

# Macroglobulinemia de Waldenstrom

## Inmunología Básica



SUPPORT • EDUCATION • RESEARCH

# IWMF

International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation



**Macroglobulinemia de Waldenström  
Inmunología Básica  
por Guy Sherwood, M.D.**

**Declaración de la visión de la IWMMF**

*Apoyo a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenström mientras se avanza en la búsqueda de una cura.*

**Declaración de la misión de la IWMMF**

*Ofrecer apoyo mutuo y aliento a la comunidad de macroglobulinemia de Waldenström y a otros con un interés en la enfermedad.*

*Proporcionar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes.*

*Promover y apoyar a la investigación para conducir a mejores tratamientos y, en última instancia, a la cura.*

Publicado por la International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF) [Fundación Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström].

La IWMMF proporciona esta información sin costo alguno para usted. Por favor, considere unirse y/o contribuir con la IWMMF para que podamos seguir ofreciendo materiales como este y apoyar la investigación hacia mejores tratamientos y una cura para la macroglobulinemia de Waldenström. Podrá inscribirse y/o contribuir desde nuestro sitio web, [www.iwmmf.com](http://www.iwmmf.com), o bien podrá enviar su aporte a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

IWMMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos, la Fed ID es #54-1784426.

Revisado 2014, 2018

## PRÓLOGO

Esta es una revisión integral actualizada sobre la inmunología y su relación con la Macroglobulinemia de Waldenström (WM). La comprensión del sistema inmunitario es importante desde el punto de vista de esta enfermedad.

Este folleto comienza con una visión general del sistema inmunitario y luego se concentra en las células implicadas en la enfermedad. El crecimiento y muerte celular se aborda brevemente. Hay una extensa sección sobre las citoquinas y una excelente revisión acerca de las inmunoglobulinas, que son tan importantes. Se contemplan la estructura de los genes de la inmunoglobulina, así como un breve y claro análisis de la genética de la inmunología. Se aborda brevemente la terapia celular adoptiva, que es un nuevo enfoque para la WM y sus trastornos relacionados.

Este es un momento emocionante para la WM. La comprensión del sistema inmunitario es fundamental para aprovechar los nuevos avances científicos.

Dr. Robert A. Kyle  
Clínica Mayo  
2014, 2018

## TABLA DE CONTENIDOS

PREFACIO.....	3
INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNITARIO.....	5
BIOLOGÍA CELULAR BÁSICA.....	6
CRECIMIENTO Y MUERTE CELULAR.....	8
CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	9
MOLÉCULAS BIOLÓGICAS DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	15
ÓRGANOS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO.....	17
ANTICUERPOS/INMUNOGLOBULINAS.....	18
CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS (ADCC) Y LA CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DEL COMPLEMENTO (CDC).....	24
FUNDAMENTOS DE GENÉTICA.....	25
GENÉTICA BÁSICA APLICADA A LA INMUNOLOGÍA.....	39
FISIOPATOLOGÍA DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM...	44
HERRAMIENTAS UTILIZADAS EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA.....	45
EPÍLOGO.....	48
AGRADECIMIENTOS.....	50
GLOSARIO DE TÉRMINOS SELECCIONADOS.....	51

## PREFACIO

Esta es la edición revisada y expandida del 2018 del folleto originalmente concebido en el 2007, como una extensión de un pequeño artículo que escribí en el 2001 titulado “Inmunología 101”. Yo había sido diagnosticado con Macroglobulinemia de Waldenström (WM) y había comenzado mi búsqueda de literatura médica adicional para encontrar información acerca de esta misteriosa enfermedad.

Todo lo que había encontrado hasta el momento era una referencia básica para este tipo poco frecuente de cáncer del sistema inmunitario. La mayoría de las revistas médicas traían un artículo ocasional y breve sobre WM que requerían frecuentes consultas a mis viejos y desactualizados libros de texto de inmunología del año 1980. Afortunadamente, junto con mi copia confiable del *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* y de ediciones de los libros de texto de inmunología de la escuela médica estándar que tomé prestados por períodos prolongados de la biblioteca del hospital local, me puse a revisar lentamente el fascinante mundo de la inmunología humana.

Por amplia diferencia, la fuente más importante de información que descubrí fue la International Waldenström 's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF) (Fundación Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström) y su fabulosa lista de debates en Internet, IWMMF-Talk, ahora conocida como IWMMF-Connect. En IWMMF-Connect, se ofrece una gran cantidad de información práctica y debates sobre pacientes reales, ya sea sobre cuestiones relacionadas con tratamientos, el importante apoyo emocional o las estrategias para hacer frente a esta enfermedad extraña e incurable. Pronto se hizo evidente que muchos pacientes encontraron gran alivio al educarse a sí mismos sobre su enfermedad.

El rápido ritmo de la investigación médica y el apoyo maravilloso que la IWMMF ha dedicado a los investigadores de la WM, se ha traducido en avances significativos y persistentes en la comprensión de esta enfermedad y las opciones de tratamiento para ella; una de las principales razones por las cuales era necesaria esta revisión. A medida que se estudian cada vez más tratamientos nuevos en ensayos clínicos en todo el mundo, los pacientes con WM necesitan ahora, más que nunca, educarse acerca de su enfermedad y el papel crítico que su sistema inmunitario desempeña en la génesis de la WM, así como su respuesta al tratamiento.

He hecho un esfuerzo consciente para escribir este folleto con términos lo más simples posible, y he incluido un glosario de términos seleccionados que aparecen en negrita cuando se mencionan por primera vez. También podrá ver los cuadros de texto que tratan sobre genética e inmunología así como lo que se refiere a los descubrimientos recientes en el campo de la investigación sobre WM. Me he esforzado por presentar la información más precisa disponible; sin embargo, estoy seguro de que parte de esta información tendrá que ser actualizada a medida que se hacen nuevos descubrimientos. Por supuesto, los invito a realizar cualquier corrección que pueda hacerse para

mejorar este folleto. Aliento a los pacientes con WM a buscar fuentes adicionales de información y a mantener una sed continua de conocimiento sobre el maravilloso y fascinante mundo de la inmunología humana.

Durante los últimos años, ha ido aumentando el interés y la investigación correspondiente a la biología molecular y la genética del sistema inmunitario y de la WM. Por tanto, el Consejo Directivo de la IWMMF me alentó a revisar este folleto y añadir un poco de información sobre la biología celular básica, así como una sección ampliada sobre genética básica. Espero que este modesto folleto ayude a los pacientes con WM en su búsqueda de una mayor comprensión de esta enfermedad y así ayudar a movilizar recursos en su lucha exitosa contra la WM y la supervivencia del cáncer.

Dr. Guy Sherwood  
Enero de 2018

Los derechos de autor pertenecen a la IWMMF y Dr. Guy Sherwood, 2007  
Revisado en el 2014,  
Revisado en el 2018

Traducido al español por la Dra. Graciela Molina, Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNITARIO

Vivimos en un ambiente donde somos desafiados continuamente por una gran variedad de organismos que pueden causar enfermedades: bacterias que nos causan sinusitis y nos hacen sentir fatal, virus que causan desagradables dolores por el herpes, hongos que decoloran las uñas de los pies, organismos complejos como la malaria que matan a millones de personas cada año y partículas proteicas extrañas llamadas priones implicadas en la enfermedad de las vacas locas. Afortunadamente, poseemos un sistema inmunitario que puede protegernos de muchos organismos, haciendo que las infecciones duren poco y dejen un pequeño daño permanente.

### Inmunidad, antígenos e inmunógenos

La **inmunidad** es el mecanismo usado por el organismo para protegerse a sí mismo contra los agentes del medio que son extraños al cuerpo. Una molécula extraña sobre la superficie de un agente infeccioso (por ejemplo, bacterias, virus u otro patógeno) se denomina **antígeno**. Un **inmunógeno** es un antígeno capaz de inducir una respuesta inmunitaria. Los compuestos inmunogénicos, por lo general, se caracterizan como ajenos al individuo, con un alto peso molecular (gran tamaño) y químicamente complejos. De esta manera, las bacterias y proteínas como los pólenes pueden causar respuestas inmunitarias, donde las pequeñas moléculas como las drogas más simples (a menos que estén adheridas como una molécula portadora o carrier) no evocan, en general, una respuesta inmunitaria. Básicamente, todos los inmunógenos son antígenos, pero no todos los antígenos son inmunógenos.

### El sistema inmunitario humano

Hay dos tipos de inmunidad: la **inmunidad innata** y la **inmunidad adquirida**.

La inmunidad innata (también conocida como inmunidad no adaptativa) consiste en todos aquellos elementos con los cuales nace un individuo, y que están siempre presentes y disponibles para proteger al individuo de una infección. Entre los ejemplos de inmunidad innata, se pueden mencionar la barrera protectora de la piel, las membranas mucosas del sistema respiratorio superior, el reflejo de la tos, el pH ácido del estómago y las enzimas como la **lisozima** que está presente en las lágrimas. Los elementos internos también pueden desempeñar un rol en la inmunidad innata, esto incluye fiebre, proteínas especiales encontradas en la sangre, sustancias químicas como el **interferón** liberado por las células inmunitarias y ciertas células inmunitarias que actúan como una protección no especializada ante cualquier invasor extraño.

Lo que despierta mayor interés para nosotros, es la inmunidad adquirida (también llamada inmunidad adaptativa). Este tipo de inmunidad se considera más especializada y compleja. De hecho, la inmunidad adquirida es una manifestación evolutiva relativamente nueva, presente solo en los vertebrados. La diferencia principal entre la inmunidad innata y la adquirida es que la segunda responde más específicamente ante un antígeno particular; de esta

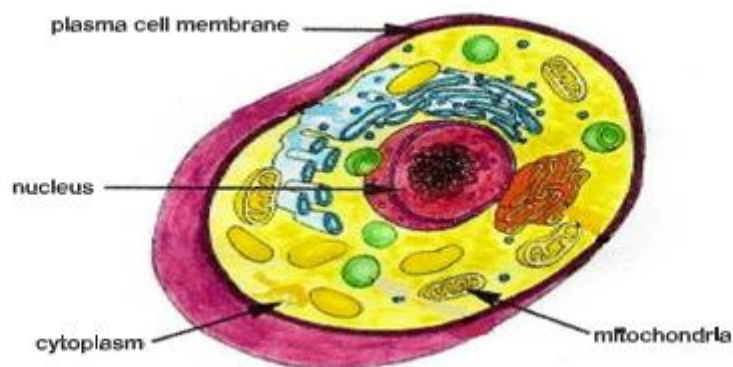
manera, un individuo necesita tener un contacto inicial con el antígeno extraño, el cual desencadena una sucesión de eventos que conduce a esta forma de inmunidad. La respuesta de la inmunidad adquirida no solo mejora en las sucesivas exposiciones al antígeno particular, de hecho, “recuerda” las propiedades antigénicas de un agente infeccioso y puede evitar que cause una enfermedad más adelante.

La exposición inicial del sistema inmunitario a un agente extraño o patógeno se denomina **inmunización**. La respuesta inmunitaria desencadena una serie de eventos, como la activación de ciertas células llamadas **leucocitos (glóbulos blancos de la sangre)** y provoca la consecuente producción de anticuerpos.

## BIOLOGÍA CELULAR BÁSICA

Las células son las unidades biológicas básicas estructurales y funcionales de todas las cosas vivas. El cuerpo humano está compuesto por billones de células que brindan estructura para el cuerpo, asimilan los nutrientes en forma de comida, producen energía y llevan a cabo numerosas tareas especializadas. Las células también contienen el material hereditario del cuerpo y constituyen la unidad de vida más pequeña que se puede reproducir de forma independiente.

Las células tienen muchas partes especializadas llamadas organelas, cada una con una función diferente. Para ser breves, ponemos el foco principalmente en cinco partes de la célula: la membrana plasmática, el citoplasma, la mitocondria, el núcleo y dos pequeñas estructuras llamadas **ribosomas** y **proteosomas** (Figura 1).

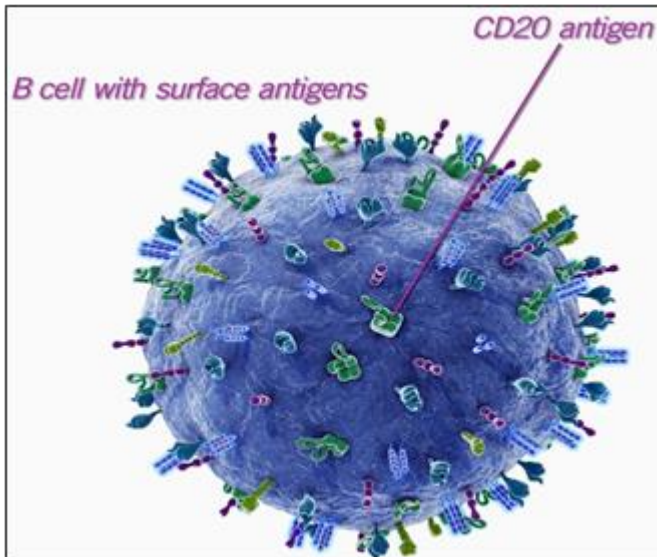


**Figura 1.** Célula típica y algunas estructuras asociadas.

La membrana plasmática es la capa externa de la célula. Separa la célula de su entorno, es importante en la comunicación de la célula con el entorno y permite que los materiales entren y salgan de la célula. Dentro de la membrana plasmática, hay una variedad de proteínas moleculares que actúan como canales y permite mover las diferentes moléculas dentro y fuera de la célula.



Las membranas de la superficie de la célula también contienen proteínas receptoras que permiten a la célula detectar señales externas de las moléculas (por ejemplo, el receptor CD20 que se comunica con el comúnmente usado agente de inmunoterapia, rituximab) (Figura 2).



**Figura 2.** Célula B con antígenos de superficie, incluido el CD20

Dentro de la célula, el citoplasma (o protoplasma), contiene muchas moléculas como proteínas, ácidos nucleicos y organelas como la mitocondria y el núcleo, todos envueltos por la membrana plasmática. Muchas reacciones bioquímicas complejas son ejecutadas dentro del citoplasma, a menudo iniciadas por señales desde los receptores de la membrana plasmática, y eventualmente, a su vez, terminan influenciando la replicación del **ADN (ácido desoxirribonucleico)** en el núcleo.

Las mitocondrias son organelas complejas que convierten la comida en energía para la célula. Tienen su propio material genético y pueden copiarse a sí mismas.

El núcleo es el centro de comando de la célula, envía indicaciones para que crezca, madure, se divida o muera. También contiene el material hereditario (ADN). El núcleo está rodeado por una membrana llamada membrana nuclear que protege el ADN y separa el núcleo del resto de la célula (Figura 3).

Hay dos estructuras que merecen una mención especial. Los ribosomas son la fábrica de proteínas celulares. Al usar el código del material genético de la célula, son capaces de crear múltiples tipos de proteínas. Los proteosomas son estructuras ubicadas en el núcleo de la célula y el citoplasma, cuya función principal es la degradación y el reciclado de las proteínas. Las células pueden regular la concentración de proteínas particulares mediante el uso de los proteosomas. Las proteínas son degradadas en pequeños pedacitos de proteínas que pueden reutilizarse para sintetizar nuevas proteínas.

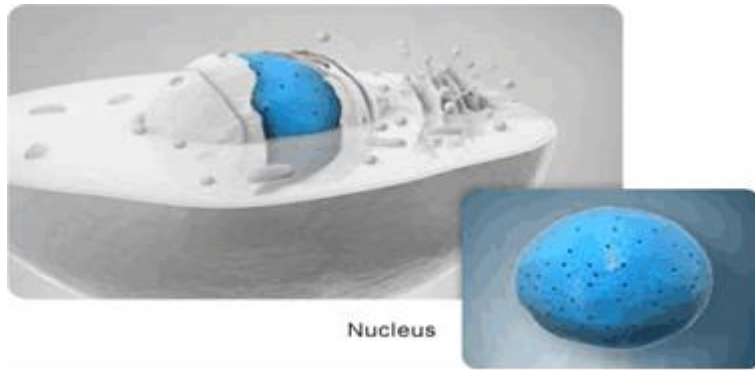


Figura 3. Núcleo celular

Bortezomib (o Velcade<sup>®</sup>, como es mayormente conocido) inhibe el funcionamiento normal de los proteosomas. Se cree que esto resulta en un rápido y marcado incremento en el nivel de proteínas no degradadas en la célula, lo que causa la muerte celular. Básicamente, la célula se hincha con proteínas “basura”, como el camión de la basura cuando ha dejado de hacer sus rondas. Las células que son muy activas en el metabolismo proteico (P. ej.: las células de la WM realizan cantidades copiosas de IgM), son particularmente susceptibles a la inhibición de los proteosomas.

## CRECIMIENTO Y MUERTE CELULAR

Hay muchos procesos complejos involucrados en el mantenimiento apropiado del crecimiento de la célula. El crecimiento y la división celular es una tarea tan importante que intervienen muchos controles y contrapesos para garantizar que haya un control estricto sobre todos los procesos involucrados. A pesar de las protecciones como la reparación del ADN, los fallos en las comunicaciones celulares internas y externas (o de señalización) pueden provocar un crecimiento celular fuera de control. El cáncer puede ocurrir de muchas maneras, pero, invariablemente, siempre depende de múltiples errores de señalización. El cáncer comienza cuando una célula adquiere la capacidad de crecer y dividirse independientemente de las señales habituales o incluso en ausencia de tales señales. Cuando la célula pierde la capacidad de responder a las señales de muerte, se divide fuera de control, y con el tiempo deviene en la formación de un tumor. En una célula que funciona correctamente, el crecimiento no regulado desencadena una señal para la autodestrucción, llamado **apoptosis**. Del mismo modo, si una célula está más allá de una posible reparación, se inicia la apoptosis (Figura 4).

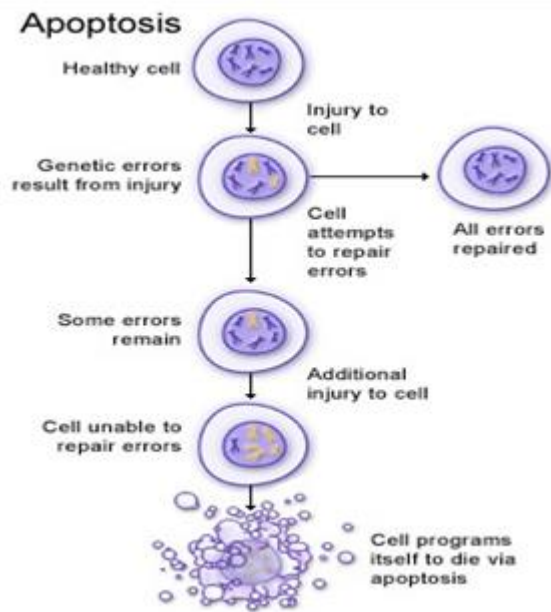


Figura 4. El proceso de la apoptosis (muerte celular programada)

## CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

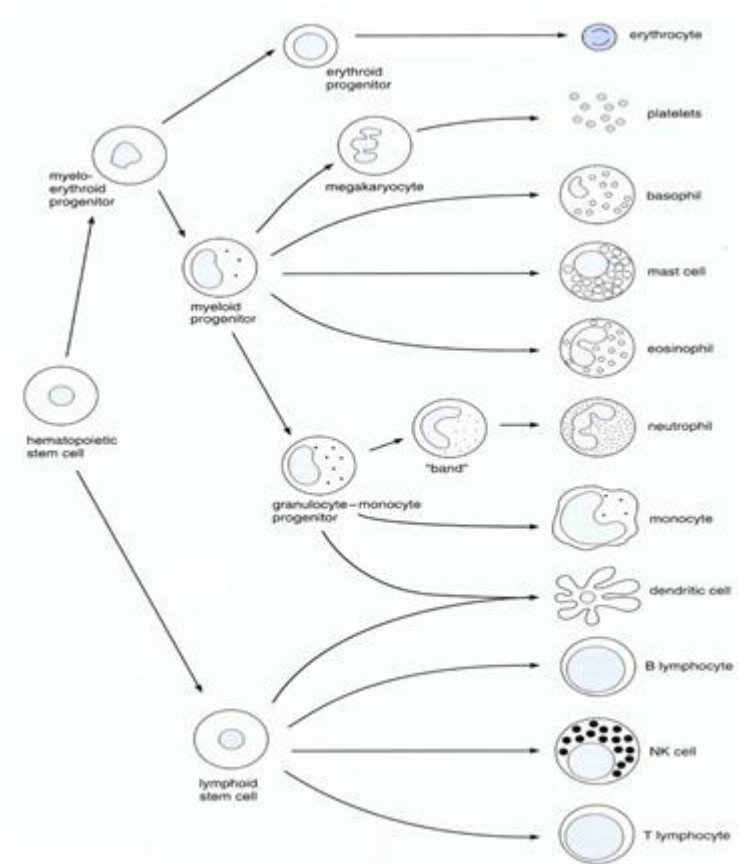
### HEMATOPOYESIS

La **hematopoyesis** es el proceso por el cual los glóbulos blancos de la sangre crecen, se dividen y se diferencian en la **médula ósea**. Las **células madre hematopoyéticas (HSC)**, que se encuentran en la médula ósea, son ancestros comunes de virtualmente todas las células funcionales encontradas en la sangre, la linfa y los órganos del sistema inmunitario (Figura 5). Las HSC se auto renuevan cuando se dividen, algunas de sus células hijas permanecen como las HSC. De esta manera, la cantidad de células madre nunca se agota. Aunque las HSC representan menos del 0,01 % de las células que se encuentran en la médula ósea de los adultos, dan lugar a una población intermedia más grande de células hijas diferenciadas, o de **células progenitoras**, que a su vez se dividen varias veces y se diferencian en células maduras. En el momento en que una célula completa su última división celular programada y llega a su etapa final designada, pierde toda su capacidad de proliferar o alterar su estado funcional y, por lo tanto, se dice que está terminalmente diferenciada.

Las HSC humanas expresan una proteína de superficie característica denominada **CD34** (también encontrada en las células que revisten los vasos sanguíneos), la cual es útil para el reconocimiento y la aislación de las HSC.

Cada día, la médula ósea produce grandes cantidades de células sanguíneas maduras, y la tasa de producción de cada tipo de célula se controla con precisión en varios niveles a fin de (1) mantener una cantidad disponible de HSC para su autorrenovación, (2) regular la proliferación y diferenciación de las

células funcionales en todas las fases y (3) ajustar la actividad de cada vía hematopoyética en respuesta a las demandas fisiológicas del cuerpo.

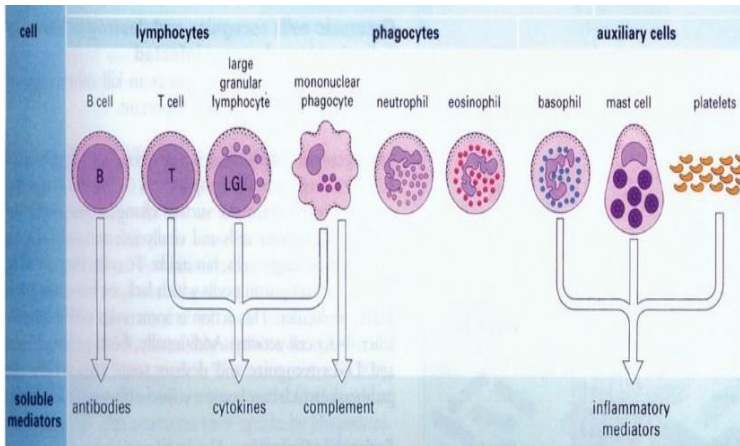


**Figura 5.** Vista esquemática de la hematopoyesis, enfatizando las vías eritroide, mielocítica y linfocítica. Esta descripción muy simplificada omite muchas células intermedias reconocidas en cada proceso. (Adaptado del *Medical Immunology 10 Edition*, Parslow, T.G. et al., 2001)

Los tres tipos generales de células producidas por la médula ósea desde las células madre hematopoyéticas son (1) **eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre)**, principalmente responsables de transportar el oxígeno a los tejidos del cuerpo, (2) **las plaquetas**, responsables de controlar el sangrado, (3) y **los leucocitos (glóbulos blancos de la sangre)**, que en su gran mayoría, están implicados en la defensa del cuerpo ante invasores extraños.

## Las células del sistema inmunitario adquirido

La respuesta inmunitaria adquirida o adaptativa es producida por una variedad de células y por las moléculas biológicamente activas que ellas secretan. (Figura 6). A pesar de que los leucocitos desempeñan un rol predominante en la mayoría de las respuestas inmunitarias, otras células en el sistema circulatorio y en los tejidos también participan en caminos específicos de la respuesta inmunitaria. La comunicación entre las células y la activación de ciertas células especiales del sistema inmunitario son llevadas a cabo por mensajeros moleculares denominados **citoquinas**. Tres tipos de células son reconocidos como los principales actores en la inmunidad adquirida.

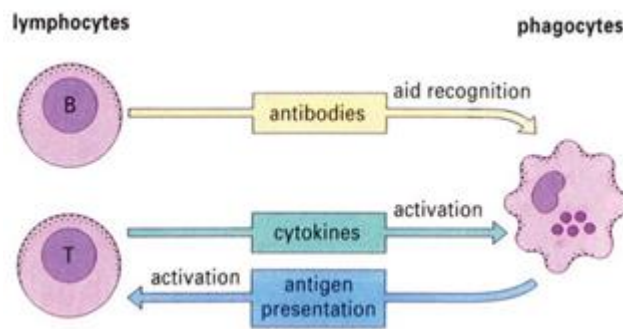


**Figura 6.** Leucocitos y componentes solubles asociados al sistema inmunitario. (Adaptado del *Immunology Sixth Edition* by Roitt.I et al., 2001)

## Fagocitos

Los **fagocitos** son los glóbulos blancos responsables de eliminar a los agentes extraños. Los **macrófagos** pueden “ingerir y digerir” antígenos y “procesarlos” para la presentación y la subsecuente activación de las células T del sistema inmunitario adquirido (Figura 7). Estas células duraderas **procesadoras de antígenos** o fagocitos desempeñan un rol necesario y muy efectivo al activar las células T específicas y se ubican estratégicamente por todo el cuerpo donde pueden hacer una mejor labor al interceptar y capturar a los antígenos. A medida que estas células fagocíticas migran a los diferentes tejidos, se transforman en células de Kupffer en el hígado, células microgliales en el cerebro, células “A” en las uniones sinoviales, macrófagos alveolares en el pulmón, fagocitos mesangiales en el riñón, macrófagos en los **ganglios linfáticos** y el **bazo**, y finalmente los **monocitos**, que circulan libremente por la sangre.

Los **neutrófilos polimorfonucleares** o **neutrófilos** para abreviar, son otro grupo importante de fagocitos. Tienen una vida corta, sin embargo, constituyen la mayoría de los leucocitos encontrados en la sangre. Son muy reactivos, se multiplican muy rápido (de ahí el alto conteo de glóbulos blancos en una infección, por ejemplo), y también pueden migrar dentro de tejidos como respuesta a un proceso inflamatorio.



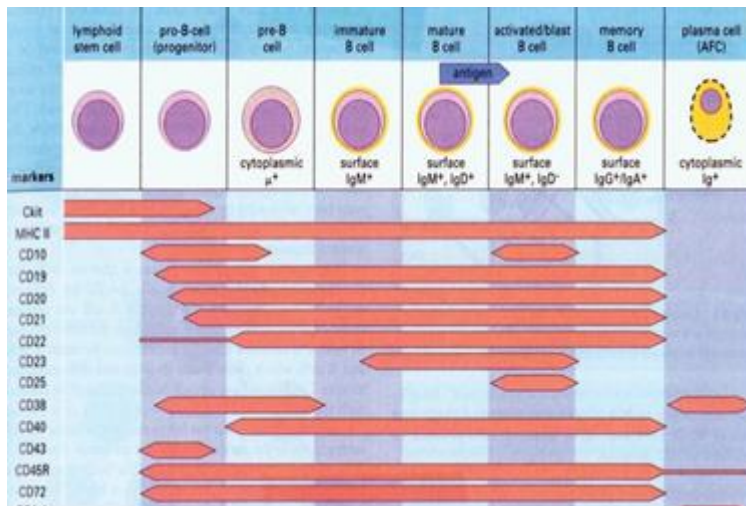
**Figura 7.** Interacción entre linfocitos y fagocitos. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

## Linfocitos

El cuerpo humano contiene más de un billón de linfocitos, entre los cuales hay dos grandes grupos conocidos como **células B (derivadas de la médula ósea)** y **células T (derivadas del timo)**. En la sangre, el 75 % de los linfocitos son células T y el 10 % son células B; el 15 % restante son **células asesinas naturales (NK)** y **células dendríticas** (Véase a continuación). Las células madre hematopoyéticas en la médula ósea dan origen a una célula progenitora denominada **célula madre linfocítica**, la cual sirve a su vez como precursora común para ambas células T y B, como así también para las células NK y las dendríticas. Las células B se desarrollan enteramente en la médula ósea, mientras que las células T abandonan la médula ósea como precursoras inmaduras y viajan a través del torrente sanguíneo hasta el **timo**, donde proliferan y se diferencian en células T maduras.

Las células B o linfocitos B están genéticamente programadas para codificar sobre sus exteriores una molécula receptora de superficie específica para un antígeno particular. Una vez estimuladas por este antígeno específico, las células B se multiplican y, posteriormente, se diferencian en **células plasmáticas**. Estas células plasmáticas ahora ya no son capaces de multiplicarse, secretan grandes cantidades de anticuerpos de la misma especificidad para un antígeno particular como la de los receptores en las membranas de sus células precursoras. Al mismo tiempo, una proporción de células hijas se convierte en células maduras y son capaces de ser activadas para una respuesta subsiguiente y aún más rápida. Estas últimas células B se convierten en **células de memoria** dedicadas (Figura 8). Los anticuerpos, también conocidos como **inmunoglobulinas (Ig)**, son prácticamente idénticos a la molécula receptora original en la célula B, lo que hace que sean muy específicos para el antígeno que inicialmente activó la célula B.

A medida que estas células maduran, expresan diferentes moléculas de superficie denominadas **marcadores CD**; por ejemplo, una célula B expresa el marcador CD20 a través de todo su desarrollo, pero pierde esta expresión y adquiere CD38 cuando se convierte en una célula plasmática. Este cambio en la expresión de la molécula de superficie provee una manera conveniente de identificar los distintos desarrollos de la célula B y los tipos de cáncer que pueden desarrollarse a partir de ellas.



**Figura 8.** Las células B se diferencian de las células madre linfoides en las células B vírgenes y pueden entonces ser impulsadas por antígenos para convertirse en células de memoria o células plasmáticas. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

Las células T o los **linfocitos T**, de las cuales existen diferentes variedades, pueden demostrar la especificidad de antígenos a través de receptores de la superficie (**receptores de células T**), y proliferan y se diferencian cuando son estimuladas por células que presentan el antígeno. Los receptores de las células T comparten muchas propiedades con los receptores de las inmunoglobulinas de las células B. Los receptores de células T son generalmente de mayor número y complejidad, participan en una tremenda cantidad de funciones del sistema inmunitario. Las células T activadas liberan sustancias en la circulación llamadas **linfoquinas**, que desempeñan importantes funciones bioquímicas en la respuesta inmunitaria. Las células T se componen de distintas subpoblaciones que tienen funciones inmunitarias muy diferentes y expresan sus propios marcadores de superficie distintivos. Las células T no producen anticuerpos, pero tienen una variedad de otras funciones muy interesantes.

Cerca del 75 % de las células T maduras expresan el marcador de superficie **CD4**, y estas células **CD4 T** colaboradoras o auxiliares (**células Th**) se subdividen a su vez en células **T-auxiliar-1 (células Th1)** y **T-auxiliar-2 (células Th2)** basadas principalmente en el tipo de citoquinas que producen. Las células Th1 son particularmente efectivas en las respuestas inmunitarias que involucran a macrófagos y otros fagocitos. Interactúan con **las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC de clase II)** presentadas por las células del antígeno (macrófagos, células dendríticas, etc.). Esto conduce a la liberación de citoquinas como las IL-2 de las células T y la posterior activación de las células B, para ayudarles a dividirse y producir anticuerpos, así como a la activación de los macrófagos y otras células fagocíticas para neutralizar o destruir el antígeno en cuestión. Las células Th2 tienen un papel predominante en la activación de las células B productoras de anticuerpos (Figura 9) y también con trastornos alérgicos, interactuando con **mastocitos y eosinófilos**.

Las **células T citotóxicas CD8** (células Tc) expresan en su superficie el marcador **CD8**. Interactúan predominantemente con las **moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC I)** y tienen la habilidad de reconocer y destruir células que han sido infectadas por un virus o algún otro patógeno intracelular. Las células Tc son importantes en el rechazo de trasplante de donante (aloinjerto) y podrían desempeñar un papel en la vigilancia inmunitaria contra la neoplasia.

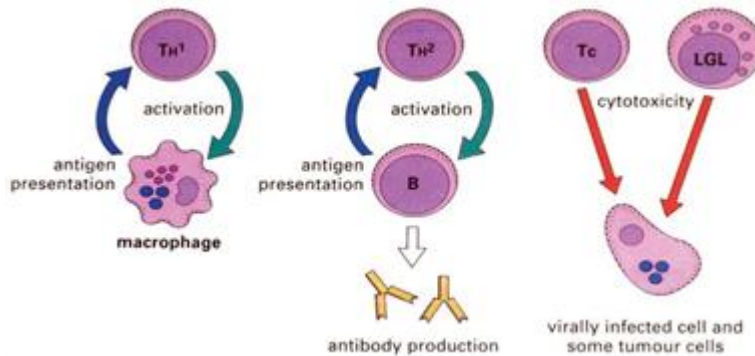


Figura 9. Funciones de los linfocitos. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

Las células asesinas naturales (células NK) o los linfocitos grandes granulares son capaces de reconocer células tumorales y células infectadas por virus que tienden a mostrar cambios sobre la superficie celular. Las células NK y las células Tc trabajan juntas en este tema. Las células NK son también capaces de destruir células que se han recubierto con anticuerpos específicos (P. ej.: rituximab sobre las células B).

La emocionante investigación denominada “Terapia de células T adoptivas o CAR-T” busca cosechar y alterar genéticamente las células T de un paciente para atacar a las células cancerosas. Las células T viajan a través del cuerpo y exploran los antígenos en la superficie de las células extrañas. Si un antígeno coincide con un receptor de células T, la célula T se activa y pone en marcha un ataque. Se ha identificado una célula T receptora, que reconoce la forma anormal de una proteína llamada MYD88 (el “antígeno”), que se encuentra en la mayoría de los pacientes con WM. Un nuevo proyecto consistirá en diseñar las células T de los pacientes con WM para reconocer este antígeno y volver a infundirlas en gran cantidad en los pacientes con WM. Se espera que las células T salgan a buscar y destruir a las células de WM en todo el cuerpo. Con suerte, este tipo de células T modificadas conducirá a un mejor control de la enfermedad y, posiblemente, a una cura.

## Otros tipos de leucocitos y células del sistema inmunitario

Los eosinófilos tienen la habilidad de reconocer y participar en la destrucción de gran cantidad de parásitos como los gusanos. Cuando son estimulados, liberan sustancias químicas tóxicas denominadas lisozimas desde gránulos dentro de las células.



Los mastocitos son células con el mismo precursor de la médula ósea que los **basófilos**. Los mastocitos de los tejidos poseen en su superficie receptores de membrana para IgE, y como resultado de esa interacción, liberan muchas sustancias químicas asociadas con la típica reacción alérgica. Recientemente, la interacción entre los mastocitos y las células B de la Macroglobulinemia de Waldenström (WM) en el ambiente celular de la médula ósea ha sido objeto de numerosas investigaciones. La presencia de mastocitos en la médula ósea es útil para incrementar la posibilidad de diagnóstico de la WM.

Los basófilos son similares a los mastocitos en cuanto a que liberan moléculas biológicas que producen inflamación en los tejidos. Los basófilos, a diferencia de los mastocitos, son móviles y tienen la habilidad de circular.

Las células dendríticas de la médula ósea son células que migran cerca de todos los tejidos y desempeñan un rol importante en la presentación de antígenos y la activación de las células T.

Las plaquetas, a pesar de no ser del linaje de los glóbulos blancos y ser conocidas principalmente por su rol en la coagulación sanguínea, participan en la respuesta inmunitaria primaria a través de su rol en la inflamación. Luego de su conglomeración en los vasos sanguíneos en el sitio de la lesión, liberan sustancias que a su vez atraen a los leucocitos.

## MOLÉCULAS BIOLÓGICAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Muchas interacciones críticas entre las células del sistema inmunitario son controladas por moléculas de proteínas encontradas en la sangre, los ganglios linfáticos y los tejidos y la médula ósea. La concentración sérica de un número de estas moléculas aumenta rápidamente durante una respuesta inmunitaria y, por lo tanto, se llaman proteínas de fase aguda o **reactantes de fase aguda**. (P. ej., la proteína C reactiva o CPR). Las citoquinas, los anticuerpos (inmunoglobulinas) y las **proteínas del complemento** son las tres moléculas biológicas principales involucradas en el sistema inmunitario.

### Citoquinas

Las citoquinas son un grupo diverso de moléculas biológicas que están involucradas en la comunicación que se produce entre las células y que influyen el crecimiento, la movilidad, diferenciación y función de las células diana en cuestión. Juntas participan en la respuesta inmunitaria e inflamatoria, cicatrización de las heridas, hematopoyesis, **angiogénesis** (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos), y muchos otros procesos biológicos. Las citoquinas ejercen sus acciones por uniones de los receptores de superficie específicos sobre las células diana. Algunas citoquinas como la **eritropoyetina** (Procrit<sup>®</sup>) y **G-CSF** (Neupogen<sup>®</sup>) pueden influenciar a células distantes; la mayoría de las citoquinas actúan localmente sobre células adyacentes, como en la interacción de los mastocitos y las células de WM en la médula ósea (denominada **acción paracrina**), o actúan sobre la producción de células propiamente dicha (**acción autocrina**). Las citoquinas producidas por los linfocitos son llamadas

linfoquinas, y las citoquinas producidas por monocitos o macrófagos son llamadas **monoquinas**.

**Interleuquinas (IL):** son producidas principalmente por las células T y están involucradas en la división y diferenciación de otras células.

**Interferones (IFN):** se producen en respuesta a una infección viral, algunos por la propia célula infectada por el virus y otros, por ciertas células T activadas.

**Factores estimuladores de colonias (CSF):** están principalmente involucrados en la división y diferenciación de las células madre de la médula ósea y con los glóbulos blancos y rojos precursores de la sangre. Algunos CSF también pueden ejercer sus acciones fuera de la médula ósea.

**Quimiocinas:** están involucradas principalmente en el movimiento de las células alrededor del cuerpo, desde la sangre periférica a los tejidos adecuados.

Existen muchas otras citoquinas y, de ellas, el factor de necrosis tumoral familiar (TNF) y el transformador de factor de crecimiento familiar (TGF) son objetos de activa investigación en biología molecular.

Los investigadores respaldados por la International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) tratan de comprender los mecanismos que provocan el aumento de los niveles de la IgM sérica visto en los pacientes con WM y determinar cuáles son los factores en la médula ósea que apoyan el crecimiento de las células de WM. Las proteínas llamadas citoquinas desempeñan un papel importante en el estímulo de la producción y secreción de la IgM. Las citoquinas con nombres desconcertantes como BlyS/BAFF, IL-6 y IL-21 desempeñan un rol principal en el mantenimiento del crecimiento de las células WM y promueven la producción de IgM. Estas citoquinas usan una vía de señalización para incrementar la secreción de IgM, y el bloqueo de estas vías muy complejas reduce de forma significativa la producción de la IgM.

## **Proteínas del complemento**

Las proteínas del complemento consisten en alrededor de 20 proteínas encontradas en la sangre que actúan juntas en un orden secuencial específico para facilitar la reacción inflamatoria. Las proteínas del complemento pueden también interactuar con otros componentes del sistema inmunitario como los fagocitos y los anticuerpos que destruyen los patógenos. Este sistema del complemento se abordará en detalle más adelante.

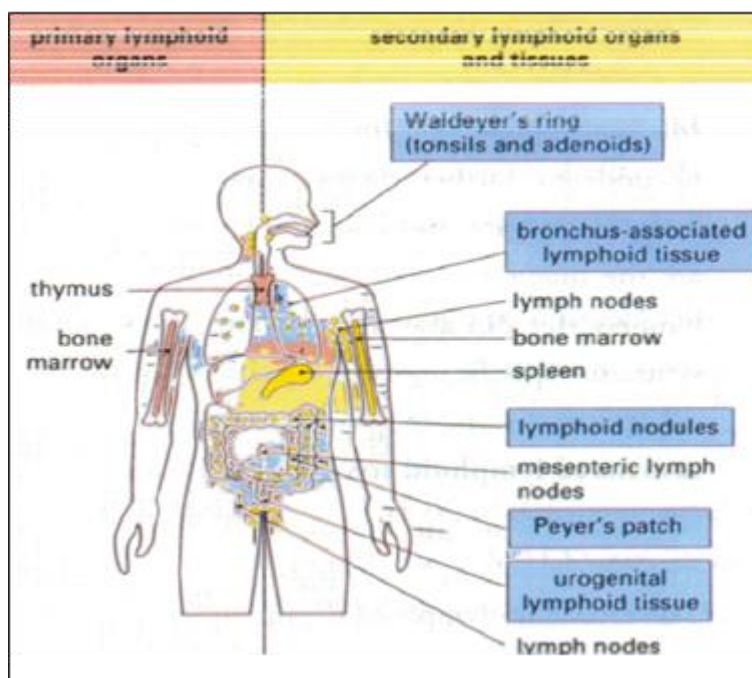
## Anticuerpos/inmunoglobulinas

Los **anticuerpos (Ab)**, también conocidos como las inmunoglobulinas (Ig), son un grupo de moléculas del sistema inmunitario producidas por las células B. Las abordaremos en mayor detalle en una sección aparte denominada ANTICUERPOS/INMUNOGLOBULINAS.

## ÓRGANOS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

La proliferación, diferenciación y maduración de los linfocitos tiene lugar en los órganos y tejidos del sistema inmunitario, colectivamente conocido como órganos linfoides.

La maduración de las células B y T en linfocitos de reconocimiento de antígenos tiene lugar en los **órganos linfoides primarios** u **órganos linfoides centrales**. Una vez generados los linfocitos en los órganos linfoides primarios, migran a los **órganos linfoides secundarios** donde son estimulados por los antígenos para someterse a la posterior división y diferenciación (Figura 10).



**Figura 10.** Principales órganos y tejidos linfoides. El timo y la médula ósea son órganos linfoides primarios allí se produce la maduración de las células T y B, respectivamente. La respuesta inmunitaria ocurre en los órganos linfoides secundarios y los tejidos. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

## Órganos linfoides primarios

La médula ósea (y el hígado en el feto) es el sitio de desarrollo y maduración de las células B. Los eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre), granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos y las plaquetas también se producen a través de la hematopoyesis en la médula ósea.

El timo es un órgano ubicado en la cavidad torácica, sobre la línea del corazón y de los vasos sanguíneos más grandes. Este órgano está formado por dos lóbulos y es el sitio donde las células T se desarrollan y maduran. Las células progenitoras T migran desde la médula ósea hacia el timo, donde luego se diferencian, y se dedican a responder ante antígenos específicos y a desarrollar proteínas de superficie denominadas células T receptoras (TCR).

## Órganos linfoides secundarios y tejidos

Los linfocitos maduros son estimulados por los antígenos para someterse a la división y diferenciación en los órganos linfoides secundarios y tejidos, los más importantes son el bazo y los ganglios linfáticos. Los linfocitos maduros también pueden interactuar con los antígenos y diferenciarse para sintetizar anticuerpos específicos en otras áreas del cuerpo. El tejido linfoide encontrado junto con superficies mucosas (**tejido linfoide asociado a las mucosas o MALT**), las amígdalas y el apéndice son algunos ejemplos.

Los órganos linfoides secundarios y los tejidos tienen dos funciones principales en el sistema inmunitario: son muy efectivos al atrapar y concentrar sustancias antigénicas extrañas, y constituyen los sitios principales para la producción de anticuerpos y la generación de células T antigénicas específicas.

El bazo se encuentra en la zona superior izquierda al lado del estómago. Es el órgano linfoide secundario más grande y es muy eficiente al filtrar y concentrar sustancias extrañas de la sangre. Las células B forman el 50 % de la población del bazo donde el 30 al 40 % son células T. Los macrófagos en el bazo, son capaces de reconocer plaquetas y glóbulos rojos envejecidos o dañados y eliminarlos mediante la **fagocitosis**.

Los ganglios linfáticos y el sistema linfático forman una intrincada red de canales (los vasos linfáticos) y estaciones de filtrado (los ganglios linfáticos) estratégicamente ubicados en todo el cuerpo, ambos en áreas profundas del cuerpo, cerca de los órganos así como en áreas superficiales bajo la piel. Como el bazo, el sistema linfático es muy bueno al atrapar antígenos presentes en la circulación linfática donde macrófagos, células T y células B pueden interactuar y lanzar una respuesta inmunitaria. Ante la estimulación antigénica, las estructuras en los ganglios linfáticos forman centros germinales que contienen densas poblaciones de linfocitos, en su mayoría células B, las cuales se dividen y diferencian activamente. Los linfocitos están en constante movimiento a través del cuerpo, y así posibilitan la ubicación estratégica de las células del sistema inmunitario que permitirá la mayor probabilidad de interacción con un organismo extraño.

## ANTICUERPOS/INMUNOGLOBULINAS

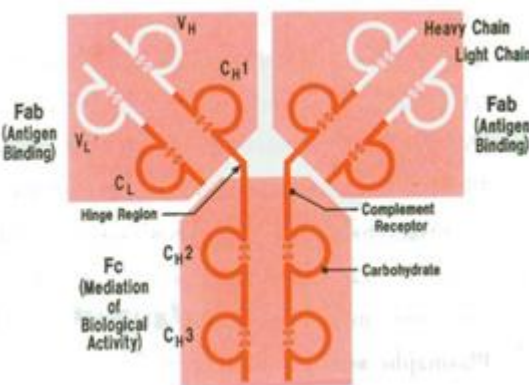
Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig) son una de las soluciones más brillantes de la naturaleza para el problema de los antígenos o material “extraño”. La inmunidad adquirida, la cual es muy nueva en términos evolutivos,

se caracteriza por la capacidad del sistema inmunitario de producir un anticuerpo en respuesta a un antígeno específico. El contacto inicial por parte del antígeno que da lugar a la producción de anticuerpos es llamado inmunización. La activación posterior de los linfocitos y la producción de las inmunoglobulinas conducen a la neutralización del agente extraño.

Las inmunoglobulinas son parte de una gran familia de moléculas biológicamente activas, relacionadas entre sí, pero no idénticas que son el ingrediente fundamental de cada etapa de la inmunidad adquirida. Cada molécula de inmunoglobulina es **bifuncional**. Una región, o fragmento, de la molécula, denominado fragmento **Fab**, se ocupa de la unión con el antígeno, mientras que otro fragmento de la molécula de Ig, el fragmento **Fc**, facilita las denominadas **funciones efectoras** y puede unirse a las **células efectoras**. Las funciones efectoras incluyen la unión de Ig a los tejidos del huésped y a diversas células del sistema inmunitario y a la activación del sistema del complemento. Las células del sistema inmunitario como macrófagos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK), eosinófilos y mastocitos tienen receptores de superficie para las inmunoglobulinas. Estas células interactúan con la región Fc de la inmunoglobulina para iniciar funciones como la fagocitosis, la destrucción de células tumorales y la liberación de moléculas biológicamente activas.

Las inmunoglobulinas tienen muchas características estructurales comunes, pero difieren unas de otras en la porción de la Ig que se une específicamente al antígeno respectivo. Esencialmente, cada molécula de inmunoglobulina consta de dos **cadena ligeras** idénticas y dos **cadena pesadas** idénticas, unidas entre sí por enlaces químicos disulfuro. La molécula de inmunoglobulina típica puede ser representada esquemáticamente como una "Y" (Figura 11). Las cadenas pesadas (el doble del tamaño de las cadenas ligeras) forman la parte central de la configuración "Y", con una cadena ligera a cada lado de la molécula. Los dos sitios de unión al antígeno (Fab) se ubican generalmente en los dos brazos de la "Y", mientras que el sitio efector (Fc) se encuentra en la base de la estructura del anticuerpo "Y".

Existen dos tipos distintos de cadenas ligeras, **kappa y lambda**. No existen diferencias funcionales conocidas entre estos dos tipos, y cada tipo puede asociarse con cada una de las varias clases de cadenas pesadas.



**Figura 11.** Representación esquemática básica de una molécula de inmunoglobulina. Las áreas blancas entre los dos brazos de la "Y" representan los sitios de unión con el antígeno, mientras que la base se une con las células efectoras. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

Los seres humanos tenemos cinco tipos diferentes (o **isotipos**) de cadenas pesadas, que difieren considerablemente en sus propiedades físicas y biológicas. Ambas cadenas pesadas en cualquier Ig son idénticas. Las cadenas pesadas determinan el tipo de inmunoglobulinas como IgG, IgM, IgA, IgD o IgE.

## Inmunoglobulinas IgG

Se cree que la IgG es el anticuerpo "típico" y es la principal inmunoglobulina en la sangre humana normal, alrededor del 70 y el 80 % del total de las inmunoglobulinas. Es la inmunoglobulina predominante en los componentes internos como la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el líquido peritoneal (presente en la cavidad abdominal). La IgG es la única clase de inmunoglobulina que atraviesa la placenta, confiriendo la inmunidad de la madre al feto (los fetos y los recién nacidos solo son capaces de sintetizar IgM). La IgG es la inmunoglobulina más pequeña, con un peso molecular de 150 000 daltons (una molécula de agua pesa 18 daltons). Esta se divide en 4 subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. La síntesis de la IgG se rige mayormente por la estimulación antigénica, de modo que en los animales libres de gérmenes, los niveles de IgG son muy bajos pero aumentan rápidamente cuando el animal es expuesto a un ambiente normal. La IgG es un anticuerpo de vida relativamente corta, la IgG3 tiene una **vida media** de 8 días y la IgG1, IgG2 e IgG4 de 21 días. Pueden disiparse fuera de la circulación hacia los tejidos – solo el 45 % de la IgG se encuentra en el torrente sanguíneo. Por esta razón, en teoría la **plasmaféresis** (PP) solo puede eliminar parte de la IgG.

El anticuerpo **monoclonal** rituximab el cual suele usarse con frecuencia en el tratamiento de la WM, es una inmunoglobulina IgG; de hecho, muchos si no todos los anticuerpos monoclonales en uso o en investigaciones clínicas son de clase IgG.

La molécula de IgG desempeña un rol importante en la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)** (ver la siguiente sección). La IgG facilita en gran medida la destrucción de organismos patógenos por parte de las células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos y células asesinas naturales) al unirse ellas mismas a los patógenos con su porción Fab y adosando su porción Fc a los **receptores Fc** en los fagocitos. La IgG puede activar el sistema del complemento en la **citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)** (ver la próxima sección). Las moléculas de IgG pueden causar la **aglutinación** o aglomeración de complejos antígeno-anticuerpo, que luego pueden ser absorbidos y destruidos por los fagocitos. La IgG también puede neutralizar virus al adherirse a los receptores de la superficie del virus, y a su vez impide que los virus se adhieran ellos mismos a la célula diana, evitando así la infección.

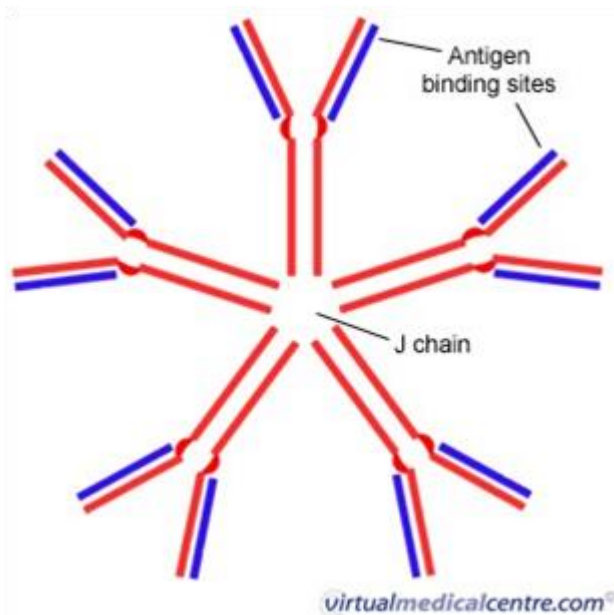
Una cantidad anormal de IgG monoclonal es a menudo una característica distintiva del mieloma múltiple. La IgG ha sido asociada con enfermedades

como esclerosis múltiple, así como también a un número de trastornos autoinmunitarios.

## Inmunoglobulinas IgM

Suele referirse a la IgM como una macroglobulina (de allí el nombre de macroglobulinemia de Waldenström) a causa de su tamaño. La IgM es secretada por la célula como un pentámero de cinco unidades de una estructura básica de inmunoglobulina unida a una cadena "J". Es la inmunoglobulina más grande, con un peso de 900 000 daltons. A causa de su tamaño, el 80 % de la IgM se encuentra en el torrente sanguíneo; por lo que puede eliminarse mediante la plasmaféresis. La IgM representa alrededor del 6 al 10 % del total de inmunoglobulinas en un individuo normal, y su vida media es de 7 a 8 días, aproximadamente. El anticuerpo IgM predomina en la respuesta inmunitaria primaria de la mayoría de los antígenos, a pesar de que tiende a volverse menos abundante con posterioridad. Por lo general, una elevada IgM en individuos normales indica una infección reciente o una exposición reciente a un antígeno (o una vacunación reciente). El feto solo sintetiza IgM al comienzo del 5.º mes de gestación. La molécula de IgM no atraviesa la placenta y un nivel elevado de IgM en el recién nacido es indicativo de infección congénita o perinatal. La IgM, a menudo acompañada por la IgD, es la inmunoglobulina más común expresada sobre la superficie de las células B inmaduras. La WM expresa ambas, IgM e IgD, sobre su superficie celular. Por otro lado, las células plasmáticas no expresan IgM ni IgD.

La inmunoglobulina IgM es un poderoso anticuerpo. Es el iniciador más eficiente de la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). La IgM es un anticuerpo aglutinador muy eficiente, principalmente por su gran forma pentamérica (Figura 12).



**Figura 12.** Representación esquemática del pentámero formado por la IgM con las uniones de cadenas "J".

Los anticuerpos de la IgM incluyen a las **isohemoaglutininas**, los anticuerpos naturales presentes en la IgM de forma natural contra los antígenos de los glóbulos rojos del grupo sanguíneo ABO. Las personas con el grupo sanguíneo A tienen isohemoaglutininas de IgM para los antígenos B; aquellos con sangre tipo B tienen anticuerpos contra los antígenos A; un individuo con sangre AB no tiene anticuerpos ni A ni B. Resulta interesante que las personas con tipo de sangre O pueden tener isohemoaglutininas de IgM e IgG contra los antígenos A y B. Las reacciones a las transfusiones surgen como resultado de la incompatibilidad ABO, en las cuales el receptor de las isohemoaglutininas reacciona contra los glóbulos rojos del donante.

La **anemia inmuno hemolítica** (destrucción de los glóbulos rojos de la sangre) puede ser causada por los **anticuerpos** IgM, así como también por los anticuerpos IgG. Las anemias inmuno hemolíticas pueden ocurrir por muchas causas: anemia hemolítica idiopática, en la cual no hay evidencia de enfermedad subyacente; como resultado de una reacción anormal a las drogas; en los linfomas malignos como la macroglobulinemia de Waldenström y la leucemia linfocítica crónica (CLL) y, menos frecuente, en el mieloma múltiple; y también en las enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico. Suele requerirse grandes dosis de corticoesteroides y la esplenectomía para controlar los síntomas. La **enfermedad por aglutininas frías** (crioaglutininas) provocada principalmente por una infección o cánceres como el linfoma es causada por elevados niveles de anticuerpos IgM aglutinantes capaces de generar hemólisis (destrucción) de los glóbulos rojos por activación del factor del complemento. Estos anticuerpos son muy sensibles a la temperatura y reaccionan de forma óptima en presencia de estímulos fríos. **Crioglobulinemia**: las crioglobulinas son proteínas que se precipitan cuando se enfrían y se disuelven cuando se calientan. Se pueden clasificar como Tipo I (monoclonal: IgG, IgM o IgA). Solo la IgM está asociada con la macroglobulinemia de Waldenström. No suele tener consecuencia clínica, ya que se forman a 0 °C y, por lo tanto, son asintomáticas y carecen de consecuencia clínica. Se presentan en aproximadamente el 10 % de los pacientes con WM. La **crioglobulinemia** mixta (Tipo II) es causada por proteínas monoclonales IgM que tienen una actividad muy similar al factor reumatoideo (FR), un anticuerpo a menudo presente en muchas enfermedades autoinmunitarias, como por ejemplo en la artritis reumatoidea. La IgM reacciona con la porción FC de las **crioglobulinas policlonales** de la IgG, lo que da lugar a un **inmunocomplejo crioprecipitado** de IgM-IgG que tiene una solubilidad limitada en la sangre (en particular cuando se expone al frío) y causa una serie de manifestaciones clínicas. Los tejidos más comúnmente afectados incluyen la piel y los riñones. Se ha reportado una fuerte asociación entre la crioglobulinemia mixta y el virus de la hepatitis C (HCV). Las crioglobulinas de tipo III son policlonales y no hay ninguna proteína monoclonal presente. Se deberán tomar y procesar muestras de sangre de pacientes con crioglobulinas a temperatura corporal a fin de evitar resultados de laboratorio imprecisos para algunos de sus análisis de sangre.

La **neuropatía periférica** podría afectar a un 30 % de los pacientes con WM. Hasta la fecha, se han identificado cinco antígenos distintos en los nervios periféricos para la inmunoglobulina IgM. El tratamiento consiste en el alivio de



los síntomas, o bien, en la reducción definitiva de la molécula de IgM agresora mediante quimioterapia, inmunoterapia o plasmaféresis.

Una gran cantidad de IgM en la sangre, como ocurre en la WM, puede resultar en un incremento de la **viscosidad sérica (SV)**. Los síntomas de la hiperviscosidad suelen ser identificados primero por el paciente, e incluyen sangrado crónico de nariz, encías, y con menos frecuencia, sangrado del tracto gastrointestinal; dolor de cabeza, zumbido en oídos (tinitus), mareos (vértigo), problemas en la audición, visión borrosa o pérdida de la visión, venas distendidas o en 'forma de salchicha' en la retina e inflamación del disco óptico en la parte posterior del ojo (papiledema). Estos síntomas muy a menudo van a requerir tratamiento inmediato en forma de plasmaféresis, con frecuencia seguida de un tratamiento adicional para mantener controlada a la enfermedad subyacente.

## **Inmunoglobulinas IgA**

La inmunoglobulina IgA tiene un peso de 160 000 daltons. La IgA representa aproximadamente un 10 a un 15 % de las inmunoglobulinas séricas. La vida media de la IgA se estima en 5 días y medio. Sobre la superficie de las células B o en la sangre, la IgA existe como un monómero compuesto por una cadena de 4 unidades. La mayor parte de la IgA no está presente en la sangre, sino en la secreción de la saliva, lágrimas, sudor, leche, en los sistemas genitourinario y gastrointestinal y en el árbol traqueobronquial. La IgA secretoria con frecuencia se combina para formar principalmente dímeros de dos unidades y rara vez polímeros de hasta tres a cinco unidades (que también pueden causar hiperviscosidad de la sangre).

## **Inmunoglobulinas IgE**

A pesar de que normalmente representa solo una pequeña fracción de todos los anticuerpos en el suero (0,004 %), la IgE es extremadamente importante desde el punto de vista clínico porque está relacionada con los trastornos alérgicos. La molécula de IgE pesa alrededor de 200 000 daltons y tiene una vida media de 2 días. Los mastocitos y los basófilos tienen un receptor Fc único y muy reactivo que es específico para los anticuerpos IgE, de modo que esas moléculas de IgE se encuentran mayormente adheridas a esas células. Cuando la IgE entra en contacto con un antígeno (también conocido en este caso como un **alérgeno**), el mastocito o el basófilo liberan moléculas inflamatorias que desencadenan muchas de las manifestaciones agudas de una reacción alérgica. Los niveles séricos de IgE elevada también se pueden observar en infecciones causadas por parásitos multicelulares tales como los gusanos intestinales.

## **Inmunoglobulinas IgD**

La IgD es la inmunoglobulina menos conocida y caracterizada. Está presente en pequeñas cantidades, menos del 1 % del total de las inmunoglobulinas del plasma. El peso molecular de la Ig D es aproximadamente de 185 000 daltons, es una molécula muy frágil, y su vida media es de 2 a 3 días. La IgD no es

secretada por las células plasmáticas y no tiene una función conocida en el suero. Es un componente importante en la superficie de muchas células B. Su presencia sobre las células B sirve como marcador para la diferenciación de las células B y puede controlar la activación y supresión linfocítica. Existe gran interés por parte de los investigadores en comprender el complejo rol de la inmunoglobulina IgD en su relación con la diferenciación anormal hacia la neoplasia de las células B. Como hemos comentado antes, las células de la WM expresan moléculas de IgM e IgD sobre sus membranas superficiales.

## **Interacciones de las inmunoglobulinas con los antígenos**

Las inmunoglobulinas forman múltiples uniones con los antígenos en los sitios Fab sobre las inmunoglobulinas. A pesar de que estas uniones son débiles en comparación con las típicas uniones covalentes en la bioquímica, el basto número de interacciones da como resultado una gran energía de enlace total (**avidez**). La fuerza de esas uniones depende de la distancia entre los grupos que interactúan. Una 'buena fijación' es esencial entre el antígeno y la unión Fab ubicada sobre el anticuerpo. La fuerza de unión entre un antígeno y una inmunoglobulina es conocida como la **afinidad** del anticuerpo.

Las inmunoglobulinas son capaces de expresar notable especificidad a un antígeno y pueden distinguir entre pequeñas diferencias en la composición química del antígeno. Las cargas eléctricas del antígeno, la secuencia de aminoácidos de los antígenos de las proteínas, así como las formas tridimensionales del antígeno son determinantes cruciales de la especificidad antígeno-anticuerpo, la avidez y la afinidad.

## **CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS (ADCC) Y LA CITOTOXICIDAD DEPENDIENTE DEL COMPLEMENTO (CDC)**

Una de las principales clases de inmunoglobulinas, el anticuerpo IgG, desempeña un importante rol en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). En esta forma de citotoxicidad, la porción Fab de la IgG específica se une con la célula diana, ya sea un microorganismo o una célula tumoral (unida por rituximab, por ejemplo), y la porción Fc del anticuerpo IgG se une con receptores Fc específicos que se encuentran en los linfocitos llamados células asesinas naturales (NK) y otros ciertos tipos de células. De esta manera, las células NK pueden hacer contacto con la célula diana que lleva un antígeno, el cual puede ser una bacteria, parásitos multicelulares o una célula tumoral, y destruir el objetivo mediante sustancias llamadas citotoxinas. Por tanto, se puede decir que los anticuerpos "arman" a las células NK para realizar ADCC. Este es el mecanismo importante mediante el cual el rituximab parece ejercer sus efectos citotóxicos en las células cancerosas de la WM. El rituximab une sus sitios Fab a la molécula CD20 (antígeno diana) que se encuentra en las células B de la WM y su sitio Fc al receptor de Fc sobre las células efectoras (células asesinas naturales y macrófagos). Por lo tanto, el rituximab recluta al propio sistema inmunitario del cuerpo para destruir a la célula B maligna de la WM.

Los niveles más altos de células NK circulantes y las respuestas al rituximab en pacientes con WM parecen estar influenciados por polimorfismo (variaciones genéticas naturales) presentes en el receptor Fc de las células asesinas naturales llamado FcγRIIIA (CD16). Una simple diferencia en la secuencia de aminoácidos desde la fenilalanina hasta la valina en la posición 158 del receptor FcγRIIIA puede dar lugar a una unión rituximab/célula NK significativamente mejor, a una ADCC subsecuente más potente, y a una mejor respuesta al tratamiento con rituximab. Por consiguiente, algunos investigadores han sugerido que la administración de rituximab se puede ajustar de acuerdo con la composición genética FcγRIIIA de un individuo.

Ciertos tipos de anticuerpos pueden activar la vía del complemento cuando se unen a un antígeno. Anticuerpos IgM e IgG están involucrados principalmente en la citotoxicidad dependiente del complemento. La activación del complemento da como resultado la liberación de varias moléculas biológicamente activas importantes y conduce a la destrucción, o la lisis, de la membrana de la célula diana si el antígeno está en la superficie de la célula en cuestión. Algunos de los componentes del complemento se unen al antígeno diana y producen fagocitos, que llevan los receptores específicos de la proteína del complemento, para destruir el antígeno diana. La activación de la vía del complemento puede dar como resultado la producción de moléculas quimiotácticas, que sirven para atraer a las células fagocíticas. La liberación de histamina y otras moléculas inflamatorias por los mastocitos y basófilos puede ser facilitada también por los componentes del complemento. En pocas palabras, la activación del complemento por un anticuerpo IgG tal como el Rituximab tiene profundos efectos en el huésped y sobre el antígeno diana si se trata de una célula viva, tal como las células B malignas de la macroglobulinemia de Waldenström

## FUNDAMENTOS DE GENÉTICA

En los últimos años, se ha detectado una explosión de investigaciones y descubrimientos sobre la genética del cáncer de especial interés para los pacientes con WM. Esta sección revisada, que ha sido muy solicitada por varios pacientes con WM y cuidadores, introducirá al lector interesado en los fundamentos de la genética e ilustrará cómo muchos principios que pueden ser aplicados en el estudio de la relación entre la WM y las anomalías genéticas.

### Material genético

La célula tiene material genético contenido en el núcleo de la célula y en la mitocondria. Hay dos tipos diferentes de material genético en la célula: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN).

El ácido desoxirribonucleico básicamente contiene las instrucciones para hacer las proteínas esenciales para la vida. El ácido desoxirribonucleico lleva toda la información que la célula o el organismo necesitan para sus características

físicas, y determina también cuáles son las células que deben crecer y cuáles deben morir, y cuándo. Básicamente, la información contenida en el ácido desoxirribonucleico asegura que la célula o el organismo funcionen correctamente.

La información contenida en el ácido desoxirribonucleico necesaria para la formación de proteínas está guardada como un código formado por cuatro bases químicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). La secuencia de estas bases determina un modelo original para la estructura de las proteínas y asegura el funcionamiento apropiado de la célula (y por extensión del organismo). Este modelo se conoce como “código genético”. Estas bases de ADN se conectan unas con otras, A con T y C con G, para formar unidades llamadas pares de base. Cada base también se une con una molécula de azúcar (desoxirribosa) y una molécula de fosfato para formar una molécula llamada **nucleótido**. Los nucleótidos se disponen en dos largas cadenas formando una espiral de doble hélice. La estructura de doble hélice se parece a una escalera: las pares de base forman los peldaños, y las moléculas de azúcar y fosfato forman los laterales verticales de esta escalera (Figura 13). Cada hebra de ADN en la doble hélice puede servir como un patrón para replicarse a sí mismo, una propiedad importante del ADN.

El ARN (ácido ribonucleico) es una molécula de ácido nucleico similar al ADN pero que contiene ribosa en lugar de desoxirribosa. El ARN es usado para transportar información (ARN mensajero o ARNm), funciones enzimáticas (ARN ribosomal) y para ayudar en la construcción de proteínas (ARN de transferencia o ARNt).

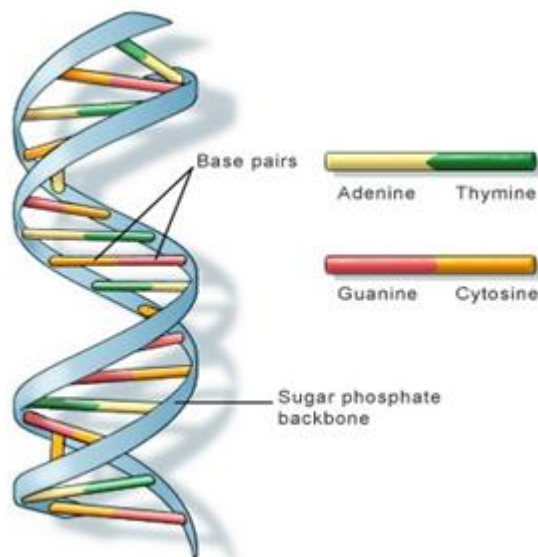


Figura 13. La estructura de doble hélice del ADN

## Genes

Los genes son la unidad funcional física básica de la herencia. El orden de los nucleótidos del ADN dentro del cual el gen especifica el modelo original necesario para hacer una proteína específica. Se estima que los humanos tienen alrededor de 20 000 genes que pueden variar en tamaño desde unos

pocos cientos de bases de ADN hasta más de 2 millones de bases. Solo un pequeño número de genes (menos del 1 % del total) son ligeramente diferentes entre las personas. Las pequeñas diferencias en la secuencia de ADN dentro de un gen contribuyen a que cada persona sea única y se las llaman **alelos**. Los alelos son simplemente variantes de un gen.

## Cromosomas

Las moléculas de ADN que forman los genes son empaquetadas en estructuras lineales llamadas **cromosomas**, las cuales están estrechamente enrolladas en estructuras proteicas llamadas histonas. Cada cromosoma está dividido en dos secciones (o brazos) por un punto de constricción llamado **centrómero**. El brazo corto del cromosoma se denomina brazo “p”, y el brazo largo del cromosoma se denomina brazo “q”. La localización exacta del centrómero da al cromosoma su forma característica y se puede usar para ayudar a describir la localización de genes específicos (Figura 14).

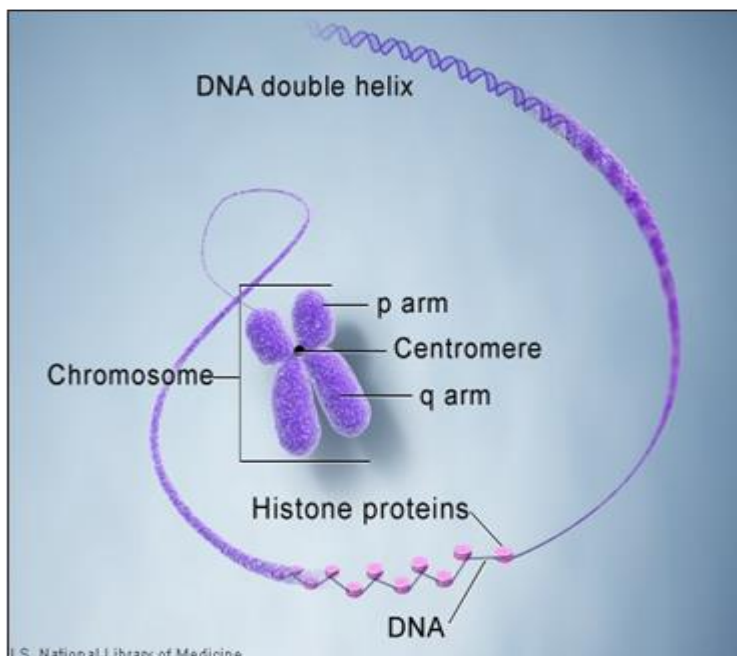


Figura 14. El ADN está firmemente enrollado alrededor de una histona en un cromosoma con un brazo corto “p” y un brazo largo “q”.

Podemos parecernos a nuestros padres, pero nunca seremos exactamente iguales a ellos. En los humanos, el genoma está dividido en 46 cromosomas, que incluyen 22 pares de cromosomas correspondientes y un par de cromosomas sexuales X e Y (Figura 15). Alrededor de la mitad de nuestro ADN viene de nuestra madre y la otra mitad viene de nuestro padre. La distribución de los cromosomas provenientes de nuestros padres es virtualmente aleatoria, y cada niño podrá recibir diferentes subconjuntos de ADN paternos (a menos que sean gemelos). Las mujeres portan dos cromosomas sexuales XX y los hombres uno X y uno Y; de esta manera, los padres “determinan” el sexo de su prole al donar un cromosoma X (hija) o un cromosoma Y (hijo), al cromosoma X aportado por la madre.

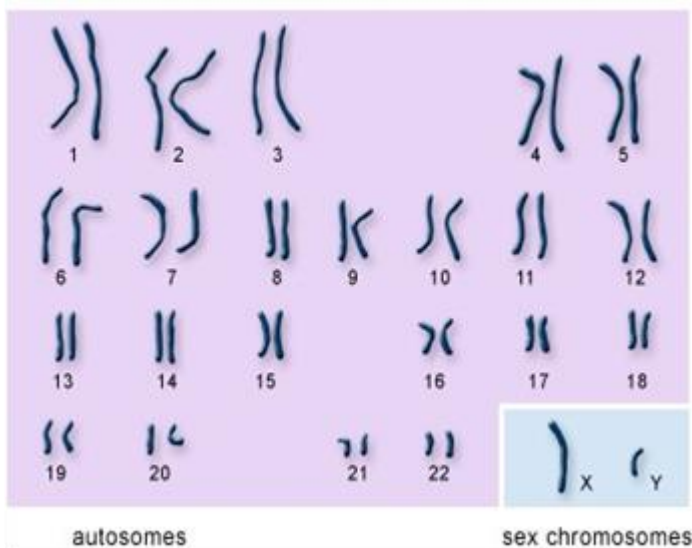


Figura 15. Los 23 pares de cromosomas que suelen encontrarse en los seres humanos.

## Proteínas

Las proteínas son moléculas grandes y complejas que son esenciales para la estructura, el funcionamiento y la regulación de las células y, por extensión, para los tejidos y órganos del cuerpo. Las proteínas están formadas por pequeñas unidades llamadas **aminoácidos** y pueden presentarse en cadenas (o polipéptidos) de cientos o miles de aminoácidos. Hay 20 tipos diferentes de aminoácidos que se pueden combinar para hacer una proteína. La secuencia de aminoácidos en una proteína es definida por la secuencia de base de ADN dentro de un gen (más detalles luego). La estructura tridimensional única de la proteína define su función específica.

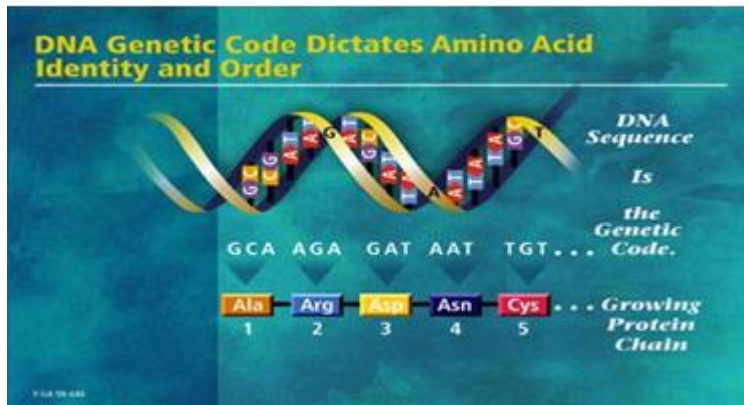
Entre los ejemplos comunes de proteínas que son importantes en la inmunología, se incluyen:

- Inmunoglobulinas (anticuerpos), que unen partículas extrañas específicas y ayudan a proteger al cuerpo de virus y bacterias.
- Enzimas, que son importantes proteínas que permiten a la célula llevar a cabo miles de reacciones químicas en las células, de una manera muy rápida y eficiente.
- Proteínas mensajeras, que transmiten señales entre las diferentes células, tejidos y órganos y ayudan a coordinar los procesos biológicos.
- Proteínas de transporte y unión, que unen y llevan átomos y pequeñas moléculas dentro de las células y a través del cuerpo.

## Expresión génica

Las proteínas tienen su propia secuencia de aminoácidos y forman usando la información codificada en los genes. El código genético es un conjunto de tres grupos de nucleótidos denominados **codones**, y estos codones especifican

cuáles de los 20 aminoácidos serán incluidos en la proteína; cada combinación de tres nucleótidos designa un aminoácido (Figura 16). Ya que es posible tener 64 codones y solo 20 aminoácidos, puede existir alguna repetición del código genético. El orden de los codones en los genes especifica el orden de los aminoácidos en la proteína. Un **codón de “inicio”** designa el comienzo y un **codón de “terminación”** designa el final del gen.

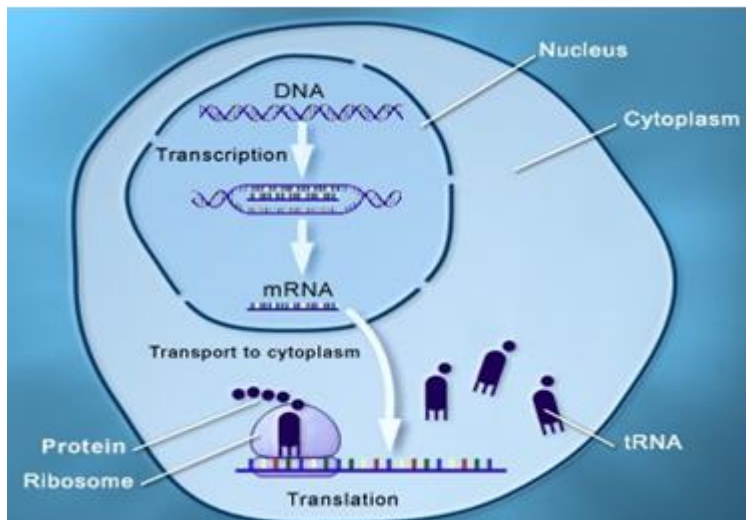


**Figura16.** Formación de una cadena de aminoácidos a partir de codones.

El proceso mediante el cual el gen hace una proteína se denomina expresión genética (Figura 17). Cada peldaño de ADN en la doble hélice sirve como modelo para la duplicación de la secuencia de bases. Hay dos pasos principales en la expresión genética: **transcripción** y **traducción**.

Durante la transcripción, la secuencia genética del ADN es copiada por una cadena simple de una molécula de ARN mensajero (ARNm) en la cual la secuencia de nucleótidos es complementaria al ADN del cual fue transcripta. La transcripción es realizada por una enzima denominada ARN polimerasa. La información resultante, ahora codificada en el ARNm es llevada fuera del núcleo hacia el citoplasma.

La traducción es el proceso de sintetizar una proteína desde la molécula de ARNm. La traducción es llevada a cabo por organelas celulares especializadas llamadas ribosomas. El ácido ribonucleico mensajero se carga en cada ribosoma que coincide con cada codón que corresponde a un aminoácido y agrega el nuevo aminoácido para el crecimiento de la proteína molecular. La nueva proteína debe doblarse en una estructura de tres dimensiones antes de llevar a cabo su función celular.



**Figura 17.** El proceso de expresión génica ensamblándose a una proteína mediante la transcripción y la traducción

## Regulación genética

Las células tienen la capacidad de encender o apagar solo una fracción de sus numerosos genes. Esto se denomina regulación genética. La regulación genética ocurre más comúnmente durante la transcripción (ver arriba), pero puede ocurrir en cualquier punto durante la expresión genética. La regulación genética permite a las células embrionarias desarrollarse en glóbulos rojos o blancos de la sangre (o en cualquier tipo de células) y reaccionar rápidamente a los cambios de su entorno. Los factores de transcripción son proteínas especializadas que unen las regiones regulatorias de los genes y aumentan o disminuyen el nivel de transcripción, de esta forma determinan la cantidad de ciertas proteínas hechas a partir de un gen. La regulación estricta del crecimiento y la división celular asegura que el ADN de una célula en división se copie correctamente.

Los micro-ARN (también llamados miARN) son pequeñas moléculas no codificadas de ARN que funcionan como reguladoras transcripcionales y postranscripcionales de la expresión genética. Pueden unirse al ARN mensajero y cuando lo hacen, el ARN mensajero es silenciado y los ribosomas ya no pueden traducirlos en proteínas. Las expresiones anormales de microARN han estado implicadas en numerosas enfermedades, incluido el cáncer, y actualmente está siendo investigado en WM. Los factores de transcripción son proteínas especializadas que se unen a las regiones regulatorias de un gen y aumentan o disminuyen el nivel de transcripción; de esta manera, determinan la cantidad de cierta proteína hecha a partir del gen.

## Epigenética

Aunque el genoma humano todavía conserva su estado como el modelo para la célula, el **epigenoma**, la forma en que el ADN y los genes están marcados y empaquetados dentro del núcleo celular con el agregado de compuestos químicos, dirige a la célula que indica qué pasos seguir en el modelo y lo que



debe ignorar. La actividad genética puede verse afectada por modificaciones (denominadas cambios epigenéticos), incluso si estas modificaciones no cambian la secuencia de ADN real. Las modificaciones genéticas explican por qué los glóbulos blancos de la sangre no se ven ni actúan como una célula del cerebro aunque ambas portan el mismo ADN. Las modificaciones genéticas pueden influenciar la producción de proteínas en ciertas células, esto garantiza que se produzcan solo las proteínas necesarias, o no, y es a menudo la razón por la cual una célula perfectamente normal cambia para mal y comienza a producir una célula cancerosa.

Un número de compuestos químicos, adheridos a genes simples, pueden regular la actividad genética. Hasta el momento, se han identificado dos procesos epigenéticos principales (Figura 18). Pequeñas moléculas llamadas grupos metilos pueden adherirse a un gen particular, y así el gen es apagado o silenciado, de modo que no se produce ninguna proteína (metilación del ADN). La adición de grupos acetilos a las proteínas estructurales especializadas llamadas histonas (alrededor de las cuales se enrollan con firmeza las moléculas de ADN) puede modificar las histonas para que los diferentes genes se activen o inactiven al permitir o bloquear los factores de transcripción y el acceso de otras proteínas al ADN. Este proceso es denominado acetilación de histonas.

Los patrones de las modificaciones epigenéticas varían según los individuos, e incluso entre las diferentes células dentro de un individuo. Las modificaciones epigenéticas permanecen aun cuando las células se dividen y en algunos casos pueden ser heredadas.

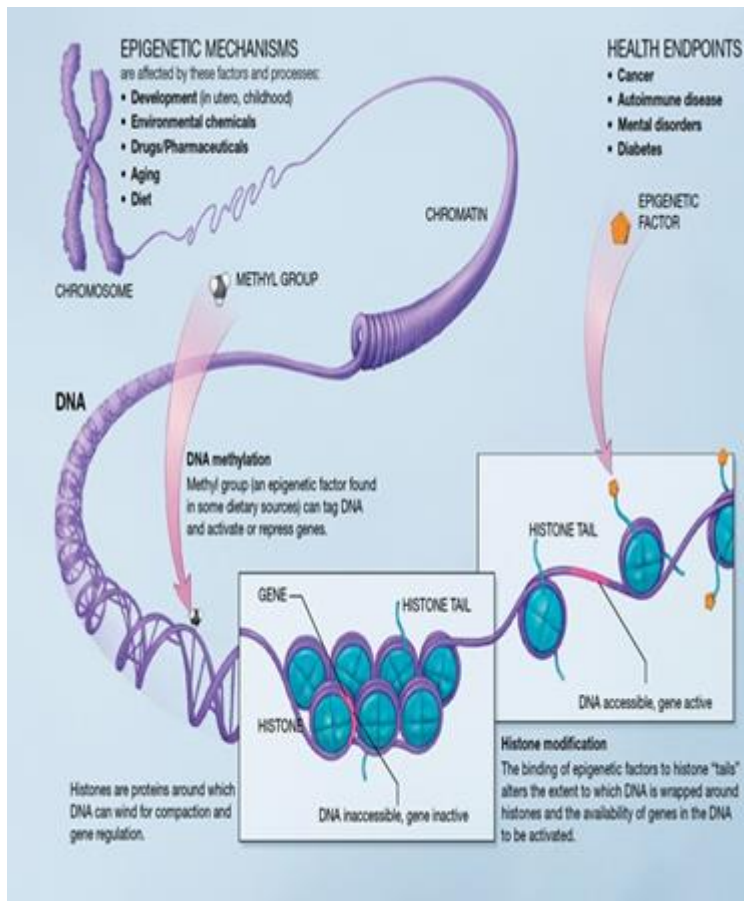


Figura 18. El proceso de la modificación epigenética.

Las células de la macroglobulinemia de Waldenström se caracterizan por una actividad epigenética desequilibrada. Se han estado estudiando en protocolos clínicos una variedad de drogas nuevas que apuntan a la acetilación de las histonas y, de esta manera, inducen la muerte de las células. Panobinostat, un inhibidor de histona-deacetilasa ha demostrado una actividad en pacientes con WM recidivante/refractaria, lo que indica una función potencial para la inhibición de la histona-deacetilasa en la WM.

Factores medioambientales, como la dieta y la exposición a contaminantes, también pueden provocar modificaciones epigenéticas. Los errores epigenéticos son conocidos por estar relacionados con el desarrollo de cáncer, con los trastornos metabólicos como la diabetes y con trastornos degenerativos como la esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

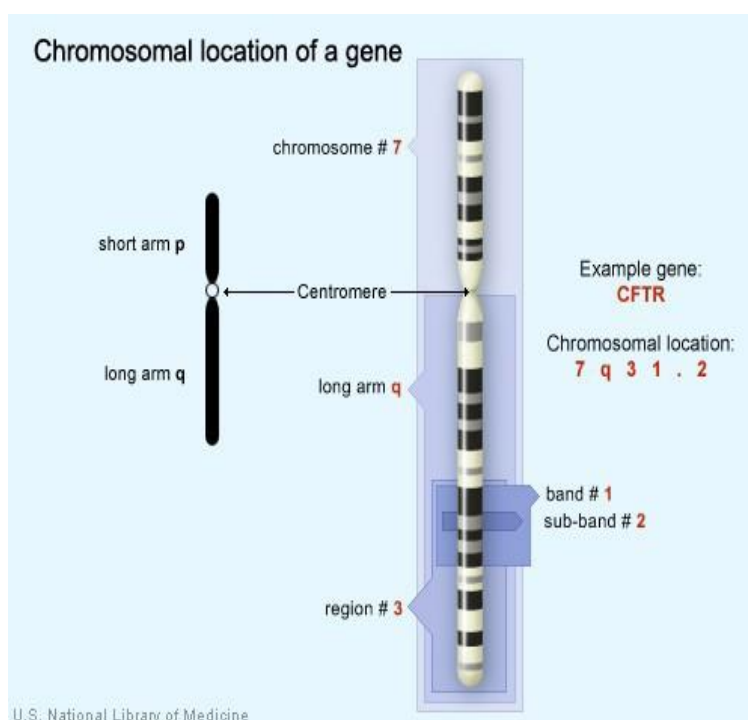
## Identificación de la ubicación de los genes

El Proyecto Genoma Humano, un esfuerzo internacional de investigación que se completó en el 2003, identificó la secuencia de pares de bases para cada cromosoma humano. Esto ha permitido a los investigadores proveer una "dirección" más específica para la ubicación de algunos genes. La ubicación molecular describe la posición precisa del gen en términos de sus pares de bases, indica tamaño del gen y también permite a los investigadores identificar exactamente qué tan lejos está el gen de otros genes en el mismo cromosoma.

Otro tipo de “mapa” utilizado por los investigadores para describir la posición de un gen usa su ubicación citogenética en el cromosoma. La ubicación citogenética se basa en un patrón distintivo de bandas creadas cuando los cromosomas se tiñen con ciertos productos químicos.

Una combinación de números y letras provee la “dirección” de un gen en un cromosoma (Figura 19). La dirección contiene varias partes esenciales: el número del cromosoma en el que se puede encontrar el gen (cromosomas 1 al 22; más los cromosomas sexuales designados como X o Y); el brazo del cromosoma (el brazo corto llamado “p” y el brazo largo llamado “q”); y la posición del gen sobre el brazo “p” o “q” (basado en el patrón distintivo de bandas claras y oscuras que aparecen cuando se tiñe el cromosoma).

La mutación somática L265P encontrada en el gen MYD88 (gen de respuesta primaria de diferenciación mielóide 88) en la mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström fue identificada en la ubicación molecular 38182641 del cromosoma 3p22.2. Si bien su prevalencia es menor, otro grupo de mutaciones se presenta en el gen CXCR4, lo que causa el avance de la enfermedad en pacientes con WM y un pronóstico menos favorable. La IWMF está financiando una investigación para probar un inhibidor de CXCR4 a fin de evaluar si tiene potencial como tratamiento para pacientes con WM que presentan esta mutación.



**Figura 19.** Determinación de la dirección de un gen en un cromosoma.

## Familia de genes

Las familias de genes son conjuntos de varios genes similares, en general, formados por la duplicación de un solo gen original que brinda instrucciones

para la formación de proteínas con funciones bioquímicas similares. Las familias de genes también pueden contener distintos genes que son agrupados en virtud del hecho de que las proteínas producidas por estos genes participan estrechamente en la misma función bioquímica. Los investigadores utilizan las familias de genes para ayudar a determinar la función de genes recientemente identificados sobre la base de su similitud con los genes conocidos. Una familia de genes ampliamente estudiada es el grupo sanguíneo ABO, el cual determina los tipos de sangre A, B y O.

## Mutaciones genéticas

Recordarán que en una sección anterior mencionamos que los humanos tienen un estimado de entre 20 000 y 25 000 genes; cada día se identifican nuevos genes. Estos genes pueden variar en tamaño desde unos pocos cientos de bases de ADN hasta más de 2 millones de bases. Dada la inherente complejidad del genoma y el rápido recambio de células de nuestro cuerpo, las células a veces cometen errores durante el proceso de copiado, como errores tipográficos, si bien no es tan frecuente como uno podría prever. Estos “errores” son llamados **mutaciones** genéticas (Figura 20).

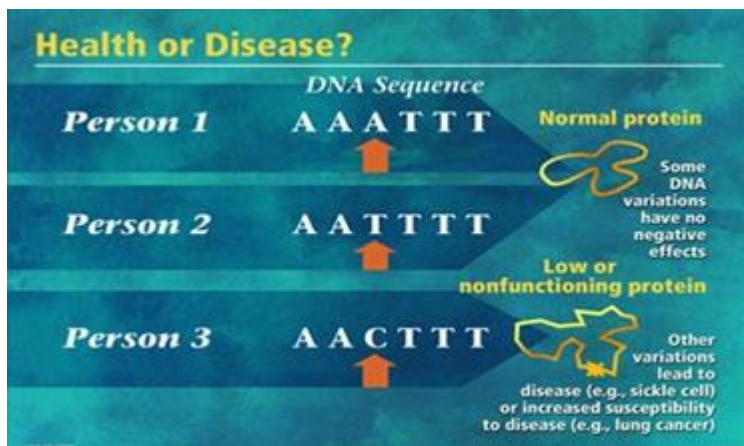


Figura 20. Las mutaciones en la secuencia de ADN podrían no tener ningún efecto negativo o podrían causar enfermedades.

Una mutación genética es un cambio permanente en la secuencia de ADN de un gen. Estas mutaciones pueden variar en tamaño desde un solo bloque de construcción del ADN (base de ADN) a un gran segmento del cromosoma. Puesto que el código genético tiene redundancias incorporadas, es posible que estos errores no siempre causen gran efecto sobre la proteína formada por el gen. En algunos casos, el error podría estar en la tercera base del codón y aun así especificar el mismo aminoácido en la proteína. En otros casos, podría estar en otro lugar en el codón y especificar un aminoácido diferente. Si el aminoácido modificado se encuentra en una parte no crucial de la proteína, es factible que no haya efectos adversos. No obstante, si el aminoácido modificado está en una parte crucial de la proteína, la proteína podría ser defectuosa y no trabajar bien, si acaso lo hace (P. ej.: la mutación MYD88 identificada en la macroglobulinemia de Waldenström). Este tipo de modificación puede causar la enfermedad.

Existen dos maneras en las cuales se pueden producir mutaciones genéticas: se pueden heredar de los padres (mutaciones hereditarias o de la línea germinal), o se pueden adquirir durante el ciclo vital (mutaciones somáticas). Las mutaciones hereditarias se pueden pasar a la descendencia a través de las células reproductivas de los padres y, en general, permanecen presentes a lo largo de la vida de las personas. Las mutaciones adquiridas (somáticas) se producen en el ADN de las células de la persona en algún momento de su vida. Este tipo de mutaciones no se heredan de los padres, y no se transmiten a los hijos, a menos que ocurra en un óvulo o espermatozoide. Las mutaciones adquiridas pueden ser causadas por factores medioambientales (contaminantes, virus, radiación) o pueden ocurrir por un error durante la replicación del ADN.

Las variaciones naturales de los genes, por lo general, tienen pequeños o ningún efecto adverso para la salud del individuo (P. ej.: tipo de grupo sanguíneo, color de ojos, color del cabello). Las variaciones genéticas normales que producen diferentes características en los individuos en la población general ocurren con bastante frecuencia y son llamadas **polimorfismos**.

Una mutación genética que conduce a variaciones en la secuencia de ADN en una ubicación particular se denomina polimorfismo de nucleótido simple o SNP ("recorte"). La mayoría de los SNP no tiene ningún efecto en la salud o el desarrollo. Algunas de estas diferencias genéticas, sin embargo, han demostrado ser muy importantes en el estudio de la salud humana. Los investigadores han encontrado que podrían ayudar a predecir la respuesta de un individuo ante ciertos fármacos, susceptibilidad ante factores ambientales como las toxinas y el riesgo de desarrollar enfermedades particulares. Los SNP también se usan para realizar un seguimiento de la herencia de los genes de la enfermedad dentro de las familias.

Como hemos mencionado, no todas las mutaciones genéticas tienen consecuencias negativas; algunas mutaciones alteran la secuencia de ADN de un gen, pero no cambia la función de la proteína hecha por el gen. Las mutaciones genéticas crean diversidad genética, la cual, a su vez, mantiene a las poblaciones saludables. De todas maneras, algunas mutaciones pueden causar la pérdida o la malformación de proteínas y esto puede llevar a una enfermedad (por ejemplo, fibrosis quística, anemia falciforme o drepanocítica). La mayoría de las enfermedades genéticas hereditarias son recesivas, esto significa que un individuo debe heredar dos copias del gen mutado en cuestión para desarrollar la enfermedad; de esta manera, dos adultos genéticamente similares tienen más probabilidades de dar a un niño dos copias del gen defectuoso; esta es una de las razones por las que no se recomienda el matrimonio entre familiares cercanos.

El cáncer generalmente resulta de una serie de mutaciones dentro de una célula única; las mutaciones pueden ser hereditarias o somáticas o ambas. A menudo, un gen defectuoso, dañado o faltante es el culpable principal del cáncer. El gen p53, por ejemplo, hace una proteína que impide la división de

las células mutadas. Sin esta proteína, las células se dividen sin control y se convierten en tumores.

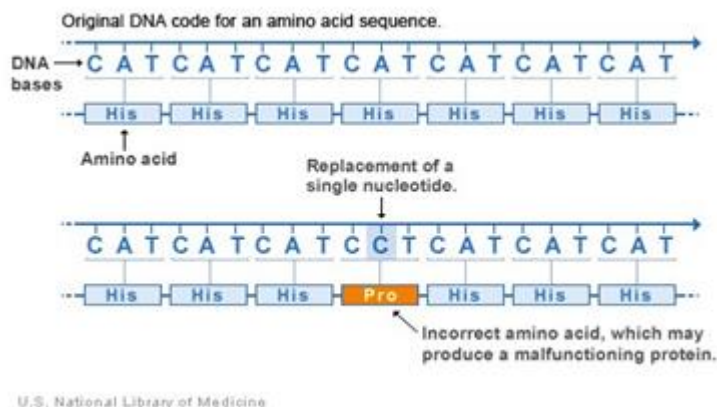
Una mutación simple en la secuencia del gen MYD88 causa la sustitución de un aminoácido (leucina) por otro aminoácido (prolina) en la posición 265 (MYD88 L265P). Esta mutación provoca una cascada de señales anormales (vía de señalización de células B) en la mayoría de los pacientes con WM. La MYD88 L265P activa una enzima en esta vía de señalización de células B llamada tirosina quinasa de Bruton (BTK), la cual mejora la supervivencia de las células de WM mediante la subsecuente activación de una proteína denominada NF kappa-B. Ibrutinib aborda esta mutación al inhibir la BTK.

## Tipo de mutación genética

Cómo hemos comentado antes, las mutaciones resultan de un daño no reparado del ADN (a menudo causado por radiación o sustancias químicas), errores en el proceso de replicación, o de la inserción o delección de segmentos de ADN en los genes (en general, por virus).

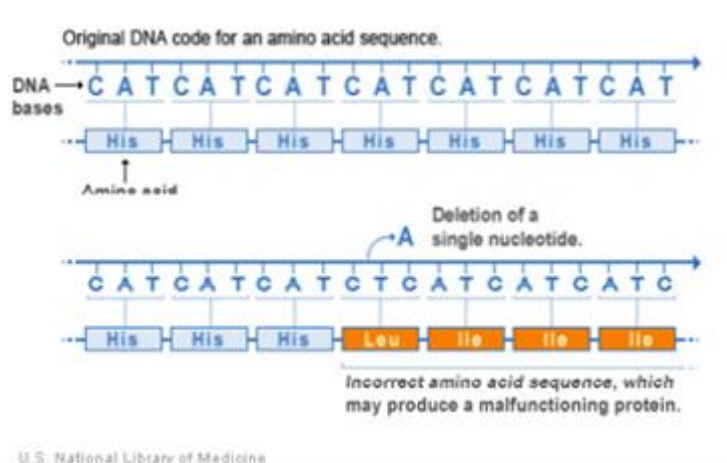
Las mutaciones puntuales, a menudo, causadas por sustancias químicas o por una falla en la replicación del ADN, intercambian un nucleótido simple por otro dentro de la región de codificación de la proteína de un gen y se pueden clasificar en virtud del error resultante:

- Una mutación silenciosa o imperceptible codifica el cambio de un par de base del ADN que resulta en el mismo aminoácido o uno o similar y que no tiene efecto sobre la estructura y función de la proteína.
- Una mutación con cambio de sentido o contrasentido codifica un cambio en un par de base del ADN cuyo resultado es la sustitución de un aminoácido y que podría afectar o no la estructura y función de la proteína (Figura 21).



**Figura 21.** Una mutación con cambio de sentido. Un cambio en un nucleótido da como resultado la sustitución de un aminoácido por otro y, de esta manera, se altera la proteína. Esto podría afectar o no la estructura y función de la proteína.

- Una mutación sin sentido codifica un cambio en un par de base del ADN que envía una señal prematura a la célula para detener la formación de una proteína, lo que genera una proteína acortada que funciona incorrectamente o no funciona en absoluto.
- Una mutación con desplazamiento del marco de lectura es una mutación genética que surge cuando la secuencia normal del ADN de un gen es interrumpida por la inserción o eliminación de uno o más nucleótidos, siempre que el número de nucleótidos añadidos o eliminados no sea un múltiplo de tres (P. ej., un codón). Debido a la naturaleza triple de los genes expresada por los codones, la inserción o eliminación pueden cambiar el marco de lectura (grupos de 3 bases que cada uno codifica para un aminoácido particular), lo cual deriva en una proteína completamente diferente de la original, y que, por lo general, no funciona. Se puede pensar en las inserciones y deleciones como mutaciones con desplazamiento del marco de lectura.
- Las inserciones añaden uno o más nucleótidos extra al ADN, lo que en efecto cambia la secuencia del ADN, y puede alterar significativamente la estructura y función de la proteína.
- Las deleciones remueven uno o más nucleótidos del ADN y también cambian su secuencia, alterando la estructura y la función de la proteína. Se podrían añadir o eliminar pequeñas inserciones o deleciones uno o pocos pares de bases dentro de un gen; por otro lado, las inserciones o deleciones grandes pueden agregar o eliminar un gen completo o varios genes adyacentes (Figura 22).



**Figura 22.** Una mutación con desplazamiento del marco de lectura. En este caso, la deleción de un simple nucleótido alteró la secuencia de lectura de un codón, generando una proteína diferente.

Se puede introducir material genético extraño (más comúnmente ADN, pero ARN también) de forma artificial en la célula mediante un proceso llamado transfección. La transfección puede ser transitoria si el ADN no se integró de forma permanente en el genoma de la célula, pero los genes externos pueden, de todas maneras, expresarse por un tiempo limitado (24 a 96 horas) o se puede considerar estable si el ADN extraño incorporado en efecto se inserta en

el genoma de la célula. La transfección es muy útil y comúnmente utilizada como técnica de investigación.

## **Anormalidades cromosómicas**

Las anomalías genéticas son el resultado de los cambios en la estructura de los cromosomas que pueden afectar a muchos genes y causar errores en la estructura y función de las proteínas, lo que a su vez puede provocar defectos en el crecimiento, desarrollo y función. Estos cambios pueden ocurrir en cualquier momento: durante la formación de las células reproductivas, el desarrollo inicial del feto, o bastante después del nacimiento. Una anomalía cromosómica puede surgir de una porción de ADN cromosómico faltante, extra o irregular. Los segmentos del ADN se pueden reordenar dentro de un cromosoma o se pueden transferir entre dos o más cromosomas. Los cambios en el tamaño y la ubicación del cromosoma estructural podrían causar problemas médicos significativos o bien podrían no tener impacto alguno en la salud del individuo. Los reordenamientos estructurales de los cromosomas incluyen:

- **Translocaciones:** ocurren cuando un segmento del cromosoma se rompe y se une otro. Las translocaciones pueden ser equilibradas, si no hay material genético que se gane o se pierda, o desequilibradas si es el caso contrario.
- **Deleciones:** ocurren cuando una rotura del cromosoma provoca una pérdida de material genético.
- **Duplicaciones:** ocurren cuando una porción del cromosoma es duplicada lo que produce un material genético extra.
- **Inversiones:** ocurren cuando una porción del cromosoma se rompe y se adhiere nuevamente. Puede perderse material genético o no.

## **PREDISPOSICIÓN GENÉTICA**

La predisposición genética es la mayor probabilidad, o susceptibilidad, de desarrollar una enfermedad debido a la presencia de uno o más genes con mutaciones genéticas heredadas. Estas mutaciones genéticas podrían contribuir al desarrollo de una enfermedad, pero no causarla directamente. Por ello, es importante tener en cuenta que las personas con predisposiciones genéticas no siempre desarrollan la enfermedad a la que podrían estar predispuestas. Si bien los genes podrían ser un predictor confiable de ciertas enfermedades, el estilo de vida de una persona, el medioambiente, u otros factores con genes aún no identificados, también podrían ser importantes, tal vez más, como factores predisponentes en el desarrollo de la enfermedad en cuestión. Básicamente, las personas que podrían estar predispuestas a una enfermedad en virtud de los genes heredados no siempre van a expresar los genes heredados y desarrollar la enfermedad.



Una preocupación muy real con la evaluación de la predisposición genética mediante pruebas genéticas es que se pueda utilizar para discriminar a los demás. Las compañías de seguros de salud, compañías de seguros de vida e incluso los empleadores podrían exigir pruebas genéticas y deliberadamente rechazar a quien tiene genes que podrían sugerir un riesgo elevado de enfermedad. Países como los EE. UU. han firmado leyes que prohíben la discriminación basada en factores genéticos, pero como con cualquier forma de discriminación, todavía es posible incumplir o eludir estas leyes.

## GENÉTICA BÁSICA APLICADA A LA INMUNOLOGÍA

### Estructura genética de la inmunoglobulina

Las inmunoglobulinas son un grupo sorprendentemente diverso de moléculas biológicas. Cuando se tienen en cuenta las millones de formas antigénicas diferentes en el medioambiente, y la capacidad de las inmunoglobulinas para ofrecer suficientes sitios diferentes de combinación para reconocerlas, en verdad podemos admirar la complejidad de la naturaleza y de los mecanismos evolutivos. Se ha sugerido que producimos más formas diferentes de inmunoglobulinas que de todas las demás proteínas del cuerpo juntas. De hecho, ¡producimos más tipos de inmunoglobulinas que la cantidad de genes en nuestro genoma! ¿Cómo puede ser posible tanta diversidad? Existen numerosas teorías sobre la formación de los anticuerpos, y en esta sección vamos a revisar en primer lugar la molécula de la inmunoglobulina en más detalle y luego intentaremos facilitar una explicación simplificada de la genética de la inmunoglobulina básica.

En la sección previa sobre INMUNOGLOBULINAS, se presentó la molécula de Ig con cuatro cadenas básicas en forma de "Y". Las dos cadenas pesadas más grandes (H), más o menos del doble de tamaño de las cadenas ligeras menores (L), determinan la clase o isotipo de la inmunoglobulina (P. ej., IgG, IgM, IgA, IgE o IgD). Cualquiera de los tipos de cadena ligera (kappa o lambda) podrá combinarse con cualquiera de los tipos de cadena pesada, pero todas las cadenas ligeras y todas las cadenas pesadas en cualquier molécula de inmunoglobulina son idénticas. Las cadenas se mantienen unidas por fuertes enlaces disulfuro entre las cadenas para formar una estructura de simetría bilateral (Figura 11). La IgA y, en particular, la IgM forman polímeros de múltiples moléculas de inmunoglobulinas (la IgM forma estructuras de 5 unidades denominadas pentámero, que se mantienen unidas por una cadena "J" en el centro).

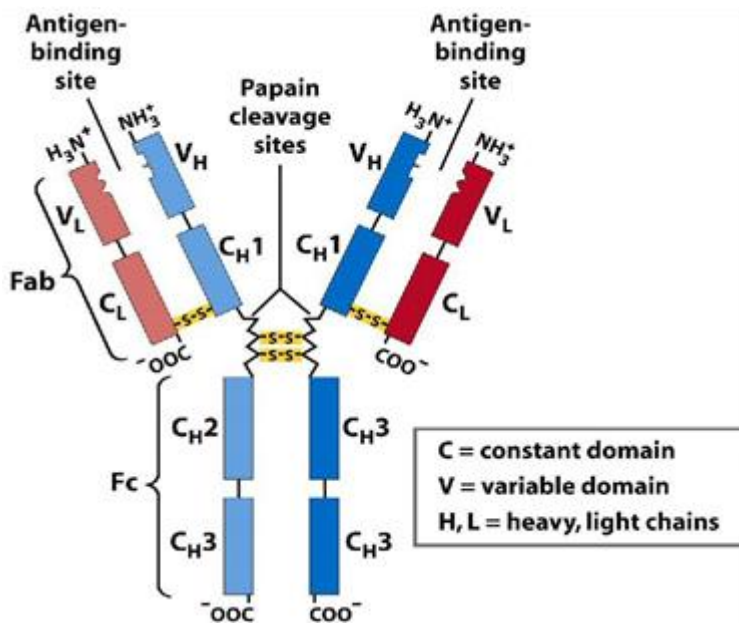
Las cadenas H y L están compuestas por **dominios** doblados en forma globular, cada uno de los cuales cuenta con 100 a 110 aminoácidos y contiene un solo enlace disulfuro entre las cadenas. Las cadenas ligeras contienen siempre dos de los dominios, mientras que las cadenas pesadas contienen cuatro o cinco dominios. Los dominios están normalmente separados por tramos cortos de cadenas desplegadas.

Cuando se comparan las diferentes inmunoglobulinas, la secuencia de las cadenas H y L pueden variar ampliamente. Esta variabilidad se nota más en la

porción Fab de la inmunoglobulina, las puntas de la estructura “Y” (también llamado el dominio N-terminal). Por esta razón, este dominio es denominado **región variable**, abreviado VH o VL respectivamente, dependiendo de si el dominio está sobre la cadena pesada o sobre la cadena ligera.

El segundo dominio y los subsiguientes en ambas cadenas son mucho más constantes en la secuencia de aminoácidos, y se designan como CL o CH1, CH2, CH3, etc., dependiendo de si el dominio se encuentra en la cadena ligera o en la cadena pesada. Las funciones biológicas de la molécula de inmunoglobulina se derivan de las propiedades de la **región constante**, que es idéntica para las inmunoglobulinas dentro de una cierta clase. Este es también el lugar donde la parte de la molécula Fc se une a diversas células en el sistema inmunitario que tienen receptores Fc. El sitio de unión al antígeno (Fab) de la molécula de Ig está formado por los dominios VL y VH, que siempre se colocan directamente uno frente al otro. Así pues, cada unidad básica de cuatro cadenas contiene dos sitios de unión a antígeno separados pero idénticos.

La especificidad del antígeno de una molécula de Ig dada se determina por las secuencias combinadas de sus dominios VL y VH, y por esta razón, puede variar ampliamente entre las inmunoglobulinas. En efecto, tres **regiones hipervariables** formadas por 9 a 12 aminoácidos se encuentran dentro de cada uno de los dominios VL y VH. El antígeno vinculante principalmente involucra estas regiones hipervariables, por tanto, las secuencias de estas regiones son los principales determinantes en la especificidad del antígeno. En la mayoría de las inmunoglobulinas, un segmento corto de aminoácidos se encuentra entre las regiones CH1 y CH2 de las cadenas H. Esta región permite flexibilidad entre los brazos Fab de la molécula del anticuerpo en forma de Y, y se llama la **región bisagra**. Permite a los dos brazos Fab abrirse y cerrarse para permitir la unión de dos antígenos. Esta región bisagra también puede ser escindida por enzimas tales como papaína o pepsina para producir los distintos fragmentos Fab y Fc de la inmunoglobulina. (Figura 23).



**Figura 23.** Modelo esquemático de una molécula de anticuerpo IgG donde se muestra su estructura básica de 4 cadenas y sus dominios. (Adaptado de *Lehninger Principles of Biochemistry Fifth Edition*, W.H. Freeman and Company, 2008)

## Recombinación genética de los genes de las inmunoglobulinas

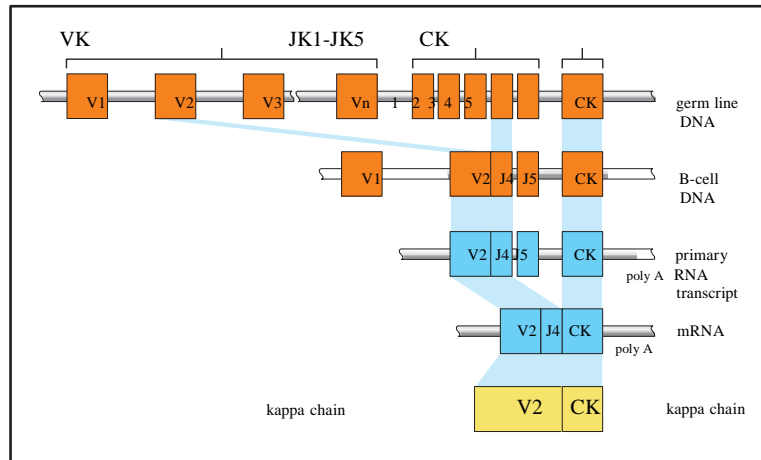
Los genes de la inmunoglobulina se forman en las células B mediante el reordenamiento del ADN. Para que el sistema inmunitario produzca la variedad virtualmente ilimitada de inmunoglobulinas de especificidades casi infinitas con el fin de lidiar con cualquier posible antígeno que se pudiera encontrar en el entorno, la maquinaria genética de la célula-B debe ser capaz de producir un gran número de secuencias de dominios variables. La secuencia de los dominios constantes, por otra parte, es generalmente la misma para todas las cadenas pesadas o ligeras de una clase de inmunoglobulina dada. Por lo tanto, las inmunoglobulinas consisten en un número relativamente pequeño de diferentes dominios constantes, unidos en varias combinaciones a una variedad casi ilimitada de secuencias de dominios variables.

## Síntesis de las cadenas ligeras

En la diferenciación de una célula B inmadura y una célula plasmática formadora de anticuerpos, los segmentos de genes V y C de las cadenas ligeras kappa, están unidos por una sección corta de ADN llamada segmento de unión (J) (no confundir con la cadena J de la IgM). Este segmento de unión se une primero al segmento de gen V en los cromosomas reordenados y luego al segmento de gen C (Figura 24). Este reordenamiento se produce por un proceso complejo llamado **transposición**. Así, los genes de la cadena ligera se recombinan en los segmentos V y J para formar un gen para el dominio VL.

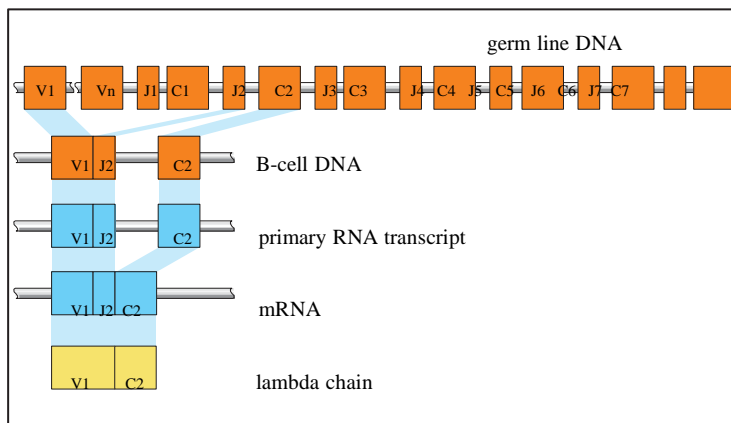
Luego de la transposición, toda la secuencia genética (los genes V y J, junto con el gen C simple) se transcribe en una gran transcripción primaria de ARN en el núcleo de la célula. Se llevan a cabo modificaciones o empalmes adicionales de segmentos innecesarios del ADN, y el ARN mensajero

resultante se saca del núcleo y es traducido por los ribosomas en una cadena ligera completa. Las cadenas ligeras luego se unen con las cadenas pesadas para formar la inmunoglobulina que es secretada por la célula.



**Figura 24.** Producción de cadenas kappa en los humanos. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

La síntesis de la cadena ligera lambda es similar a la cadena ligera kappa, excepto que en la cadena ligera lambda, hay siete secuencias del gen C, cada una con su propio segmento J. El segmento V de la cadena ligera lambda se combina con cada uno de los segmentos J y luego con el correspondiente segmento C (Figura 25).



**Figura 25.** Producción de cadenas lambda en humanos. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

## Síntesis de las cadenas pesadas

La región variable de las cadenas pesadas también deriva de segmentos V y J. En contraste con los genes de cadena ligera, sin embargo, un tercer tipo de segmento de gen, llamado el segmento de diversidad (DH), también es utilizado para la formación de un gen para el dominio VH (Figura 26). Hay un número desconocido de secuencias de DH que se encuentran entre los segmentos JH y VH en el cromosoma 14. El uso del segmento DH permite un aumento adicional en la diversidad de la cadena pesada. Por lo tanto, una

célula B debe completar dos eventos de reordenamiento de ADN o transposiciones. Primero debe unir los segmentos DH y JH y luego adherirlos a un segmento VH. Esto es llamado unión VDJ. Puede haber alguna imprecisión en el proceso de unión VJ y VDJ, de tal manera que el sitio en el que un segmento se fusiona con el otro puede variar ligeramente. Como resultado, la secuencia de ADN codificada que permanece en la unión de estos segmentos también puede variar, lo que da lugar a una diversidad mayor en la región variable de la inmunoglobulina. Esto puede ocurrir en la síntesis de la secuencia VJ de la cadena ligera y la secuencia VDJ de la cadena pesada. La secuencia del gen VDJ de una cadena pesada se combina entonces con un segmento particular del gen CH, el cual a su vez determinará la clase de inmunoglobulina. (IgM, IgG, etc.). El resto del proceso que conduce a una cadena pesada completa es similar al de las cadenas ligeras.

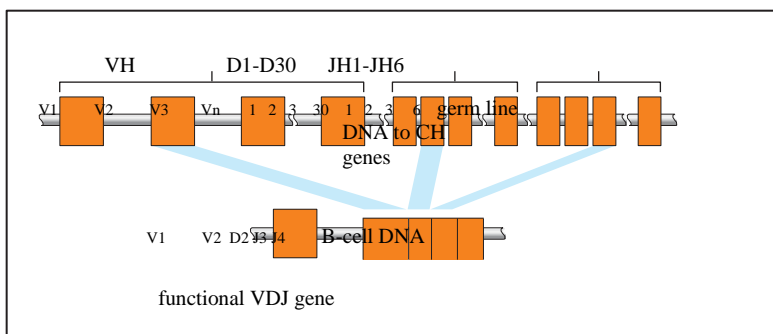


Figura 26. Recombinación de VDJ en cadenas pesadas en humanos. (Adaptado de *Immunology Sixth Edition*, Roitt, I., et al., 2001)

## Hipermutación somática y recombinación de cambio de clase

Los genes de la cadena pesada y ligera de la inmunoglobulina pueden sufrir cambios estructurales (hipermutación somática) después de una estimulación antigénica. Parece que la región del ADN que codifica la región variable podría ser particularmente susceptible a la mutación. Estas mutaciones que se producen en los genes de la inmunoglobulina durante el tiempo de vida de una célula B pueden aumentar aún más la variedad de anticuerpos producidos por la célula B. Las hipermutaciones somáticas ocurren en los centros germinales de los ganglios linfáticos, y las células que producen anticuerpos de mayor afinidad se seleccionan para la supervivencia.

**La recombinación de cambio de clase (CSR)** es un mecanismo mediante el cual una sola célula B que ha estado haciendo una inmunoglobulina de una sola clase y especificidad puede, en efecto, cambiar de una clase IgM a otra clase de IgG, por ejemplo. El mecanismo de este cambio de clase implica el reordenamiento en el nivel de ADN. Este proceso bastante complejo, el cual se produce bajo la influencia del antígeno y de las células T colaboradoras o auxiliares, implica la transposición del segmento VDJ a otro de los genes de la región C. El mecanismo de cambio de clase es irreversible (una célula no puede cambiar a una clase anterior) y proporciona flexibilidad a la respuesta inmunitaria.

# FISIOPATOLOGÍA DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

## Cadena pesada de secuencias de genes VDJ en la WM

La WM es un cáncer de las células B que se caracteriza por la presencia de una variedad de morfologías de células: células B, células linfoplasmocitarias y células plasmáticas. Este pleomorfismo (o la asunción de varias formas distintas), indica algún tipo de diferenciación entre la propia población de células tumorales. Dado que la WM es una neoplasia maligna de células B, podemos identificar las células cancerosas por la secuencia variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina, por la diversidad y del reordenamiento del gen de la unión (VDJ).

En los humanos, hay 6 familias VH de genes de región variable. En individuos normales, VH3 (55%) y VH4 (26%) son los segmentos variables más comúnmente encontrados en las cadenas pesadas de las células B. Las células B que expresan VH3 parecen ser el objetivo para el desarrollo de la WM.

## Hipermutación somática en la macroglobulinemia de Waldenström

Se ha observado que la secuencia del gen WM IgM VDJ presente en una mayoría de células de la WM demuestra evidencia de una amplia hipermutación somática. Esto parece indicar que la célula de la WM, de hecho, deriva de una célula B estimulada por antígeno. Sin embargo, otros estudios han demostrado que las hipermutaciones somáticas en cuestión no son típicas de la selección impulsada por antígenos, y algunos pacientes con WM no muestran evidencia de hipermutación somática en la secuencia del gen IgM VDJ. Las hipermutaciones somáticas normales ocurren con mayor frecuencia en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, lo que sugiere que las células de la WM podrían derivar de las células B que omiten los centros germinales.

## Recombinación del cambio de clase en la WM

Por lo general, las células de la WM son incapaces de someterse a la recombinación de cambio de clase (CSR). La exposición a moléculas biológicas como CD40L y IL-4, que inducirían la CSR en las células B normales, no tiene efecto en las células B de la WM. La incapacidad de realizar la transposición real requerida para cambiar las clases de inmunoglobulinas podría indicar una región de "cambio" defectuosa en el gen. Por lo tanto, se dice que las células de la WM son exclusivamente "previas al cambio". Esta afirmación sigue siendo polémica, ya que algunos estudios han sugerido que las células de WM o LPL, en ciertas circunstancias, pueden someterse a la CSR.

## **Relevancia de la recombinación de genes de inmunoglobulina para la WM**

De esta manera, parece ser que la evidencia más reciente que nos ha presentado la investigación genética indica que la WM podría derivar principalmente de una célula de memoria positiva de IgM del subconjunto VH3 de la célula B, que se somete a una hipermutación somática ante la posible ausencia de selección antigénica, omite el centro germinal, y tiene un posible “defecto” genético que previene la recombinación de cambio de clase, lo que provoca una producción persistente de IgM. Como se dijo anteriormente, estas afirmaciones sobre el origen de las células de WM y RCC son un desafío permanente en la ciencia inmunitaria actual.

## **HERRAMIENTAS UTILIZADAS EN LA INVESTIGACIÓN GENÉTICA**

Esta sección introduce brevemente algunas de las herramientas modernas utilizadas por las investigaciones en el campo de la genética. Varias de estas pruebas que solían ser muy costosas se han vuelto más simples y menos costosas de usar, y se están abriendo camino en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de rutina y control de muchas enfermedades. De hecho, estas herramientas están haciendo posible el desarrollo de tratamientos más específicos dirigidos a los componentes genéticos específicos, las modificaciones epigenéticas y a las vías de proteínas que causan enfermedades como el cáncer.

El inmunofenotipo se utiliza para identificar células basándose en los tipos de antígenos o marcadores en sus superficies (P. ej., células de WM y el marcador de superficie CD20). Estos marcadores suelen ser proteínas de membranas funcionales que intervienen en la comunicación, la adhesión, o el metabolismo celular. Se identifican en una muestra si se unen a los anticuerpos específicos que estén marcados con un tinte o alguna otra sustancia para hacerlos detectables con un microscopio o con otros instrumentos especiales. La inmunofenotipificación puede hacerse en secciones de tejidos (frescos o fijados) y en las suspensiones de células y es muy útil en el diagnóstico de la leucemia y el linfoma. Hay dos tipos básicos de inmunofenotipificación:

- **Inmunohistoquímica:** los antígenos de superficie sobre las células en una sección de tejido se pueden identificar con anticuerpos que tienen enzimas adheridas (por lo general, peroxidasa de rábano picante y fosfatasa alcalina). Cuando el tejido se expone a un sustrato especial, los anticuerpos marcados de la enzima unidos a estos antígenos de superficie se precipitarán y causarán el cambio de color del sustrato. El cambio de color resultante se puede detectar con un microscopio.
- **Citometría de flujo:** los antígenos de superficie sobre las células se pueden identificar con anticuerpos que están marcados con tintes fluorescentes. Las células marcadas como anticuerpos se suspenden en

una corriente de fluido. Esta corriente pasa a través de un instrumento llamado citómetro de flujo, que es un instrumento electrónico de detección mediante láser capaz de analizar miles de células por segundo, identificarlas y clasificarlas de acuerdo con su tamaño, morfología y los tipos de marcadores de superficie con tintes fluorescentes que se expresan en ellas.

La secuenciación completa del genoma permite a los investigadores decodificar la secuencia completa del ADN de un organismo; básicamente, “leer” su “modelo” de ADN. En el caso del ser humano, esto abarca unos 3 mil millones de nucleótidos de ADN. Se extrae el ADN de una célula y potentes computadoras reconstruyen y analizan las secuencias de genes. La secuenciación del genoma podría conducir a pistas sobre dónde se encuentran algunos genes específicos, incluidos los genes del cáncer. Analizar los resultados también podría permitir a los investigadores entender cómo los genes trabajan juntos para dirigir el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de las células y, de hecho, de un organismo completo. Como la secuenciación completa del genoma requiere una computadora potente, es costosa y no se encuentra ampliamente disponible aunque su costo está disminuyendo.

La secuenciación del exoma, en cambio, permite a los investigadores extraer y analizar solo el contenido de la codificación de las proteínas del ADN, que representa aproximadamente el 1 al 2 % del ADN de una célula. La secuenciación del exoma es, por tanto, una alternativa menos costosa y más eficiente para la secuenciación completa del genoma.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica utilizada para hacer múltiples copias exactas de un segmento de ADN. La PCR se basa en la capacidad de una enzima llamada ADN polimerasa para sintetizar nuevas cadenas de ADN complementarias al ADN original. La PCR se puede utilizar para analizar cantidades extremadamente pequeñas de una muestra al amplificar una secuencia específica de ADN mil millones de veces. Un método similar se puede utilizar para amplificar el ARN. La PCR es extremadamente útil en el contexto de investigación de la leucemia y el linfoma y su diagnóstico; y se utiliza ampliamente en biotecnología, aplicaciones médicas y genéticas, incluso en medicina forense, pruebas de paternidad y la detección de enfermedades infecciosas.

Un chip de ADN (microarray) utiliza un material de soporte (como una lámina de vidrio o plástico) sobre el cual cientos de moléculas de proteínas o secuencias de ADN conocidas se adhieren en un patrón regular. El ADN o las proteínas en una muestra se marcan con tintes fluorescentes y se colocan sobre el chip. Cualquier ADN o proteína presente en la muestra se unirá a un lugar complementario en la lámina. A continuación, el investigador utiliza un escáner especial para medir la intensidad de fluorescencia de cada mancha. Si un gen o proteína particular es muy activa en la muestra, se genera una zona fluorescente brillante. Un gen o una proteína menos activo produce una mancha más tenue, y un gen o una proteína inactiva o faltante no producen nada de fluorescencia. Los patrones resultantes de la expresión del gen o la proteína en las células tumorales se pueden comparar con los de las células



normales, lo que brinda al investigador información acerca de qué genes o proteínas son importantes para investigar en un cáncer particular.

## EPÍLOGO

La ciencia de la inmunología continúa asombrando y desconcertando. Se han hecho nuevos descubrimientos que han dado lugar a mejores tratamientos para infinidad de trastornos existentes del sistema inmunitario. Casi todos los días, se hacen descubrimientos nuevos y emocionantes, y con seguridad se desarrollarán tratamientos nuevos y más seguros para ayudar a pacientes con trastornos del sistema inmunitario.

El estudio continuo y la identificación de los mensajeros químicos de las citoquinas y el posible aumento de la manipulación del sistema inmunitario en sí prometen tratamientos médicos extremadamente precisos. Los avances abrumadores en genética molecular, el impresionante descubrimiento de la prevalencia de la mutación L265P MYD88 en pacientes con WM y el uso sistemático de herramientas y técnicas avanzadas de investigación solo pueden conducir a tratamientos más especializados e individualizados basados en el propio modelo genético o las peculiaridades de cada paciente.

La prestigiosa publicación *Science* dedicada a la investigación consideró la inmunoterapia del cáncer como el avance científico del año en el 2013. Esto se ha traducido en el uso de nuevos medicamentos para activar el sistema inmunitario y nuevos tratamientos que usan células inmunitarias modificadas para tratar cánceres, incluidas neoplasias de linfocitos y células plasmáticas. Esta investigación ha demostrado que el sistema inmunitario puede reconocer y eliminar el cáncer. Los ensayos clínicos que usan estos métodos están demostrando tener el potencial para controlar la enfermedad a largo plazo y podrían potencialmente transformarse en tratamientos curativos.

Hace poco, se ha hecho un descubrimiento en la edición genómica (también llamada edición genética), un grupo de tecnologías que permite cambiar el ADN de un organismo. Estas tecnologías permiten añadir, eliminar o alterar material genético en ubicaciones particulares en el genoma. Uno de los más recientes, conocido como CRISPR-Cas9, o repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas y proteína asociada 9, es un método rápido, económico, preciso y eficiente de edición de genomas que ha generado mucha emoción.

El método CRISPR-Cas9 se adaptó de un sistema editor de genomas que se produce de forma natural en las bacterias. La bacteria captura segmentos de ADN de los virus invasores y los usa para crear segmentos de ADN conocidos como matrices de CRISPR. Las matrices de CRISPR permiten a la bacteria “recordar” los virus (o aquellos con una relación estrecha). Si los virus atacan de nuevo, la bacteria produce segmentos de ARN de las matrices de CRISPR para atacar el ADN de los virus. Luego, la bacteria usa Cas9 o una enzima similar para separar el ADN, lo que deshabilita al virus.

El sistema CRISPR-Cas9 funciona de manera similar en el laboratorio. Los investigadores crean un pedazo pequeño de ARN con una secuencia “guía” corta que se adhiere (une) a una secuencia diana de ADN en un genoma. El ARN también se une a la enzima Cas9. Tal como ocurre con la bacteria, el ARN modificado se utiliza para reconocer la secuencia de ADN y la enzima

Cas9 corta el ADN en la ubicación señalada. Una vez cortado el ADN, los investigadores usan la propia maquinaria reparadora del ADN para añadir o eliminar partes de material genético o para hacer cambios en el ADN mediante el reemplazo de un segmento existente con una secuencia de ADN personalizada.

Se está explorando la edición de genomas en la investigación en una amplia variedad de enfermedades, entre las que se incluyen los trastornos monogenéticos, como la fibrosis quística, la hemofilia y la anemia de células falciformes o drepanocítica. También resulta prometedora para el tratamiento y la prevención de enfermedades más complejas, como el cáncer, la enfermedad cardíaca y mental y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/genomeediting> (Consultado el 07/01/18).

Espero que el lector interesado haya encontrado útil esta revisión ampliada de inmunología básica en la WM, con un renovado sentido de esperanza. Espero también que este folleto haya animado a muchos pacientes y cuidadores para seguir buscando mayor comprensión y conocimiento sobre las complejidades y las maravillas del sistema inmunitario. Por favor, apoye la investigación sobre esta enfermedad fascinante y, a menudo, misteriosamente desconcertante. ¡Los investigadores nos dicen que se vislumbra una cura en el horizonte!

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecer a la Waldenström Macroglobulinemia Foundation (IWMMF) y, en particular, a sus expresidentes Ben Rude y Judith May, al actual presidente Carl Harrington, al sorprendentemente dedicado Consejo Directivo, anterior y actual, de la IWMMF, y a todos los voluntarios maravillosos en esta activa comunidad de WM por la oportunidad de ayudar a mis compañeros amigos con WM; que podamos seguir prosperando en nuestro camino hacia la supervivencia.

Este folleto, o cualquiera de los folletos de la IWMMF en los que he estado involucrado, no podría haber sido posible sin la ayuda editorial esencial y muy apreciada y necesaria de mis amigas y compañeras voluntarias, Sue Herms, Alice Rigions, Linda Nelson, y los doctores Kyle y Ansell por sus revisiones. ¡Gracias, muchas gracias!

Muchas gracias también a mis maestros pasados y futuros.

Mi familia es mi inspiración y agradezco su aceptación y amor.

Dr. Guy Sherwood  
Primavera del 2014,  
Invierno del 2018

## GLOSARIO DE TÉRMINOS SELECCIONADOS

**Acción autocrina:** la habilidad de la citoquina de actuar sobre la célula que la produce.

**Acción paracrina:** denota un tipo de función en la cual una sustancia como una hormona o una citoquina es sintetizada por una célula y liberada, afectando la función de otras células vecinas.

**ADN (ácido desoxirribonucleico):** la molécula que contiene el material hereditario en los humanos y en la mayoría de los demás organismos vivos

**Afinidad:** una medida de la fuerza de unión, o fuerza, de un solo antígeno con su anticuerpo.

**Aglutinación:** la conglomeración de un antígeno mediante anticuerpos. La aglutinación se aplica a los glóbulos rojos de la sangre, así como a las bacterias y a las partículas inertes cubiertas con antígenos.

**Alelos:** una de las formas alternativas del mismo gen que produce diferentes efectos.

**Alérgeno:** un antígeno responsable de producir una reacción alérgica mediante la inducción de la formación de IgE.

**Aminoácidos:** la estructura básica de las proteínas; estas moléculas están compuestas por carbono, nitrógeno, hidrógeno y oxígeno, y pueden formar largas cadenas denominadas polipéptidos, los cuales son los componentes de las proteínas.

**Angiogénesis:** es la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis tumoral, a través de la cual se genera el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos para abastecer a las células tumorales mediante un producto químico soluble liberado por las propias células tumorales, cada vez más objeto de estudio importante para el tratamiento biológico del cáncer.

**Anticuerpos (Ab):** también llamados inmunoglobulinas. Cualquiera de las moléculas estructuralmente relacionadas formadas por las células B que son específicas del antígeno; se dividen en cinco clases o isotipos básicos (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD) sobre la base de la estructura y actividad biológica.

**Antígeno:** cualquier molécula extraña que reacciona con anticuerpos preformados y receptores específicos sobre las células T y B. También utilizado libremente para describir materiales usados para la inmunización.

**Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC):** un fenómeno en el que las células dianas, recubiertas con anticuerpo, son destruidas por células asesinas especializadas (y otras células efectoras como los macrófagos) que llevan receptores a la porción Fc del anticuerpo de

recubrimiento. Estos receptores permiten que las células efectoras se unan a la célula diana recubierta de anticuerpos y la destruyan.

**Apoptosis:** el proceso de muerte celular programada.

**Autoanticuerpo:** un anticuerpo dirigido contra sí mismo. Por ejemplo, contra un componente del tejido normal. El anticuerpo de la IgM que causa la neuropatía periférica se considera un autoanticuerpo.

**Anemia inmuno hemolítica:** la hemólisis, o la destrucción de los glóbulos rojos de la sangre, por autoanticuerpos, como así también por ciertas enfermedades incluidos los linfomas, después del uso de ciertas drogas y, a menudo, por razones inexplicables. La enfermedad de las crioaglutininas es una anemia inmuno hemolítica observada en algunos pacientes con WM.

**ARN (ácido ribonucleico):** ácido nucleico que desempeña un rol importante en la codificación, decodificación, regulación y expresión de los genes.

**Avidez:** la suma de múltiples afinidades, por ejemplo, cuando un anticuerpo se une a un antígeno en áreas múltiples.

**Basófilos:** glóbulos blancos de la sangre que se tiñen de azul con tintes básicos especiales. Están involucrados en la liberación de histamina y serotonina cuando son estimulados, generalmente en una reacción alérgica.

**Bazo:** es la mayor estructura en el sistema linfóide; es un órgano similar a una glándula situado en el flanco superior izquierdo del abdomen. Sirve como reservorio de la sangre, produce linfocitos y células plasmáticas y funciona como un “filtro” para la sangre al remover los glóbulos rojos dañados de la circulación.

**Bifuncional:** en el caso de los anticuerpos, esto significa tener dos funciones (p. ej., uniendo el antígeno a los extremos Fab del anticuerpo y activando las células del sistema inmunitario o el complemento al extremo Fc del anticuerpo).

**Cadena ligera kappa:** uno de los dos tipos de cadenas ligeras encontradas en la molécula de anticuerpo. Los dos tipos de cadenas ligeras están presentes en todos los individuos, y cualquiera de los tipos de cadenas ligeras, kappa o lambda, puede combinarse con cualquier tipo de cadena pesada, pero en cualquier molécula de anticuerpo, ambas cadenas ligeras son del mismo tipo y ambas cadenas pesadas son del mismo tipo. Las cadenas ligeras se encuentran también como estructuras de dos unidades (dímeros) en la orina en ciertas condiciones anormales, particularmente en el mieloma múltiple y son llamadas proteínas de Bence-Jones.

**Cadena ligeras lambda:** ver **cadena ligera kappa**.

**Cadenas ligeras:** la más pequeña de las cadenas que componen una molécula de anticuerpo normal.

**Cadenas pesadas:** la cadena más grande que compone una molécula de anticuerpo normal.

**Células B (derivadas de la médula ósea)/linfocitos B:** glóbulos blancos de la sangre formados en la médula ósea por células madre hematopoyéticas; son precursoras del anticuerpo de formación de células plasmáticas terminalmente diferenciadas. Las células B llevan el anticuerpo y los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC de clase II) en sus superficies celulares. La WM es un cáncer de las células B.

**Células procesadoras de antígenos:** un tipo especializado de célula, que llevan antígenos MHC de clase II en la superficie celular, participan en el procesamiento y la presentación del antígeno a las células T auxiliares.

**Células de memoria:** células B de larga vida que ya se han encontrado anteriormente con su antígeno, pero no han tenido una diferenciación terminal a células plasmáticas. Reaccionan con más facilidad como linfocitos “ingenuos” cuando se vuelven a estimular con el mismo antígeno.

**Células dendríticas:** conjunto de células inmunitarias presentes en los tejidos que capturan antígenos y migran a los ganglios linfáticos y al bazo, donde son particularmente activas en la presentación del antígeno procesado a las células T.

**Células efectoras:** linfocitos o fagocitos que producen el efecto final de la destrucción o neutralización de un antígeno.

**Células madre hematopoyéticas (HSC):** residen en la médula ósea, las células madre hematopoyéticas son el único ancestro en común de todas las células funcionales encontradas en la sangre y en el sistema inmunitario. Las células madre hematopoyéticas representan menos del 0,01 % de las células de la médula ósea en los adultos y dan lugar a una población intermedia diferenciada de las células progenitoras. Estas células progenitoras a su vez se vuelven a dividir y diferenciar a través de varias etapas en células maduras encargadas de tareas específicas. Las células madre también son capaces de renovarse a sí mismas; este potencial para el ciclo de vida ilimitado y la futura proliferación es su propiedad característica más importante.

**Célula madre linfoide:** célula madre progenitora de los linfocitos.

**Células asesinas naturales (células NK):** glóbulos blancos de la sangre que tienen la habilidad intrínseca de matar a varias células diana.

**Células plasmáticas:** glóbulos blancos de la sangre terminalmente diferenciados de la línea de las células B que producen anticuerpos. En el mieloma múltiple, las células plasmáticas se tornan malignas y producen, en la mayoría de los casos, grandes cantidades de anticuerpos IgG.

**Células progenitoras:** células derivadas de las células madre hematopoyéticas que, a su vez, sirven como células madre interinas para los

otros tipos de células de la sangre que se desarrollan durante el proceso de maduración y diferenciación celular.

**Células T (derivadas del timo)/Linfocitos T:** estas son probablemente las células más complejas del sistema inmunitario, dada la diversidad de tipos de células T; el amplio rango de citoquinas, los factores de crecimiento y los moduladores inmunitarios producidos para activar las células T; la complejidad de la interacción de las células T con los antígenos y la complejidad de la maduración de las células T en el timo.

**Células T-citotóxicas (células Tc):** células T CD8 que responden a la presentación de MHC de clase I de los antígenos virales o tumorales sobre la superficie de las células diana, lo que causa la destrucción o lisis de las células diana infectadas o malignas por parte de la célula Tc.

**Células T-auxiliar-1 (células Th1):** células T CD4 que producen citoquinas que están asociadas con reacciones inflamatorias mediadas por células, la activación del complemento y/o macrófagos, y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

**Células T-auxiliar-2 (células Th2):** células T CD4 que producen citoquinas que proveen óptima ayuda para fuertes anticuerpos y respuestas alérgicas.

**CD4:** la proteína del receptor de superficie celular de las células T-auxiliares y otros glóbulos blancos de la sangre. La CD4 hace que las células T proliferen en respuesta a los antígenos, y hace que las células B produzcan anticuerpos. La CD4 también sirve como receptor para el virus del SIDA.

**CD4/células T-auxiliar/Th:** esta es una subclase funcional de células T que expresan el marcador CD4 sobre su superficie, las cuales ayudan a desencadenar las células B para hacer anticuerpos. Las células CD4 también facilitan la generación de células T-citotóxicas (Tc). Las células CD4 reconocen el antígeno asociado a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC de clase II).

**CD8:** la proteína del receptor de superficie celular que es un marcador para células T con una actividad supresora y citotóxica. Se une a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I en las células que presentan el antígeno.

**CD8/ células T-citotóxicas/Tc:** esta es una subclase funcional de células T que expresan el marcador CD8 sobre su superficie. Las células CD8 pueden matar a las células malignas o infectadas por virus que tienen fragmentos antigénicos presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC de clase I) sobre sus membranas celulares.

**CD34:** el receptor de superficie celular característico para células madre hematopoyéticas (HSC), que es útil para la identificación de HSC en la citometría de flujo y en el aislamiento de HSC.



**Centrómero:** punto de constricción de un cromosoma que une los dos brazos. El centrómero desempeña un rol importante en la duplicación del ADN durante la división celular.

**Citotoxicidad dependiente del complemento (CDC):** es el mecanismo de destrucción celular por activación de la cascada de la proteína del complemento iniciada por la formación de complejos antígenos-anticuerpos.

**Citoquinas:** es un término genérico para las proteínas que no son anticuerpos liberadas por una población de células que actúan tanto como facilitadoras intracelulares, como en la generación de una respuesta inmunitaria.

**Codones:** estructuras básicas de nucleótidos de tres unidades que codifican un aminoácido en particular.

**Complejos antígenos-anticuerpos:** compuestos formados por la unión de un anticuerpo a un antígeno; la mayoría de estos complejos son inofensivos, pero algunos podrían causar daño tisular por activación del sistema inmunitario o por incitación a una reacción inflamatoria.

**Crioglobulinas:** proteínas de anticuerpos anormales detectadas en el laboratorio al refrigerar el suero a menos de 32 °C, donde las proteínas se vuelven insolubles y forman un precipitado. A la temperatura normal del cuerpo, de 37 °C, las crioglobulinas son solubles. Las muestras de suero de pacientes con crioglobulinas se deben mantener tibias hasta realizar la prueba.

**Crioglobulinemia:** enfermedad clínica caracterizada por crioglobulinas en el suero; a menudo asociadas con depósitos de complejos antígenos-anticuerpos inmunitarios en los riñones y otros tejidos. Se han descrito tres tipos de crioglobulinas: tipo I (monoclonal); tipo II (monoclonal-policlonal mixta), fue la primera encontrada en la WM y se puede observar también en trastornos autoinmunitarios; tipo III (policlonal mixta) se puede observar en enfermedades autoinmunitarias, infecciones y otros trastornos.

**CRISPR-Cas9:** una tecnología única que permite a los genetistas e investigadores médicos editar partes del genoma mediante la eliminación, agregado o alteración de secciones de la secuencia del ADN.

**Cromosomas:** las estructuras en forma de varillas condensadas en el interior del núcleo de la célula que contienen los genes.

**Dominio:** segmento compacto de una molécula de anticuerpos, formada por cerca de 100 a 110 aminoácidos alrededor de una unión de disulfuro y codificada por un solo segmento de ADN.

**Enfermedad de las aglutininas frías:** es una anemia inmuno hemolítica causada por un anticuerpo IgM que se une a los glóbulos rojos de la sangre a determinadas temperaturas alcanzadas en los capilares de la piel y los tejidos subcutáneos, causando la destrucción de los glóbulos rojos (hemólisis).

**Eosinófilos:** glóbulos blancos de la sangre que se tiñen de rojo con tintes ácidos específicos; están involucrados en las reacciones contra los parásitos y algunas reacciones a la hipersensibilidad que involucra la IgE.

**Epigenoma:** consiste en componentes químicos que modifican, o marcan, al genoma de manera que le dice qué hacer, dónde hacerlo y cuándo hacerlo. Las modificaciones, que no son partes del ADN propiamente dicho, pueden ser transmitidas de célula en célula cuando estas se dividen y de una generación a la siguiente.

**Eritrocitos (glóbulos rojos):** estas células contienen hemoglobina que se une al oxígeno cuando las células pasan por los pulmones y luego lo liberan en los tejidos del cuerpo. Los glóbulos rojos de la sangre constituyen poco menos de la mitad del volumen de la sangre en individuos sanos.

**Eritropoyetina (EPO):** una hormona producida principalmente por los riñones, la cual es necesaria para la producción normal de los glóbulos rojos de la sangre. Liberada al torrente sanguíneo en respuesta a una disminución de los niveles de oxígeno en la sangre (como en la anemia), la EPO interactúa con los receptores EPO en los progenitores de los glóbulos rojos para incrementar la producción de los glóbulos rojos. Epoetin alfa (Epogen<sup>®</sup>, Procrit<sup>®</sup>) y la darbepoetin alfa (Aranesp<sup>®</sup>) son formas de EPO hechas en el laboratorio que se pueden usar en el tratamiento de la anemia.

**Fab:** el fragmento del anticuerpo que contiene el sitio de unión al antígeno, formado por una cadena ligera y parte de una cadena pesada.

**Factores estimulantes de colonias (CSF):** grupo de citoquinas que controlan la diferenciación de las células madre hematopoyéticas.

**Fagocitos:** término referido a células del sistema inmunitario (macrófagos y neutrófilos) que son capaces de ingerir microorganismos y otras partículas antigénicas recubiertas con un anticuerpo o complemento. Este proceso es facilitado por receptores de superficie específicos denominados receptores Fc.

**Fagocitosis:** el proceso por el cual las células digieren el material y lo encapsulan en un área especial (fagosoma) dentro de la célula.

**Fc:** fragmento del anticuerpo que contiene el sitio de unión a las células efectoras y al complemento, formado por una parte de las cadenas pesadas.

**Funciones efectoras:** en el contexto del sistema inmunitario, este término se refiere a los resultados finales de las células activadas del sistema inmunitario, incluye la fijación de las proteínas del complemento y la fagocitosis.

**G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos):** una citoquina que estimula la médula ósea para producir granulocitos y células madre y liberarlos en el torrente sanguíneo.

**Ganglios linfáticos:** parte del sistema linfoide secundario, son órganos en forma de frijol que se encuentran en la axila, la ingle, el cuello y el abdomen que actúan como filtros del líquido linfático a medida que pasa a través de ellos. Los ganglios linfáticos son los principales sitios donde los antígenos son capturados por los linfocitos, que a su vez pueden activar una respuesta inmunitaria

**Glóbulos blancos de la sangre (WBC):** ver **leucocitos**.

**Hematopoyesis:** el proceso de formación de células sanguíneas.

**Hipermutación somática:** proceso que ocurre durante la maduración de las células B y que afecta a la región del gen del anticuerpo, que permite el refinamiento de la especificidad del anticuerpo.

**Inmunidad:** la condición de ser inmune; la protección contra una enfermedad infecciosa conferida por una respuesta inmunitaria generada por inmunización, por una infección previa, o por otros factores no inmunitarios.

**Inmunidad adquirida (inmunidad adaptativa):** inmunidad resultante del desarrollo de la inmunidad activa o pasiva. Involucra la activación de los glóbulos blancos y la generación de anticuerpos.

**Inmunidad innata (inmunidad no adaptativa):** consiste en los elementos de protección con los que el individuo nace y que están siempre presentes y disponibles en un plazo muy corto para proteger al individuo de la infección. Ejemplos de inmunidad innata incluyen la barrera cutánea, las membranas mucosas del sistema respiratorio superior, el reflejo de la tos, el pH ácido del estómago y las lágrimas. Los elementos internos también desempeñan un rol en la inmunidad innata, incluyen la fiebre, las proteínas especializadas encontradas en la sangre, ciertas sustancias químicas y ciertas células inmunitarias que actúan como protecciones no específicas contra cualquier invasor extraño.

**Inmunización:** la inducción de inmunidad por (1) estimulación del sistema inmunitario y la subsecuente producción de anticuerpos por exposición a un antígeno a fin de conferir protección contra enfermedades (p. ej., inmunidad activa por administración de una vacuna), o (2) el otorgamiento de la reactividad inmunitaria específica en individuos no inmunizados anteriormente mediante la administración de células linfoides sensibilizadas o suero de individuos inmunes (p. ej., inmunidad pasiva mediante la administración intravenosa de IgG).

**Inmunocomplejo crioprecipitable:** es el precipitado formado cuando un complejo inmunitario anticuerpo-crioglobulina es expuesto a una temperatura por debajo de la temperatura normal del cuerpo de 37 °C. Los hallazgos clínicos incluyen dolor en las articulaciones, erupciones rojas que no pierden el color, intolerancia al frío (particularmente en las extremidades como dedos, pies y nariz) y otros síntomas.

**Inmunógeno:** sustancia capaz de inducir una respuesta inmunitaria; en la mayoría de los contextos, es sinónimo de antígeno (pero no siempre).

**Inmunoglobulinas (Ig):** ver anticuerpos.

**Interferones (IFN):** cualquiera de los integrantes de una familia de proteínas inmunitarias regulatorias producidas por las células T en respuesta al ADN, virus, antígenos y otras sustancias asociadas con células infectadas o malignas. Los interferones aumentan las actividades asesinas de los macrófagos.

**Interleuquinas (IL):** familia de factores producidos por los linfocitos, monocitos y otras células que inducen el crecimiento y la diferenciación de las células linfoides y células madre hematopoyéticas.

**Isohemoaglutininas:** anticuerpos IgM e IgG de origen natural contra los antígenos de los glóbulos rojos de los principales grupos sanguíneos.

**Isotipos:** en el contexto de los anticuerpos, son las clases de anticuerpos presentes en todos los individuos normales (p. ej., IgG, IgM, IgA, IgE e IgD).

**Leucocitos:** glóbulos blancos de la sangre formados en la médula ósea; incluyen los linfocitos, fagocitos y ciertas células auxiliares.

**Linfoquinas:** un término para las citoquinas producidas por linfocitos. El interferón, las interleuquinas y los factores estimulantes de colonias son linfoquinas.

**Lisozima:** una enzima encontrada en la saliva, las lágrimas y otros fluidos que tiene actividad antibacteriana.

**Macrófagos:** glóbulos blancos de la sangre que interactúan con los antígenos y presentan estos antígenos a las células T, activando así las células T. Los macrófagos que circulan en la sangre son llamados monocitos, mientras que aquellos que residen en ciertos tejidos son llamados macrófagos tisulares. Los macrófagos son capaces de realizar la fagocitosis y secretan varias sustancias que realzan la respuesta inmunitaria ante agentes infecciosos y células malignas.

**Marcadores CD (grupo de diferenciación):** moléculas de superficie celular de leucocitos y plaquetas que se identifican con anticuerpos monoclonales (p. ej., CD20 y rituximab) y se podrían utilizar para diferenciar las poblaciones de células.

**Mastocitos:** células no móviles distribuidas cerca de los vasos sanguíneos en la mayoría de los tejidos. Estas células están llenas de gránulos que contienen facilitadores inflamatorios y son, a menudo, asociadas con reacciones alérgicas.

**Médula ósea:** tejido esponjoso que ocupa la cavidad central hueca de los huesos que es el sitio de la hematopoyesis. Luego de la pubertad, la médula situada en la columna vertebral, las costillas, el esternón, las caderas, los hombros y el cráneo es la más activa en la formación de células sanguíneas. En el adulto, los huesos de las manos, los pies, las piernas y los brazos están llenos de células adiposas en lugar de médula activa.

**Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC de clase I):** proteínas expresadas en la superficie de prácticamente todas las células que se utilizan para presentar el material antigénico a las células T-citotóxicas CD8. Las MHC de clase I son, por tanto, importantes en el reconocimiento de sí mismas por parte del sistema inmunitario y para la identificación de una célula viralmente infectada o maligna.

**Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC de clase II):** proteínas expresadas sobre la superficie de las células B, los macrófagos, las células dendríticas y otras células auxiliares del sistema inmunitario. Las MHC de clase II se caracterizan por su habilidad para estimular linfocitos.

**Monoclonal:** un grupo de células derivadas de una única célula ancestral a través de divisiones repetidas.

**Monocitos:** macrófagos que son móviles y están presentes en el torrente sanguíneo y comprenden el 2 al 5 % de los glóbulos blancos circulantes en la sangre.

**Monoquinas:** un término para las citoquinas producidas por los macrófagos que actúan como facilitadores de las respuestas inmunitarias que no involucran anticuerpos o el complemento.

**Mutación:** cambio en la secuencia de nucleótidos de un gen. Una mutación de la línea germinal es heredada mientras que una mutación somática es adquirida durante la vida de un individuo.

**Neuropatía periférica (PN):** un síntoma clínico que ocurre por un problema transitorio o permanente con el funcionamiento de los nervios fuera de la médula espinal. Los síntomas de la neuropatía periférica pueden incluir entumecimiento, debilidad, dolor ardiente y la pérdida de los reflejos. El dolor podrá ser leve o grave e incapacitante.

**Neutrófilos:** los tipos más abundantes de granulocitos, tienen vida corta y son móviles y forman parte del sistema inmunitario innato.

**Neutrófilos polimorfonucleares:** ver **neutrófilos**.

**Nucleótido:** subunidades de ADN y ARN, están compuestos por bases nitrogenadas, un azúcar (desoxirribosa o ribosa) y uno o más grupos de fosfatos.

**Órganos linfoides primarios (órganos linfoides centrales):** órganos linfoides en los cuales los linfocitos completan sus pasos de maduración inicial; en los adultos son la médula ósea y el timo.

**Órganos linfoides secundarios y tejidos:** comprenden órganos encapsulados bien organizados como el bazo y los ganglios linfáticos y acumulaciones no encapsuladas de tejido linfoide; generalmente es el sitio del primer encuentro de las células inmunitarias con el antígeno. En general, los linfocitos son generados en los órganos linfoides primarios y funcionan en los órganos linfoides secundarios y tejidos.

**Plasmaféresis:** remoción, tratamiento y retorno de los componentes de la sangre. Este procedimiento es usado como tratamiento en muchos tipos de trastornos de la sangre, incluida la WM.

**Plaquetas:** células formadas en la médula ósea a partir de las células madre hematopoyéticas que circulan en la sangre y son necesarias para ayudar a la coagulación sanguínea y controlar el sangrado.

**Policlonal:** derivados de diferentes células. La IgM normal es policlonal, ya que deriva de muchas células B, al contrario que la IgM monoclonal producida por la célula de la WM.

**Polimorfismo:** En genética, esto se refiere a la aparición, en una misma población, de dos o más fenotipos determinados genéticamente. El dimorfismo sexual (diferencia en apariencia entre los sexos) es un ejemplo.

**Proteínas del complemento:** es un grupo de proteínas séricas involucradas en el control de la inflamación, la activación de los fagocitos y el ataque sobre las membranas de las células causando la lisis (ruptura) celular. El sistema puede ser activado por la interacción con los anticuerpos del sistema inmunitario.

**Proteosomas:** proteínas complejas dentro de la célula cuya función es degradar proteínas innecesarias o dañadas.

**Quimiocinas:** citoquinas producidas por células inmunitarias especializadas que tienen la propiedad de activar células y favorecer la migración o atracción de una célula diana hacia el gradiente de concentración de la quimiocina en cuestión.

**Reactantes de fase aguda (APR):** proteínas que suben y bajan con la inflamación aguda. Ejemplos de APR incluyen proteína C reactiva, proteína del complemento C3, el fibrinógeno, la haptoglobina y la transferrina.

**Receptores de células T (TCR):** estructuralmente relacionados con los anticuerpos, los receptores de células T sobre la superficie de las células T interactúan con las moléculas de MHC de clase I o clase II que les presentan las células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario. La activación

de los TCR conduce a diversas funciones realizadas por las células T. Los TCR son incapaces de reconocer el antígeno libre no unido.

**Receptores Fc:** moléculas de superficie sobre una variedad de células efectoras que se unen a la región Fc de los anticuerpos. Son específicos para cada clase de anticuerpos.

**Recombinación de cambio de clase (CSR):** es el proceso por el cual una célula B individual o su progenie puede unir los genes constantes (C) de la cadena pesada de la inmunoglobulina con los genes variables (V) recombinados para producir una clase (o isotipo) diferente de anticuerpo con la misma especificidad. Este proceso es irreversible (cambio de la producción de IgM a IgG, pero no a la inversa).

**Región bisagra:** es la porción de un anticuerpo de cadena pesada entre las regiones Fab y Fc que permite la flexibilidad dentro de la molécula y permite que los dos sitios combinados operen independientemente.

**Regiones hipervariables:** porciones de las cadenas ligeras y pesadas de los anticuerpos que son altamente variables en la secuencia de aminoácidos de una molécula de anticuerpo a otra y que juntas constituyen el sitio de unión del antígeno de una molécula de anticuerpo.

**Región constante:** es la porción terminal de las cadenas pesadas y ligeras de un anticuerpo, la cual no varía en las diferentes clases de anticuerpos y se une a las células efectoras y a las proteínas del complemento del sistema inmunitario.

**Región variable:** la porción de las cadenas ligeras y pesadas de un anticuerpo que es principalmente responsable de la unión antigénica. Esta región está sujeta a frecuente manipulación/mutación genética.

**Ribosomas:** estructuras moleculares intracelulares grandes compuestas por dos subunidades que son el lugar donde se produce la síntesis de las proteínas.

**Tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT):** término genérico para el tejido linfóide asociado con el tracto gastrointestinal, árbol bronquial y otro tejido mucoso.

**Terapia con células CAR-T:** un tipo de inmunoterapia para el cáncer que trabaja con el sistema inmunitario al usar las células T (o células combativas) del individuo. La terapia con células CAR-T se crea al añadir un receptor (o gancho) nuevo a las células T del individuo. Este receptor se llama receptor de antígeno quimérico, o CAR. La célula T del cuerpo con el nuevo CAR añadido pasa a llamarse célula CAR-T. Las nuevas células CAR-T trabajan dentro del cuerpo para encontrar su coincidencia en células especiales para atacar las células con neoplasia. Debido a que la mayoría de las terapias con células CAR-T usan las propias células de la persona para generar células que

combatan el cáncer, cada terapia es individualizada con su propio conjunto de efectos colaterales.

**Timo:** el mayor lugar para la diferenciación de células T; es considerado un órgano linfóide primario y está ubicado en la cavidad torácica, sobre el corazón.

**Transcripción:** es el primer paso de la expresión genética, en la cual un fragmento particular de ADN es copiado al ARN mensajero por la enzima ARN polimerasa.

**Traducción:** el proceso mediante el cual los ribosomas crean proteínas.

**Transposición:** un evento genético donde un segmento de ADN es movido a otra posición o es reemplazado y/o intercambiado por otro segmento genético.

**Vida media/vida media de los anticuerpos:** es una medida del tiempo medio de supervivencia de las moléculas de los anticuerpos luego de su formación, generalmente se expresa como el tiempo requerido para eliminar el 50 % de la cantidad conocida de anticuerpos del cuerpo, varían según la clase de anticuerpos.

**Viscosidad sérica (SV):** es la propiedad física del suero en cuanto a su "densidad". La viscosidad sérica se ve afectada por la concentración de varios componentes en el suero.



## Declaración de la visión de la IWWMF

*Apoyo a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenstrom mientras se avanza en la búsqueda de una cura.*

## Declaración de la misión de la IWWMF

*Ofrecer apoyo mutuo y aliento a la comunidad de macroglobulinemia de Waldenstrom y a otros con un interés en la enfermedad.*

*Proporcionar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes.*

*Promover y apoyar a la investigación para conducir a mejores tratamientos y, en última instancia, a la cura.*

---

Editado por la Fundación del Waldenstrom Macroglobulinemia Internacional (IWWMF)

Esta información se proporciona sin costo alguno para usted. Por favor, considere unirse y / o contribuir con la IWWMF para que podamos seguir ofreciendo materiales como este y apoyar la investigación hacia mejores tratamientos y una cura para la macroglobulinemia de Waldenstrom. Usted puede inscribirse y / o contribuir desde nuestro sitio web, [www.iwwmf.com](http://www.iwwmf.com), o puede enviar su contribución a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue  
Sarasota, FL 34238  
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467  
[www.iwwmf.com](http://www.iwwmf.com)  
Email: [info@iwwmf.com](mailto:info@iwwmf.com)

IWWMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos, la Fed ID es #54-1784426.