásitos, como el Toxoplasma y el Histoplasma, hongos como la Candida guillermendi y numerosos virus, también pueden multiplicarse dentro de los macrófagos. Esta multiplicación, es el reflejo de otro aspecto de la virulencia al nivel de la célula fagocítica. Se sabe que algunos gérmenes como el neumococo, por ejemplo, son virulentos porque no lo ingieren las células fagocíticas, gracias a su polisacárido. - En este caso, la virulencia se manifiesta por la capacidad de estos gérmenes de multiplicarse en los macrófagos, una vez ingeridos. Así mismo, cabe señalar que, quizá lo que vuelve tan complejo el mecanismo de la inmunidad en la salmonelosis, es que las salmonelas pueden ser virulentas, porque también son difícilmente ingeridas (el carácter liso del germen es -

responsable de que no se ingieran) y tienen la capacidad de multiplicarse dentro de la célula fagocítica. *Mycobacterium tuberculosis* está admirablemente equipado a este respecto. En ausencia de suero inmunitario, los bacilos tuberculosos impiden la fusión de los lisosomas con los fagosomas, aparentemente, por la mediación de un glucolípido trehalosa, fuertemente aniónico. Sin embargo, en presencia de suero inmune, se produce la fusión fagolisosómica, pero *M. tuberculosis*, es resistente al contenido lisosómico descargado.

Mycobacterium lepraemurium y *Mycobacterium leprae*, también son resistentes al contenido fagolisosómico y, además, este último microorganismo, al parecer, puede escapar de los fagocitos hacia el citoplasma, donde no es reconocido como un invasor extraño.

Las especies de rickettsias productoras del tífus, también escapan de los fagolisosomas y se multiplican libremente en el citoplasma del macrófago, en ausencia del anticuerpo específico. En cambio, las rickettsias recubiertas de anticuerpos no pueden escapar del fagolisosoma. Algunos parásitos intracelulares obligados, logran entrar al citoplasma directamente, en vez de hacerlo a través de la ruptura del fagosoma (por ejemplo: *T. gondii*, especies de *Chlamydia*). Al parecer, su entrada es activamente mediada por los microorganismos. En presencia del anticuerpo específico, es bloqueada esta endocitosis, mediada por el parásito, en tanto que se facilita la fagocitosis verdadera.

Con respecto a los virus, es menos lo que se sabe sobre lo que condiciona la multiplicación o falta de multiplicación de éstos en el interior de los macrófagos. Sin embargo, se observa esta multiplicación en el caso de virus tales como el de la Hepatitis murina y de la Ectiomelia y, de manera ge-

neral como en el caso de las bacterias, los virus no patógenos o poco virulentos se destruyen y los virus virulentos se multiplican. Esta multiplicación de los virus dentro de los macrófagos, tendrá gran importancia en el curso de algunas infecciones virales. Así como en el caso de la Hepatitis murina, la multiplicación de los virus dentro de las células de Kupffer, constituiría una etapa necesaria antes de que se afecte el parénquima hepático.

3.2 FUNCION DE LOS MACROFAGOS EN LA INMUNIDAD.

Existen dos etapas en la respuesta inmune, en que los macrófagos desempeñan un papel importante.

1.- En la inducción inmune: Es un hecho bien establecido que los macrófagos concentran y atrapan las moléculas de antígeno, presumiblemente por pinocitosis, fagocitosis y/o retención del antígeno en la superficie de la membrana. Al degradar el antígeno por algún mecanismo, extrae de él, los radicales de mayor capacidad inmunológica, es decir, capaces de inducir una respuesta inmune específica, pudiendo este radical ser almacenado durante largos periodos, o ser presentado por contacto directo al linfocito T, iniciándose la activación de éste y dando lugar a la inmunidad específica.

Se ha demostrado que, en ausencia de macrófagos, ésta no tiene lugar o, es de tardía o lenta iniciación. Este proceso de información del macrófago al linfocito, se hace por lo general, estableciendo un contacto directo entre las membranas de estas dos células.

Recientemente se ha demostrado que el macrófago, después de fagocitar un germen, lo digiere e inicia la síntesis de moléculas especiales que penetran a su membrana celular.

Estas moléculas permiten que los linfocitos T, que poseen receptores para ellos, se adhieran membrana a membrana, para recibir la información sobre las características del antígeno e iniciar la respuesta inmune específica.

Estas proteínas de membrana producidas por el macrófago, son expresión de genes que controlan la respuesta inmune y que en los humanos hacen parte del sistema genético llamado HLA. El contacto macrófago linfocito requiere la presencia del antígeno de la molécula HLA en el macrófago y, los receptores correspondientes en los linfocitos. Además de la presentación del antígeno, los macrófagos secretan productos simultáneamente como la interleucina, que actúa sobre el linfocito, estimulándolo a dar una mejor respuesta.

2.- Inmunidad Mediada por Células: El papel que desempeñan los monocitos y macrófagos en la inmunidad celular, es de fundamental importancia para la defensa del organismo. Los fagocitos responden a los productos de los linfocitos y se acumulan en los sitios de reacciones en curso, formando el principal componente de la respuesta inflamatoria de las reacciones de inmunidad celular. Es de conocimiento actual que la inyección de antígeno en un animal previamente sensibilizado, activa las células sensibles (linfocitos) para liberar distintas sustancias, que concentran monocitos no sensibles y macrófagos en el área afectada. Un ejemplo de este proceso, lo constituye la hipersensibilidad retardada producida por la prueba cutánea de la tuberculina.

Así mismo, los macrófagos también pueden regular o suprimir algunas reacciones inmunes. Esta actividad se atribuye, en parte, a la liberación de prostaglandinas que tienen una influencia importante en la inhibición de las funciones inmunológicas de los linfocitos activados.

La inhibición excesiva ejercida por los macrófagos, - se ha reconocido como uno de los mecanismos involucrados en - la instalación de varios estados de inmunodeficiencia adquirida, como son la depresión de la inmunidad celular que acompaña a la enfermedad de Hodgkin, las infecciones crónicas diseminadas, los tumores malignos metastásicos y, también en los pacientes con traumatismos graves.

3.3. FUNCION SECRETORA DE LOS MACROFAGOS.

La función de los macrófagos, como células secreto--ras, puede ser tan importante en su interacción con el ambiente extracelular como lo es su función de células fagocíticas.

En la actualidad, se han identificado más de cien productos de secreción de los macrófagos.

Esta secreción de los macrófagos está bajo un control complejo y varía con el estado de los fagocitos mononucleares, sin embargo, al parecer las lisozimas y los componentes del - complemento son secretados en todos los estadios de la estimulación. La secreción de estos productos, como metabolitos -- araquidónicos, hidrolasas ácidas y protefnas neutras, es de--sencadenada y regulada por la acción de receptores específicos por endocitosis o por exposición de los macrófagos a medica--mentos activos para las membranas, incluyendo inductores de - tumores y endotoxinas. Así mismo, la secreción puede ser regulada por linfocitos activados, por la tensión de oxígeno en los tejidos, por el pH y por otros factores que influyen en - la actividad inflamatoria de los macrófagos. Debido a la -- gran cantidad de productos secretados por los macrófagos, únijcamente se mencionarán las más conocidas.

a.- Enzimas Capaces de Afectar las Protefnas Extracelulares.

Los activadores del plasminógeno, son proteasas séricas capaces de convertir el plasminógeno en plasmina, la cual es importante debido a su capacidad para lisar fibrina, activar C1 y C3. Por lo tanto, los activadores del plasminógeno secretados junto con el plasminógeno de la sangre, forman el sistema fibrinolítico.

Las elastasas y colagenasas actúan en la degradación de macromoléculas del tejido conectivo como son la elastina, la colágena y los proteoglicanos. La lisosima que degrada los polisacáridos de las paredes celulares de algunos microorganismos, además junto con las hidrolasas lisosómicas, contribuyen a la destrucción de bacterias y tejidos en las lesiones inflamatorias, donde el pH es lo suficientemente ácido. Así mismo, secretan arginasa y lipasa, que tienen una función importante en el metabolismo de las lipoproteínas de los macrófagos.

Los macrófagos también secretan ciertas proteínas plasmáticas tales como la 2 macroglobulina, que actúa inhibiendo a las enzimas proteolíticas conocidas, regulando de esta manera el potencial del macrófago, para lisar macromoléculas del tejido conectivo y participar en las cascadas del complemento y la coagulación.

La fibronectina, que es una proteína opsonina para las partículas recubiertas con colágena desnaturalizada y, además tiene una función estructural en las membranas basales y demás tejido conectivo.

La transcobalamina II, que interviene en el transporte de vitamina B₁₂, apolipoproteína E, que funciona en el transporte de lípidos e inmunoregulación. Proteínas que intervienen en la cascada de la coagulación, también son producidas

das por los macrófagos, como son: tromboplastina tisular y factores V, VII, IX, y X. El macrófago también sintetiza y secreta casi todos los componentes de las vías clásicas y alternas del complemento y, por tanto, proporciona enlaces directos adicionales entre las respuestas aguda y crónica de la hipersensibilidad.

Como ya se ha mencionado, también producen metabolitos activos del oxígeno, que son agentes oxidantes poderosos que pueden inactivar a los grupos tioles de las proteínas, romper enlaces en estas macromoléculas, oxidar lípidos y ácidos nucleicos e iniciar reacciones en cadena de radicales libres que pueden contribuir de modo significativo a la lesión tisular que acompaña a la inflamación.

Se ha demostrado que los macrófagos producen grandes cantidades de prostaglandinas E_2 , éstas actúan afectando las funciones de los macrófagos, así como las de otras células, al suprimir entre otras cosas la proliferación de las células precursoras mieloides e inhibir la sensibilidad o respuesta a los mitógenos.

El macrófago, además produce factores, en su mayoría de naturaleza proteica que regula las funciones de otras células. La interleucina-1, también conocida como factor activante de linfocitos y pirógeno endógeno, esta proteína induce a las células T a producir interleucina-2, induce a los fibroblastos a secretar colagenasa y prostaglandina E, la síntesis de proteínas de fase aguda en los hepatocitos y se une a receptores en el hipotálamo, los cuales son a su vez inducidos a elevar la temperatura corporal.

Durante la inflamación o la hipoxia, los macrófagos secretan el factor de angiogénesis que favorece la neovascularización de los tejidos. Así mismo, secretan factores que fa

vorecen la proliferación de fibroblastos, células endoteliales y precursores mieloides.

Los factores que incluyen al interferón, inhiben la proliferación de células tumorales y la proliferación de bacterias. Dentro del amplio espectro de sus actividades múltiples, los macrófagos pueden inducir o inhibir los mismos procesos y contribuyen en diversos aspectos de la respuesta inflamatoria y a la regulación de las funciones celulares.

3.4 FUNCION CITOTOXICA.

El sistema mononuclear fagocítico, también está involucrado en la defensa del huésped contra diversos tipos de células tumorales, ésta puede ser una de las funciones importantes del sistema.

Estudios *in vitro*, usando diversas líneas de células tumorales, como células diana, han demostrado la eficacia de la acción citotóxica del macrófago.

La interacción del macrófago con las células tumorales diana, pueden dar como resultado la inhibición de la proliferación celular (citostasis) o la lisis celular. Mientras que aún es poco conocido lo concerniente a los mecanismos que gobiernan estos efectos citostáticos y citolíticos, recientes esfuerzos de investigación han elucidado los cambios de la fisiología del macrófago, que están enlazados con la expresión de la actividad citostática y citolítica.

La activación del macrófago en su acción citotóxica tumoral, representa una continuidad, durante la cual, numerosas alteraciones metabólicas y funcionales pueden ser observadas. Estos cambios incluyen alteraciones en los sistemas res

piratorio y metabólico, así como, en la liberación de numerosos factores inmunomoduladores solubles, incluyendo prostaglandina e interleucina-1 secretan factores solubles, que son inhibidores del desarrollo de las células tumorales.

De igual forma, estos estudios indican que la interleucina-1, puede actuar directamente sobre los monocitos para inducir toxicidad tumoral, aún, en ausencia de interferón o endotoxina.

Los macrófagos, son también, capaces de lisis células tumorales, por medio de un mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos.

Esta reacción citotóxica, depende de que previamente las inmunoglobulinas se unan a las células tumorales, los macrófagos entonces se unen a la Ig por medio de receptores Fc y provocan una lesión lítica a las células tumorales.

Los macrófagos infiltran muchas neoplasias y existen evidencias que sugieren que éste ejerce una función protectora. Por ejemplo, hay una buena correlación entre el contenido de macrófagos de un tumor y la supervivencia del paciente.

Una de las metas de los protocolos de inmunoterapia que se utilizan en el tratamiento del cáncer, es aumentar la citotoxicidad tumoral del macrófago.

Para reforzar tal cometido anticanceroso, se estudia actualmente la posibilidad de preparar cápsulas que contengan factores estimulantes de los macrófagos. Esta técnica experimental, está demostrando ser útil en la defensa contra células malignas, que son destruidas por los macrófagos.

3.5 OTRAS FUNCIONES DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCITICO.

Las células del sistema mononuclear fagocítico, además de realizar las funciones ya descritas, llevan a cabo una gran diversidad de otras funciones, de las que se describen a continuación otras cuantas de ellas.

Metabolismo de los Lípidos: Empleando grasa marcada con ^{14}C , se demostró que los macrófagos y principalmente las células de Kupffer, ingieren los quilomicrones y los degradan. También intervienen en la síntesis de ácidos grasos y de colesterol.

En el curso de la arterioesclerosis experimental, se demostró también que los macrófagos localizados en la pared de la aorta, sintetizaban una cantidad importante de colesterol contenido en la lesión ateromatosa.

Metabolismo de Proteínas y Glúcidos: Debido a su elevado contenido de enzimas hidrolíticas, los macrófagos tienen la capacidad de degradar proteínas y polisacáridos. Esta degradación de proteínas es más o menos completa, según el origen de los macrófagos, lo que podría explicar porque algunos macrófagos pueden destruir un mismo antígeno, mientras que otros no pueden hacerlo. Así mismo, se ha demostrado que los macrófagos peritoneales de ratas y ratones pueden sintetizar proteínas y globulinas.

Los macrófagos juegan un papel importante en la eliminación de células deterioradas, desechos celulares y partículas, incluyendo factores de la coagulación activados, proteínas desnaturalizadas y complejos antígeno-anticuerpo. Pueden realizar esta función, tanto los fagocitos móviles como los fijos. Así, en un exudado inflamatorio, los macrófagos -

infiltran el sitio y lo limpian de desechos producidos por la infiltración de neutrófilos y la destrucción de microorganismos invasores.

Además, sirven para retirar las células sanguíneas senescentes, como los eritrocitos viejos; este proceso conserva los componentes esenciales de la célula como el hierro, que contiene la hemoglobina, que al ser liberado de los eritrocitos, regresa a los depósitos de hierro corporal, quedando disponible para la síntesis de nueva hemoglobina.

Otra función importante es la de destoxicación, llevada a cabo por los macrófagos alveolares, que tienen la capacidad de captar los polvos de la atmósfera, incluidos los de sílice, berilio, hierro y plutonio.

Se hace notar que en muchas enfermedades graves y en pacientes con traumatismos múltiples, fallan las funciones de limpieza del sistema, permitiendo que se acumulen materiales potencialmente tóxicos en la circulación, pudiendo causar lesiones en múltiples órganos, como el pulmón y el síndrome de insuficiencia orgánica múltiple, resultante con frecuencia, en la causa inmediata de la muerte.

Los macrófagos actúan en defensa contra los tumores de aparición espontánea, en el control de la granulopoyesis y eritropoyesis, curación de las heridas, remodelado del hueso y en la ingestión de ciertos virus.

3.6 MACROFAGO ACTIVADO.

La etapa más importante en la maduración de los macrófagos, desde el punto de vista funcional y metabólico, es su conversión de célula residente o en reposo a "macrófago acti-

vado".

La activación de los macrófagos se produce como consecuencia de su interacción con los productos solubles de los linfocitos estimulados por antígenos o mitógenos, llamados - linfocinas, por los productos de activación de los componentes del complemento, por el interferón y por acción farmacológica directa de agentes como las endotoxinas.

Este proceso aumenta enormemente la capacidad de las células para actuar como un efector (por ejemplo, destruir a los microorganismos, ejercer funciones antineoplásicas).

Morfológicamente, los macrófagos activados son más grandes que las células en reposo, presentan un mayor número de gránulos citoplasmáticos, tienen un incremento en la formación de pseudópodos, así como su capacidad de adherencia y fijación sobre superficies.

Los estudios fisiológicos indican que estas células - activadas, tienen una capacidad mayor para fagocitar partículas. Una de sus principales características bioquímicas, es el aumento del metabolismo de la glucosa, a través del circuito corto de la hexosamonofosfato.

Un modelo útil para las interrelaciones que existen entre las células T y los monocitos comprende la destrucción de la bacteria intracelular *Listeria monocytogenes*. Esta bacteria puede colonizar y sobrevivir en el interior de los macrófagos que se encuentran en reposo. Sin embargo, si estas células infectadas se cultivan con un producto soluble preparado por incubación de antígenos de *Listeria* con linfocitos T, programados para responder ante estos antígenos, los macrófagos se activan y, a la vez en forma rápida y competente des

truyen a los microorganismos intracelulares. La activación de los macrófagos y la subsecuente destrucción de los microorganismos es una respuesta inespecífica.

Los productos solubles obtenidos de las células T -- sensibilizadas con listeria y los antígenos de listeria, provocan una reacción de destrucción en los macrófagos infectados con microorganismos de BCG, así como por listeria, es decir, la activación de los macrófagos es inespecífica para el microorganismo infectante primario.

Los macrófagos activados, no sólo tienen propiedades microbicidas, sino que también son capaces de destruir tipos de células tumorales cultivadas. Esta también puede ser una de las funciones principales in vivo de estas células. Parece ser que la destrucción se debe a un efecto citolítico directo de las células activadas que requieren de un contacto íntimo, pero independiente, con las actividades inmunes. Los macrófagos infiltran muchas neoplasias y existen evidencias que sugieren que esto ejerce una función protectora.

Por ejemplo, hay una buena correlación entre el contenido de macrófagos de un tumor y la supervivencia del paciente. Una de las metas de los protocolos de inmunoterapia que se utilizan en el tratamiento del cáncer, es aumentar la citotoxicidad tumoral del macrófago.

Estos también son capaces de lisar células tumorales -- por medio de un mecanismo de citotoxicidad celular, dependiente de anticuerpos.

Esta reacción citotóxica depende de que previamente -- las inmunoglobulinas se unan a las células tumorales. Los macrófagos, entonces se unen a la Ig por medio de receptores Fc y provocan una lesión lítica a las células tumorales.

El número de etapas en el proceso de activación y el mecanismo por el cual es regulada, no se ha resuelto completamente y aún se discuten los fenómenos bioquímicos y metabólicos precisos que definan el estado activado.

CAPITULO IV

ANORMALIDADES FUNCIONALES DE MONOCITOS
Y MACROFAGOS

Se ha demostrado que la función de los monocitos y los macrófagos es anormal en varias enfermedades; en la mayoría de éstas, la anomalía es parcial, sin embargo, y esto no ha sido probado, el defecto parcial predisponga a la infección.

Una depresión en la migración de los monocitos ha sido descrita en recién nacidos, en pacientes que están recibiendo corticosteroides u otra terapia inmunodepresora, pacientes diabéticos, quemados o con SIDA. No está claro en ninguno de estos casos que la disfunción de los monocitos predisponga a la infección; sin embargo, el defecto es lo suficientemente severo para producir alguna probable predisposición, especialmente si otros defectos en la defensa del huésped coexisten con estos desórdenes.

La fagocitosis dañada en los monocitos puede presentarse en la leucemia monocítica, lupus eritematoso sistémico y deficiencia congénita de complejos de glicoproteínas de adhesión de la membrana.

Presumiblemente, como un resultado de la fagocitosis dañada en los macrófagos, los pacientes con lupus eritematoso, tienen un aclaramiento anormal de las células rojas autólogas opsonizadas con anticuerpo IgG o complemento inyectados intravenosamente.

Hay un profundo defecto de fagocitosis de microorganismos en los fagocitos mononucleares (y neutrófilos), de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. El resultado -

de esta deficiencia es la formación de abscesos subcutáneos, - así como la aparición de éstos en los órganos del sistema mononuclear fagocítico, como son hígado, pulmón, bazo y nódulos linfáticos.

Existen otras condiciones bajo las cuales la actividad microbicida está secundariamente deprimida o usualmente incompleta, por ejemplo, durante la terapia con corticosteroides, en las infecciones virales y en el recién nacido.

Los fagocitos mononucleares pueden lisar las células diana, probablemente usando el mecanismo que utilizan para matar microorganismos. Monocitos con defectos en su citotoxicidad han sido reportados en pacientes con cáncer y en pacientes con el síndrome de Wiskoff-Aldrich (eczema, trombocitopenia e infecciones recurrentes).

El defecto en los pacientes con cáncer puede estar relacionado a la capacidad de los tumores de liberar factores - que suprimen la generación de los metabolitos tóxicos de oxígeno, producidos por los macrófagos.

Además de estar deprimida la quimiotaxis y la capacidad bactericida en los monocitos de los recién nacidos, muestran una disminución en la síntesis de los factores que promueven la fagocitosis, fibronectina, C3 y factor B del complemento. El defecto más importante en los monocitos de los recién nacidos, sin embargo, podría ser secundario. Los linfocitos de los recién nacidos, tienen una producción deprimida del activador de los macrófagos, como es el gama interferón, con el que se desearía contar para prevenir a los macrófagos de los infantes de responder efectivamente a la infección de varios microorganismos.

Los linfocitos de pacientes con SIDA o con ciertas infecciones intracelulares, incluyendo a la leishmaniasis visceral, la lepra lepromatosa y tuberculosis, pueden tener también una liberación defectuosa de los factores que activan a los macrófagos, especialmente gama interferón.

En algunos casos, los datos sugieren que los productos de los macrófagos particularmente prostaglandinas pueden suprimir la liberación de los linfocitos de gama interferón. Esta clase de defecto puede ser tratado por la administración de gama interferón para activar directamente a los macrófagos, o por inhibición de los factores supresivos liberados por los macrófagos, por ejemplo, por la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, tales como la indometacina. De hecho, ha sido demostrado que la inyección de gama interferón aumenta in vitro la capacidad microbicida en monocitos de pacientes con SIDA y normaliza la respuesta cutánea a *Mycobacterium leprae* en pacientes con lepra lepromatosa.

El sistema monocito macrófago está prominentemente involucrado en varias enfermedades de almacenamiento de lípidos (esfingolipoidosis).

En estas condiciones, la expresión de un defecto en el sistema enzimático de los macrófagos, permitirá la acumulación de restos celulares que normalmente son aclarados por los macrófagos.

La enfermedad de Gaucher es el prototipo de estos desórdenes. En estas condiciones, la enzima glucocerebrosidasa funciona anormalmente, lo cual lleva a la acumulación de glucocerebrosidos (un lisosfingolípido) de la membrana celular en las "células de Gaucher" en todo el cuerpo. Transplantes de médula ósea han sido usados para tratar la enfermedad de -

Gaucher y, la restauración parcial en los niveles deficientes de enzimas en los monocitos han sido realizados en algunos ca sos.

Los lisosfingolípidos inhiben potentemente a la pro--
teinkinasa C, una enzima que se piensa que es esencial para la estimulación del acoplamiento de la membrana celular a la res-
puesta funcional.

La inactivación de la proteinkinasa puede ser la razón fundamental de las anomalías en la función de los macró--
fagos que ocurren en la esfingolipidosis.

Por otra parte, los macrófagos mononucleares, pueden -
proliferar en forma inadecuada en la leucemia monocítica o en otras enfermedades de proliferación maligna.

En la osteoporosis se encuentran cantidades anormalmen
te bajas de osteoclastos en el hueso y, por lo tanto, la resor
ción ósea es anormal.

Además de estos trastornos, las altas concentraciones de radiación ionizante pueden interferir en el sistema macrofá
gico de defensa, incluyendo la migración de los macrófagos en los tejidos y su proliferación, lo que a menudo puede producir infecciones oportunistas.

En el siguiente cuadro, se resumen los procesos patoló
gicos en que están involucrados los monocitos mononucleares.

CUADRO Participación de los Fagocitos Mononucleares en los Procesos Patológicos

Proceso	Ejemplos
Procesos inflamatorios	
Inflamación aguda	Monocitos Enfermedades infecciosas y parasitarias
Inflamación crónica	Hiperplasia reactiva Parásitos intracelulares Intoxicación con berilio Sarcoidosis
Granulomas destructores	Granulomatosis de Wegener Granuloma de la llnrea media
Enfermedades por almacenamiento	Deficiencias enzimáticas Mucopolisacaridosis Enfermedad de Hurler Lipidosis Enfermedad de Tay-Sachs Substancias no digeribles Hemosiderosis Xantomas Neumocontosis
Disfunciones de los fagocitos mononucleares	Enfermedad granulomatosa crónica Osteopetrosis Deficiencias del complemento
Procesos neoplásicos	Leucemia monocítica Histiocitosis maligna Histiocitosis X Reticulosis medular histiocítica

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Babier, B.M.; The Respiratory Burst of Phagocytes. J. CLIN. INV. 1984; 73 : 599-606.
- 2.- Bach, Jean Francois; INMUNOLOGIA. 1A. Ed. Limusa, -- S.A., 1984.
- 3.- Baggs Dane, R., Winkelstein, Alan; EL LEUCOCITO. 1A. - Ed. El Manual Moderno. MEXICO, 1985.
- 4.- Cohen, MS.; Phagocytes. O_2 Reduction and Hidroxil -- Radical. Rev. Infect. Dis. 1988; 10(6) : 1088-96.
- 5.- Douglas, S.D., Morson, R.A.; Phagocytic Defects - - - Monocytes/macrophages. Clin. Immunol. Immunopatol., - 1986; 40 ; 62-8.
- 6.- Johnston, Rb, J.; Immunology. Monocytes and Macrophages. N. Engl. J. Med., 1988; 318 (12); 747-57.
- 7.- Johnson, S. et al; Phagocytosis and Killing of Common Bacterial Pathogens of the Lungs by Human Macrophages. J. Infect. Dis., 1985, Jul.; 152 (1); 4-13.
- 8.- Komp, D.M., Lanherhans; Cell Histiocytosis. N. Engl. J. Med., 1987; 316; 747-8.
- 9.- Leavell Byrd, Stuart; HEMATOLOGIA CLINICA. 6a. Ed. - Interamericana. MEXICO. 1988.
- 10.- Havier P. et al. Human Monocyte-Mediated Tumor - - - Cytotoxicity, Demostracion of an Oxigen Dependent - -

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Myeloperoxidase-Independent Mechanism. J. Immunol., -
1984 Apr; 132 (4); 1980-6.
- 11.- Miale, John B. LABORATORY MEDICINE HEMATOLOGY. Sixth -
Edition. Ed. The C.V. Mosby Company, 1982.
- 12.- Murray HW. et al.; Human Mononuclear Phagocyte - - - -
Antiprotozoal Mechanism Oxygen-Dependent vs. Oxygen - -
Independent Activity. J. Immunol. 1985 Mar; 134(3); -
1982-8.
- 13.- Nathan, C.F.; Secretary Products of Macrophages; J. -
Clin. Invest. 1987; 79; 319-26.
- 14.- Nathan, C.F., Murray, HW, Cohn, Z.A; Current Concepts;
The Macrophage is an Effector Cell.; N. Engl. J. Med.,
1980; 303; 622-6.
- 15.- Rapaport, T.S.; Introducción a la Hematología; 1A. Ed.
Salvat Editores, México, 1977.
- 16.- Rojas, William; IMMUNOLOGIA; 6A. Ed. Addison-Wesley,
Iberoamericana, S.A., 1986.
- 17.- Todd-Sanford; Diagnóstico Clínico por el Laboratorio;
5A. Ed. Salvat Editores; ESPAÑA, 1976.
- 18.- Unanue, E.R.; The Basis for the Immunoregulatory Role
of Macrophages and Other Accessory Cells; Science, 1987;
236; 551-7.
- 19.- Van Furth, Raeburn, J. A., Van Zwet, TL.; Characteris-
tic of Human Mononuclear Phagocytes; Blood, 1979; 54;
485-500.

- 20.- Van Furth, R.; Current View on the Mononuclear Phagocyte System Immunobiology; 1982; 161; No. 3/4; 178-407.
- 21.- William, J., William, Ernest Beutler, Allan, J. Erlesv; HEMATOLOGY 2nd. Ed. Mc. Graw-Hill; 1977.
- 22.- Wintrobe, Maxell Myer; Clinical Hematology 8a. Ed. - - Philadelphia. Lea and Febiger, 1981.
- 23.- Wiisen, M.E., et al.; The Phagocytic Cell; Summary. Rev. Infect. Dis., 1985 May-Jun; 7(3); 387-390.