

INMUNOLOGÍA

Introducción.-

La inmunología es la ciencia que estudia los procesos moleculares y celulares implicados en la defensa de la integridad biológica del organismo a través de la identificación de las sustancias propias y detección de las sustancias extrañas y su destrucción

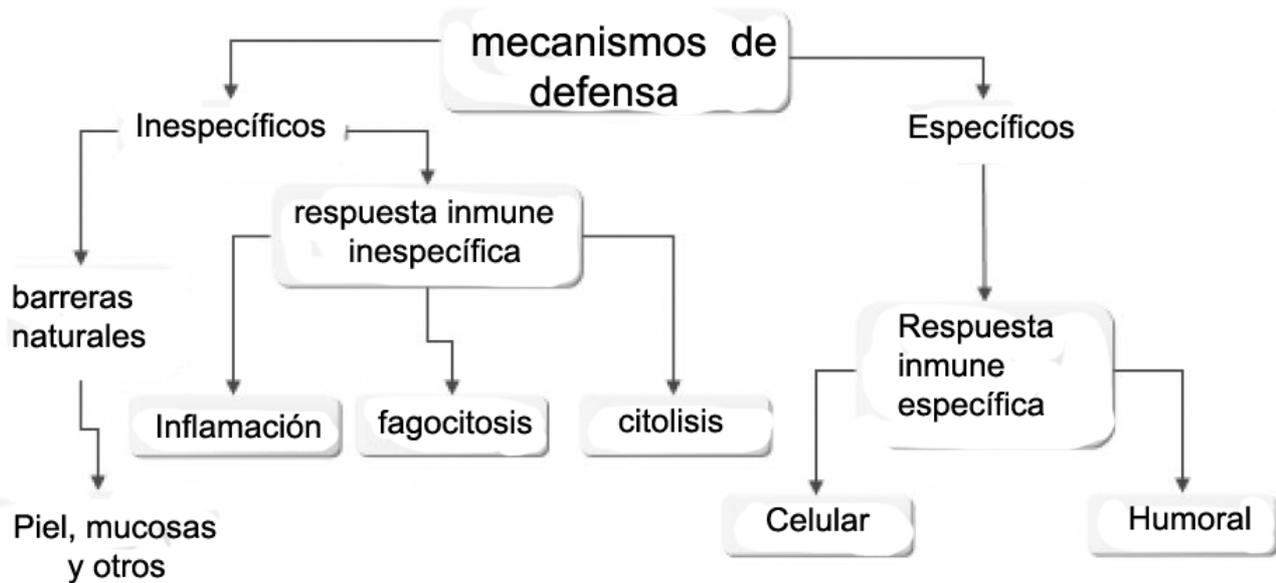
En el medio ambiente existe una gran variedad de microorganismos patógenos para el hombre (y para los otros animales), y éste no podría sobrevivir si no dispusiera de mecanismos capaces de erradicarlos o impedir su crecimiento una vez que aquéllos lograsen atravesar las barreras externas cutaneomucosas.

La inmunidad es la capacidad de un organismo de rechazar cualquier cuerpo extraño que pretenda invadirlo. Consiste en un complejo mecanismo por el que el organismo reconoce todos sus tipos celulares, rechazando aquellos tipos celulares que son extraños, o perturban el equilibrio

La vida de todas las especies depende de la existencia de otros organismos. El extremo de la dependencia tiene lugar en los parásitos. Los parásitos son organismos que viven sobre o a expensas de otro (hospedador) de los que extraen nutrientes y a los que causan un perjuicio más o menos grave (Virus, microorganismos como bacterias, protozoos, micoplasmas, etc., animales invertebrados, insectos como piojos y pulgas, gusanos como la tenia, áscaris, triquina, etc.

Mecanismos de defensa inespecíficos INMUNIDAD INNATA	Barreras físicas y químicas (Primera línea de defensa)	
	Células fagocíticas (segunda línea de defensa)	neutrófilos macrófagos células NK
	sistema complemento citocinas (proteínas responsables de la comunicación intercelular) Interferones	

Mecanismos de defensa específicos INMUNIDAD ADAPTATIVA	Inmunidad humoral
	Inmunidad celular



Características del sistema inmune innato (inespecífico) y adquirido (específico)

	Innata	Adquirida
Especificidad	por estructuras compartidas por grupos de microorganismos	por antígenos de microorganismos y otros antígenos no de microorganismos
Diversidad	Limitada	extensa
Memoria	No	Si
Componentes celulares	fagocitos y células NK	Linfocitos
componentes solubles	complemento, opsoninas, citoquinas	Anticuerpos, citoquinas

DEFENSAS INESPECÍFICAS

➤ Primera línea de defensa;

- ✚ La piel es la estructura más externa del cuerpo y la primera barrera que han de franquear los microorganismos invasores. Cuando está intacta es impermeable a la mayoría de los gérmenes.
- ✚ Las glándulas sebáceas y el sudor: crean un pH ligeramente ácido muy eficaz contra los hongos.
- ✚ La capa córnea superficial de la piel está en un continuo proceso de descamación que contribuye a eliminar colonias bacterianas que haya podido infiltrarse
- ✚ En las mucosas existentes en la boca, nariz, tractos digestivos, respiratorios y urogenitales que son epitelios humedecidos por mucus que colaboran en la eliminación de microorganismos. La saliva y las lágrimas contienen lisozima que es un enzima que destruye la pared de algunas bacterias
- ✚ El pH ácido del estómago. y la acción enzimática de los jugos gástricos e intestinales destruyen muchos microorganismos
- ✚ La flora bacteriana autóctona contribuye a la defensa al impedir el asentamiento' de otras bacterias (elaboran sustancias que lo impiden).
- ✚ La tos, estornudos, lagrimeo son mecanismos de eliminación de microorganismos

➤ Segunda línea de defensa.-

Supuesto que haya sido superada la primera barrera entra en acción la **fagocitosis**

Entre las células fagocitarias o fagocitos sanguíneos están varios tipos de leucocitos:

- ✚ Unos fijos en los tejidos: los **Macrófagos** que proceden de los monocitos
- ✚ Otros libres y muy numerosos en el torrente sanguíneo los **Neutrófilos**. Muchos de los neutrófilos mueren en los lugares de inflamación (pus) liberando los enzimas que pueden dañar las células o las proteínas de la matriz extracelular

- Los macrófagos internalizan por fagocitosis los microorganismos o virus formando unas vacuolas llamadas fagosomas. La unión de los fagosomas a los lisosomas produce la hidrólisis o destrucción de los componentes de los microorganismos o virus.
- Una vez digerido el antígeno, un fragmento de él, se fija como veremos posteriormente a **glucoproteínas MHC de la clase II del fagocito** para de ésta manera presentar los antígenos a otros componentes del sistema inmunitario en la respuesta de inmunidad adaptativa o específica
- Elaboran sustancias mensajeras llamadas **citoquinas** que aumentan la respuesta inflamatoria e **interleucinas** que estimulan a las células NK para que produzcan interferón, y factores de crecimiento celular para la reparación de los tejidos dañados. Las células NK o asesinas eliminan las células infectadas

➤ Respuesta inflamatoria

Cuando se produce una rotura de la piel o de las mucosas, los microorganismos pueden pasar del medio externo al interno. Como reacción y en un intento de localizar al agente invasor, se produce una reacción en el tejido conectivo vascularizado que se denomina inflamación. Este complejo proceso produce el acúmulo de fluidos y leucocitos en el espacio extravascular. La inflamación puede ser originada por factores endógenos (necrosis tisular o rotura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (corte, etc.), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Aunque en algunos casos, como la hipersensibilidad, la inflamación puede tener consecuencias nocivas, por lo general es una respuesta protectora que trata de restaurar los tejidos lesionados.

La respuesta consiste en un desplazamiento de leucocitos y moléculas plasmáticas hacia regiones de infección o de lesión tisular. Sus principales efectos son el aumento del flujo sanguíneo hacia la región, el aumento de la permeabilidad vascular frente a las moléculas séricas de gran tamaño y la migración de leucocitos a través del endotelio vascular local en dirección a la zona inflamada.

Las características fundamentales de la reacción inflamatoria:

- **Rubor**
- **Tumefacción**
- **Calor**
- **Dolor**
- **Edema debido a la acumulación de líquido**

Una reacción inflamatoria tiene lugar por ejemplo, cuando la organización de la piel se rompe a causa de una herida cutánea y es preciso restablecer su integridad física.

El resultado inmediatamente visible de una lesión en la piel es la pérdida de sangre que si la herida no es muy profunda cesa, gracias a la actuación de la "cascada" de los factores de coagulación que provoca la oclusión de las roturas vasculares.

Uno de los factores de la coagulación sanguínea el *factor XII* es activado por contacto directo con un componente del tejido conectivo: el *colágeno*, en el lugar de la lesión. El factor XII activa una cascada (conjunto de compuestos que van actuando escalonadamente) llamada de las quininas que va a desencadenar el proceso inflamatorio a partir de componentes inactivos presentes en la sangre. La cascada de las quininas provoca una intensa dilatación de los vasos sanguíneos dando lugar a los primeros síntomas de dolor, contracción de fibras musculares, etc.

También es activada otra cascada llamado **complemento**

Se denomina *complemento* a un complejo sistema multiproteico con más de 30 componentes, en su mayoría proteínas plasmáticas, cuyas funciones principales son

- **Lisis del microorganismo o célula diana.**
- **Opsonización**
- **Anafilatoxinas en el control de la respuesta inflamatoria.**
- **Amplificación de la respuesta humoral específica.**
- **Eliminación de los inmunocomplejos**

El *complemento* es uno de los mecanismos efectores más importantes de la respuesta inmune natural. El resultado de su activación y posterior amplificación es que se depositan grandes cantidades de algunos componentes del complemento sobre las partículas responsables de la activación, lo que determina su destrucción (lisis) al producir poros en la membrana, si se trata de un organismo celular, y/o su eliminación por las células del sistema fagocítico.

El *complemento* puede ser activado de dos maneras

- Dependiente de la presencia de anticuerpos: Vía clásica
- Independiente de la existencia de anticuerpos: Vía alternativa y vía de las lectinas

El complemento normalmente está inactivado. El *activador del complemento en la vía alternativa es una sustancia presente en la sangre (generalmente inactiva) llamada C3b que se activa en caso de inflamación*. El activador del complemento (activa cinco factores), determina la liberación de *anafilatoxinas*. Las anafilatoxinas se fijan sobre la superficie de los mastocitos o células cebadas (que tienen en su superficie numerosos receptores), lo que provoca su desgranulación (liberan el contenido de los gránulos que tienen en su citoplasma). Una de las sustancias que liberan los mastocitos es la histamina, que provoca la dilatación de los capilares con la aparición de hinchazón y edema. Otras sustancias elaboradas por los mastocitos como los leucotrienos y las prostaglandinas, entre otras funciones, atraen a los fagocitos para eliminar los agentes patógenos. Los basófilos acuden a los tejidos durante el proceso inflamatorio y suponen un refuerzo en la liberación de mediadores químicos. Los fibroblastos del tejido conectivo van colonizando la herida desde los bordes al centro, los capilares vascularizan y la herida va cerrándose.

Las células en contacto con los microorganismos liberan también sustancias pirogénicas que vía sanguínea estimulan al centro regulador de la temperatura corporal, localizado en el hipotálamo. La elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal facilita la movilidad de los fagocitos y dificulta el desarrollo de los microorganismos, al alejarse la temperatura de la óptima para su crecimiento.

➤ **Respuesta inespecífica: El interferón**

Los interferones son **glucoproteínas** que producen las células de los vertebrados cuando son infectadas por un **virus**. Se caracterizan porque no actúan directamente contra el agente infeccioso que será siempre un virus, sino que al unirse a la membrana de las células sanas, inducen la formación de enzimas específicas capaces de destruir los ARNm víricos, así como inactivar un factor de iniciación de la síntesis proteica, **lo que impide la replicación del virus**.

Son sustancias muy activas y son necesarias pocas moléculas para la protección de células no infectadas

MECANISMOS DE DEFENSA ESPECÍFICOS

Existen sustancias, siempre macromoléculas (proteínas, polisacáridos) llamadas antígenos que al introducirse en el organismo producen una respuesta inmunitaria.

Existen dos tipos de respuesta inmunitaria:

- ✚ La respuesta con **anticuerpos humorales** (inmunoglobulinas) (**Inmunidad humoral**)

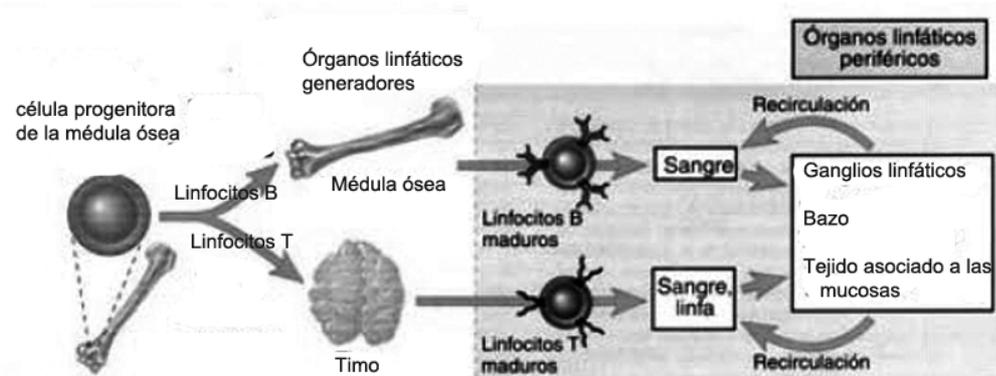
Los anticuerpos circulan por la sangre y se unen específicamente al antígeno extraño que los ha inducido. La unión antígeno anticuerpo facilita a los fagocitos la ingestión y puede activar a un conjunto de proteínas sanguíneas llamado complemento que ayudan a destruir el antígeno.

- ✚ Respuestas inmunitarias **mediadas por células** (**Inmunidad celular**)

Implica la formación de células especializadas que reaccionan con los antígenos extraños situados sobre la superficie de las células del huésped, bien sea destruyendo el antígeno o induciendo a otras células o destruirlo.

Órganos del sistema inmunitario

Órganos linfoides primarios o generadores	Médula ósea roja
	Timo
Órganos linfoides secundarios	Ganglios linfáticos Tejido asociado a las mucosas Bazo



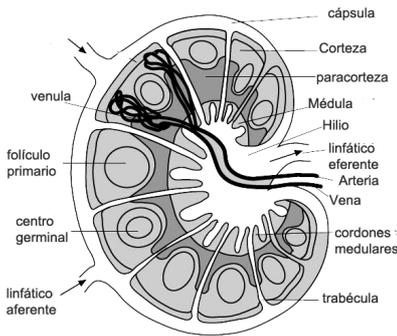
➤ Órganos linfoides primarios

Se consideran **órganos linfoides primarios** aquellos en los que se originan y maduran las células del sistema inmune.

- **Médula ósea roja** En los mamíferos, el progenitor linfoide común puede madurar en dos microambientes distintos: en la *propia médula ósea* (o en los otros sitios hematopoyéticos fetales) o en el *timo*. Como ya se ha indicado, los que lo hacen en la médula ósea se denominan *linfocitos B* y son células especializadas en la producción de anticuerpos y son responsables de las respuestas de anticuerpos frente a los estímulos antigénicos.
- **Timo**.- Es un órgano linfoepitelial, de forma bilobulada, **Imprescindible para la adquisición de la inmunocompetencia de los linfocitos T durante los primeros años de la vida**. Los progenitores linfoides que migran hacia el timo maduran en este órgano hasta convertirse en *linfocitos T*, los cuales están especializados en la expresión del receptor antigénico de las células T (TCR) y son responsables de las respuestas inmunes mediadas por células (como el rechazo de injertos, las reacciones de hipersensibilidad retardada y las funciones de cooperación para que los linfocitos B produzcan anticuerpos).

➤ Órganos linfoides secundarios

Son los órganos donde los linfocitos ya maduros, e inmunológicamente competentes, toman contacto con los antígenos y donde se producen las respuestas inmunitarias frente a los estímulos antigénicos



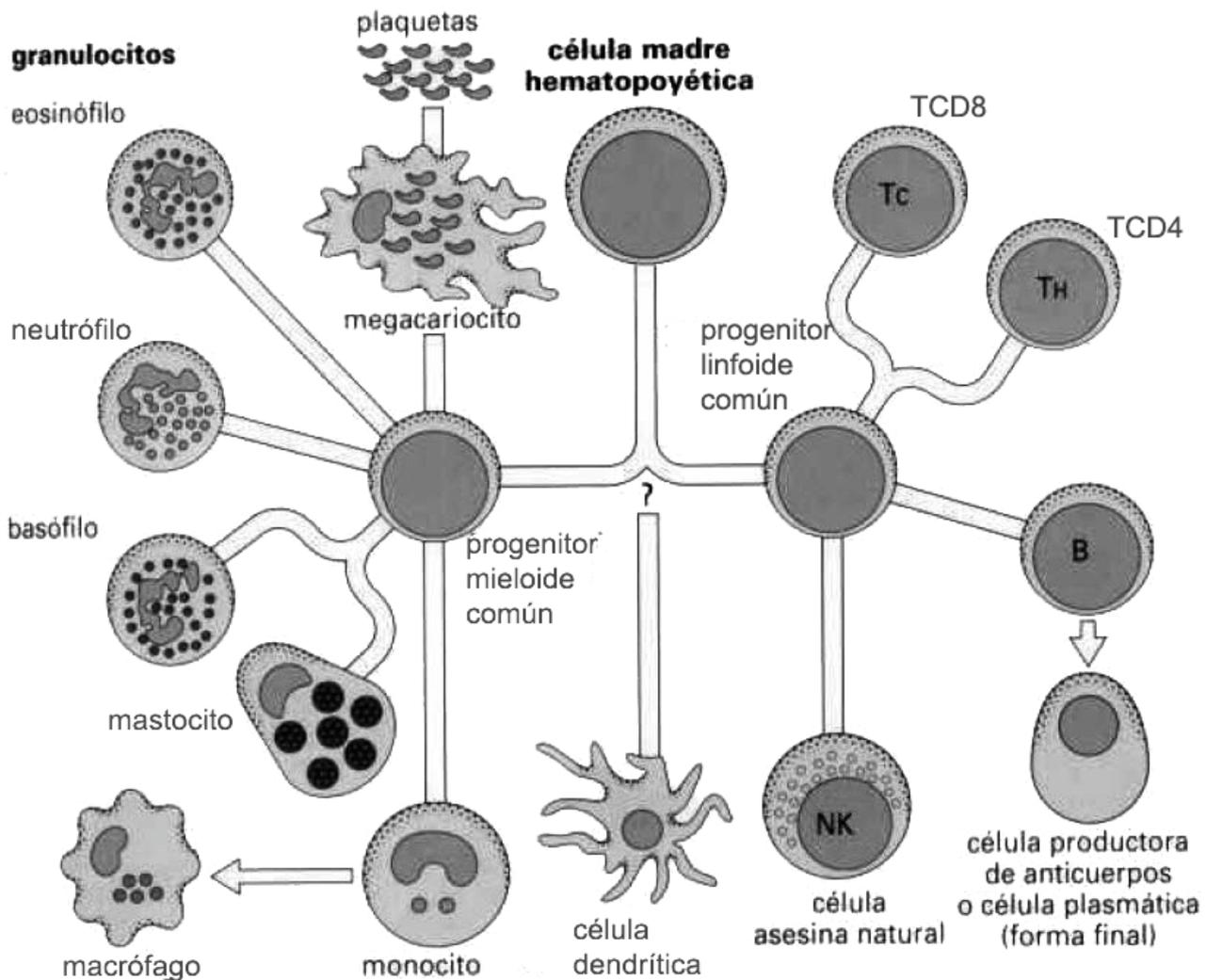
- Los **ganglios linfáticos** tienen forma reniforme y su longitud y grosor son siempre inferiores a 1 y 0,5 cm, respectivamente, excepto si se hallan estimulados. Están distribuidos por todo el organismo en las ramificaciones de los vasos linfáticos, formando una red que drena y filtra la linfa procedente de los espacios tisulares. Se agrupan formando cadenas estratégicamente situadas (en zonas como cuello, ingles, axilas, mediastino y cavidad peritoneal) para drenar tanto los territorios superficiales como las vísceras profundas. Los vasos sanguíneos ganglionares entran y salen

por el hilio. La linfa entra en el ganglio por varios vasos linfáticos aferentes y sale por un solo vaso linfático eferente situado en el hilio. En la histología de un ganglio se hallan la corteza o zona de células B, la paracorteza o zona de células T (en su mayoría CD4+) y una médula central con cordones medulares donde se encuentran linfocitos T y B, células plasmáticas y abundantes macrófagos.

- **Tejidos asociados a las mucosas:** submucosa de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario en forma de acumulaciones nodulares no encapsuladas, como las amígdalas y adenoides en la nasofaringe o las placas de Peyer en el intestino
- **Bazo:** la principal diferencia del bazo con los ganglios es que está especializado en las respuestas contra antígenos que llegan por la sangre.

Células del sistema inmune:

- Macrófagos
- Células dendríticas
- Eosinófilos
- Basófilos
- Células NK
- Mastocitos o células cebadas
- Linfocitos B
- Linfocitos T
- Fragmentos celulares: plaquetas



Linfocitos

Los linfocitos se encuentran en grandes cantidades *en* la sangre y en la linfa (líquido que circula por los vasos linfáticos) y tejidos linfoides periféricos

Existen dos clases principales de linfocitos:

- Linfocitos B que maduran en la médula ósea roja y son los responsables de la inmunidad humoral
- Linfocitos T, se originan en la médula ósea roja, pero sufren una diferenciación en el posterior en el timo, son las responsables de la inmunidad celular o mediada por células

Tres tipos de linfocitos T:

- 🚩 **TCD4, T_H, T₄, Auxiliadoras, coadyuvantes o helpers**
- 🚩 **TCD8, T₈, o citotóxicos**
- 🚩 **T_S o supresores**

Todos los linfocitos emigran por vía sanguínea a los tejidos linfoides periféricos: ganglios linfáticos, bazo, y tejidos linfoides asociados como las amígdalas, las placas de Peyer del intestino delgado, apéndice, adenoides. En los tejidos linfoides periféricos es donde los linfocitos T y B reaccionan con los antígenos extraños. Las células B y T "en reposo" tienen un aspecto muy similar.

La activación de las *células B* por un antígeno produce su transformación en ***células plasmáticas*** que se caracterizan por tener un R.E.G. muy desarrollado y por elaborar gran cantidad de un determinado anticuerpo

La tasa de renovación linfocitaria es muy elevada: se calcula que cada día se producen 10^9 linfocitos en los órganos linfoides primarios y que diariamente se renueva el 2% de los linfocitos. En un organismo humano normal existen alrededor de 10^{12} células linfoides.

En resumen:

Los linfocitos se forman en la médula ósea roja. Una parte se transforma en el timo para originar los linfocitos T. Otra parte no se diferencia en el Timo y serían los linfocitos B.

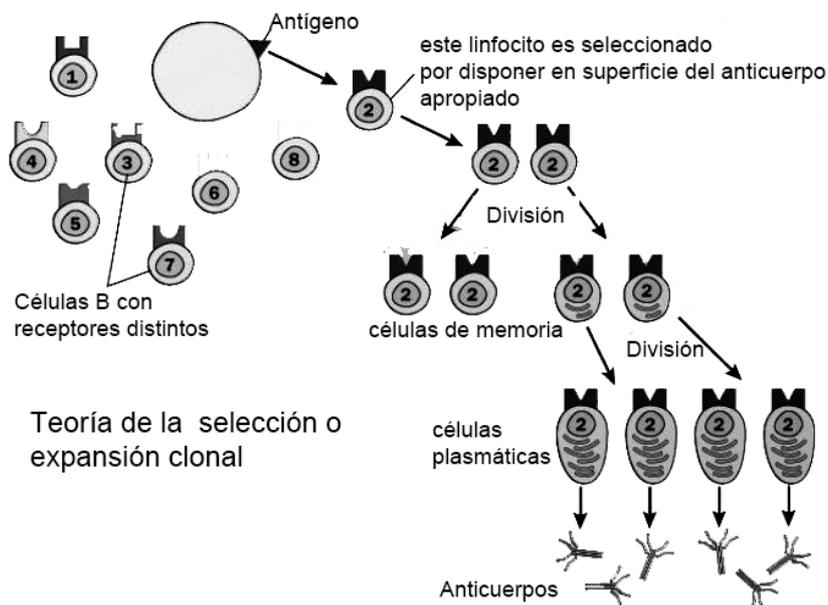
Teoría de la selección clonal

Postula que cada linfocito queda destinado antes de haber estado expuesto a él, a reaccionar con un antígeno concreto

El término clonal deriva del hecho de que en el sistema inmunitario existen centenares de millones de linfocitos B distintos, cada uno de ellos constituye un **clon**.

Cuando un antígeno penetra en el organismo, sus determinantes antigénicos sólo se fijarán en los receptores de los linfocitos que son complementarios. Sólo se activan linfocitos con los receptores adecuados.

El antígeno es el que selecciona el clon adecuado (el ejemplo de lo confeccionado, no de lo hecho a medida)



En resumen:

1. Cuando un antígeno tiene acceso al cuerpo encuentra un gran número de linfocitos que exhiben receptores de antígenos en sus membranas, el antígeno se une a un linfocito que tiene una especificidad única para él en su receptor.
 2. Esta unión estimula a la célula a dividirse repetidas veces en clones con la misma especificidad antigénica que la clona que le dio origen.
 3. Algunas de estas clonas maduran a células efectoras que en el caso de linfocitos B se convierten en células plasmáticas productoras de anticuerpo y el resto se convierte en células de memoria.
- Los **eosinófilos** sin función fagocítica, tienen como función principal la defensa inespecífica frente a grandes parásitos, como helmintos: se unen a las larvas previamente recubiertas por IgE o IgG, y entonces se desgranulan, vertiendo una toxina (proteína básica) y enzimas que controlan la respuesta inflamatoria, hidrolizando factores anafilácticos liberados por los mastocitos

- Los **basófilos y mastocitos** intervienen en la inflamación, así como en la hipersensibilidad inmediata (llamada de tipo I) que incluyen las alergias elaborando sustancias mediadoras
- **Plaquetas** Su papel inmune se centra en los fenómenos de inflamación: las plaquetas se adhieren al tejido lesionado y se agregan, liberando sustancias que incrementan la permeabilidad de los vasos sanguíneos, y factores que activan el complemento, con lo que logran atraer a leucocitos. Su papel no inmune consiste en colaborar en la coagulación de la sangre
- **Células dendríticas** Las células dendríticas (CD), células accesorias de la respuesta inmune. Se las reconoce como las células presentadoras de antígenos por excelencia (APC) y por lo tanto expresan antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los diversos tipos de CD tienen un origen común en la médula ósea diferenciándose luego bajo la influencia de variados estímulos y distribuyéndose en órganos linfoides y no linfoides. Desde los tejidos periféricos migran a los ganglios linfáticos donde presentan el antígeno a los linfocitos T

Células presentadoras de antígeno:

- Células de Langerhans de la piel captan el antígeno, viajan por los vasos linfáticos y al llegar a un ganglio se convierten en células dendríticas
- Células dendríticas intersticiales de los tejidos
- Macrófagos y monocitos
- Linfocitos B

➤ **Células NK** (células asesinas naturales)

Reconocen y destruyen células tumorales

Se unen a dianas recubiertas por anticuerpos IgG y las destruyen (citotoxicidad mediada por anticuerpos)

Liberan interferón y citocinas

Sistema HLA

El sistema HLA constituye el sistema principal de histocompatibilidad humano. Está compuesto por una serie de proteínas de membrana de carácter antigénico, **muy diferentes de un individuo a otro** (“tarjeta de identidad

molecular”), que se hallan codificadas por genes llamados complejo mayor de histocompatibilidad (MHP o CPH) situados en una región cercana al centrómero en el brazo corto del cromosoma 6. Su función en el sistema inmunitario consiste en **combinarse con péptidos que han sido procesados por las células presentadoras de antígenos (APC)**, formando un complejo que puede ser reconocido por las células T. Los antígenos de histocompatibilidad no sólo tienen esta función, sino que también son **imprescindibles para la cooperación celular**

Dos clases principales de antígenos:

- **MHC de la clase I, presentes en todas las células**
- **MHC de la clase II presentes en algunos tipos celulares como las células presentadoras de antígenos**

Tipo de HLA	Presente en	Que presentan	Reconocido por
MHC I	todas las células nucleadas	antígenos endógenos, péptidos intracelulares (virales) obtenidos por un procesamiento llamado ruta citosólica	Linfocitos TCD8
MHC II	células presentadoras de antígenos: Linfocitos, macrófagos, células dendríticas	Péptidos extracelulares que han sufrido un procesamiento mediante la ruta endocítica	Linfocitos TCD4

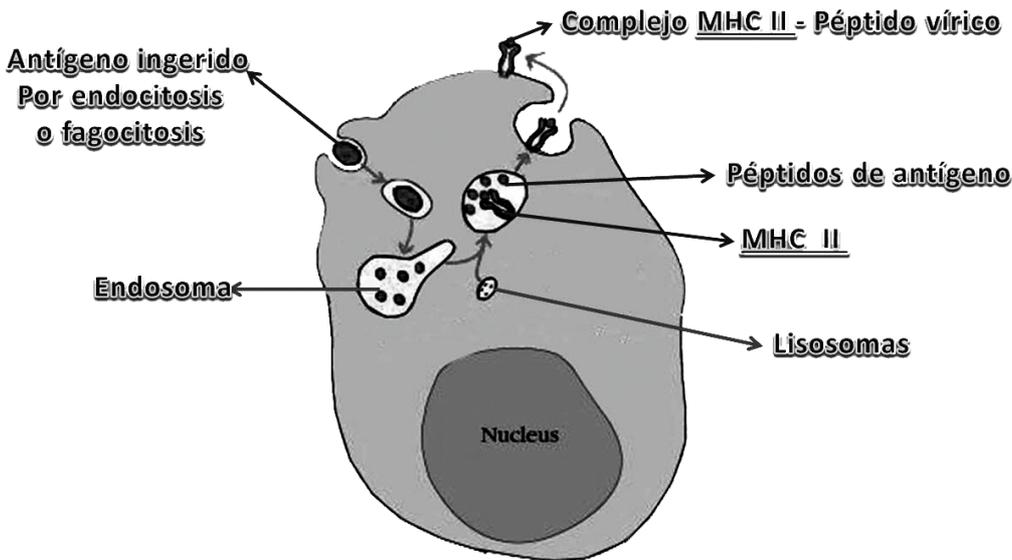
Ruta citosólica:

Penetración de un virus → replicación del virus → procesamiento de péptidos víricos
→ Presentación de los péptidos víricos junto con MHC clase I

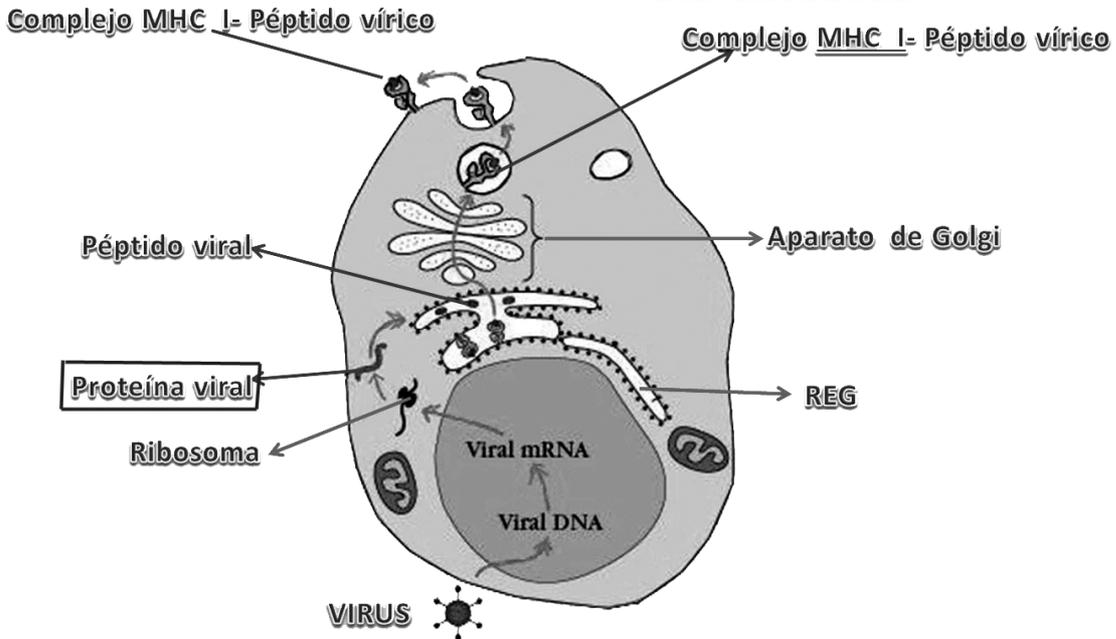
Ruta endocítica

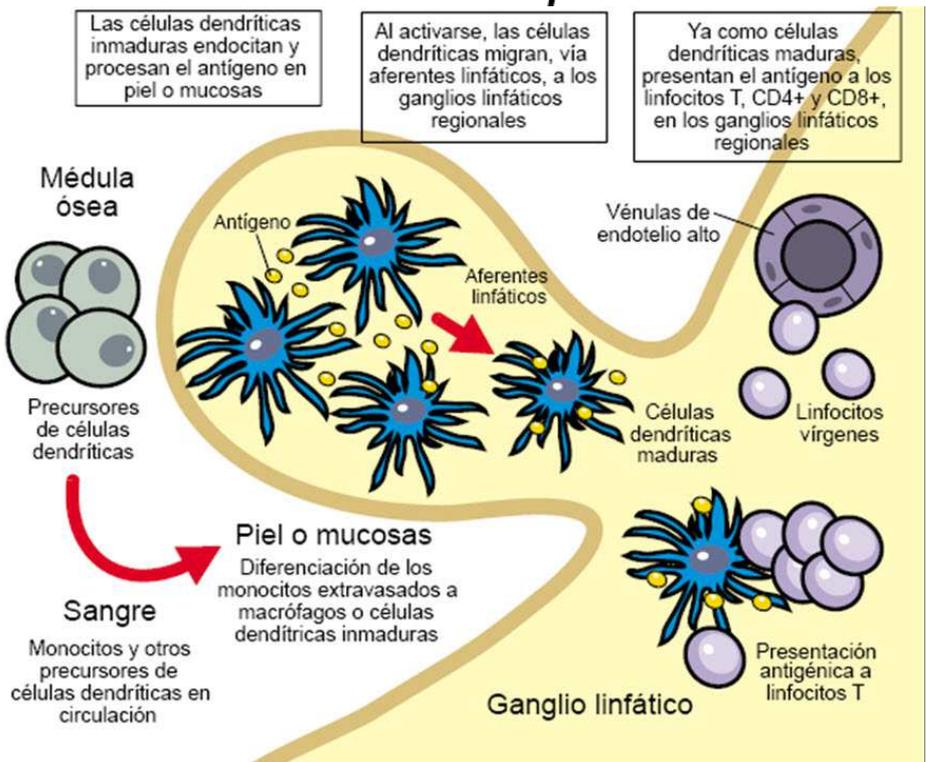
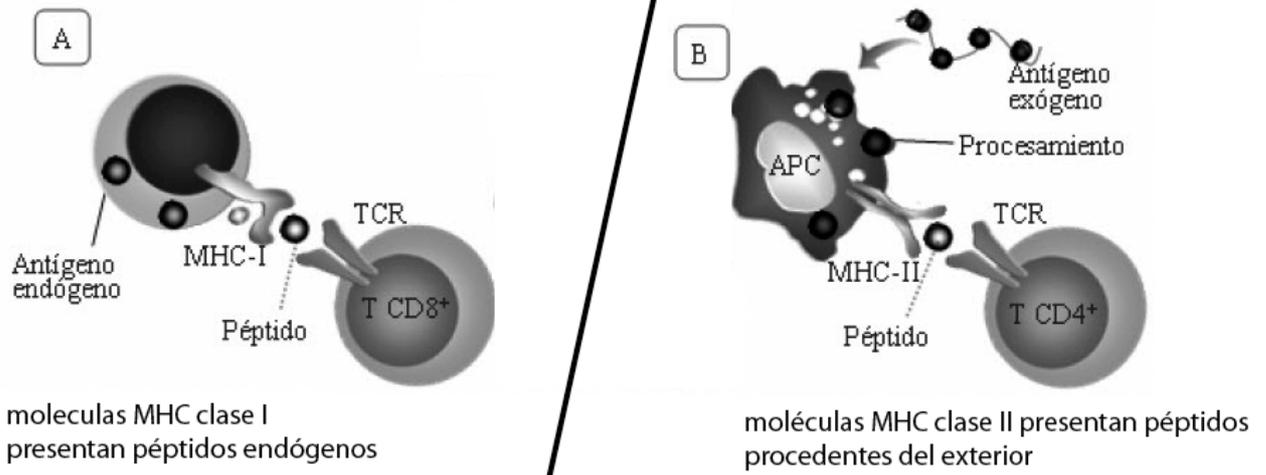
Reconocimiento del antígeno por receptor específico → endocitosis mediada por receptor con formación de una vesícula rodeada de clatrina llamada endosoma → lisosomas → formación del péptido que se presenta unido a MHC de la clase II

Ruta endocítica



Ruta citosólica





Macrófagos

Una vez que el macrófago reconoce la partícula extraña, la fagocita, entra a formar parte de un fagosoma, posteriormente al actuar los lisosomas en una vacuola digestiva en donde la partícula es digerida por los enzimas hidrolíticos. Un fragmento del antígeno se fija posteriormente a las glucoproteínas MHC de la clase II del fagocito. De esta forma es presentado a otros componentes del sistema inmunitario como los linfocitos TCD4 y al mismo tiempo elaboran una sustancia mensajera llamada interleucina I (citoquina)



Linfocitos B

La superficie de los linfocitos B se encuentra recubierta por receptores específicos de los diferentes antígenos (inmunoglobulinas de superficie) existiendo tantas cepas de linfocitos B como antígenos pueden ser reconocidos. Los receptores proteicos son de la misma naturaleza que los anticuerpos que son capaces de reconocer

Los linfocitos B pueden tomar contacto con un antígeno:

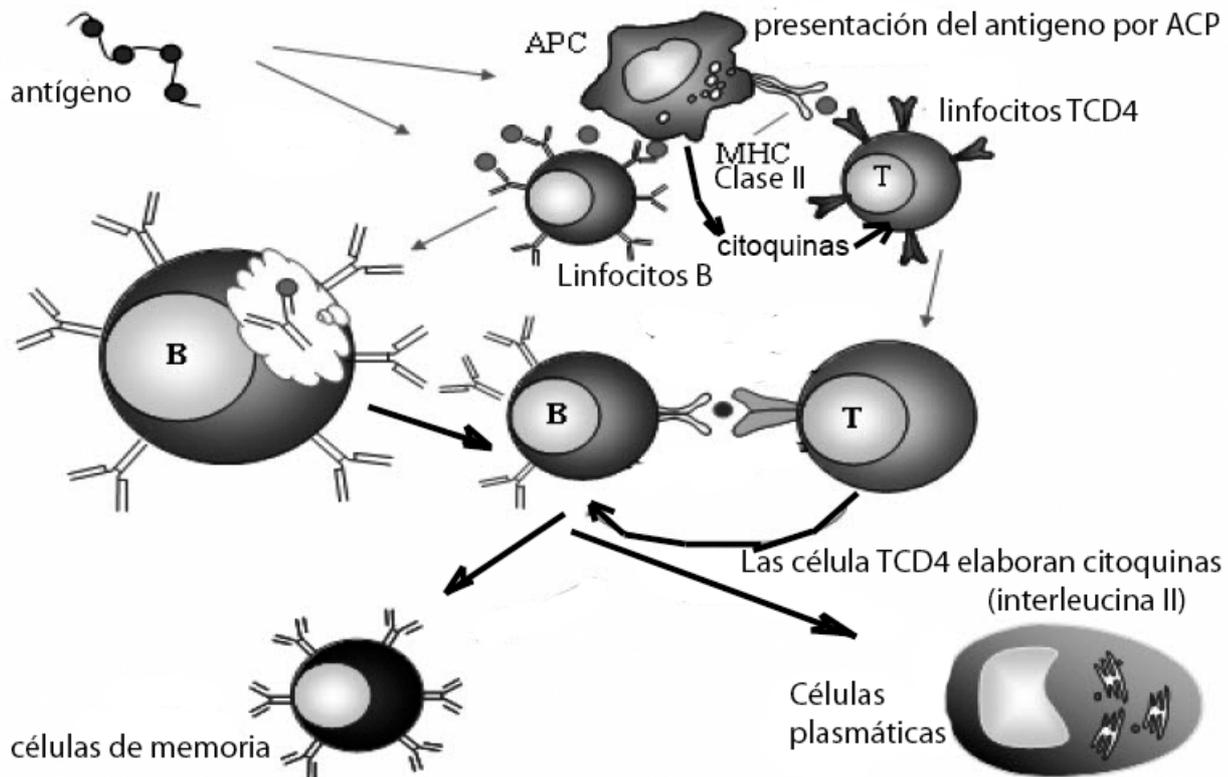
1. Porque le es presentado por un macrófago
2. Se encuentra con él libre en el medio interno

Una vez que el linfocito ha reconocido al antígeno, lo internaliza y lo procesa, presentando alguno de los péptidos del antígeno junto a MHC de la clase II.

El linfocito B presenta el antígeno a un TCD4 específico formando un complejo B-TCD4. El linfocito TCD4 elabora citoquinas (interleucinas) y mensajeros de inmunidad (BCGF y BCDF) que son recepcionados por los linfocitos B. Todo esto al mismo tiempo produce la activación de los linfocitos B de forma que:

- Parte de los nuevos linfocitos se diferencian en células plasmáticas que elaboran anticuerpos específicos contra el antígeno reconocido
- Otra parte de los linfocitos y células plasmáticas permanecen como células de memoria

COOPERACIÓN CELULAR EN LA RESPUESTA INMUNE (CÉLULAS B)



Es importante destacar que las partes del antígeno X reconocidas por linfocitos T y B pueden ser muy distintas. Las células B pueden interactuar con los hidratos de carbono de la glicoproteína X, mientras que los linfocitos T anti-X **sólo reconocen péptidos** de esta proteína X.

Linfocitos T

Al igual que los linfocitos B, las células T necesitan el puenteo de su receptor antigénico para la modificación de su fisiología y con ello la ganancia de ciertas funciones que antes no tenía, tales como secreción de citoquinas, expresión en membrana de moléculas de activación, etc. El receptor de linfocitos T (TCR), es una molécula de reconocimiento específica para cada antígeno, como las inmunoglobulinas, pero sólo está presente en la membrana y no es liberado al medio extracelular en respuesta al antígeno, es decir, no existe como forma soluble y no reconoce, tal y como lo hacen los linfocitos B, una enorme variedad de estructuras moleculares (incluyendo hidratos de carbono) sino **que está sesgado para el reconocimiento de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC)** debido a un proceso de selección que tiene lugar en el timo.

Las moléculas codificadas en el MHC son capaces de alojar péptidos en una hendidura que aparece en su estructura cuaternaria. El receptor de linfocito T sólo es capaz de unirse a complejos péptido-MHC, interaccionando los aminoácidos de las cadenas que forman el receptor de linfocito T tanto con aminoácidos del péptido como de la molécula MHC en la que éste se encuentra alojado. Estos péptidos se generan por la proteólisis de proteínas generadas en el interior de la célula (por ejemplo proteínas virales) o de aquellas captadas del medio externo tras su endocitosis o pinocitosis (proteínas bacterianas). Este proceso se denomina presentación antigénica.

Los linfocitos T son aquellos cuyas células precursoras proceden de la médula ósea roja, pero que han madurado en el timo. Tres tipos:

- 🚩 **TCD4, T_H, T₄ o auxiliaoras que son activadas cuando toman contacto simultáneamente con un antígeno unido a glucoproteínas MHC de la clase II que le presentan las APC (células presentadoras de antígeno) y al mismo tiempo por citoquinas como las interleucinas I producidas por los APC que han tomado contacto con el antígeno**
- 🚩 **Los linfocitos TCD8, T₈, citotóxicos o citolíticos se activan al tomar contacto con antígenos asociados a glucoproteínas MHC de la clase I y al mismo tiempo las citoquinas como la interleucina 2 elaboradas por los linfocitos TCD4**
- 🚩 **T_s o supresores que detienen la respuesta inmunitaria**

Células NK (Natural Killer)

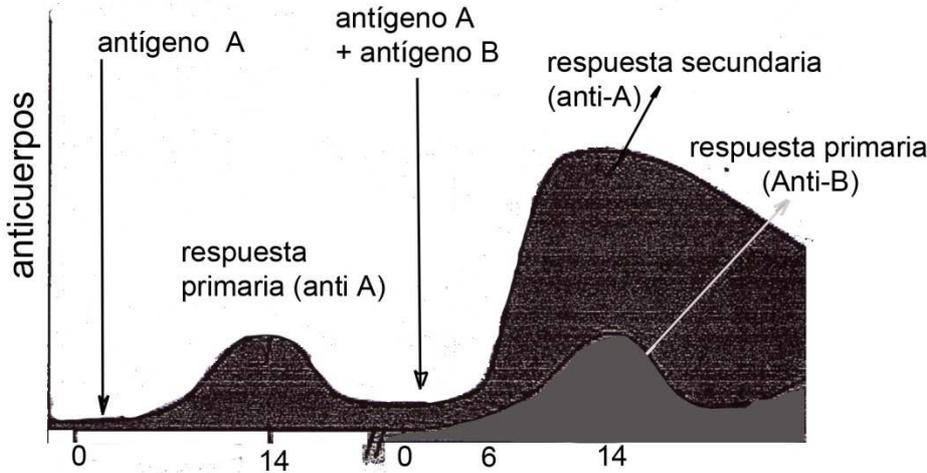
Las células NK participan activamente en la defensa del organismo frente a infecciones, **principalmente de tipo**

viral y frente al crecimiento de células tumorales. Las células NK forman parte de la segunda barrera defensiva del individuo junto con macrófagos y polimorfonucleares, constituyen así parte de la respuesta inmune innata. La *citotoxicidad* consiste en lisis de una gran variedad de células de manera espontánea y sin necesidad de un periodo de sensibilización previa. De ahí la denominación dada de NK (de natural Killer) debido a que la capacidad citolítica que presentan lo hacen, a diferencia de las células T citotóxicas, de una manera natural, esto es sin necesidad de un aprendizaje preliminar. Esto implica que estas células no requieren un proceso de preparatorio de activación para destruir células en los términos que lo hacen los linfocitos T citotóxicos, pero sin duda la activación por células blanco o por citocinas hace que esta función sea más eficiente (citotoxicidad dependiente de anticuerpo)

Una de las funciones biológicas de las células NK es el de destruir células que carecen de MHC clase I. Dado que el bloqueo de la expresión del MHC en la célula infectada es una estrategia viral para burlar al sistema inmune, eso les convierte en un mecanismo alternativo de defensa antivírica y, en determinadas ocasiones, de defensa antitumoral, ya que algunas células tumorales también pierden la expresión de CPH clase I y se convierten en dianas de los NK.

Memoria inmunológica: respuesta primaria y secundaria

Una de las características del sistema inmunitario es su capacidad para recordar (memoria inmunológica). Esta es la razón por la que se desarrolla una inmunidad para toda la vida frente a algunas enfermedades víricas o bacterianas después de una exposición inicial al mismo.



Si a un animal se le inyecta un antígeno A, su respuesta inmunológica ya sea humoral o celular aparece con un cierto retraso (varios días), aumentando la respuesta de manera rápida o exponencial, para luego mantenerse de forma gradual. Esta respuesta del organismo frente al antígeno se llama **respuesta inmunitaria primaria**.

Si se deja pasar un tiempo y se vuelve a inyectar el antígeno A y otro nuevo B para comparar la respuesta. Se produce para el A una respuesta rápida en el tiempo, de mayor intensidad y de mayor duración que la primera, se llama **respuesta secundaria**. El antígeno B da una respuesta menor. La teoría de la selección clonal da una explicación a la memoria inmunológica.

En un organismo maduro hay linfocitos T y B que pueden estar en tres fases de diferenciación:

1. Células vírgenes
2. Células efectoras
3. Células de memoria

Cuando las células vírgenes se encuentran con el antígeno por primera vez, al cabo de unos días aparecen en circulación anticuerpos cuya producción va en aumento exponencial hasta alcanzar una fase estacionaria en la que empieza a declinar el número de anticuerpos. Las células vírgenes se han transformado parte en células efectoras y otra parte en células de memoria.

Las células de memoria se transforman rápidamente en células efectoras cuando hay un segundo contacto con el mismo antígeno de forma que la respuesta en este segundo contacto es más rápida, más intensa y de mayor duración.

Las células de memoria recirculan y pueden tardar años en desaparecer.

Antígeno o inmunógeno

Es una sustancia que al introducirse en el organismo suscita la formación de anticuerpos o desencadena el mecanismo de la inmunidad celular

Los antígenos son **proteínas, polisacáridos o glucoproteínas (macromoléculas)**

Un antígeno es una macromolécula que posee *una o varias zonas llamadas determinantes antigénicos o epitopo* que son reconocidos individualmente por un anticuerpo o por un receptor de linfocito específico. Las bacterias, virus y otros microorganismos contienen en sus membranas proteínas de carácter antigénico. Algunos microorganismos pueden elaborar sustancias llamadas toxinas de carácter antigénico.

Son siempre sustancias de elevado peso molecular. Las moléculas pequeñas a menos que estén unidas a una grande, no tienen carácter antigénico. Un antígeno suele tener varios epitopos distintos. El conjunto de todos los epitopos constituye una fracción muy minoritaria de la estructura del antígeno. Se denomina **hapteno** a una molécula pequeña que tiene capacidad para unirse a un anticuerpo específico, pero por sí misma no tiene carácter antigénico.

Lo más importante en un hapteno es la estructura de su superficie. Son reconocidos por su estructura tridimensional no por su reactividad

Haptenos. Son sustancias químicamente definidas de poco peso molecular, que por sí solas no son inmunógenas, pero que pueden comportarse como inmunógenas si se unen covalentemente a otra molécula más grande (portador o "carrier"), por lo que algunos autores los denominan antígenos incompletos.

Los antígenos exhiben (o pueden mostrar) una serie de propiedades inmunológicas:

- ✚ **Inmunogenicidad:** Capacidad de inducir una respuesta inmune específica, humoral y/o celular. En este sentido, antígeno sería sinónimo de inmunógeno.
Células B + Ag \longrightarrow células plasmáticas + células B de memoria
Células T + Ag \longrightarrow células T efectoras + células T de memoria.
- ✚ **Antigenicidad:** capacidad de combinarse con anticuerpos y/o con receptores de células T. Si una molécula es inmunogénica, también es antigénica; sin embargo, la inversa no siempre es verdad: p. ej., los haptenos, que por sí mismos no desencadenan respuesta inmune, pero que pueden ligarse a anticuerpos preformados.
- ✚ **Alergenicidad:** capacidad de inducir algún tipo de respuesta alérgica. Los alérgenos son inmunógenos que tienden a activar ciertos tipos de respuestas humorales o celulares que dan síntomas de alergia.
- ✚ **Tolerogenicidad:** capacidad de inducir una falta de respuesta en la rama celular o en la humoral

Anticuerpos o inmunoglobulinas

Los anticuerpos son glucoproteínas sintetizadas por los linfocitos B que tienen la propiedad de unirse de forma específica a otras moléculas a las que se denomina antígenos

En tanto que glucoproteínas se las denomina inmunoglobulinas, y muestran una gran heterogeneidad, debida sobre todo a la enorme diversidad de las regiones variables (regiones V) que forman el *sitio de unión al antígeno* y determinan la especificidad antigénica de cada una de ellas

Todas las moléculas de inmunoglobulina presentan un patrón estructural común consistente en una unidad básica de **cuatro cadenas**:

- Dos cadenas *pesadas idénticas* (o cadenas H, de *heavy*, en inglés)
- Dos cadenas *ligeras también idénticas* (o cadenas L, de *light*, en inglés), sólo hay dos tipos de cadenas ligeras, designadas como kappa κ y lambda λ
- Las dos cadenas están **unidas entre sí por enlaces disulfuro**

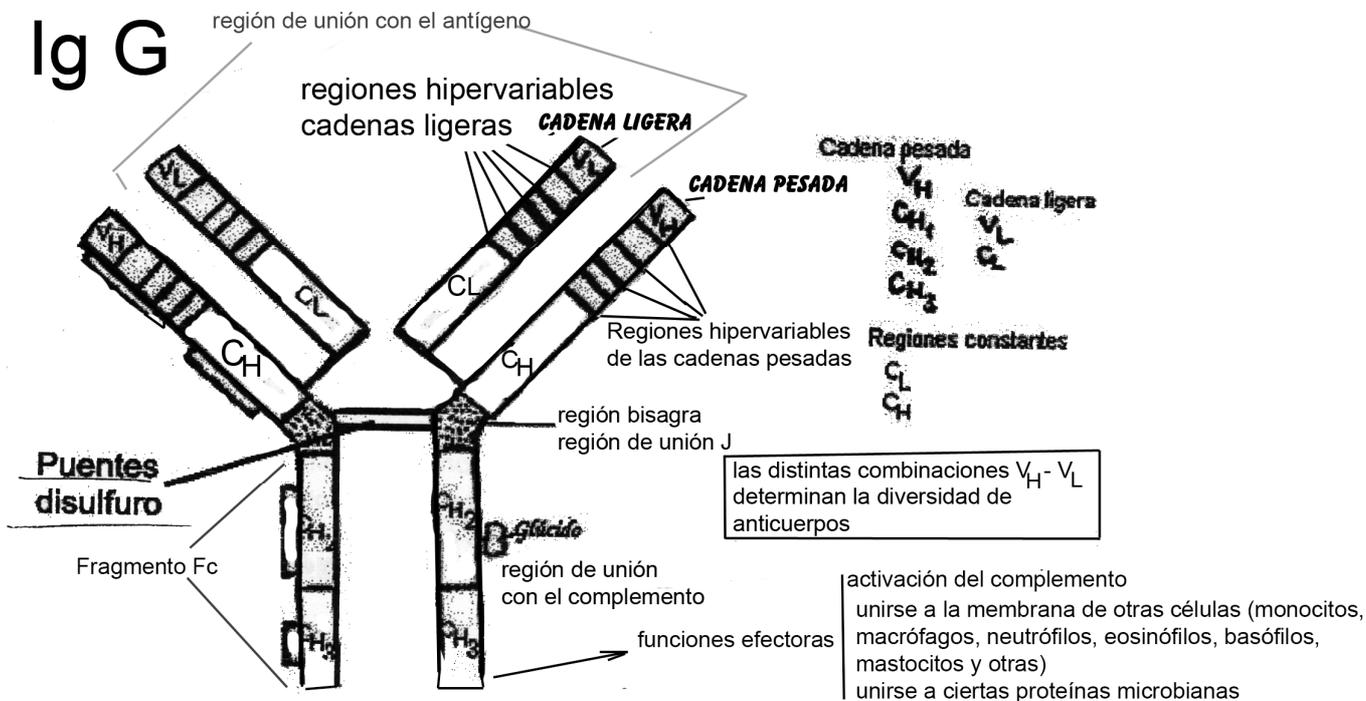
Las dos cadenas H unidas entre sí y cada cadena H con una cadena L.

La molécula adopta la configuración espacial en forma de Y; cada brazo de la Y está formado por la mitad de cada cadena H y una cadena L entera, y el tronco está integrado por la mitad de las dos cadenas H. Los brazos de la Y están dotados de cierto grado de movilidad, y la zona de las cadenas H sobre la que giran se denomina, por ello, *región bisagra (región de unión J)* y se corresponde con la zona por donde esas cadenas H se unen entre sí mediante los enlaces disulfuro

Idiotipo. Es el conjunto de determinantes antigénicos situados en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de una Ig, dicho de un modo más simple, es la zona que determina su actividad anticuerpo.

Isotipos son los distintos tipos de inmunoglobulinas frente a los que se pueden formar por combinación de las diferentes cadenas pesadas y ligeras, es decir, las cinco clases distintas de inmunoglobulina, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE

Ig G



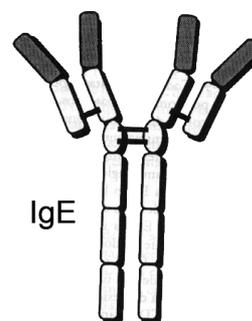
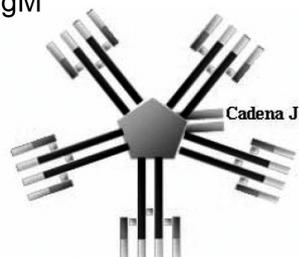
IgG: Son las predominantes en el suero y el espacio extravascular. Difunde bien a través de las membranas y es la predominante en las secreciones internas (sinovial, pleural, LCR, humor acuoso del ojo), así como la única inmunoglobulina que atraviesa la placenta. Los anticuerpos IgG son los que predominan en la respuesta secundaria de anticuerpos.

IgM Las IgM proceden de la asociación de cinco unidades básicas unidas por una cadena suplementaria: la pieza. Son los primeros anticuerpos que se producen los que se producen durante la respuesta primaria de anticuerpos (por ejemplo después de la administración de una vacuna). Son capaces de activar al complemento

IgA: se las considera como protectoras de la superficie de contacto del organismo con el exterior. Están presentes en la placenta y en la leche materna, confiriendo inmunidad pasiva al feto o al lactante

IgE: Su concentración sérica y su vida media son las más bajas de todas las inmunoglobulinas, pero, en cambio, se halla unida a los receptores Fc de alta afinidad presentes en basófilos y mastocitos, lo que constituye la base celular y molecular de las reacciones alérgicas por hipersensibilidad inmediata

IgM



Funciones efectoras

- ✚ Activación del complemento.
- ✚ Unión a los receptores para el Fc de las células fagocíticas, con lo que facilita la fagocitosis.
- ✚ Unión a los receptores para el Fc de los mastocitos, basófilos y eosinófilos.
- ✚ Capacidad de atravesar membranas del organismo, como la placenta (sólo la IgG).

Reacciones antígeno-anticuerpo

Podemos decir que las inmunoglobulinas, al detectar los antígenos y producirse la subsiguiente unión a ellos, actúan como transductores de la información de la presencia de los mismos que serían destruidos por el complemento, macrófagos, los polimorfonucleares o células NK a los que dan especificidad

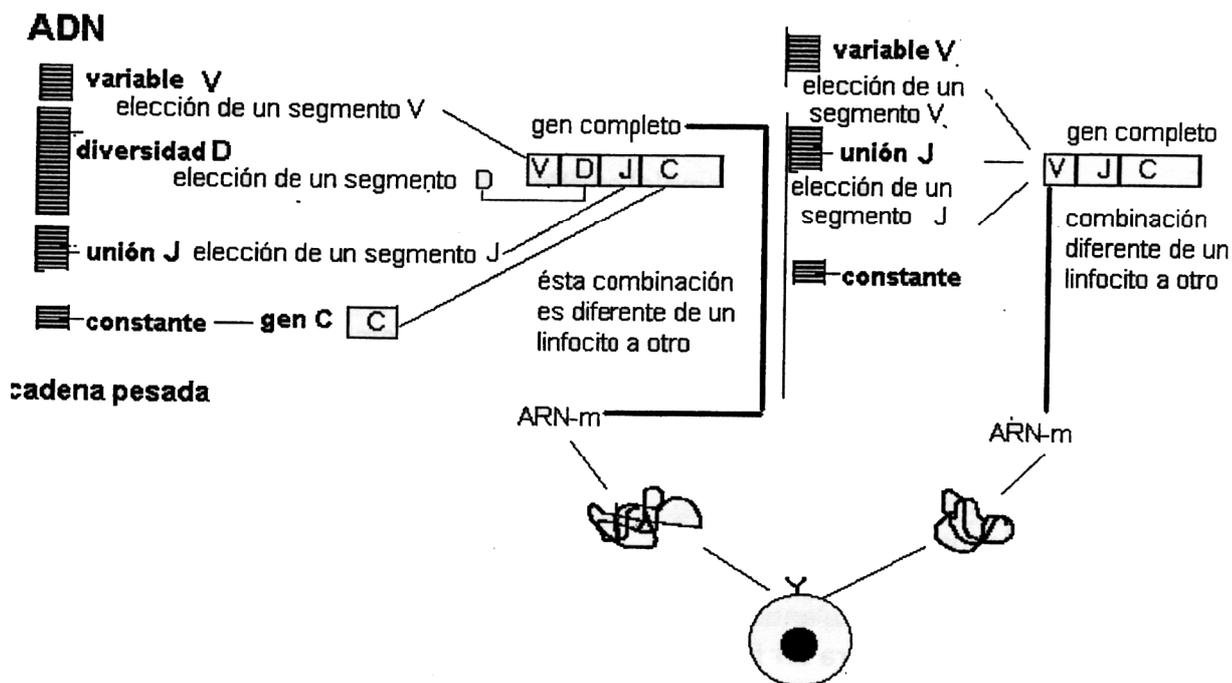
- Oponización.
Cuando se produce la unión de antígeno e inmunoglobulina G se producen una serie de cambios alostéricos en el extremo Fc de la IgG que hacen que se una a receptores que se encuentran en la membrana de macrófagos y polimorfonucleares. A este fenómeno se le denomina oponización
- Cuando la inmunoglobulina que se une a un antígeno es de las clases IgM o IgG, en sus extremos Fc se producen ciertos cambios alostéricos gracias a los cuales éstas adquieren la propiedad de fijar y activar uno de los componentes del complemento. Las fracciones activas (activación por la vía clásica) del complemento poseen diferentes acciones muy importantes en la defensa del organismo, una de las cuales es la lisis celular o la quimiotaxis sobre los fagocitos. Este fenómeno se conoce con el nombre de **citotoxicidad mediada por el complemento**
- Si el antígeno es una sustancia soluble en el plasma, la unión con el anticuerpo provoca su **precipitación**, lo que favorece la posterior actuación de los macrófagos que fagocitan el precipitado

Genética de la formación de anticuerpos

Cada uno de los centenares de millones de linfocitos que hay en un organismo lleva en su superficie una molécula receptora especial para la detección de un determinado antígeno.

Se estima que el número de receptores diferentes (anticuerpos en los linfocitos B y receptores en los T) que existen en un determinado momento en el organismo sobrepasa el millón.

Cabe preguntarse ¿Cómo se pueden producir tantos miles de millones de receptores diferentes?



El mecanismo que determina la diversidad se conoce como **redisposición o reordenación o recombinación somática**

Las cadenas cortas y largas se elaboran a partir de regiones del ADN distintas.

En cada región existen fragmentos que determinan las zonas constantes de la molécula de anticuerpo y un centenar de fragmentos para las regiones variables

Al elaborarse el ARN-m se combinan regiones que determinan las zonas variables con algunas que determinan las regiones constantes lo que supone una enorme cantidad de combinaciones distintas para las dos cadenas

Es importante también considerar las mutaciones somáticas que se producen en los segmentos génicos que codifican las regiones V.

Anticuerpos monoclonales

Cesar Milstein en 1975, obtuvo anticuerpos monoclonales (AcMo).

Hay ciertos tumores malignos del sistema inmune llamados mielomas, que son células que tienen gran capacidad de proliferación (un tumor se le puede considerar como un clon inmortal de células descendientes de una única progenitora). Las células del mieloma pueden cultivarse

Milstein consiguió fusionar células de mieloma con linfocitos inmunizados contra determinado antígeno. Las células del mieloma híbrido resultante llamado hibridoma, expresaban tanto la capacidad linfocítica de producir grandes cantidades de anticuerpo específico, como el carácter inmortal de las células del mieloma

Las ventajas de los AcMo radican en que: *a)* constituyen un reactivo homogéneo, una única molécula de anticuerpo que reconoce un único epítipo o determinante antigénico; *b)* son producidos por una fuente celular inmortal, y *c)* más importante aún, se pueden obtener contra preparaciones impuras del antígeno, incluso contra moléculas cuya existencia se ignora, y será el AcMo el que sirva para identificar esta molécula, siempre que se disponga del material (una célula, un germen) en el que dicha molécula se halle presente. Por esa razón, los AcMo han significado un avance inmensurable en todos los campos de las ciencias biomédicas para la caracterización e identificación de nuevas moléculas, así como para fines diagnósticos *in vitro* e *in vivo* y para fines terapéuticos.

INMUNIDAD

Un organismo es inmune a determinado antígeno cuando es capaz de anularlo o desactivarlo sin presentar reacción patológica

- ✚ **Activa:** Cuando son los propios mecanismos inmunológicos del organismo al ponerse en contacto con un antígeno los que forman anticuerpos específicos contra el antígeno
- ✚ **Pasiva.** Cuando no es el organismo el que elabora los anticuerpos contra un antígeno

➤ **Inmunidad natural activa** Cuando al penetrar un determinado antígeno en el organismo el sistema inmunitario del animal, se pone en marcha y elabora los correspondientes anticuerpos o una respuesta mediada por células. Si el individuo supera la enfermedad, crea células de memoria y permanece inmunizado durante cierto tiempo

Inmunidad artificial activa .VACUNAS: Consiste en inyectar un preparado artificial que contiene microorganismos productores de enfermedad muertos o atenuados, o sustancias purificadas de parte de sus componentes (es decir, inyectar el antígeno sin que se produzca enfermedad). -

La presencia del antígeno pone en marcha el sistema inmunológico y crea inmunidad al crear una población de células de memoria. El objetivo de la vacunación es el establecer unos niveles adecuados de anticuerpos y una población de células de memoria, que puedan funcionar rápidamente en un nuevo contacto con el antígeno

Las vacunas inducen una activación del sistema inmune que le permite estar preparado para cuando se encuentre el patógeno de forma natural. Para que sean efectivas, las vacunas tienen que cumplir una serie de criterios. En primer lugar las vacunas tienen que ser seguras, es decir no

producir la enfermedad Además tienen que producir pocos efectos secundarios para que sean admitidas por la población, tienen que ser baratas y fáciles de administrar. Desde el punto de vista inmunológico las vacunas tienen que ser capaces de activar las distintas células del sistema inmune: células presentadoras de antígeno (por ejemplo, células dendríticas) y linfocitos T y B vírgenes, y por supuesto tienen que producir linfocitos de memoria. Estos clones de memorias son los que protegerán eficientemente ante los antígenos y tienen que ser lo más duraderos posibles. La vacuna ideal es aquella que induce memoria de por vida, algo que no siempre se consigue

- **Una forma de obtener vacunas eficaces es utilizar en la inmunización virus o bacterias atenuadas, es decir incapaces de producir la enfermedad pero que conserven su inmunogenicidad.** Pasteur descubrió que algunas bacterias cuando son cultivadas en el laboratorio o cuando se inoculan en un huésped no natural pierden su virulencia (capacidad de producir enfermedad) pero conservan su inmunogenicidad (lo mismo ocurre con algunos virus). Estos patógenos atenuados son excelentes para ser usados como vacunas ya que conservan cierta capacidad de infección y activan los sistemas de alarma inmunológica induciendo una fuerte respuesta con memoria inmunológica. Sin embargo en algunos casos existen limitaciones para su uso como el riesgo de reversión a la virulencia, la inestabilidad de las preparaciones, la posibilidad de llevar otros patógenos contaminando las dosis para las vacunas y el hecho de que no siempre se consiguen cepas atenuadas de muchos patógenos.
- **Una alternativa al uso de microorganismos viables es utilizar virus o bacterias inactivados o «muertos» por ejemplo por tratamiento térmico o químico, en el laboratorio. Estas vacunas son muy estables y en ellas el riesgo de contaminaciones es prácticamente nulo.** A pesar de estas ventajas estas vacunas también tiene sus limitaciones ya que suelen ser caras, se necesita inocular grandes cantidades del microorganismo, lo que a veces resulta en reacciones *adversas* serias, y a menudo no son capaces de inducir la respuesta inmunológica adecuada o duradera.
- **Más recientemente se han desarrollado vacunas basadas en subunidades o «trozos» de virus o bacterias producidas de forma sintética en el laboratorio.** Un ejemplo característico es el uso de toxoides, que son toxinas secretadas por algunas bacterias pero alteradas con tratamientos químicos. Los toxoides son pues una especie de toxinas atenuadas ya que conservan su inmunogenicidad y por lo tanto inducen una respuesta inmunológica que bloquea las toxinas bacterianas.
- **Otras veces se usan partes más o menos purificadas, como paredes bacterianas o ciertas proteínas virales muy inmunogénicas producidas mediante técnicas de ADN recombinante,** como por ejemplo la vacuna de la hepatitis B.

País	Código	Descripción	Pauta
España sep/08	DTPa	Difteria, tétanos y tos ferina	2, 4, 6, 15-18 meses, 4-6 años
	VHB	Hepatitis B	RN, 1-2, 6 ó bien 2, 4, 6 meses
	Hib	Haemophilus influenzae tipo b	2, 4, 6, 15-18 meses
	MeC	Meningococo C	2, 4-6, 12-18 meses
	SRP	Sarampión, rubéola y paperas	12-15 meses, 3-6 años
	VPI	Polio inactivada	2, 4, 6, 15-18 meses
	Var	Varicela	10-14 años*
	Td	Tétanos y difteria para adultos	13-16 años
	VPH	Papilomavirus	mujeres de 11-14 años, 3 dosis (0,1-2,6 meses)
* Si no han sido vacunados antes ni han padecido la varicela			

Última modificación (30.03.2009)

- **Inmunidad natural pasiva** Es la que recibe el feto a través de la placenta cuando el sistema linfóide del feto se encuentra en desarrollo son los anticuerpos de la madre los que confieren protección. En la mayoría de los mamíferos la primera secreción de la leche materna (calostro) contiene cantidades importantes de inmunoglobulinas.
- **Inmunidad artificial pasiva. SUEROS** Se puede conseguir una protección temporal contra un determinado antígeno administrando un preparado artificial que contiene anticuerpos elaborados por otro individuo de la misma o diferente especie. (*Sueroterapia*).
En este caso el sistema inmune no se activa por lo que no se fabrican células de memoria Como los anticuerpos se gastan por la combinación con el antígeno o son metabolizados y eliminados, la protección se pierde gradualmente.
En la profilaxis se han empleado inmunoglobulinas del caballo (difteria y tétanos).
A veces puede haber complicaciones que se presentan como respuesta a la introducción con el suero de proteínas extrañas, lo que más probable, cuantas más veces un mismo individuo ha sido sensibilizado por contactos previos, con las mismas proteínas extrañas.
La sueroterapia se utiliza con fines curativos, en individuos se presume han podido entrar en contacto con el antígeno

Tolerancia

La interacción del sistema inmunitario con un antígeno puede desencadenar dos tipos de respuestas que son “programas” diametralmente opuestos: uno es activo y dirigido a la eliminación del antígeno y otro es inhibitorio y de “aceptación” de dicho antígeno. Este programa inhibitorio, en virtud del cual el sistema inmune no responde en lo sucesivo a un antígeno determinado, se denomina tolerancia (a diferencia de lo que ocurre en la inmunodepresión, en la que la inhibición de la respuesta es generalizada).

El establecimiento de tolerancia frente a los componentes propios (autoantígenos) es un proceso fundamental para el normal funcionamiento del sistema inmunitario. Se suelen considerar tres mecanismos

1. *Bajo la hipótesis de la selección clonal*, la tolerancia a los autoantígenos es el resultado de que el contacto de los linfocitos inmaduros con los autoantígenos durante la vida fetal provoca la eliminación física de aquellas clones que los reconocen (delección clonal).
2. La anergia clonal, fenómeno que consiste en que las clones de linfocitos están presentes, si bien se hallan en un estado de inactividad funcional,
3. La ignorancia clonal, es decir, que las clones de linfocitos autorreactivos están presentes y capacitados para responder, pero no lo hacen porque el antígeno les resulta inaccesible o no es apropiadamente “presentado” para que puedan reconocerlo

Alteraciones del sistema inmune

Reacción a los propios componentes — **AUTOINMUNIDAD**

Respuesta inadecuada y exagerada
a sustancias inócuas ————— **HIPERSENSIBILIDAD**

Ausencia de algún componente del
sistema inmune ————— **INMUNODEFICIENCIA**

Autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes son la consecuencia patológica de una respuesta inmune contra componentes del propio huésped. Esto significa que en todos los individuos se hallan presentes células linfocitarias capaces de reconocer autoantígenos, si bien las clones potencialmente más peligrosas se encuentran bajo un estricto control. Dicho control entra de lleno en el tema de la tolerancia a lo propio, que depende de mecanismos de **delección clonal** (eliminación física) y anergia clonal (inactivación funcional) que las células T y B específicas contra autoantígenos experimentan durante su desarrollo en los órganos linfoides primarios (tolerancia central), mecanismos que pueden también operar en la periferia, con los linfocitos T y B maduros (tolerancia periférica). La falta de respuesta a ciertos autoantígenos puede deberse también a ignorancia clonal, esto es, a que los autoantígenos se hallen en sitios biológicamente no accesibles para el sistema inmunitario o que no sean apropiadamente “presentados” a las células T (véase Tolerancia). **La alteración en un momento dado de cualquiera de estos mecanismos de control puede dar origen a un estado de autoinmunidad patológica y la generación de una enfermedad autoinmune**

Esclerosis múltiple	tejido cerebral y médula espinal
Lupus eritematoso	diferentes tejidos
Psoriasis	Piel
Enfermedad de Graves	tiroides (hipertiroidismo)
Enfermedad de Addison	glándulas suprarrenales
anemia perniciosa	células el estómago
artritis reumatoide	tejidos conectivos
diabetes de tipo I	células del páncreas

Hipersensibilidad

Si un individuo ha sido sensibilizado inmunológicamente, un segundo contacto con el antígeno no sólo produce un estímulo secundario de la respuesta inmune, sino reacciones exageradas que pueden llegar a causar daño tisular. Las sustancias que la provocan son en general inofensivas: alimentos, antibióticos, metales, polvo (ácaros), polen, etc.

Cuatro tipos:

Reacción de tipo I: anafiláctica, dependiente de reagentes

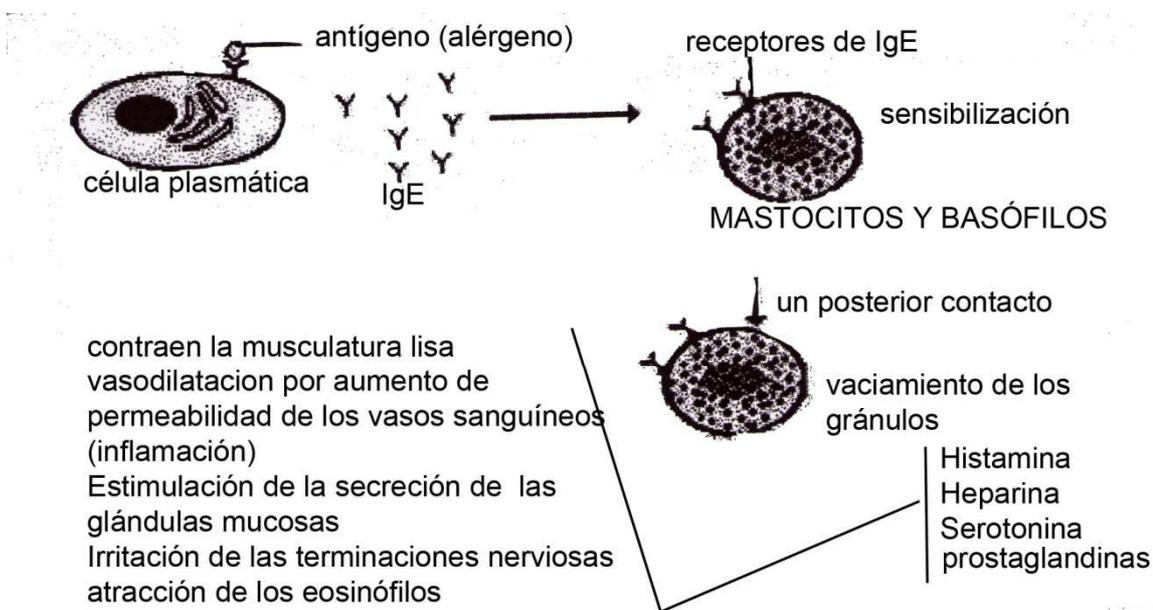
Reacción de tipo II: citotóxica o citostimulante

Reacción de tipo III: lesión por complejos antígeno-anticuerpo

Reacción de tipo IV: retardada, de tipo tuberculínico, mediada por células

Tipo I Hipersensibilidad inmediata de tipo anafiláctico

Las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE o reacciones de hipersensibilidad inmediata de tipo I constituyen reacciones inflamatorias de instauración inmediata, aunque a veces semirretardada, **causada por la liberación masiva de mediadores inflamatorios (como histamina, prostaglandinas y leucotrienos) por basófilos y mastocitos, como consecuencia de la unión de un antígeno a anticuerpos IgE fijados, por su extremo Fc, en la membrana de dichas células.** Tales mediadores son los causantes de las manifestaciones clínicas, las cuales, según la vía de acceso y el grado de difusión intracorporal del alérgeno, pueden adoptar una forma localizada, como la rinitis o el asma, o generalizada, como las reacciones anafilácticas desencadenadas por medicamentos, picaduras de insectos o ciertos alimentos.



Se conocen también con el nombre de alergia atópica o enfermedades atópicas para referirse a estos procesos. Los antígenos involucrados en este tipo de reacciones reciben el nombre genérico de **alérgenos** y son de naturaleza muy diversa (medicamentos, pólenes, polvo doméstico, venenos de insectos, alimentos, productos derivados de epitelios animales o de ácaros microscópicos). Se trata de sustancias ubicuas a las que todos los individuos se hallan expuestos. El hecho de que actúen como alérgenos no depende de propiedades intrínsecas que los distinguen de los restantes antígenos convencionales (sustancia extraña al organismo), sino de la capacidad de ciertos individuos de

desarrollar una respuesta de anticuerpos IgE contra ellos. Tales anticuerpos se fijan por su extremo Fc en la membrana de los basófilos y mastocitos de los distintos territorios (sensibilización), donde pueden permanecer durante semanas, por lo que, cuando se produce un nuevo contacto con el alérgeno, su unión a dos o más moléculas de IgE fijada desencadena la desgranulación brusca de esas células y la aparición inmediata de las manifestaciones clínicas; dicha reacción inmediata, además, puede ir seguida de una reacción de fase tardía, que aparece unas horas después de la inmediata.

La aplicación tópica de un alérgeno por vía cutánea se utiliza como método diagnóstico en las reacciones alérgicas mediadas por anticuerpos IgE. Se trata de un método simple, rápido y de gran sensibilidad. La penetración del alérgeno soluble en la dermis y la interacción con la IgE específica en la membrana del mastocito producen la liberación de mediadores inflamatorios, incluida la histamina, que se traducirá en una respuesta cutánea positiva en forma de pápula eritematosa que aparece de forma inmediata en un intervalo óptimo de 15-20 min. Posteriormente puede aparecer una respuesta tardía a las 5-6 h que se resuelve en 24 h. Esta última corresponde a la denominada fase tardía de las reacciones alérgicas inmediatas; no se tiene en cuenta para la valoración diagnóstica de las pruebas.

Efectos:

Rinitis alérgica

Asma bronquial

Urticarias Se denomina urticaria a la aparición brusca de lesiones cutáneas pruriginosas y eritematosas que suelen elevarse sobre la piel formando "ronchas o habones".

Anafilaxia Se trata de una reacción sistémica debida a la liberación masiva de mediadores inflamatorios por los basófilos y mastocitos de los distintos territorios tisulares, que provoca la aparición brusca de manifestaciones clínicas en el árbol respiratorio, el sistema cardiovascular, la piel y el tracto digestivo, con broncospasmo, hipotensión, urticaria, vómitos y diarrea, en su forma clínica completa.

Tipo II Hipersensibilidad citotóxica dependiente de anticuerpo

Están mediados por anticuerpos IgG y IgM, por lo que sólo afectarán a aquellas células o tejidos que tengan los antígenos en la superficie celular. Cuando los anticuerpos se unen a la superficie de las células se activa el complemento que a su vez activa a mastocitos y basófilos que atraen y activan a neutrófilos, eosinófilos y células NK que destruyen las células produciendo daño tisular

Dos ejemplos:

> Incompatibilidad Rhesus

> Grupos sanguíneos

Incompatibilidad Rhesus.-

Una madre con grupo Rh negativo, es decir, sin ese factor en sangre, puede ser sensibilizada por los eritrocitos de un feto que sea Rh positivo (es decir, tenga ese factor en sangre).

Esta sensibilización que ocurre al nacimiento del primer niño, cuando la hemorragia placentaria libera gran número de eritrocitos del niño en la circulación sanguínea de la madre.

Los anticuerpos que la madre forma son del tipo IgG, que en un posterior embarazo son capaces de atravesar la placenta y la reacción con el antígeno rhesus de los eritrocitos fetales origina su destrucción (eritroblastosis fetal)

Actualmente para evitar la eritroblastosis fetal es que cuando una madre Rh negativa tiene un hijo Rh positivo, se le inyecta inmediatamente después de nacer el niño pequeñas cantidades de IgG - anti - Rh negativo, con objeto de destruir las células Rh positivas que hayan podido entrar en la circulación, antes de que se pongan en marcha los mecanismos de producción de anticuerpos de la madre. Como consecuencia de esto la madre no suele producir anticuerpos y cualquier hijo posterior no sufre daño.

Tipo III Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos

La reacción antígeno anticuerpo forma unos complejos que en vez de ser eliminados, como es lo normal, se depositan

Son varios los mecanismos por los que los inmunocomplejos resultan lesivos:

1. *Interferencia física* con funciones como la filtración o la difusión gaseosa a través de membranas
2. *Inflamación* en el sitio de formación o de depósito de los inmunocomplejos, a cuya producción contribuye de manera decisiva la activación del sistema del complemento, junto con la de los endotelios vasculares, muchas veces implicados en forma inmediata. La destrucción de los tejidos se debe sobre todo a la liberación de enzimas y otros componentes y metabolitos de las células inflamatorias (principalmente neutrófilos), acumulados y activados en el sitio de la reacción
3. *Citotoxicidad*, entendiéndose como tal cualquier forma de afectación estructural de las células. Puede ser por el mecanismo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, que implica la activación de células *Killer*, o bien por lisis mediada por complemento.
4. *Opcionización*, por el anticuerpo solo o por fijación, mediada por anticuerpos, de los primeros componentes del complemento.
5. *Alteración funcional* (estimulación, inhibición o bloqueo de funciones y actividades normales de las células), sin lesión orgánica ni destrucción celular evidente.

Tipo IV Hipersensibilidad retardada

La reacción de hipersensibilidad tipo IV se caracteriza por la llegada al foco inflamatorio de un gran número de **células no específicas de antígeno** con predominio de los fagocitos mononucleares.

El desarrollo de una reacción de hipersensibilidad retardada requiere un período de sensibilización de 1 a 2 semanas tras el primer contacto con el antígeno. Durante este período, los linfocitos TCD4 son activados por el antígeno presentado junto con las moléculas de clase II del MHC en una célula presentadora de antígeno y se expanden clonalmente.

Tras un segundo contacto con el antígeno, se inicia la fase efectora de la respuesta. En general requiere unas 24 horas para que la reacción sea evidente y el máximo se produce entre 48 y 72 horas. Al cabo de unas horas de la inyección del antígeno, alrededor de las venas post-capilares se acumulan los neutrófilos. Al cabo de 12 horas, el lugar de inyección del antígeno aparece infiltrado por linfocitos T y monocitos con una distribución perivascular. Las células endoteliales se hinchan y dejan pasar macromoléculas del plasma. El fibrinógeno presente en el espacio intersticial se deposita en forma de fibrina y junto con los monocitos y linfocitos T extravasados causan la hinchazón y endurecimiento del tejido (granuloma). Un ejemplo muy conocido es la reacción de Mantoux que se produce al inyectar en la piel de un individuo tuberculina

Son ejemplos

La Hipersensibilidad retardada frente a antígenos solubles. En general, cuando con fines diagnósticos se efectúan pruebas con antígenos solubles (purificados o no) obtenidos de diversos agentes infecciosos (bacterias, virus, hongos y protozoos), se manifiestan reacciones de hipersensibilidad retardada. Éstas se denominan también, por razones históricas, conceptuales y clínicas, hipersensibilidad tipo "tuberculínica" y su paradigma lo representa la prueba de Mantoux o reacción de la tuberculina.

Dermatitis por contacto y reacciones adversas a fármacos en otros órganos

Rechazo de homoinjertos y reacciones de hipersensibilidad retardada. El trasplante de células vivas de un individuo a otro de la misma especie (homoinjertos) suele terminar en la destrucción y el rechazo del injerto

INMUNODEFICIENCIA

La Incapacidad del sistema inmunitario de atajar las infecciones. Las causas son muy diversas.

Las inmunodeficiencias primarias y secundarias son enfermedades causadas por alteraciones cualitativas o cuantitativas de uno o más componentes específicos (linfocitos T y B) o inespecíficos (complemento y células fagocíticas) del sistema inmunitario que determinan una mayor susceptibilidad a padecer infecciones.

✚ **Las inmunodeficiencias primarias** derivan de la alteración intrínseca del sistema inmunitario

✚ **Las inmunodeficiencias secundarias** pueden deberse a distintas causas, entre las que destacan los tratamientos inmunodepresores, las infecciones víricas, las pérdidas proteicas graves y otras enfermedades capaces de modificar negativamente la respuesta inmune.

- Las inmunodeficiencias primarias más frecuentes se deben a defectos *en* los linfocitos B que no son capaces de producir anticuerpos normales o en la cantidad necesaria. También pueden deberse al fallo en la síntesis de las proteínas que forman el complemento o a linfocitos T que no desarrollan correctamente sus funciones. En algunos casos, el desarrollo anormal de los órganos linfoides como el timo. Durante el proceso embrionario, provoca un fallo en la formación o maduración de los linfocitos T.

Si el fallo es del aparato inmunológico, las anomalías de inmunodeficiencias aparecen a partir de los seis meses de edad, momento *en* que ya se han perdido la mayor parte de las IgG recibidas de la madre durante el embarazo a través de la placenta. En cambio, si el fallo ha ocurrido en la inmunidad inespecífica o bien está relacionado con los linfocitos T los fenómenos de inmunodeficiencia pueden aparecer desde el mismo momento del nacimiento.

- El SIDA es una inmunodeficiencia secundaria que aparece como consecuencia de la infección por el retrovirus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El principal dato inmunológico que la caracteriza es la progresiva y acusada disminución del número de linfocitos TCD4. Clínicamente presenta un período asintomático de duración variable en los distintos individuos.

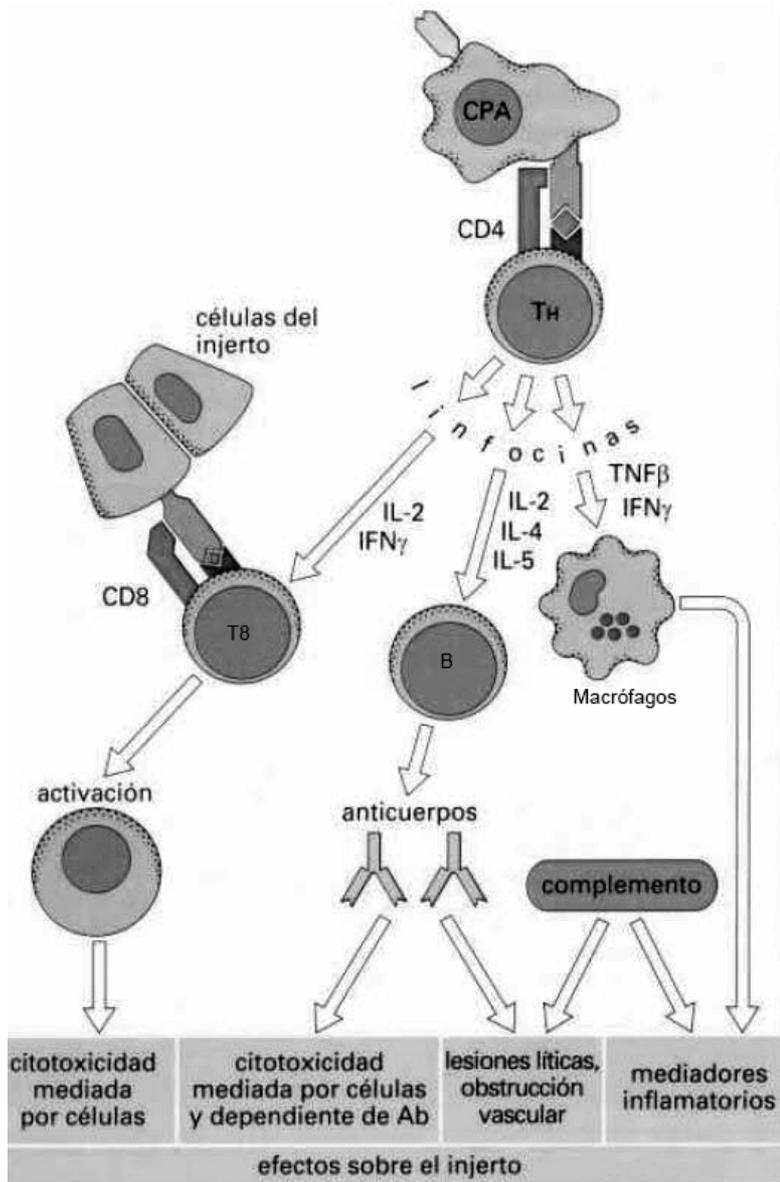
La alteración del sistema inmune no se limita al déficit de linfocitos TCD4 sino que, más adelante, en el curso de la infección, las células presentadoras de antígeno, monocitos y células dendríticas también resultan afectadas. Esta profunda alteración del sistema inmune determina que los pacientes se comporten clínicamente como si padecieran una inmunodeficiencia primaria combinada grave. La presencia de infecciones por gérmenes oportunistas a lo largo de la enfermedad, sobre todo en la fase final, es una constante, al igual que la aparición de neoplasias de distinto origen.

Trasplantes

Trasplante o injerto es la transferencia de células, tejidos u órganos de un individuo (donante) a otro (receptor o huésped)

- ✓ Cuando el injerto es trasplantado de una a otra parte de un mismo individuo se llama autoinjerto
- ✓ Un injerto entre individuos con la misma información genética es un isoinjerto
- ✓ Un injerto entre individuos de la misma especie pero con distinta información genética (lo más frecuente) es un aloinjerto

✓ Si es entre individuos de distinta especie xenoinjerto



La limitación más importante para el éxito de los trasplantes es la respuesta inmunitaria o rechazo del receptor frente a las células del donante

El rechazo es una respuesta inmunitaria específica que se debe a que **cada individuo** posee un conjunto de genes o complejo mayor de histocompatibilidad, que codifica para las proteínas (**antígenos de histocompatibilidad**) MHC, presentes en la superficie de las células. La respuesta puede destruir el injerto

Solamente cuando los antígenos de histocompatibilidad son idénticos (gemelos monocigóticos) o cuando se trata de estructuras como la córnea o cartílagos, que no entran en contacto con la circulación, no se produce rechazo

Los linfocitos TCD4 que como sabemos se activan al presentarles péptidos extraños asociados a CPA propios, también pueden reconocer los péptidos que les presentan CPA procedentes del injerto, y al revés, dando lugar a una respuesta más potente que la que se produce frente a antígenos extraños normales. Los anticuerpos que se generan puede producir un rechazo superagudo originado por trombosis de los vasos del injerto

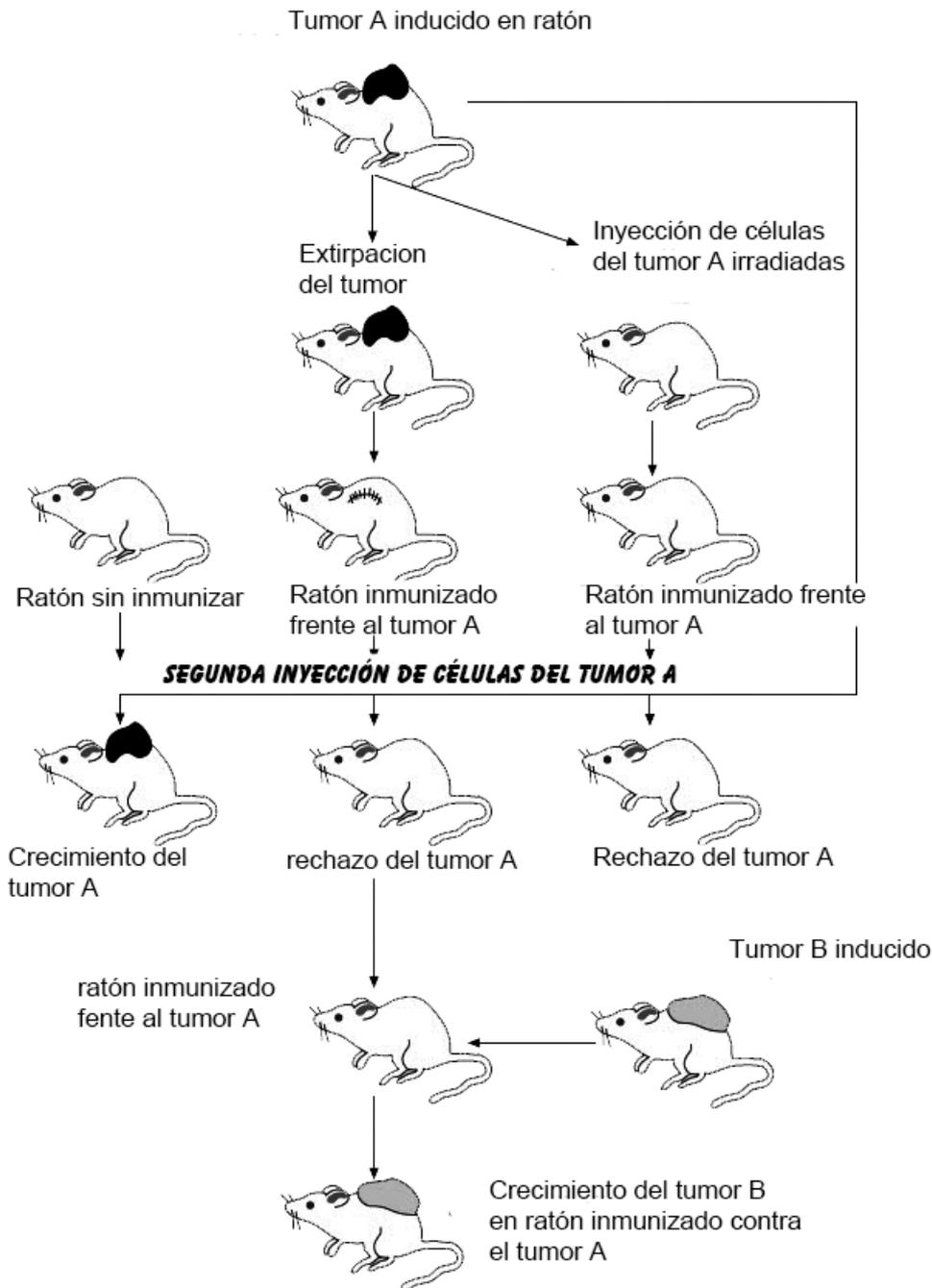
El rechazo puede limitarse o tratarse utilizando fármacos inmunodepresores, que

inhiban a eliminen los linfocitos TCD4. Es muy importante buscar donantes compatibles es decir que las diferencias de antígenos entre donante y receptor sean mínimas

Cáncer y sistema inmunológico

Las células de un organismo proliferan de forma controlada de acuerdo con un programa genético, por factores

externos e internos, alteraciones en este programa genético hacen que las células proliferen de forma incontrolada y sean capaces de invadir (**metástasis**) los tejidos del huésped.



El experimento demuestra la existencia de antígenos tumorales, sólo los animales inmunizados con el tumor A son capaces de rechazar células del mismo tumor

Las células tumorales expresan antígenos que no están presentes en las células normales. Las repuestas inmunitarias mediadas por células que son capaces de destruir células tumorales son los las células NK, los macrófagos activados y los linfocitos TCD8 o citotóxicos

Los linfocitos B activados por las células TCD4 pueden producir anticuerpos antitumorales y como resultado destruir las células tumorales

Las células tumorales pueden tener mecanismos para evitar su reconocimiento y eludir la vigilancia inmunológica como son:

- Enmascaramiento de los antígenos de membrana
- Baja inmunogenicidad como consecuencia de alteraciones en las moléculas MHC
- Supresión de respuesta inmunológica al elaborar sustancias inmunosupresoras
- Desarrollo de tolerancia a los antígenos tumorales

La **inmunoterapia tumoral** tiene como objetivo potenciar las respuestas inmunitarias, son ejemplos:

- Vacunación con células o antígenos tumorales

- La administración de tumores modificados para que estimulen la activación de las células T
- Administración de anticuerpos antitumorales, linfocitos T o NK reactivos