

INMUNOPATOGENIA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Autores:

Eric Mario Hernández Figueredo¹, Claudia Díaz de la Rosa², Belkys Caridad Pedroso Araujo², Dr. Oziel Ozier González Milián³

¹Estudiante de primer año de la carrera de Estomatología. Alumno ayudante en la especialidad de Fisiología Normal y Patológica, ²Estudiante de tercer año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de Cirugía General, ³Profesor Instructor. Especialista en primer grado de Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas "Raúl Dorticós Torrado" Cienfuegos, Cuba.

e-mail: ericmariohf@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno desmielinizante que se caracteriza por la inflamación y destrucción selectiva de la mielina en el Sistema Nervioso Central (SNC) y se considera una enfermedad neuroinmunológica degenerativa cuya patogenia está poco tratada en la literatura. **Objetivo:** Describir los principales elementos inmunopatológicos de la Esclerosis Múltiple. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión documental de 45 bibliografías. **Conclusiones:** Los principales elementos de la inmunopatogenia de la Esclerosis Múltiple son la activación periférica de la célula T (autorreactiva) contra un autoantígeno permitiendo la permeabilidad de la Barrera Hemato-Encefálica y el paso masivo de poblaciones y subpoblaciones celulares del Sistema Inmune al Sistema Nervioso Central. Estas subpoblaciones secretan citocinas y factores quimiotácticos que

generan inflamación y activan a células fagocíticas como los macrófagos que producen fagocitosis de la vaina de mielina y que pueden llegar a dañar al axón.

Palabras clave: Esclerosis Múltiple, Enfermedades del sistema nervioso central, linfocito T, patogénesis, respuesta inmune adaptativa

INTRODUCCIÓN

La vaina de mielina es una capa aislante alrededor de una fibra nerviosa, es formada por oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC) y por células de Schwann en el periférico (SNP)¹. Existen trastornos desmielinizantes que se caracterizan por inflamación y destrucción selectiva de la mielina en el SNC. La esclerosis múltiple (EM), es la enfermedad más frecuente dentro de esta categoría².

Se considera una enfermedad neuroinmunológica, degenerativa, crónica e inflamatoria desmielinizante que afecta el sistema nervioso central (SNC) y es una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes^{3, 4}.

Las primeras descripciones anatomopatológicas de la EM fueron hechas por Cruveilhier, profesor de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de París (1835) y el patólogo británico R. Carswell (1838)⁵. Posteriormente se sucedieron otros trabajos como los de Frerich de Breslau (1849), Rindfleisch (1863) - descritos en Mussini (1978)^{5,6}. Sin embargo, es indiscutible que fueron Charcot y Vulpian quienes hicieron las primeras descripciones clínicas y anatómicas detalladas de la enfermedad, entre los años 1868 y 1872, donde acuña el concepto de esclerosis en placas, nombre con el que aún se conoce esta enfermedad en la literatura francesa y que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos^{5,6,7}.

La esclerosis múltiple es una enfermedad que padecen mayormente los adultos y que se suele diagnosticar en pacientes de entre 20 y 50 años de edad. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres². Se calcula que hay unos 2,5 millones de personas que padecen esta enfermedad en todo el mundo⁸.

La incidencia es variable dependiendo de la zona geográfica, con una media global de 2-3 casos/100.000 personas/año. La prevalencia también es muy variable, con cifras de 20 y 30 casos/100.000 habitantes⁹.

En la distribución de la esclerosis múltiple se han observado repetidas veces gradientes geográficos y su máxima prevalencia conocida (250 casos por 100 000 personas) se localizó en las islas Orkney, situadas al norte de Escocia². En otras zonas templadas (como el norte de Estados Unidos, de Europa, y el sur de Australia y Nueva Zelanda), la prevalencia de la EM es de 0.1 a 0.2%. A diferencia de ello, en los trópicos (como Asia, África ecuatorial y el Cercano Oriente), la prevalencia suele ser de 10 a 20 veces menor².

En América Latina se han detectado cifras cada vez más elevadas. En estudios realizados en Argentina, Ecuador y Brasil se han hallado prevalencias que oscilan entre 4 y 22 casos/100.000 habitantes, con un gradiente de disminución en relación con la distancia al ecuador⁹.

Estudios realizados en Cuba muestran una prevalencia de 5-15 casos x 100 000 habitantes y que los pacientes que tienen un mayor tiempo de evolución de la enfermedad son de la región Occidental¹⁰.

Durante el período 2014-2018 en la provincia de Cienfuegos ha habido una incidencia de la enfermedad de 51 casos de los cuales 28 corresponden con el sexo masculino y 23 con el femenino. La prevalencia es de 389 casos de los cuales hay 219 en la población masculina y 170 en la femenina. En lo que va de año se ha registrado hasta el momento una incidencia de 13 casos¹¹. Según datos estadísticos en el Área VII no ha habido casos nuevos de la enfermedad en este período, pero cuenta con una prevalencia de 19 casos de los cuales 8 corresponden con el sexo masculino y 11 con el femenino¹¹.

Es admitido por la comunidad científica internacional que la EM se origina porque el sistema inmunológico lesiona al sistema nervioso del propio organismo. Este proceso está basado en la activación de células T autorreactivas que participan en la

formación de lesiones inflamatorias a lo largo de la vaina de mielina de fibras nerviosas en el encéfalo y la médula espinal^{12, 13,14} .

La hipótesis patogénica más aceptada es que la EM es fruto de la conjunción de una determinada predisposición genética y un factor ambiental desconocido que al aparecer en un mismo sujeto, originarían un amplio espectro de alteraciones en la respuesta inmune que a su vez serían las causantes de la inflamación presente en las lesiones de EM. La inflamación sería el mecanismo más inmediato, pero no el único, de la desmielinización característica de la enfermedad y de la pérdida axonal. Los datos sobre heterogeneidad anatomopatológica de la lesión de EM, permiten sugerir la hipótesis de que cada paciente con EM presentaría de forma preferente uno u otro mecanismo patogénico de desmielinización, que sería el origen de las diferentes presentaciones clínicas y de las diferencias en la respuesta al tratamiento de cada paciente¹⁵.

Problema científico

¿Cuáles serían los principales elementos inmunopatológicos de la Esclerosis Múltiple?

Justificación del problema científico

Es de destacar que, aunque la EM es un tema abordado comúnmente en la literatura médica, en la mayoría de los textos se brinda escasa información sobre los elementos inmunopatológicos relacionados con esta enfermedad. Igualmente, en la asignatura de Sangre y Sistema Inmune se enseñan los aspectos morfofuncionales básicos del Sistema Inmune, sin embargo, no se abordan temas tan peculiares; como los componentes celulares (linfocitos T), cuyo comportamiento anómalo pueda traer consigo enfermedades como esta y que afectan a tantas personas en el mundo.

Por lo antes expuesto, se hace evidente la necesidad de profundizar en los elementos inmunopatológicos que se relacionan con la EM.

OBJETIVO

Describir los principales elementos inmunopatológicos de la Esclerosis Múltiple.

Abreviaturas y siglas

BHE, barrera Hemato-Encefálica

EM, esclerosis múltiple

GMO, glucoproteína mielínica del oligodendrocito

IFN γ , interferón gamma

PMB, proteína básica de mielina

ROS, reactive oxygen species

SNC, sistema nervioso central

SNP, Sistema nervioso periférico

TCR, T cell receptor

TGF β 1, factor de crecimiento transformante β 1

TNF α , factor de necrosis tumoral alfa

IL, Interleucina

CD, Clúster de Diferenciación

DN, Células dobles negativos

DP, Células dobles positivas

RE, Células epiteliales reticulares

MHC, Complejo mayor de histocompatibilidad

APC, Células presentadoras de antígenos

PRR, Receptor de reconocimiento de patrones

GM-CSF, Factores de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos

LFA-1, Antígenos asociados a función leucocitaria 1

ICAM-1, Moléculas de adhesión celular 1

DESARROLLO

Los linfocitos T son células especializadas del sistema inmune y son los responsables de coordinar la respuesta inmune celular¹⁶.

Ontogenia de los linfocitos T

La historia de la vida de un linfocito T comienza a partir de células madre hematopoyéticas que tienen su origen en la médula ósea roja, estos precursores entran en la circulación sanguínea y colonizan el timo^{1, 17}. El timo es un órgano linfoide primario que se compone de una corteza externa y una región interna, llamada médula¹⁷.

Una vez allí, estas células, denominadas timocitos se encuentran expuestos a diversos microambientes que proveen las señales necesarias para su desarrollo. Los autores le confieren una gran importancia a la interacción de los timocitos con diferentes microambientes para una evolución correcta y así puedan efectuar su función sin ningún fallo.

En la corteza tímica se dan los rearrreglos de los segmentos génicos que contienen la información que darán lugar al receptor para antígeno del linfocito T (TCR), ya sea del tipo $\gamma\delta$ o del tipo $\alpha\beta$. También aquí comienza la expresión de las cadenas que forman al CD3 asociado a las cadenas ζ (CD247), así como la de los correceptores CD4 y CD8, que posteriormente definirán el desarrollo de los linfocitos T hacia cooperadores o citotóxicos respectivamente¹⁸.

En su fase más temprana, los timocitos carecen de los correceptores CD4 y CD8, por lo que se denominan dobles negativos (DN). Una vez en la corteza tímica, las células epiteliales reticulares (RE) secretan hormonas que estimulan a los timocitos a que desarrollen receptores de antígenos de superficie (TCR) y también CD4 y CD8 simultáneamente, por lo que se les denomina células dobles positivas (DP); este

estadio de maduración es conocido como pro-linfocito T, y es esencial para la selección positiva¹⁸.

Los autores consideran que el paso de los linfocitos T por toda la estructura anatómica del timo garantiza que puedan estar en contacto con diversas señales de células y también la adquisición de moléculas en su membrana es importante en la identificación del antígeno.

Las células RE prueban entonces a estas células al presentarles antígenos propios. Hay dos maneras de "reprobar": 1) mostrar incapacidad para reconocer las células RE (de manera específica, sus proteínas del MHC) o 2) reaccionar a los antígenos propios¹. La incapacidad para reconocer las proteínas del MHC significaría que el linfocito T no podría reconocer un ataque externo al cuerpo, pero reaccionaría ante los autoantígenos, lo que significa que los linfocitos T atacarían a los propios tejidos¹. De cualquier manera, debe eliminarse a los linfocitos T que no pasan la prueba (proceso al que se le denomina selección negativa)¹.

Los linfocitos T pasan la prueba sí reconocen a las células epiteliales reticulares (RE) pero no reaccionan con fuerza a los autoantígenos. Ahora se "gradúan" para unirse a la fuerza de trabajo del sistema inmunitario¹. Sólo 2% de los linfocitos T pasa su examen de graduación y avanzan a la médula del timo, donde es sometido a selección positiva: se multiplica y forma clon de linfocitos T idénticos, programados para responder a un antígeno determinado¹. Estas células, que son inmunocompetentes, pero aún no han encontrado a los antígenos externos, constituyen el conjunto de linfocitos indiferenciados¹. Los linfocitos indiferenciados dejan el timo y se dispersan, colonizando tejidos y órganos linfáticos como la médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, etc¹.

Los autores consideran que la selección negativa y positiva son procesos de carácter obligatorio que deben atravesar los linfocitos T.

Subtipos de linfocitos T:

– Linfocitos T citotóxicos (o linfocitos CD8+): detectan los péptidos presentados por moléculas MHC de clase I y destruyen las células infectadas.

- Linfocitos T cooperadores (o linfocitos CD4+ o helper): detectan los péptidos presentados por moléculas MHC de clase II y activan otras células del sistema inmune mediante la secreción de citoquinas.
- Linfocitos T reguladores: suprimen la inmunidad al final de la reacción inmune y mantienen la tolerancia a autoantígenos.
- Linfocitos T de memoria: se generan después de la activación de los linfocitos T y son los que van a responder a nuevas exposiciones al mismo microorganismo¹⁶.

Los autores le confieren un gran valor a este amplio espectro de efectores de los linfocitos T porque así el Sistema Inmune puede responder ante una amplia gama de antígenos.

Activación de los linfocitos T

La activación de los linfocitos T es un proceso complejo en el cual están involucrados varios componentes del sistema inmunológico y del organismo en general.

Para que pueda ponerse en marcha la activación es necesario que el linfocito T tenga un fenotipo molecular completo que le permita reconocer a su antígeno específico¹⁹. De ahí la importancia del TCR que es un complejo que cuenta con moléculas accesorias, el CD3 y dos moléculas α , las que son esenciales para la transducción de las señales y un correceptor CD4 o CD8 según sea el fenotipo del linfocito¹⁹.

El correceptor está involucrado en la primera señal específica para la inducción de la respuesta inmune (TCR4) o para la lisis celular (TCR8)¹⁹. El TCR reconoce, de forma dual, residuos de aminoácidos presentes en el antígeno presentado y a la vez en las MHC propias, pero nunca antígenos solubles ni presentados por moléculas presentadoras de péptidos ajenas¹⁹.

Los autores reconocen la importancia funcional de los TCR puesto que un fallo en los mismos puede desencadenar una respuesta inmune inadecuada ante un patógeno determinado.

El TCR preformado presente exclusivamente en los linfocitos T, solo reconoce péptidos que han sido convertidos en estructuras lineales por las APC (portadoras del complejo MHC-péptido en su superficie), presentados en el contexto de MHC propias¹⁹.

Las APC juegan un papel fundamental en la activación de los linfocitos T que, aunque su función consiste en reconocer y atacar antígenos externos, no suelen reconocer esos antígenos por su cuenta¹. La función de las APC depende de una familia de genes del cromosoma 6 a los que se les denomina complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)¹. Las proteínas del MHC tienen una estructura única para cada persona, excepto para los gemelos idénticos. Actúan como "identificaciones" que indican que cada célula del cuerpo pertenece a éste¹.

Las principales APC son las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B activos¹⁹. Cuando una APC encuentra un antígeno, lo internaliza mediante endocitosis, lo digiere en fragmentos moleculares y despliega los fragmentos relevantes (sus epítomos) en las muescas de las proteínas del MHC. A estos pasos se les denomina procesamiento de antígenos¹.

Para los autores las APC constituyen un eslabón vital en la dinámica de la activación de los linfocitos T como parte de la respuesta inmune, puesto que son como la base del puente entre la inmunidad innata y la adquirida al expresar al MHC en su superficie. De igual manera los autores concuerdan con lo planteado en otros documentos científicos y literatura donde se caracterizan a las células dendríticas como las APC profesionales debido a la maquinaria interna que poseen para degradar al antígeno y presentarlo en un contexto MHC determinado.

Los linfocitos T viajeros inspeccionan de manera regular las APC en busca de antígenos desplegados. Si una APC despliega un autoantígeno, los linfocitos T lo pasan por alto, pero si despliega un antígeno que no es propio, inician un ataque. Así, las APC alertan al sistema inmunitario de la presencia de antígenos externos¹.

Los linfocitos y las APC se comunican entre sí mediante citocinas denominadas interleucinas¹.

Las células T CD4+ y CD8+ salen del timo y entran a la circulación como células en reposo en la etapa G0 del ciclo celular; estas células T vírgenes están maduras, pero todavía no han encontrado antígeno¹⁴.

Si una célula T virgen no se une a cualquiera de los complejos de MHC-péptido encontrado conforme recorre las superficies de células del estroma de un ganglio linfático, sale por los linfáticos eferentes, y finalmente drena hacia el conducto torácico y vuelve a incorporarse a la sangre¹⁴. Pero si una célula T virgen encuentra una APC que exprese un MHC-péptido al cual pueda unirse, iniciara un programa de activación que produce una gama diversa de células que dirigen los esfuerzos destinados a eliminar infección¹⁴.

Es importante para los autores destacar el papel que tiene el sistema linfático dentro de la orquestación de la respuesta inmune; puesto que la linfa y ganglios linfáticos son componentes indispensables para que el sistema inmune pueda desarrollar su acción de una forma eficiente.

La afinidad intrínseca entre las superficies del TCR y del MHC-péptido es baja, y es estabilizada por la actividad de varias moléculas que, juntas, aumentan la avidez de la interacción celular¹⁴. Los correceptores CD4 y CD8, estabilizan la interacción entre TCR y MHC al unirse a moléculas de MHC clase II y moléculas de MHC clase I, respectivamente. Las interacciones entre moléculas de adhesión y sus ligandos (p. ej., LFA-1/ICAM-1 y CD2/ LFA-3) ayudan a sostener las señales generadas al permitir interacciones celulares a largo plazo¹⁴.

Para la activación de célula T se requieren dos señales: la señal 1 es proporcionada por unión a TCR específico para antígeno (que puede ser unido por correceptores y moléculas de adhesión)¹⁴.

La señal 2 se produce por una interacción entre receptores coestimuladores específicos sobre células T y ligandos coestimuladores sobre células dendríticas¹⁴.

Las células dendríticas y otras APC quedan activadas por unión del antígeno al PRR, para expresar ligandos coestimuladores (p. ej., CD80 y CD86) y producir citocinas

que aumentan su capacidad para activar células T. El CD28 es el ejemplo más comúnmente citado de un receptor coestimulador¹⁴.

Una vez activados los linfocitos T se desarrolla la expansión clonal y la diferenciación en los linfocitos T efectores²⁰.

Hay literatura que plantea la presencia de más señales de activación; pero los autores consideran que estas dos señales, planteadas en documentos más actuales, resumen de una manera más amena el proceso de activación en sí; sin dejar de explicar partes del proceso en general.

Entonces los linfocitos TCD4+ se diferencian en TCD4+ efectores de corta vida y proliferan. Esta diferenciación puede conllevar a la formación de subpoblaciones en dependencia de la respuesta que se está generando por el microambiente de citocinas Th1 (IL12/IFN γ) Th2 (IL4), Th17 (TGF β /IL6 o IL1/IL23) o Treg (IL2/TGF β)¹⁹. Estos migran a los tejidos periféricos, para combatir los agresores o a los centros germinales secundarios (Tfh) para ayudar a los linfocitos B específicos para los mismos antígenos a producir los anticuerpos requeridos¹⁹.

Si para eliminar los patógenos se requiere la activación del macrófago, se estimula la diferenciación hacia un patrón Th1; donde, las células NK producen IFN γ que estimula la producción de IL12 por los macrófagos (ambas de la respuesta innata) que favorece la diferenciación a Th1¹⁹.

Esta produce de más IFN γ que permite la activación fagocítica y microbicida de los macrófagos. El IFN γ producido por las Th1 estimula a los linfocitos B a producir IgG, particularmente las subclases IgG1 e IgG3 en el humano. Aquí participan también los Tfh para la producción de IgG por los linfocitos B¹⁹.

Si se requiere la activación de los mastocitos y los eosinófilos para que un individuo se defienda de los helmintos y los alérgenos, se estimula la diferenciación hacia un patrón Th2¹⁹. Así, los basófilos de la respuesta innata producen IL4 que favorece la diferenciación a Th2. Esta produce IL4 e IL5 que permiten el cambio de clases de los linfocitos B en el centro germinal hacia la producción de IgE y la producción y activación del eosinófilo, respectivamente¹⁹.

Si se requiere un ambiente inflamatorio (neutrófilos y monocitos) se estimula la producción de Th17. Para su inducción se requiere TGFβ e IL6 o IL1 e IL23.

Frente a los patógenos intracelulares y las neoformaciones de tejidos se requiere la destrucción de dichas células. Esto ocurre a través de los linfocitos TCD8, los que reconocen péptidos presentados en MHC-I, el cual se encuentra en todas las células nucleadas y las plaquetas¹⁹.

Es importante precisar que una vez que tanto los linfocitos TCD4, TCD8 y linfocitos B se activen también quedan células de memoria para una respuesta más eficaz y rápida¹⁹.

Los autores concuerdan con la gran importancia que se le atribuye a la diferenciación de los linfocitos T en las subpoblaciones efectoras y de memoria, puesto que es gracias a esta diferenciación que el SI puede hacerle frente a la gran gama de antígenos que hay en la naturaleza y hacerlo de una manera más rápida y eficiente mediante la memoria inmune.

Respuesta inmune en la Esclerosis Múltiple

Causas y cascada inflamatoria:

Probablemente la pregunta más importante en relación con la EM es cómo y quién inicia y desencadena la cascada inflamatoria que provoca el proceso desmielinizante. Las causas se desconocen, pero existe la teoría de la interacción de factores ambientales, infecciosos virales y susceptibilidad genética e inmunológica propia de cada paciente²¹. Se han propuesto diversos agentes etiológicos que activan al sistema inmunológico, como el virus de herpes tipo 6, el virus de Epstein-Barr, de la varicela, del sarampión y la clamidia²¹.

La teoría más aceptada de la EM es que existe activación periférica de la célula T (autorreactiva) contra un autoantígeno, que se presenta con un periodo de latencia de 10 a 20 años²¹.

Una vez activada, la célula T autorreactiva periférica induce la cascada inflamatoria que permite la permeabilidad de la Barrera Hemato-Encefálica (BHE) y el paso

masivo de poblaciones celulares del Sistema Inmune (SI) al SNC mediante el proceso de recirculación, asentamiento y adhesión, facilitado por la expresión de integrinas y selectinas en los linfocitos T activados^{21, 22}, produciendo edema, que por sí solo es capaz de dañar al axón²¹.

Una vez allí los astrocitos, microglías y macrófagos actuarán como APC gracias a moléculas del MHC II, presentando el antígeno a linfocitos TCD4+(centro de la respuesta inmune de la EM) los cuales podrán adquirir un perfil T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2) o T helper 17 (Th17) en función de interleucinas, citocinas, etc²².

Por otro lado, el autoanticuerpo se une a la proteína de la mielina reconocida como autoantígeno, como la glucoproteína mielínica del oligodendrocito (GMO) y la proteína básica de mielina (PMB), lo que provoca un lento proceso de desmielinización local que llevará al bloqueo de la conducción nerviosa²¹.

Otra teoría indica que el aumento del estrés oxidativo daña la BHE permitiendo la entrada de las células T al SNC y que las mismas células T, o incluso las células estelares, aumentan aún más el daño a la BHE manteniéndola abierta y permitiendo el libre flujo de células T, B y macrófagos dentro y fuera del SNC²¹.

Los autores consideran que las teorías descritas anteriormente sobre la inmunopatogenia de la EM coinciden en que las células T desencadenan una cascada inflamatoria permitiendo la permeabilidad y el daño de la BHE, manteniéndola abierta y permitiendo el libre flujo de poblaciones celulares del SI dentro y fuera del SNC.

Entre los linfocitos TCD4+ efectores más importantes en esta respuesta inmune se encuentran los Th1 y Th17. Las células Th1 se diferencian en respuesta a la activación ante la presencia de IL12 y se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Tbet, el cual controla un programa de expresión génica que resulta en la producción de IFN γ y otras moléculas efectoras⁴. Las células Th 17 se diferencian en respuesta a la activación en presencia del factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1), IL-6 o IL-21 e IL-23, y se caracterizan por la expresión del factor de

transcripción ROR γ t, que controla un programa de expresión génica que resulta en la expresión de IL-17 y otras moléculas efectoras⁴.

Cabe destacar que las células Th1 y Th17 también promueven la activación de microglías, macrófagos, astrocitos y linfocitos B mediante la producción de citocinas y factores de crecimiento, activando mecanismos adicionales neurodegenerativos. Por ejemplo, las células Th1 y Th17 producen GM-CSF (Factores de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos), el cual activa funciones neurodegenerativas de las microglías^{4, 21}. Finalmente, la proteína podoplanina, producida por las células Th17, promueve la formación de nódulos linfáticos terciarios en el SNC, en los cuales se establecen y diferencian células productoras de anticuerpos^{4, 21}.

Las células TCD8+ son 3 a 10 veces más abundantes que las TCD4+ en placas crónicamente inflamadas en el SNC de enfermos con EM^{4, 21}. El daño axonal se relaciona más fuertemente con el número de células TCD8+ y microglías/macrófagos que con las TCD4+. De hecho, las células TCD8+ se localizan y expanden clonalmente tanto en las lesiones perivasculares del SNC como en el parénquima, mientras que las células TCD4+ están mayoritariamente restringidas a las regiones perivasculares^{4, 21}.

Las células TCD8+ interactúan con células que expresan el MHC I, el cual se manifiesta en todas las células nucleadas, formando una sinapsis inmunológica estabilizada por las moléculas de adhesión LFA-1 e ICAM-1^{4,21}.

Diversos mecanismos están involucrados en la destrucción de neuronas por parte de las células TCD8+. La citotoxicidad por células TCD8+ es mediada *in vivo* por dos mecanismos:

- La secreción de gránulos líticos que contienen perforina y granzimas, las cuales pueden disparar la ruptura de la membrana celular o la apoptosis.
- La interacción de FasL con Fas expresado en neuronas

Diferencias en la intensidad de la interacción MHC/TCR favorecen el uso de un mecanismo específico de citotoxicidad, sin embargo, es probable que *in vivo* todos

estos mecanismos contribuyan a los efectos patogénicos de las células TCD8+ en las neuronas^{4, 21}.

En el contexto de la neuroinflamación es importante considerar que las células T CD8+ también producen grandes cantidades de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e IFN γ . El TNF α altera directamente la estructura y funcionalidad de la membrana neuronal, interfiriendo con la funcionalidad de las neuronas, induciendo su apoptosis. El IFN γ modula la actividad del receptor AMPA GluR1, incrementando la muerte neuronal por excitotoxicidad^{4, 21}.

Los autores consideran que los principales protagonistas de la cascada inflamatoria son los efectores de TCD4+ (Th1, Th2 o Th17) y TCD8+ (T citotóxicos), a través de la secreción de interleucinas y citocinas.

Mecanismo desmielinizante:

El mecanismo de desmielinización ocurre cuando una vez dentro del SNC, las células T, macrófagos y células B comienzan a producir factores quimiotácticos y citocinas, sustancias reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas, que originarán fagocitosis de la vaina de mielina y que pueden llegar a dañar al axón y también hay muerte de los oligodendrocitos. Los posibles mecanismos de daño axonal incluyen los mediadores de citotoxicidad, secreción de moléculas como TNF α , metaloproteasas, ROS y anticuerpos²¹. Los macrófagos dan lugar al proceso de desmielinización (dañan la capa de mielina) lo cual impide que los impulsos nerviosos se desplacen por los nervios con la misma rapidez³.

CONCLUSIONES

Los principales elementos de la inmunopatogenia de la Esclerosis Múltiple son la activación periférica de la célula T (autorreactiva) contra un autoantígeno permitiendo la permeabilidad de la Barrera Hemato-Encefálica y el paso masivo de poblaciones celulares del Sistema Inmune al Sistema Nervioso Central. En la respuesta inmune de la Esclerosis Múltiple las subpoblaciones efectoras de los TCD4+ más importantes son los Th1 y Th17 y de los TCD8+ los T citotóxicos. Estas subpoblaciones secretan citocinas y factores quimiotácticos que generan inflamación

y activan a células fagocíticas como los macrófagos que producen fagocitosis de la vaina de mielina y que pueden llegar a dañar al axón, probando el mecanismo de desmielinización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saladin KS. Anatomía y Fisiología: La unidad entre forma y función. 6ta. ed. Georgia College & State University: McGraw-Hill Companies; 2013.

2. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Larry Jameson J, Loscalzo J, et all. HARRISON Principios de la Medicina Interna. 19a. ed. México, D. F.: McGraw-Hill Companies; 2018.

3. Hernández Morfa M. Fisiopatología de la esclerosis múltiple: qué sucede cuando se une el sistema nervioso central y el sistema inmunológico [Internet]. 1ra. ed. TiTi: TiTi; 2017 Dic [citado 2 Nov 2018]. Disponible en:

<https://www.google.com/amp/s/infotiti.com/2017/12/fisiopatologia-la-esclerosis-multiple/amp/#ampshare=https://infotiti.com/2017/12/fisiopatologia-la-esclerosis-multiple/>

4. Quintana FJ, Pérez Sánchez S, Farez MF. Inmunopatología de la Esclerosis Múltiple. MEDICINA (Buenos Aires) [Internet]. 2014 [citado 2 Nov 2018]; 74(5): [aprox. 404-410 p.]. Disponible en:

<https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol74-14/n5/404-410-MED5-6267.pdf>

5. Villa A, Kölliker RA. Esclerosis Múltiple. En: Villa A, KÖLLIKER RA. Guía Neurológica. 3ra. ed. España: Elsevier; 2017.p. 1-12.

6. Fernández Fernández Ó, Fernández VE. Esclerosis múltiple. Concepto. Etiopatogenia. Fisiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Investigaciones paraclínicas. Diagnóstico. Historia natural. Elsevier España S.L [Internet]. 2007 Abr [citado 2 Nov 2018]; 9(76): [aprox. 4867-4877 p.]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211344907754632>

7. Esclerosis múltiple. Un paseo por 150 años de historia [Internet]. Cataluña: Observatorio Esclerosis Múltiple; [actualizado 23 Nov 2018; citado 2 Nov 2018]. Disponible en:

<https://www.observatorioesclerosismultiple.com/es/la-esclerosis-multiple/que-es-la-em/esclerosis-multiple-un-paseo-por-150-anos-de-historia/>

8. La epidemiología de la esclerosis múltiple [Internet]. Madrid: Merck con la EM; [actualizado 7 Ago 2018; citado 23 Nov 2018]. Disponible en:

<https://www.conlaem.es/actualidad/epidemiologia-esclerosis-multiple>.

9. Fraga González C. Epidemiología de la Esclerosis Múltiple en la ciudad de Ourense [Tesis]. Ourense: Universidad de Vigo; 2018.

10. Cabrera Gómez JA, Santana Capote E, Echazábal Santana N, Díaz de la Fe A, Casanova M, Gómez L, et. al. Estado actual de la esclerosis múltiple en Cuba. REV NEUROL [Internet]. 2000 [citado 2 Nov 2018]; 31(5): [aprox. 482-493 p.]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/99467>

11. Cienfuegos. Informe Estadístico: Dispensarización de enfermedades no transmisibles. Policlínico Área VII: Departamento Estadístico; 2016.

12. Descubren un mecanismo que lleva al descontrol a las células T en la esclerosis múltiple [Internet]. New York: Noticias de la Ciencia y la Tecnología (Amazings / NCYT); [actualizado 23 Nov 2018; citado 23 Nov 2018]. Disponible en: <https://noticiasdela ciencia.com/art/22174/descubren-un-mecanismo-que-lleva-al-descontrol-a-las-celulas-t-en-la-esclerosis-multiple>

13. Lozano Teruel. Esclerosis múltiple y linfocitos B [Internet]. 1ra. ed. La verdad ciencia y salud: Universidad de Murcia; 2015 Jun [citado 2 Nov 2018]. Disponible en: <https://cienciaysalud.laverdad.es/la-medicina/neuromedicina-enfermedades-geneticas/esclerosis-multiple-linfocitos-b-article.html>

14. Owen JA, Punt J, Stranford SA, Jones PP. KUBY Inmunología. 7ma. ed. México: McGraw-Hill Companies; 2014.

15. Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rossiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL. Esclerosis Múltiple: revisión de la literatura médica. Rev de la Facult de Med de la UNAM [Internet]. 2012 Sep-Oct [citado 20 Nov 2018]; 55(5): [aprox. 26-35 p.]. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2012/un125e.pdf>

16. Los linfocitos T: mediadores de la inmunidad celular [Internet] España: MisistemaInmune; [actualizado 22 Jun 2018; citado 23 Nov 2018]. Disponible en:

<http://www.misistemainmune.es/los-linfocitos-t-mediadores-de-la-inmunidad-celular>

17. Shah DK. Desarrollo y maduración de linfocitos T en el timo. 1ra. ed. Toronto, Canadá: British Society for immunology; 2017.

18. Chávez Sánchez FR, Rojas-Lemus M, Fortoul van der Goes TI, Tenorio Zumárraga EP. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2017 Sep - Oct; 60(5): 36-44.

19. Pérez Martín OG, Vega García IG. Inmunología en el Humano Sano. 1ra. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.

20. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th. ed. San Francisco, California: Elsevier; 2017.

21. Cuevas García C. Esclerosis múltiple: aspectos inmunológicos actuales. Rev Alerg Mex [Internet]. 2017 Ene [citado 2 Nov 2018]; 64(1): [aprox. 76-86 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000100076

22. Martínez Pasamar S. Dinámica de Linfocitos T en Autoinmunidad [Tesis]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2013.