

El Sistema nervioso y el Sistema inmune 101

Entendiendo los factores principales y la causa de los trastornos neuroinmunológicos poco frecuentes

Puede ver esta presentación en: youtu.be/fMGxI9oGbEg

[00:00:05] **Dr. Carlos pardo-Villamizar:** Muchas gracias por participar en el simposio. La primera parte del simposio es una introducción para revisar los conceptos de las enfermedades autoinmunes y los conceptos básicos de la interacción del sistema nervioso con el sistema inmune del paciente para entender los factores y las causas de todos estos problemas. La parte más importante es tener en cuenta que siempre hay una situación de equilibrio entre el sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico y el sistema inmune. El principal papel del sistema inmune es la interacción con el sistema nervioso central; es mantener un equilibrio, una homeostasis para que básicamente todas las funciones del organismo estén en equilibrio y sean detectados los problemas asociados con infección o problemas de trauma u otro tipo de elementos que puedan afectar la función normal de diferentes órganos, en el caso nuestro, de órganos tan importantes en el sistema nervioso central como el cerebro, el nervio óptico y a la médula espinal.

[00:01:29] Entonces, el sistema inmune es absolutamente necesario, siempre está constantemente haciendo una evaluación del estado de normalidad de todos los órganos del cuerpo. Una de las partes importantes que hay que entender en el estudio de esta interacción entre el sistema nervioso y el sistema inmune es en qué momento hay un desequilibrio, o en qué momento hay respuestas inmunes que van a afectar la función normal de los órganos del cuerpo. En el caso del sistema nervioso central y la susceptibilidad a problemas inmunológicos o reacciones inmunológicas, la parte más importante es que hay varios factores, incluyendo susceptibilidad genética, que determina como cada organismo va a reaccionar a diferente tipo de influencia, a diferente tipo de ataques que pueden ser producidos, ya sea por infecciones, por trauma, por problemas de tipo genético o por problemas de tipo metabólico. Entonces esa susceptibilidad genética básicamente está predeterminada en nuestros genes, y es importante tener en cuenta porque a pesar de que estamos expuestos en general a mucho tipo de exposiciones que pueden generar respuestas inmunes, cada persona está determinada del punto de vista genético a reaccionar en forma diferente a ese tipo de agresión externa, ya sea ambiental, infecciosa o de otro tipo de objetivo.

[00:03:21] La susceptibilidad inmunológica, de tal manera, está influenciada por otros factores, la edad es extremadamente importante. Nosotros sabemos que durante la fase inicial de la infancia y en los primeros meses de vida, los niños tienen susceptibilidad a problemas de tipo infeccioso, particularmente porque el sistema inmunológico no se ha desarrollado completamente. Sin embargo, la inmunidad materna, la calidad de respuesta inmune que los niños menores de seis a 12 meses tienen está facilitada por la transferencia de elementos del sistema inmune de la madre a ese niño para que se pueda defender de ese tipo de agresión infecciosa o de tipo de problemas. La edad es importante porque al final de nuestras vidas, particularmente cuando cruzamos la edad de los 60, 70, el sistema inmune declina en la reactividad a ciertos factores agresores, es muy importante tener en cuenta esto porque hay una fase en la cual la reacción inmunológica declina, particularmente cuando hay envejecimiento de los diferentes órganos del ser humano.

[00:04:53] Y otra parte importante que es determinante en esa reacción inmunológica es la presencia de comorbilidades, pacientes que desarrollan enfermedades sistémicas como la diabetes, como la obesidad, como la hipertensión, pueden estar más susceptibles a problemas inmunológicos porque hay básicamente un desequilibrio y hay un factor importante que daña esa interacción entre los diferentes órganos y el reconocimiento de problemas por el sistema inmune, de tal manera que cualquier enfermedad autoinmune o cualquier enfermedad en el cual el sistema inmune participa, está determinada por todos estos factores. En resumen, hay un componente genético importante, susceptibilidad inmunológica importante, la edad, el sexo y la presencia de comorbilidades son importantes. Vamos entonces a examinar cuáles son los elementos del sistema inmune, el sistema inmune es básicamente un sistema complejo; está básicamente compuesto por dos sistemas en cierta manera que actúan en forma muy compleja, pero básicamente tienen un nivel de interacción constante. Uno de esos sistemas, el sistema de inmunidad innata y el otro sistema es el sistema de inmunidad adaptiva; el sistema de inmunidad innata básicamente es la reacción inmediata que el sistema inmune tiene para reconocer y responder a mecanismos de agresión contra diferentes órganos.

[00:06:41] Este sistema de inmunidad innata es un sistema de reacción rápida, es un sistema que está determinado por el reconocimiento de problemas, más que todo por células del sistema inmune que se llaman macrófagos y que son células que son las primeras células que reaccionan a esa fase de daño de tejido o de proceso de agresión. Ese proceso de reconocimiento es seguido por reacciones vasculares, inflamación de vasos sanguíneos y reacción de otro tipo de células que básicamente van a producir una respuesta local en el sitio de daño del tejido, y esta respuesta es reconocida como una respuesta que no es específica. Sin embargo, para el propósito de las enfermedades que nos traen a discutir esta tarde, está la inmunidad activa, que es una inmunidad más específica, es una inmunidad de memoria en el cual elementos del sistema inmune, como células y elementos de transmisión química, que llamamos citoquinas y quimioquinas, interactúan para producir reacciones específicas, ya sea por producción de células que son citotóxicas o reacción por elementos químicos, como generación de anticuerpos que son producidos por células del sistema inmune para reaccionar a esos mecanismos de agresión. Y aquí es cuando tenemos básicamente lo que se llama la inmunidad adaptiva, que es muy importante, por ejemplo, cuando hay infecciones porque al inicio, la reacción a la infección está mediada por una inmunidad innata.

[00:08:35] Sin embargo, la inmunidad adaptiva va a reconocer los elementos de la infección y va a crear una memoria para responder mucho más tarde a algún tipo de agresión infecciosa o agresión inmunológica y va a producir una respuesta altamente específica. Esta inmunidad adaptiva es el principio de las vacunas, nosotros utilizamos vacunas para crear memoria inmunológica que va a generar, ya sea células que reconozcan a virus o bacterias, o anticuerpos que reconozcan virus y bacterias y de esa forma el sistema inmune pueda responder en forma más efectiva a ese agresor inmunológico o a ese agresor infeccioso, produciendo una respuesta altamente específica que va a proteger al organismo de daño en los tejidos o daños en los órganos. Este sistema de inmunidad adaptiva es el sistema que desafortunadamente puede

entrar en desarreglo cuando hay enfermedades autoinmunes, porque la generación de anticuerpos que pueden dañar órganos o tejidos puede generar problemas de autoinmunidad y en otras palabras, es el daño que ocurre en tejidos cuando el sistema inmune reacciona en forma anormal contra elementos del propio organismo. En resumen, el sistema inmune tiene la capacidad de reaccionar a infecciones, o puede tener capacidad de reaccionar con el mecanismo de autoinmunidad y producir problemas como la mielitis, o problemas como la encefalitis o problemas como la neuritis óptica.

[00:10:21] Y aquí es donde estamos tratando de entender en forma más clara cuáles son los factores que determinan ese tipo de susceptibilidad a problemas autoinmunes en estos momentos. En el caso de la neuromielitis óptica, o en el caso de los problemas asociados con MOGAD, o en el caso de las infecciones. Uno de los factores más importantes para entender estas enfermedades es por qué pacientes tienen la susceptibilidad inmunológica para desarrollar problemas como la mielitis, como la encefalitis o como la neuritis óptica. En los últimos años, ha existido una explosión muy buena, muy grande para entender ese tipo de problemas inmunológicos del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Entonces, en esta gráfica lo que quiero introducir es básicamente los actores que participan en ese proceso de reconocimiento que es básicamente las células del sistema inmune, la presencia de células que producen anticuerpos y básicamente esos son los elementos que van a por producir un daño inmunológico a la neurona o elementos del sistema nervioso central o periférico, produciendo reacciones neuroinmunes que van a estar asociadas con problemas de encefalitis, neuritis óptica, mielitis, o problemas del sistema nervioso periférico, que son denominados neuritis, o polineuritis o polineuropatías.

[00:12:02] De tal manera, que todos estos elementos que están circulando constantemente en el organismo humano en pacientes que son susceptibles a enfermedades autoinmunes, tendrían la capacidad de generar esta reacción neuroinmune para producir estas enfermedades neurológicas. Uno de los aspectos más importantes es que en los últimos años, se ha esclarecido en cierta manera cuál es el papel de estos elementos del sistema inmune para producir reacciones inmunológicas. En el caso de la mielitis, desde hace más de 20 años, ya se conoce que hay anticuerpos que son básicamente elementos químicos, proteínas producidas por células del sistema inmune que tienen la capacidad de producir anticuerpos contra proteínas o elementos del sistema nervioso central, y al producir esos anticuerpos que reaccionan con elementos del sistema nervioso central, se está a riesgo de producir enfermedades como la neuromielitis óptica o enfermedades como MOGAD, o la encefalitis asociada con anticuerpos contra el receptor del NMDA. De otro lado, sabemos muy claramente que enfermedades infecciosas o reacciones postinfecciosas combinan elementos del sistema celular con anticuerpos para producir problemas clínicos que son muy similares a este tipo de reacciones inmunológicas.

[00:13:41] Cuál es entonces la mejor forma de tener acceso y poder combatir los problemas generados por el sistema inmune que van a dañar órganos tan importantes como el cerebro, como el nervio óptico o como la médula espinal, en ese caso tenemos entonces que básicamente entender cuáles son los actores y los elementos del sistema inmune que hay que controlar para evitar ese daño a los diferentes órganos. Como les decía anteriormente, esos actores son células del sistema inmune, células como las células T o las células B y la generación de anticuerpos que van a producir ataques contra diferentes elementos del sistema nervioso central o periférico. Entonces, ¿cuáles son las herramientas que están a la mano para producir ese tipo de control? Como sabemos, uno de los aspectos más importantes para controlar ese tipo de reacciones es poder disminuir la capacidad de esas células, como las células T o las células B, o los anticuerpos a que produzcan ataques o reacciones neuroinmunes.

[00:14:56] Entonces, uno de los primeros aspectos de ese control puede ser sacar los anticuerpos circulantes que están básicamente circulando en la sangre para evitar que esos anticuerpos produzcan daños en el sistema nervioso central, como la médula espinal o como el nervio óptico. Ese tipo de tratamiento se

llama plasmaféresis, es un tratamiento que en cierta manera requiere un nivel intermedio de tecnología, pues requiere equipo en el cual la sangre se pueda filtrar y se puedan extraer esos elementos que están produciendo el daño en diferentes órganos, que son los anticuerpos. Otro elemento de ayuda a disminuir la reacción inmunológica a los órganos del sistema nervioso central o periférico son tratamientos como la inmunosupresión; inmunosupresión significa que se va a poner un freno a la reacción por las células T o las células B para disminuir el daño del tejido en el sistema nervioso en el nervio óptico, en la medina Espinal. La inmunosupresión generalmente es facilitada por medicaciones, ustedes pueden reconocer algunos de estos nombres como micofenolato, el metotrexato, que son medicaciones que tienen como objetivo disminuir la producción de células T, o células B, o de anticuerpos para disminuir y ayudar a evitar la generación de daño tisular a estructuras del sistema nervioso.

[00:16:42] El tercer elemento, que generalmente es usado y que es generalmente la primera línea de tratamiento, es el uso de los esteroides; el uso de los esteroides es de bastante ayuda en los problemas agudos, inflamatorios, autoinmunes o infecciosos, puesto que disminuye la reacción por células T o células B, o la generación de anticuerpos. Los esteroides es la primera línea de ataque contra problemas inflamatorios del sistema nervioso central y se pueden dar obviamente como infusiones intravenosas o tratamiento oral. Uno de los problemas importantes del uso de los esteroides en tratamientos de problemas autoinmunes es que están asociados con efectos colaterales y efectos adversos que pueden producir problemas para el paciente también. Y generalmente, el efecto de los esteroides no es necesariamente específico, sino que es un efecto no específico inmunosupresor, que también puede tener problemas asociados con susceptibilidad, infección, u otro tipo de susceptibilidades o reacciones adversas.

[00:17:53] Y finalmente hay otras dos estrategias, una de ellas es el uso de inmunoglobulinas, que disminuye también las reacciones de tipo inmunológico, particularmente aquellas que están asociadas con producción de anticuerpos, o la otra estrategia que está usada en forma amplia es básicamente la reducción de las células B. Una terminología que nosotros utilizamos es ablación, que significa que básicamente se utilizan estrategias farmacológicas para disminuir y básicamente reducir el número de células B y células que se denominan plasmoblastos, que son las que producen anticuerpos y de esa forma disminuir en forma dramática la producción de anticuerpos que pueden dañar el sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico. Finalmente, quiero traerles básicamente un resumen de las enfermedades que en cierta manera consideramos raras de tipo neuroinmune, pero que han sido reconocidas y están siendo reconocidas en forma mucho más fácil en estos momentos, porque hay marcadores y ahora estudios clínicos que pueden determinar el reconocimiento de esas enfermedades.

[00:19:14] Tal vez la más conocida es la neuromielitis óptica; la neuromielitis óptica es producida por un anticuerpo, que es la acuaporina 4, que produce daño de la médula espinal, puede producir daño también del nervio óptico y como les mencionaba anteriormente, estos son anticuerpos que están desencadenados por factores que no entendemos muy bien, pero que producen daño local en tejidos del sistema nervioso. La segunda enfermedad que está siendo identificada en forma frecuente en estos momentos es la enfermedad de anticuerpos MOG; MOG es un anticuerpo que está generado contra la glicoproteína asociada a la mielina y el oligodendrocito. Esta enfermedad, este anticuerpo, tiene capacidad de generar problemas en la médula espinal, el nervio óptico y también en algunas situaciones produce encefalitis. Y el otro problema, que es muy frecuente, es las enfermedades de la médula espinal desmielinizante, que generalmente están asociadas con esclerosis múltiple o enfermedades autoinmunes de la médula espinal, que son asociadas con problemas reumatológicos o en cierta manera, hay mielitis que nunca podemos clarificar cuál es el mecanismo inmunológico.

[00:20:33] El Segundo grupo de enfermedades, son las enfermedades que afectan el sistema nervioso central, son encefalitis que pueden ser mediadas, ya sea por virus, el más frecuente es el virus de herpes o

el de la Fiebre del Oeste del Nilo, pero hay muchos otros virus que pueden estar asociados con encefalitis. Sin embargo, en estos momentos, para propósito de nuestra conferencia, es importante reconocer que no todas las encefalitis son asociadas con enfermedades virales o infecciosas. Hay un gran grupo de pacientes que son afectados por encefalitis autoinmunes, la más frecuente es la enfermedad en la cual hay un anticuerpo contra el receptor del neurotransmisor NMDA que produce problemas muy similares a las encefalitis infecciosas, pero son generadas básicamente por problemas autoinmunes que dañan el cerebro. Y la neuritis óptica, es el tercer problema, que es frecuentemente asociado con problemas autoinmunes; esclerosis múltiple es una enfermedad frecuentemente asociada a neuritis óptica, o la neuritis óptica es frecuentemente asociada a la esclerosis múltiple.

[00:21:49] Y las otras dos enfermedades son la neuromielitis óptica, como ya habíamos mencionado, asociada a la generación de acuaporina 4 y la enfermedad por MOG. Y con esta introducción, entonces vamos a escuchar en las próximas conferencias muchos más detalles acerca de la especificidad de todas esas enfermedades.