

BLOQUE VI

INMUNOLOGÍA

DEFENSA DEL ORGANISMO FRENTE A LA INFECCIÓN

1. CONCEPTO DE INMUNIDAD

Conjunto de mecanismos que un individuo posee para enfrentarse a la invasión de cualquier **cuerpo extraño** y para hacer frente a la aparición de **tumores**.

Esta cualidad se adquiere antes del nacimiento y se madura y afianza en los primeros años de vida. En los vertebrados implica que los organismos diferencian lo propio de lo ajeno, es decir reconocen todos sus tipos celulares.

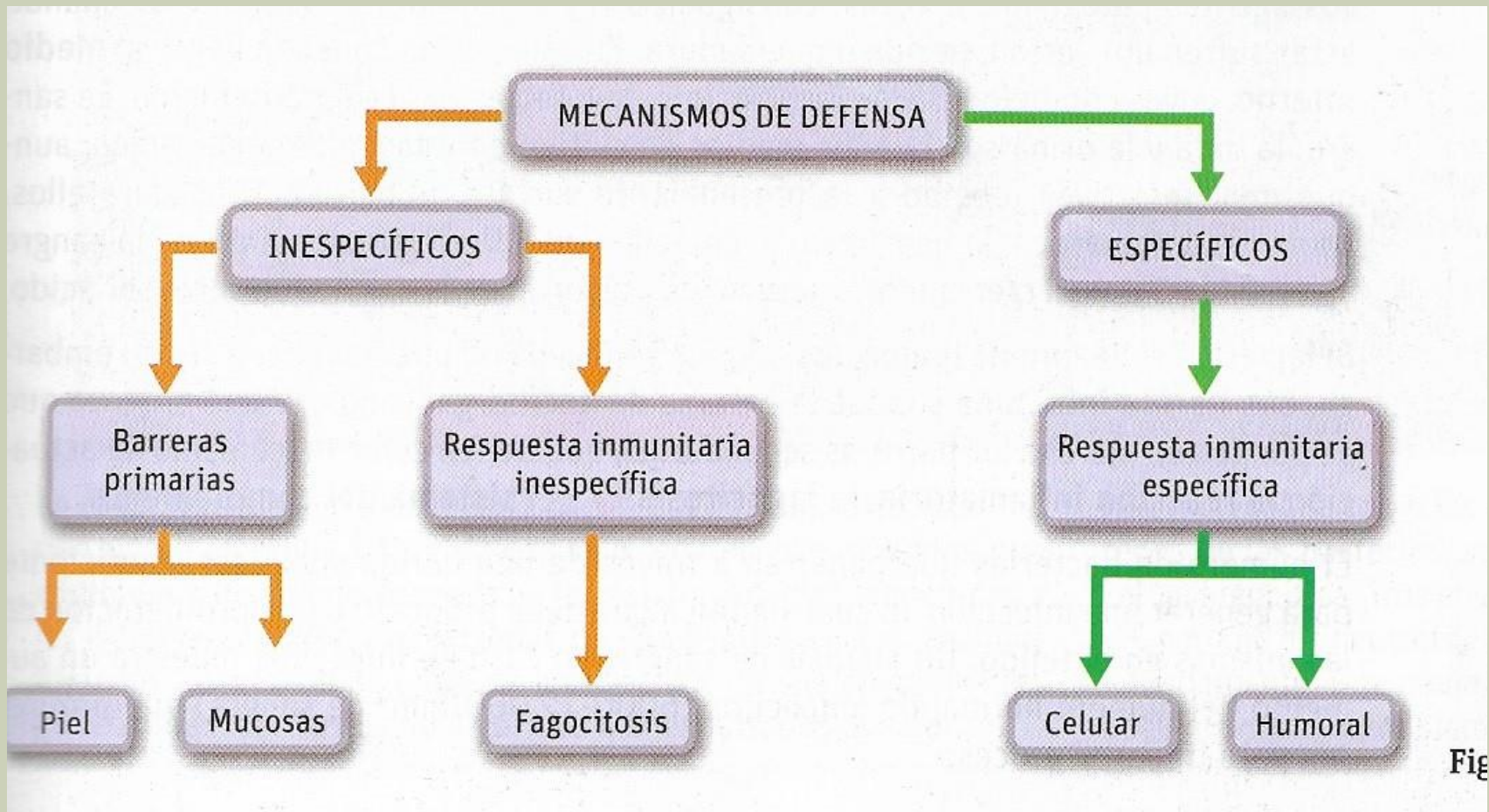
El Sistema Inmune es el responsable de conferir inmunidad. Este sistema, presente en invertebrados, alcanza su máxima complejidad en los primates y seres humanos. La ciencia encargada de estudiar estos procesos se denomina **Inmunología**.

MECANISMOS DE ACCIÓN DEFENSIVA

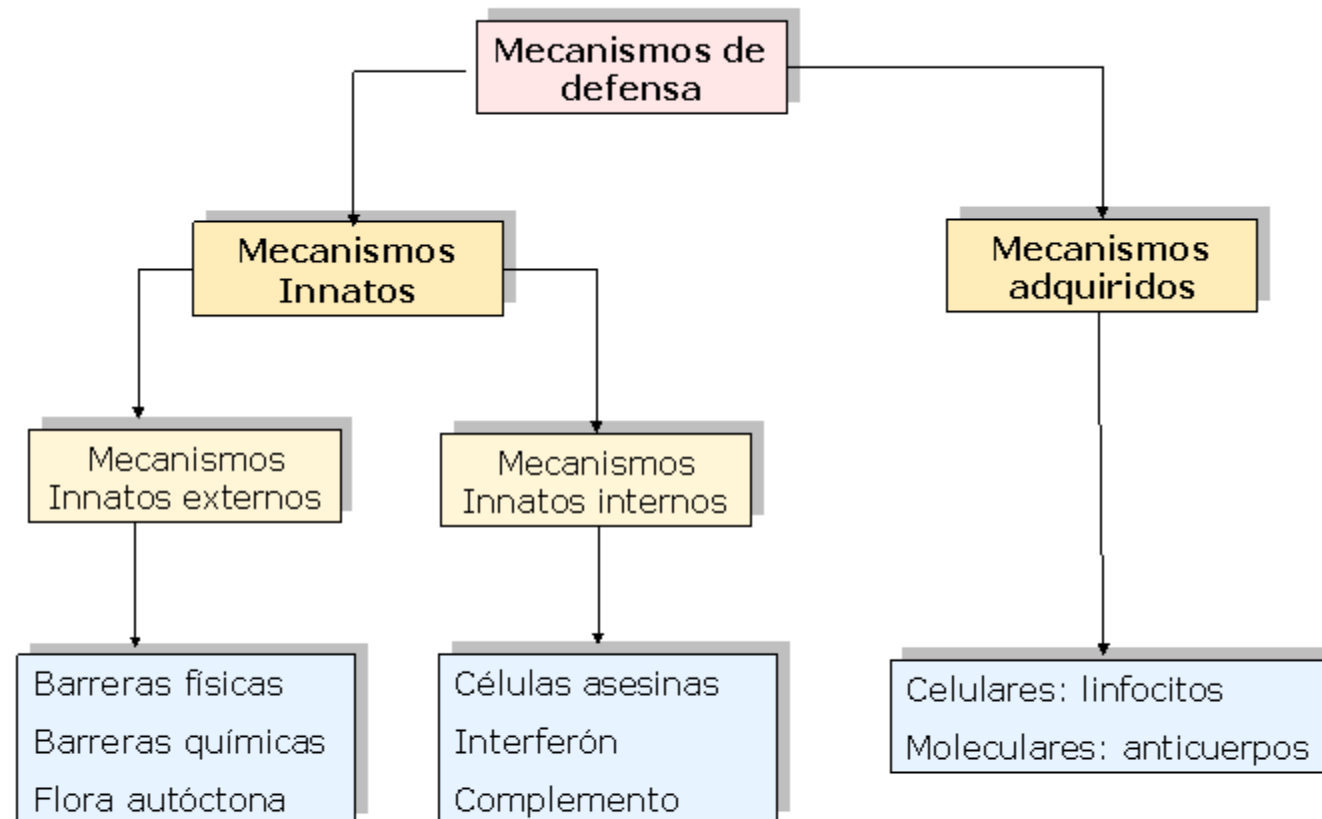
Las **barreras primarias** del organismo impiden la entrada de cuerpos extraños. Actúan de forma pasiva e inespecífica. Sin embargo, si algún agente extraño logra saltarse estas barreras se dispara una serie de **mecanismos inespecíficos** y otros **específicos**, que tienen como fin la destrucción de dicho agente.

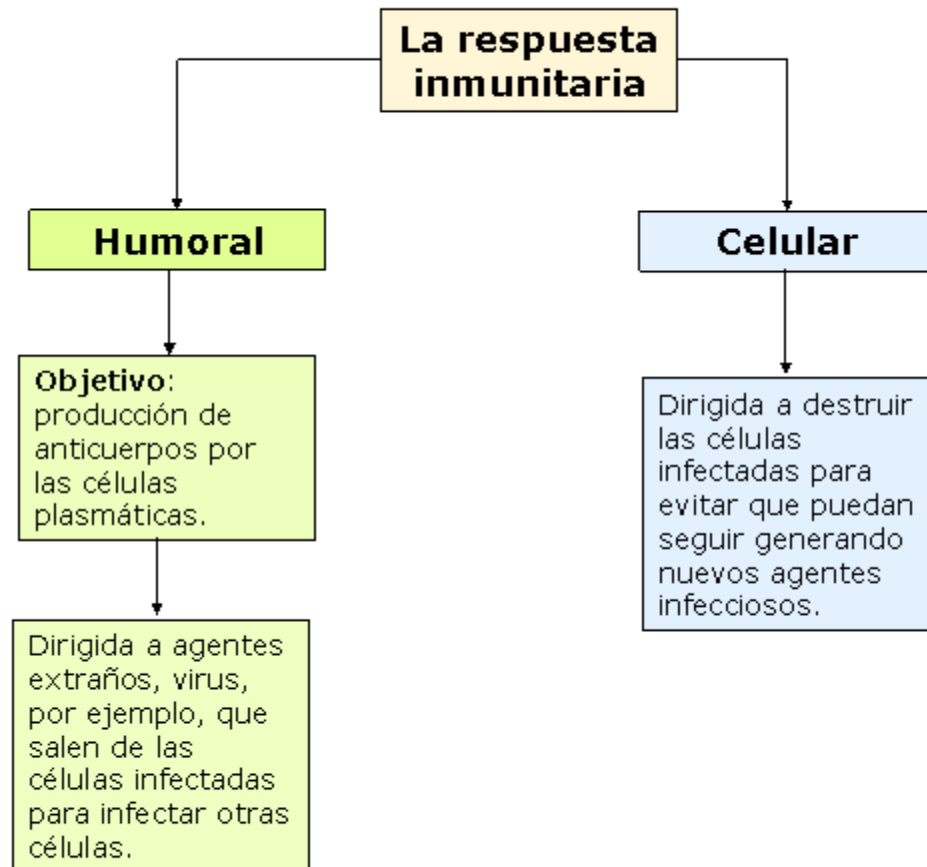
Los **mecanismos inespecíficos** (barrera secundaria) que se ponen en marcha son la **respuesta inflamatoria**, la activación del **sistema del complemento** y la **fagocitosis**. Estos mecanismos son muy eficaces y pocos elementos extraños escapan a este control. Sin embargo, cuando alguno escapa, se activan los **mecanismos específicos**, que son la **respuesta inmune celular** y la **respuesta inmune humoral**.

MECANISMOS DE DEFENSA



Fig





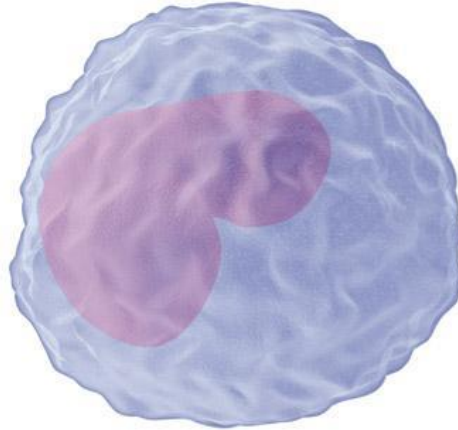
Defensas del organismo frente a la infección: Mecanismos innatos

Nacemos con ellos. Actúan de manera no específica (contra cualquier patógeno).

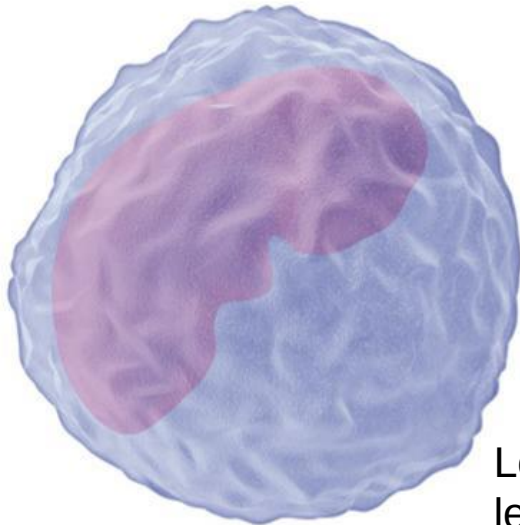
Mecanismos innatos externos: -Presentes en todos los organismos. -Tienden a evitar la entrada de los patógenos.	Barreras Físicas	- Piel , efecto barrera . La descamación evita que los microorganismos se asienten. Sólo los espirilos pueden atravesar las mucosas.
	Barreras Químicas	- Moco , engloba partículas extrañas, engaña a los virus. - Lágrimas y saliva , efecto de lavado, también contienen sustancias antimicrobianas.
	Flora autóctona	Las bacterias intestinales impiden que los patógenos se instalen.
Mecanismos innatos internos: - Actúan cuando los patógenos ya han entrado	Células asesinas naturales (natural Killer).	Destruyen a células extrañas y a células infectadas o tumorales produciendo agujeros en ellas mediante perforina .
	Interferón	Proteínas segregadas por células infectadas por virus que actúan sobre otra células haciéndolas producir sustancias que inhiben la replicación viral.
	Complemento	Complejos macromoleculares de proteínas que provocan la lisis de las células o atraen a los fagocitos.

Células inespecíficas

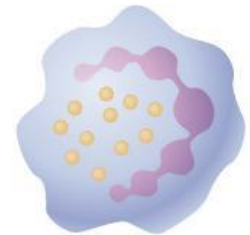
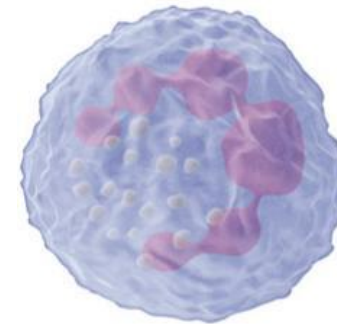
Las células implicadas en la defensa por fagocitosis son algunos tipos de leucocitos llamados **fagocitos**.



Los **monocitos** son leucocitos de núcleo grande. Desde el torrente circulatorio migran a los órganos linfoides, donde se transforman en **macrófagos**.



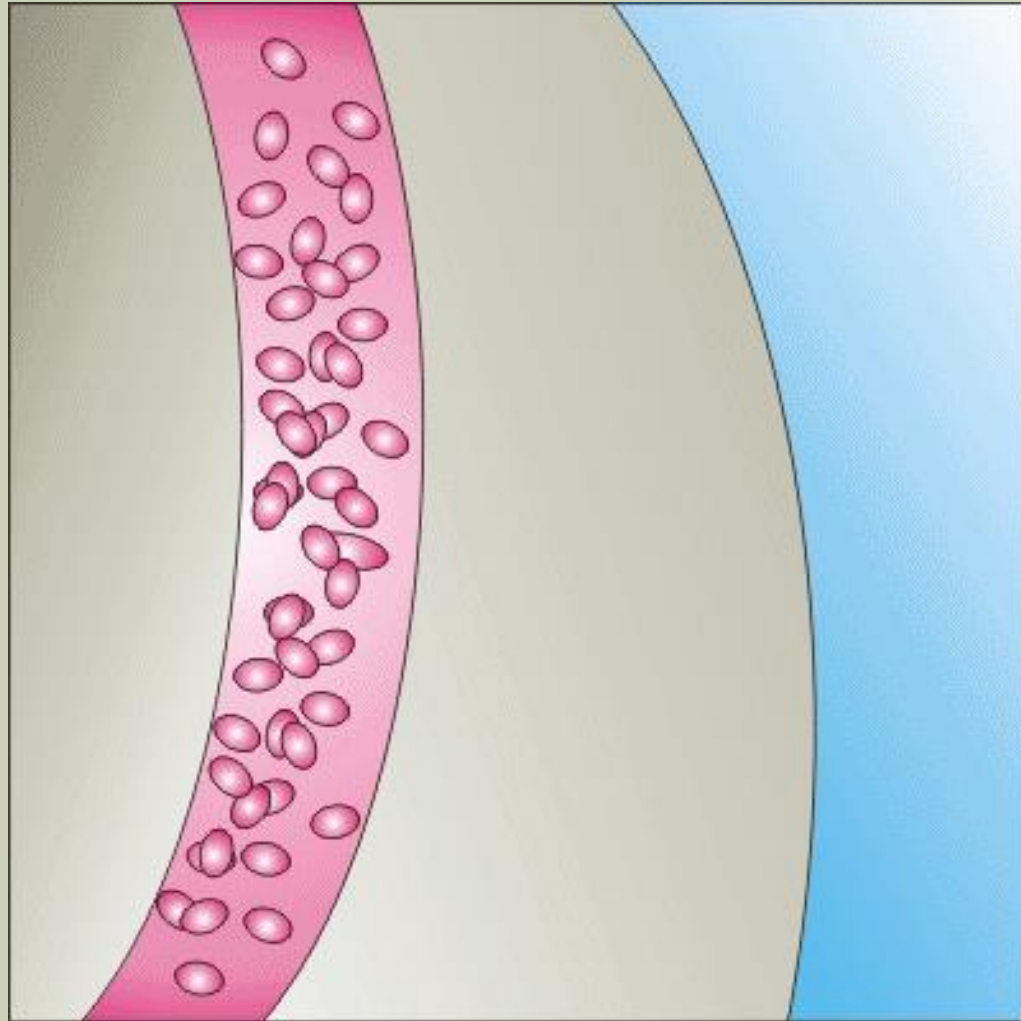
Los **macrófagos** son leucocitos grandes con una enorme capacidad para fagocitar.



Los **neutrófilos** son más abundantes que los monocitos, pero de menor tamaño y viven menos. Pueden atravesar los vasos sanguíneos para desplazarse hacia la zona infectada.

Respuesta inflamatoria

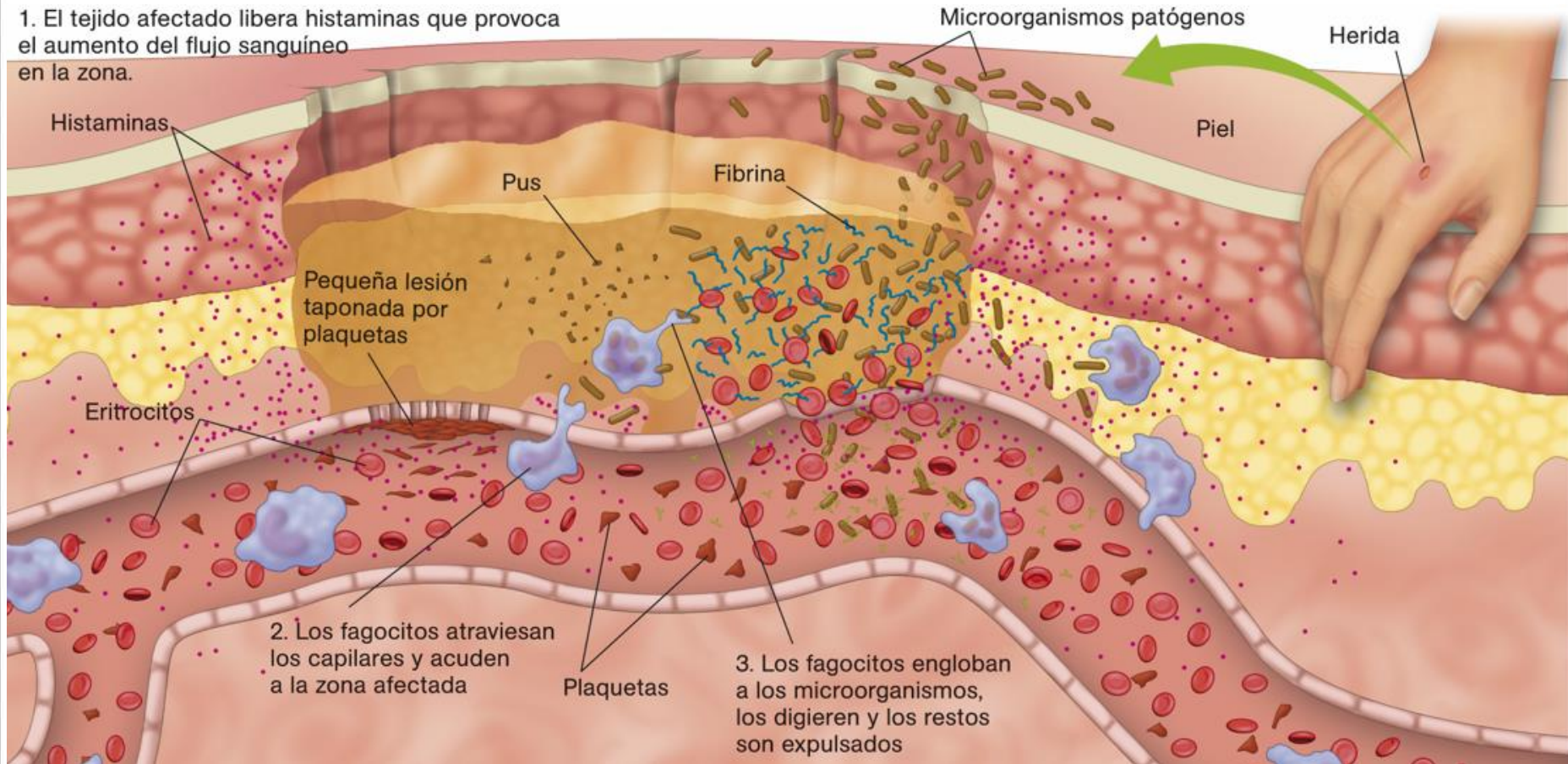
- Rubor
- Dolor
- Calor
- Tumor



Reacción inflamatoria y fagocitosis

La **reacción inflamatoria** se desencadena cuando los tejidos afectados por un proceso infeccioso liberan sustancias que atraen a las células fagocíticas, que continúan el proceso de la **fagocitosis**.

1. El tejido afectado libera histaminas que provoca el aumento del flujo sanguíneo en la zona.



Sistema del complemento

Es un mecanismo típico de inmunidad innata que se pone en marcha ante la simple presencia de moléculas microbianas. Consiste en un conjunto de proteínas que complementan y potencian la acción de la respuesta inmune actuando de diversa forma como puede ser señalando células extrañas o provocando la lisis de células invasoras.

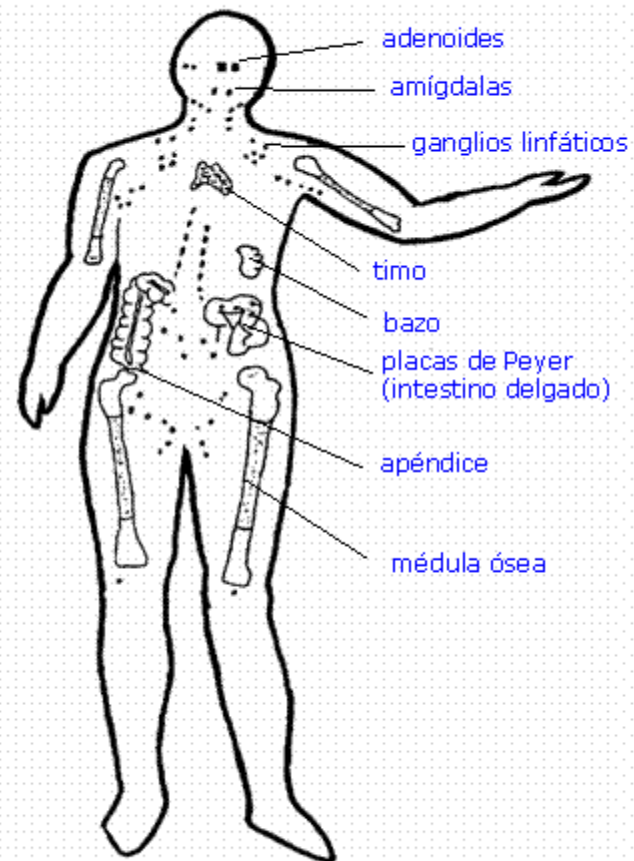
2. EL SISTEMA INMUNE

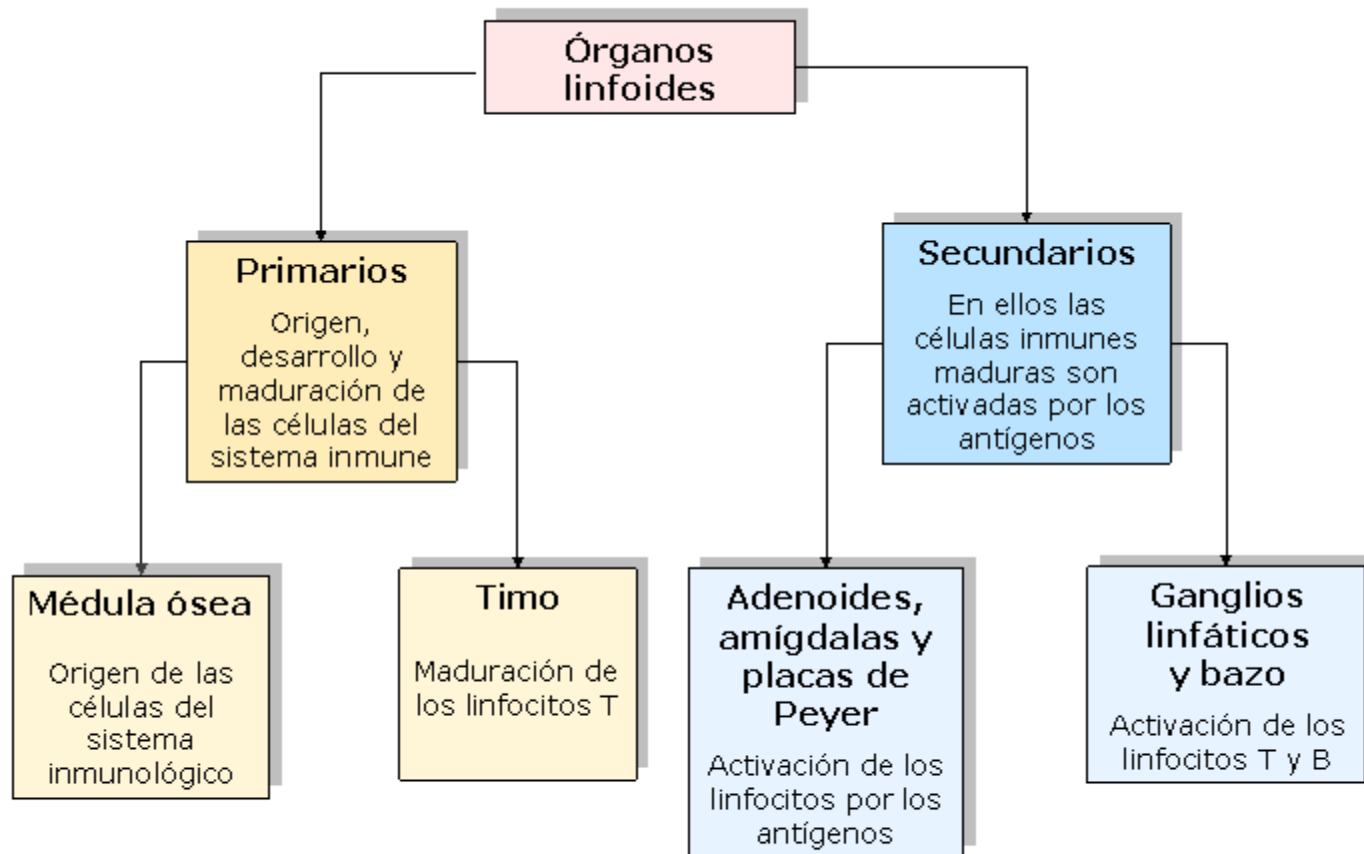
Es un sistema biológico complejo distribuido por todos los órganos y fluidos vasculares e intersticiales, excepto el cerebro, concentrándose en órganos especializados como la médula ósea, el bazo, el timo y los nódulos linfáticos. Presenta dos tipos de componentes:

- Celulares: **linfocitos, macrófagos y granulocitos.**
- Moléculas solubles: **anticuerpos, linfocinas y complemento.**

Es el responsable de conferir la inmunidad al actuar de forma coordinada todos sus componentes.

Las células y moléculas que participan en la defensa inmune llegan a la mayor parte de los tejidos por el torrente sanguíneo que pueden abandonar a través de las paredes de los capilares y al que pueden regresar por el sistema linfático.



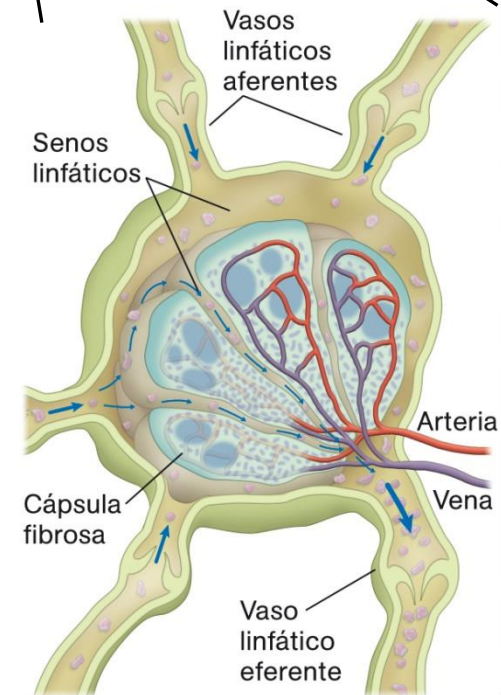
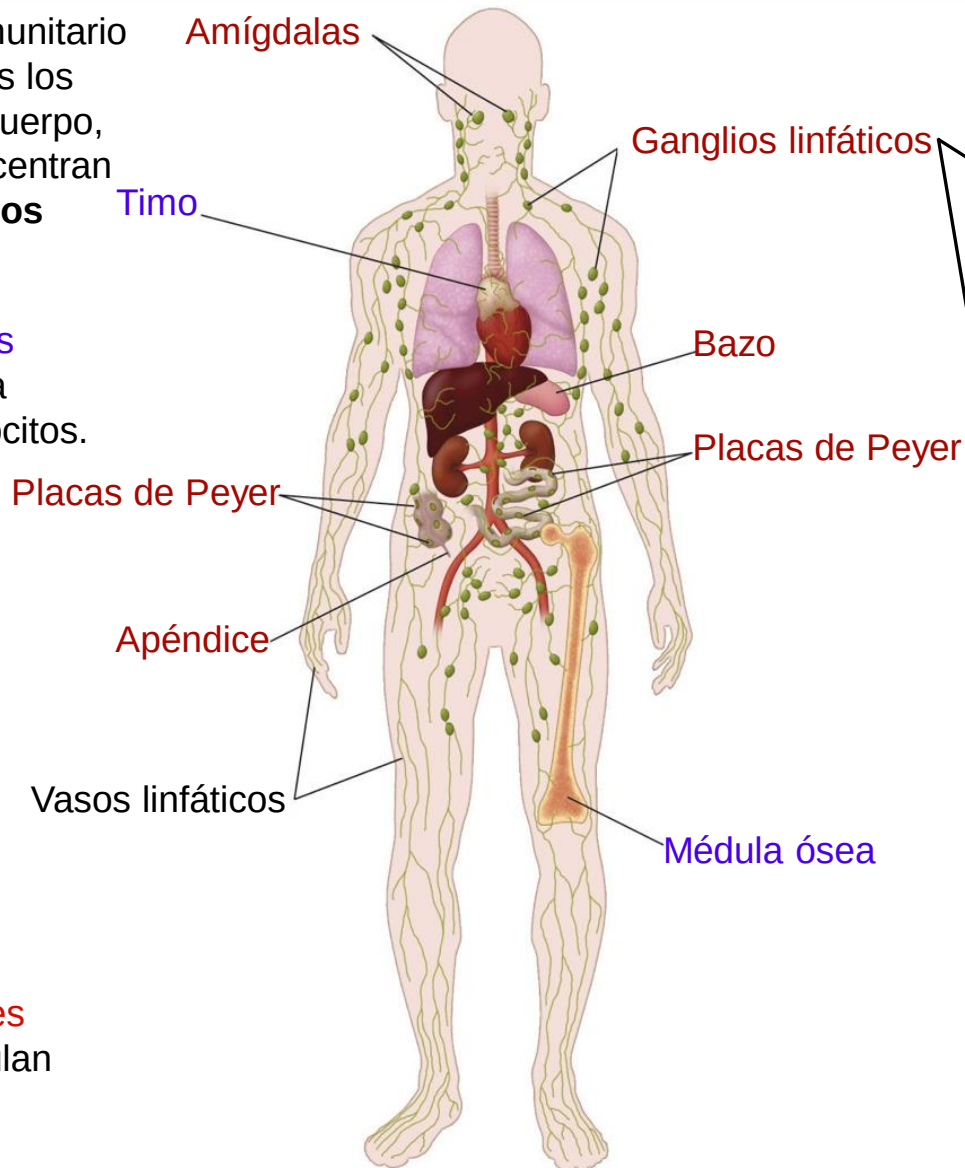


Órganos linfoides

Aunque el sistema inmunitario está disperso por todos los órganos y fluidos del cuerpo, sus elementos se concentran en los llamados **órganos linfoides**.

En los órganos **linfoides primarios** se produce la maduración de los linfocitos.

En los órganos **linfoides secundarios** se acumulan linfocitos.

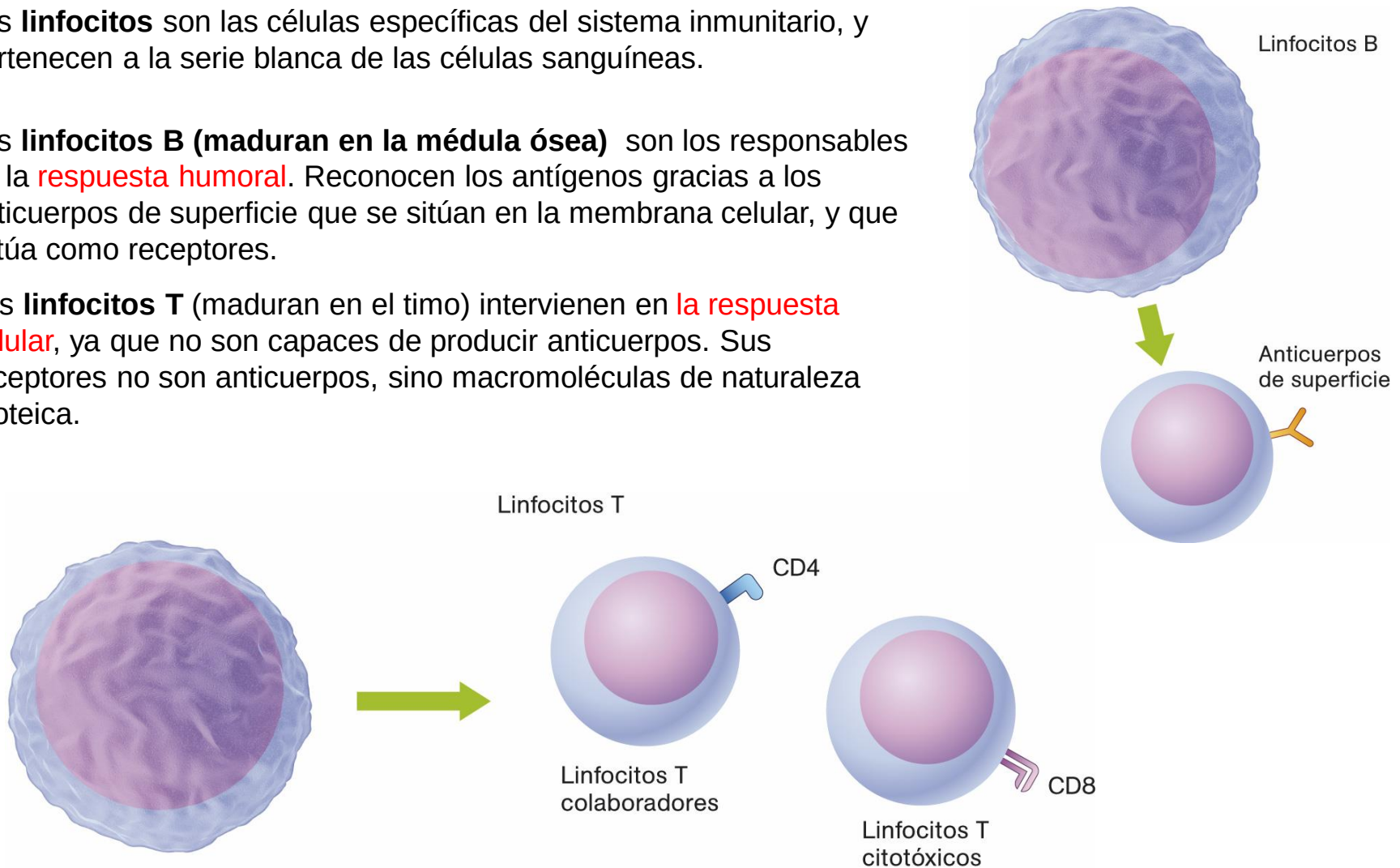


Células del sistema inmunitario. Linfocitos

Los **linfocitos** son las células específicas del sistema inmunitario, y pertenecen a la serie blanca de las células sanguíneas.

Los **linfocitos B** (maduran en la médula ósea) son los responsables de la **respuesta humoral**. Reconocen los antígenos gracias a los anticuerpos de superficie que se sitúan en la membrana celular, y que actúa como receptores.

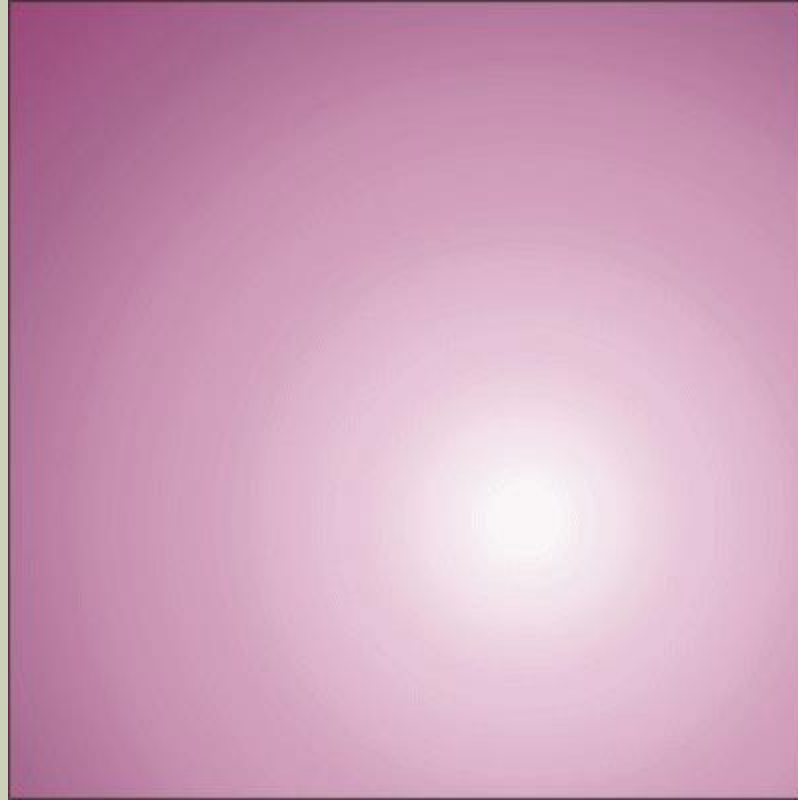
Los **linfocitos T** (maduran en el timo) intervienen en la **respuesta celular**, ya que no son capaces de producir anticuerpos. Sus receptores no son anticuerpos, sino macromoléculas de naturaleza proteica.



LOS ANTÍGENOS

- Son sustancias ajenas al organismo capaces de desencadenar la respuesta inmune.
- Fundamentalmente son de naturaleza proteica pero también hay muchos que son polisacáridos y lípidos.
- Según su origen pueden ser:
 - Heteroantígenos: otra especie
 - Isoantígenos: misma especie
 - Autoantígenos: mismo individuo

antígeno



LA MEMORIA INMUNOLÓGICA

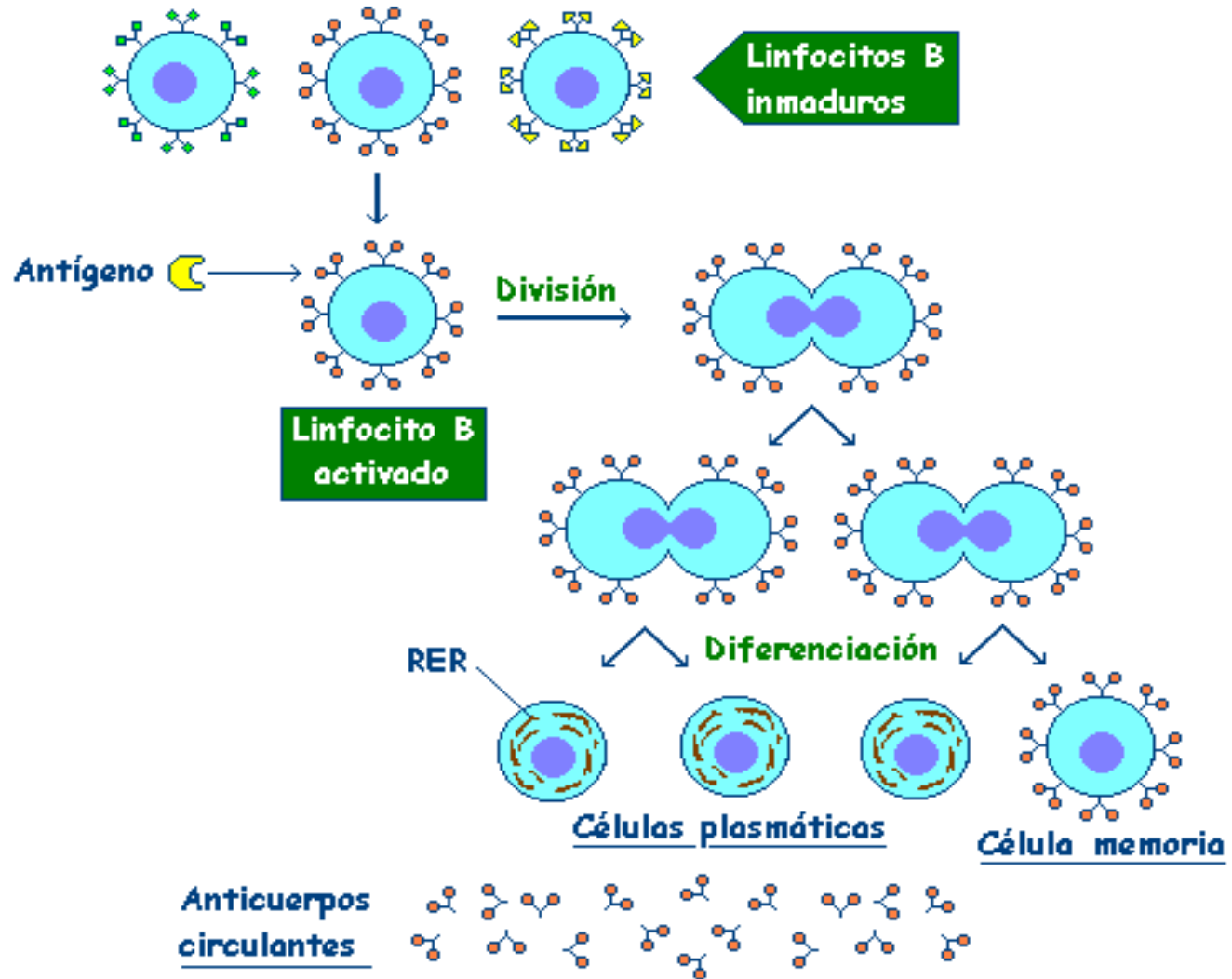
La memoria inmunológica es una característica especial que presenta la respuesta específica del sistema inmune.

Cuando un patógeno entra en contacto por primera vez con el sistema inmune, se activan células específicas. Esta activación consiste en la transformación de células en dos formas celulares; unas, son las células activas, que actuarán sobre los antígenos. Las otras, son las células de memoria.

Al producirse un posterior contacto con ese mismo antígeno, las células de memoria actúan. Éstas no necesitan activarse, puesto que ya lo están. Las células de memoria se dividen rápidamente, creando una gran población de células activadas, de las que, parte se transformarán en células atacantes, y otra parte, de nuevo en otras células de memoria.

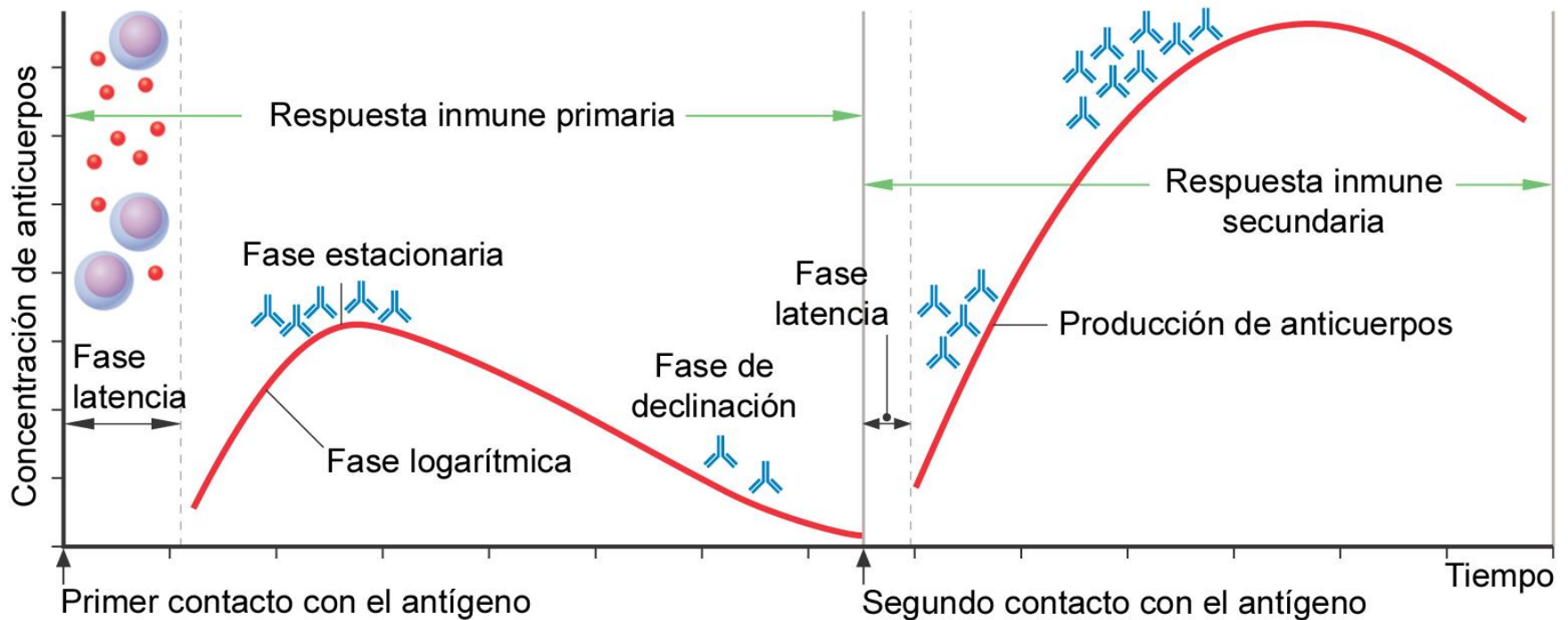
La respuesta producida por las células de memoria es más rápida y más duradera. De esta forma, el antígeno será destruido con mayor rapidez y no se producirá la enfermedad.

Este efecto es el que se persigue con las vacunas y sus dosis de recuerdo.



Respuesta inmune

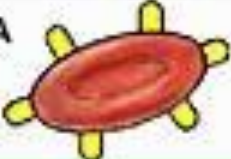
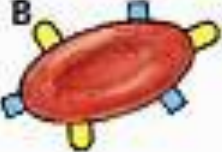
Se conoce como **respuesta inmune** al conjunto de procesos que se desencadenan cuando un antígeno penetra en el organismo, y este no lo reconoce como propio.



La **respuesta inmune primaria** se produce cuando un antígeno entra **por primera vez** en el organismo. Es un proceso imprescindible, ya que es en esta respuesta cuando se crean las células de memoria.

La **respuesta inmune secundaria** vez que el antígeno entra en el organismo se produce **una respuesta más rápida** porque ya existen **célula de memoria capaces de reconocer al antígeno**: es la respuesta inmune secundaria.

Un ejemplo típico de Antígeno en la especie humana son las glucoproteínas responsables de las especificidades antigénicas A y B del **sistema ABO** de los **grupos sanguíneos**. Dichos antígenos son proteínas membranas de los eritrocitos.

Fenotipo	Genotipo (Alletos presente)	Polisacáridos de la superficie de los glóbulos rojos	Anticuerpos en el plasma sanguíneo	Reacción con anticuerpos	
				Anticuerpos A	Anticuerpos B
0	ii	— 	 Anticuerpos A  Anticuerpos B	No	No
A	I ^A I ^A , I ^A i	A 	 Anticuerpos B	Sí	No
B	I ^B I ^B , I ^B i	B 	 Anticuerpos A	No	Sí
AB	I ^A I ^B	A, B 	—	Sí	Sí

LOS ANTICUERPOS

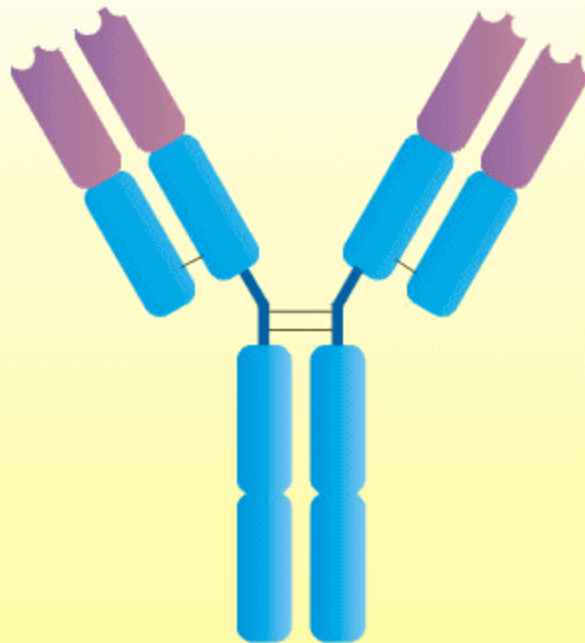
Los **anticuerpos** (Ac) o **inmunoglobulinas** son moléculas que participan en la defensa contra virus, bacterias y parásitos mayores. Circulan por la sangre y penetran en los fluidos corporales donde se unen específicamente al antígeno que provocó su formación.

Son prótidos, glucoproteínas (γ -globulinas). Son moléculas formadas por una o varias unidades estructurales básicas, según el tipo de anticuerpo. Cada unidad esta formada por cuatro cadenas polipeptídicas iguales dos a dos. Dos **cadenas pesadas** (H) y dos **ligeras** (L) y una cadena **glucídica** unida a cada una las cadenas pesadas. Las uniones entre las subunidades protéicas se establecen por puentes disulfuro.

Ambas cadenas presentan una **parte constante** y una parte **variable**.

- La **parte variable** es la que se une al antígeno de una manera específica.
- De la **parte constante** va a depender en cierto modo la localización del anticuerpo (saliva, placenta, etc.).
- Los anticuerpos se unen por su parte variable a los microorganismos lo que hace cambiar la parte constante y este cambio es detectado por las células fagocitarias que eliminarán todo aquello que lleve unidos anticuerpos.
- Los anticuerpos tiene además unas **zonas bisagra** de gran importancia pues de ellas depende la mayor o menor adaptación al antígeno.

ESTRUCTURA DE UNA INMUNOGLOBULINA

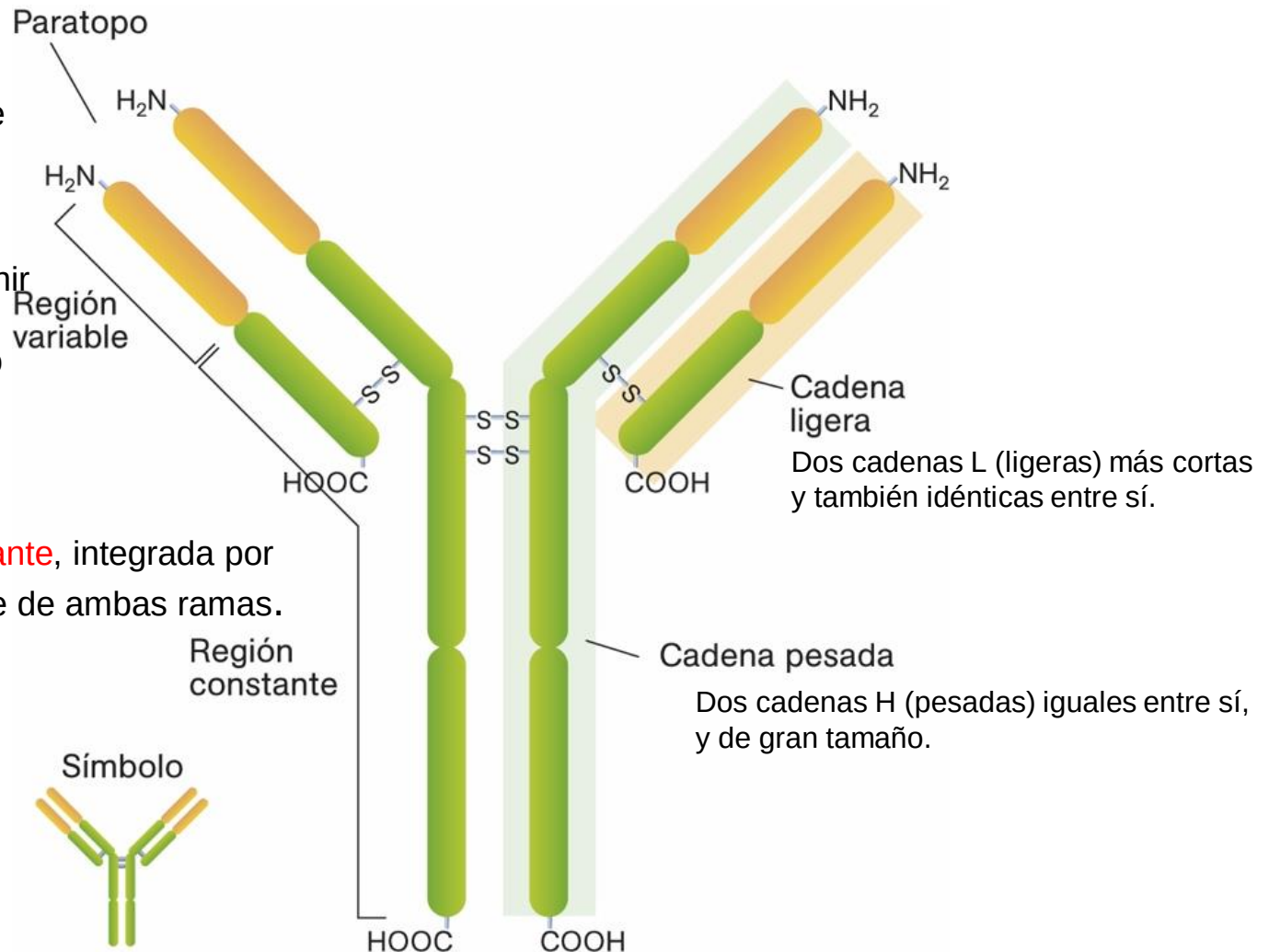


Estructura de un anticuerpo

Los **anticuerpos** son proteínas de conformación globular que reciben el nombre de inmunoglobulinas (Ig). Están formadas por:

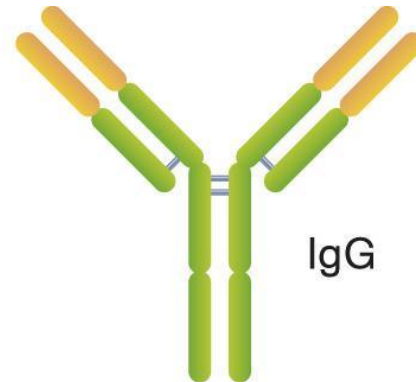
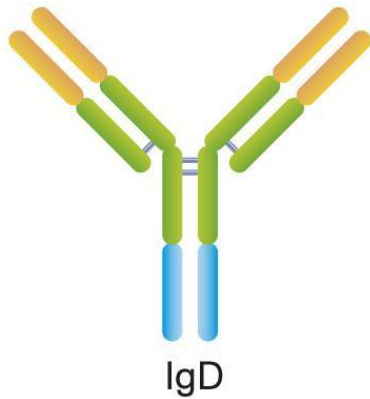
Una **región variable** que constituye el sitio de unión al antígeno, también llamado paratopo, y se puede unir al menos a dos moléculas de un mismo antígeno.

Una **región constante**, integrada por el tallo y una parte de ambas ramas.

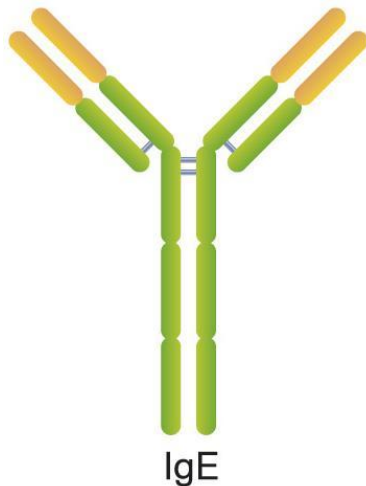


Tipos de anticuerpos

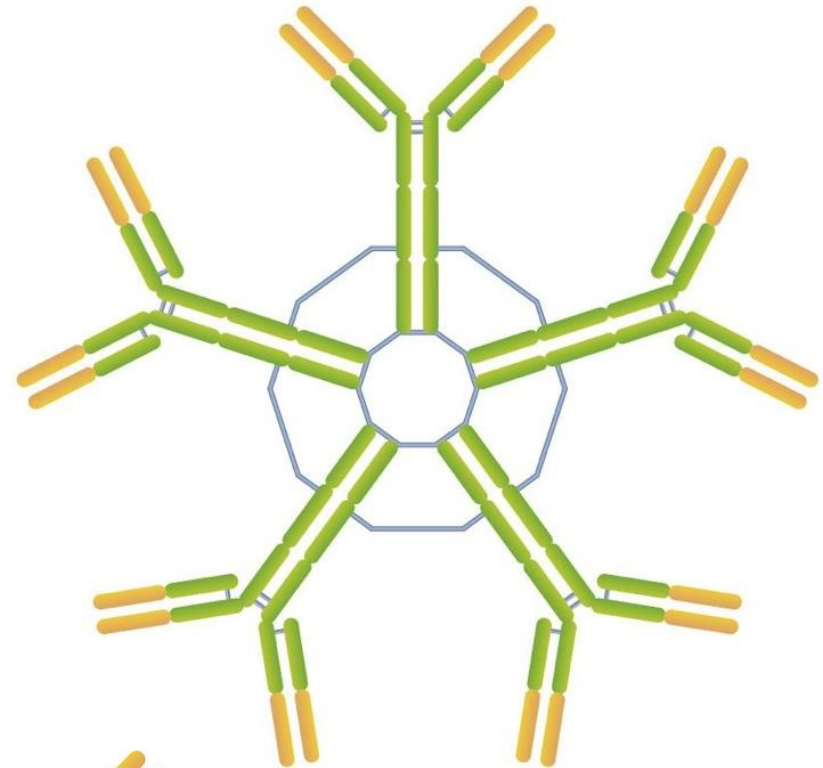
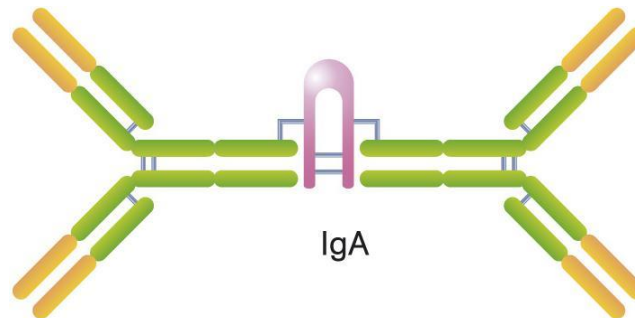
En los mamíferos existen cinco tipos de inmunoglobulinas diferentes, que se diferencian en la estructura de las cadenas H, que pueden ser de tipo α , δ , ϵ , γ y μ .



Son las primeras defensas del recién nacido.



Son las causantes de los síntomas alérgicos.



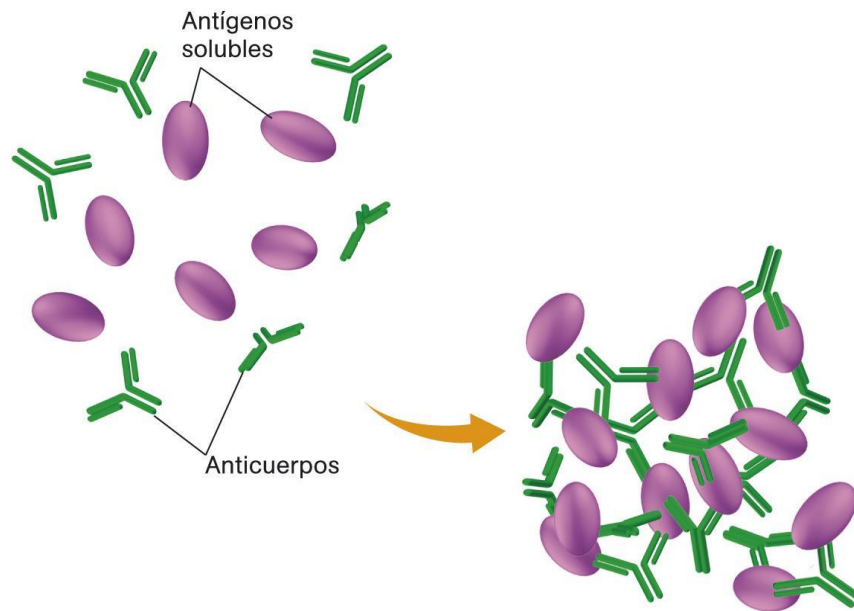
Son las primeras que se forman como respuesta a un antígeno.

Reacción antígeno-anticuerpo

Es de hecho la reacción inmune, y en ella el determinante antigénico de un antígeno se acopla con la porción variable de un anticuerpo. Es una reacción totalmente específica, cuyo resultado es la formación de complejos **antígeno-anticuerpo** que posteriormente son fagocitados.

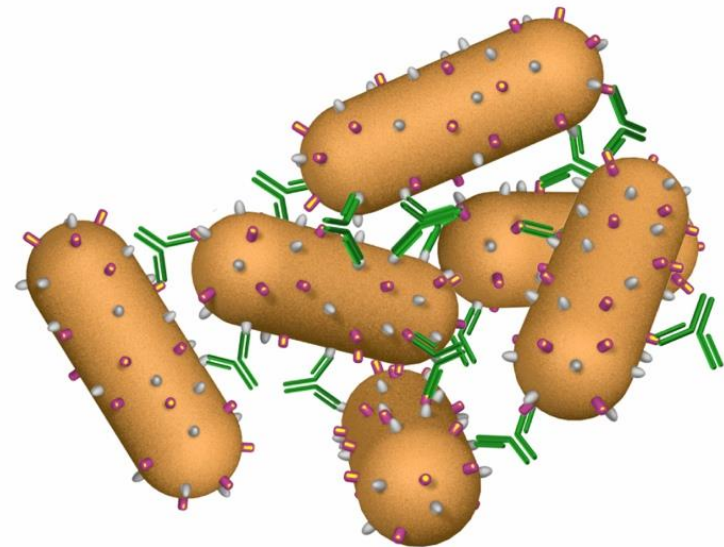
TIPOS DE REACCIÓN ANTÍGENO-ANTICUERPO

PRECIPITACIÓN



Forman complejos tridimensionales muy grandes que dejan de ser solubles y precipitan, lo que inactiva a los antígenos.

AGLUTINACIÓN



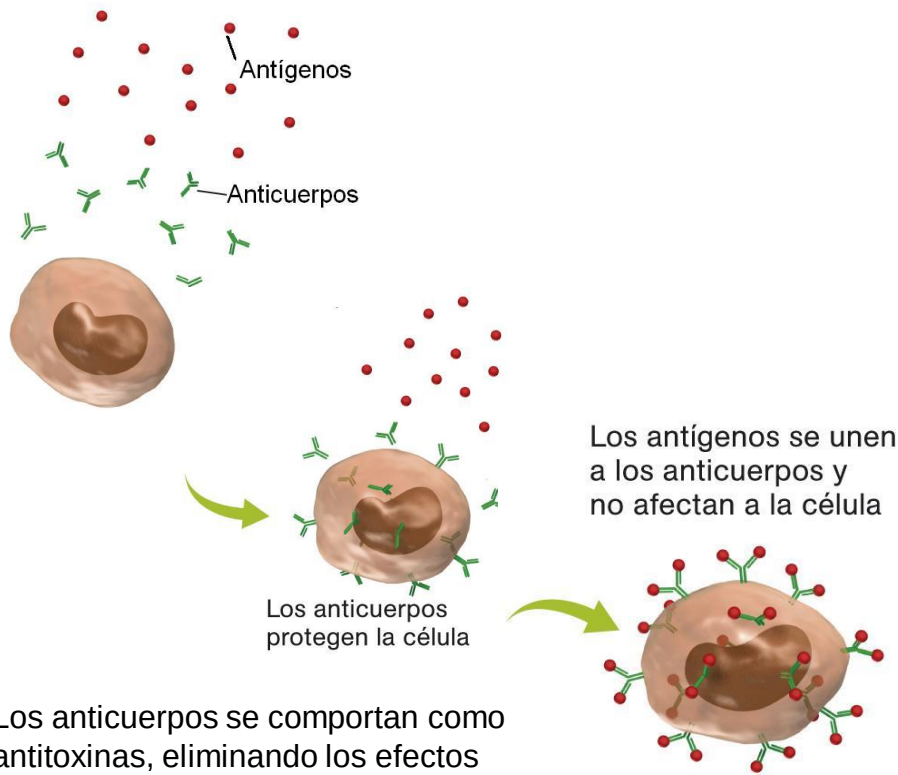
Se forman agregados celulares, que ya no pueden infectar otras células, gracias a la unión de los anticuerpos (aglutininas) y los antígenos (aglutinógenos) de la superficie de las células.

Reacción antígeno-anticuerpo

Es de hecho la reacción inmune, y en ella el determinante antigénico de un antígeno se acopla con la porción variable de un anticuerpo. Es una reacción totalmente específica, cuyo resultado es la formación de complejos antígeno-anticuerpo que posteriormente son fagocitados.

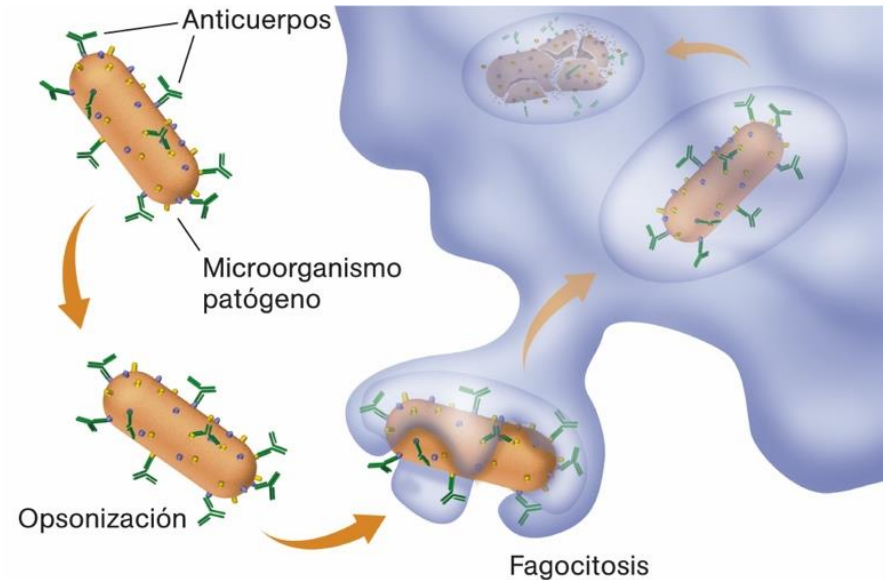
TIPOS DE REACCIÓN ANTÍGENO-ANTICUERPO

NEUTRALIZACIÓN



Los anticuerpos se comportan como antitoxinas, eliminando los efectos negativos de los antígenos.

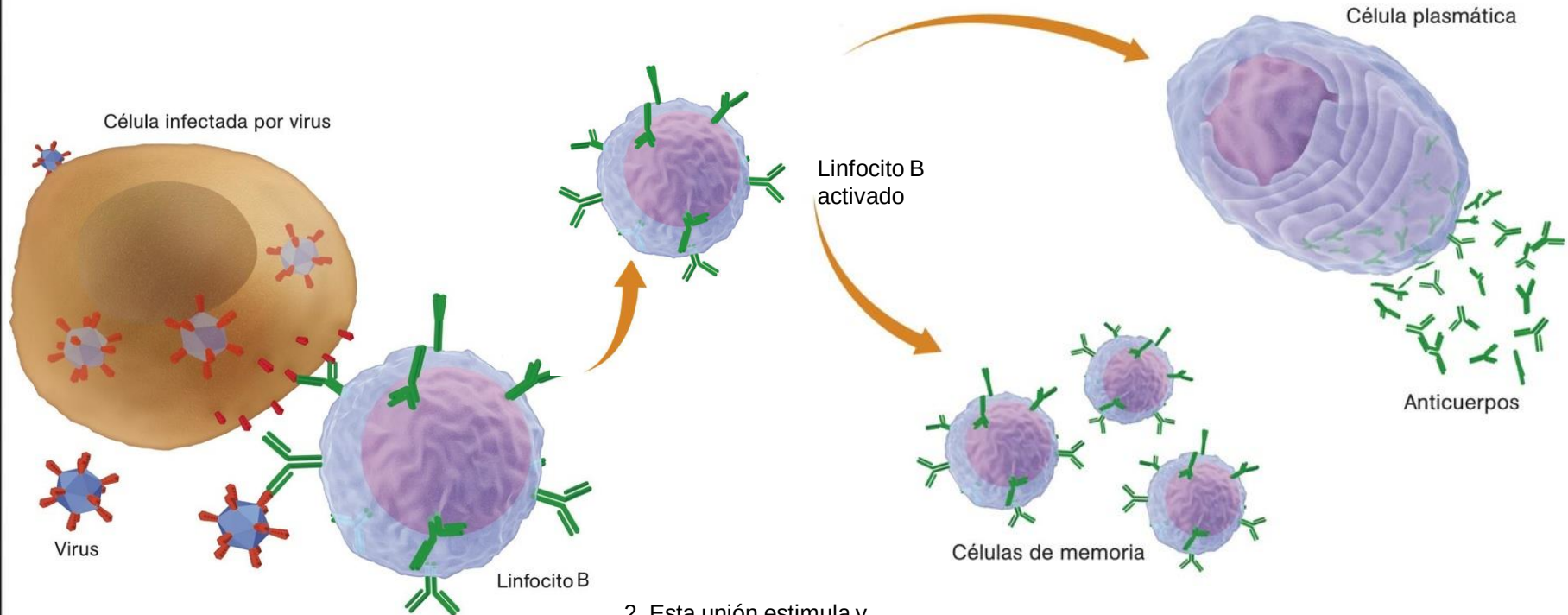
OPSONIZACIÓN



Las opsoninas son anticuerpos que se fijan en la superficie de los microorganismos facilitando su localización por los fagocitos, que acaban eliminándolas.

Mecanismo de la respuesta inmune humoral

La **respuesta inmune humoral** es la que está mediada por anticuerpos.



1. Cuando un antígeno penetra en el organismo, acaba por encontrar al linfocito que muestra en su superficie el anticuerpo con el que se puede acoplar.

2. Esta unión estimula y activa al linfocito, que prolifera rápidamente generando dos estirpes celulares.

3. Las células plasmáticas, que se sitúan en la corteza de los ganglios linfáticos y no salen de ellos; en cambio, sí lo hacen los anticuerpos que producen.

Las células de memoria permanecen en la sangre y fabrican pequeñas cantidades de anticuerpos durante mucho tiempo después de superada la infección.

INMUNIDAD CELULAR

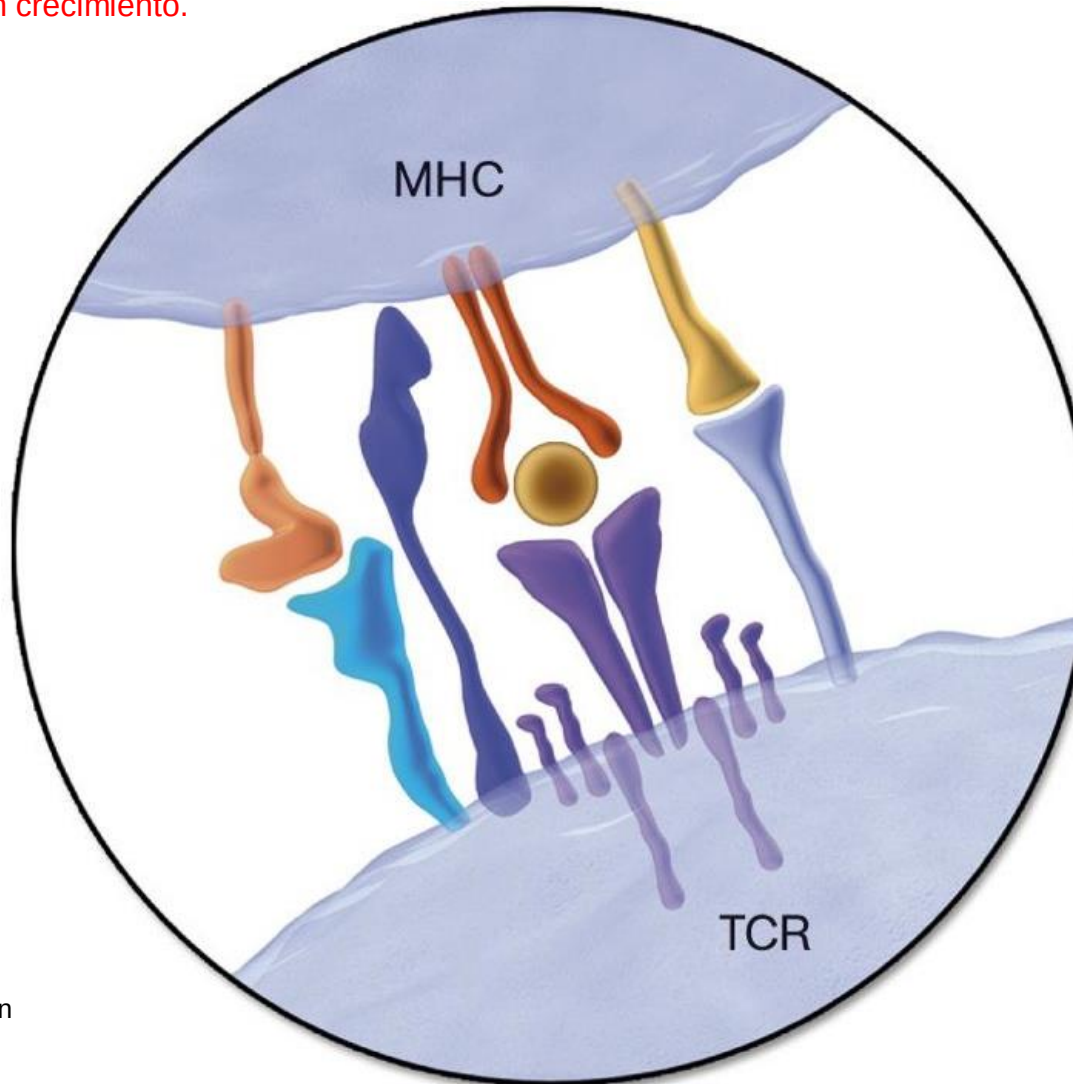
La inmunidad celular es la respuesta específica en la que intervienen los **linfocitos T** en la destrucción de los agentes patógenos. Los linfocitos T atacan y destruyen células propias, tumorales o infectadas.

El **mecanismo de actuación** para cada linfocito T es distinto. No obstante, todos se disparan mediante la presentación de antígenos.

El agente patógeno es capturado por la llamadas **células presentadoras de antígenos** (CPA), generalmente, macrófagos, que degradan esos antígenos. Al degradarlos, pequeños péptidos (unos 10 aminoácidos, aproximadamente) de las proteínas externas del agente patógeno se unen de forma específica en un surco existente en el **MHC (Complejo principal de histocompatibilidad)** del macrófago. El tandem MHC y el péptido de la célula presentadora del antígeno es expuesto en la membrana. Este macrófago activado se moviliza por el torrente sanguíneo hasta encontrar linfocitos, a los que activará.

Mecanismo de la respuesta inmune celular

En la respuesta inmune celular intervienen **los linfocitos T** y los **macrófagos**, pero **no se fabrican anticuerpos**. Es un mecanismo especialmente efectivo en la destrucción de células infectadas por **un virus, célula tumores, células extrañas o células que contienen parásitos en crecimiento**.



Los linfocitos T disponen en su membrana de receptores especializados (TCR) que reconocen dichos fragmentos peptídicos unidos a proteínas MHC (complejos antigénicos).

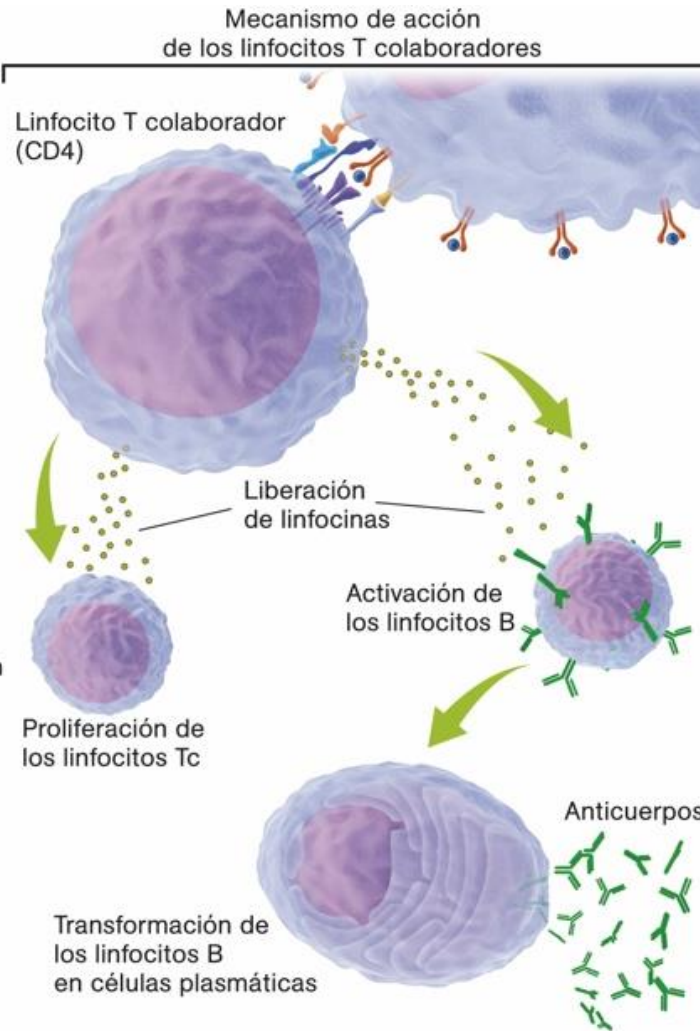
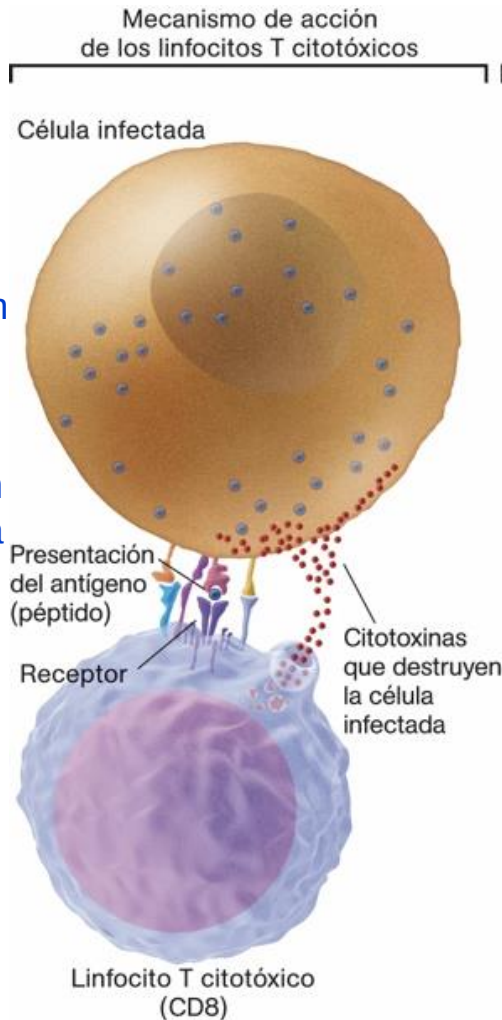
Mediante este sistema de señalización, el sistema inmune reconoce célula infectadas, activando los linfocitos T para que se inicie la actuación de estos.

Cuando un antígeno penetra en el cuerpo, es detectado por los macrófagos, que lo fagocitan. Después, los lisosomas deshacen las proteínas del antígeno en pequeños péptidos que son expuestos en la superficie del macrófago.

Actuación de los linfocitos T

Tras el reconocimiento y la unión con el complejo antigénico, el linfocito T queda activado y responde dividiéndose y diferenciándose en cuatro posibles tipos celulares.

1. Cuando los péptidos se sitúan en la superficie de cualquier célula, el linfocito T se diferencia en **citotóxico**, y libera proteínas que destruyen a la célula.

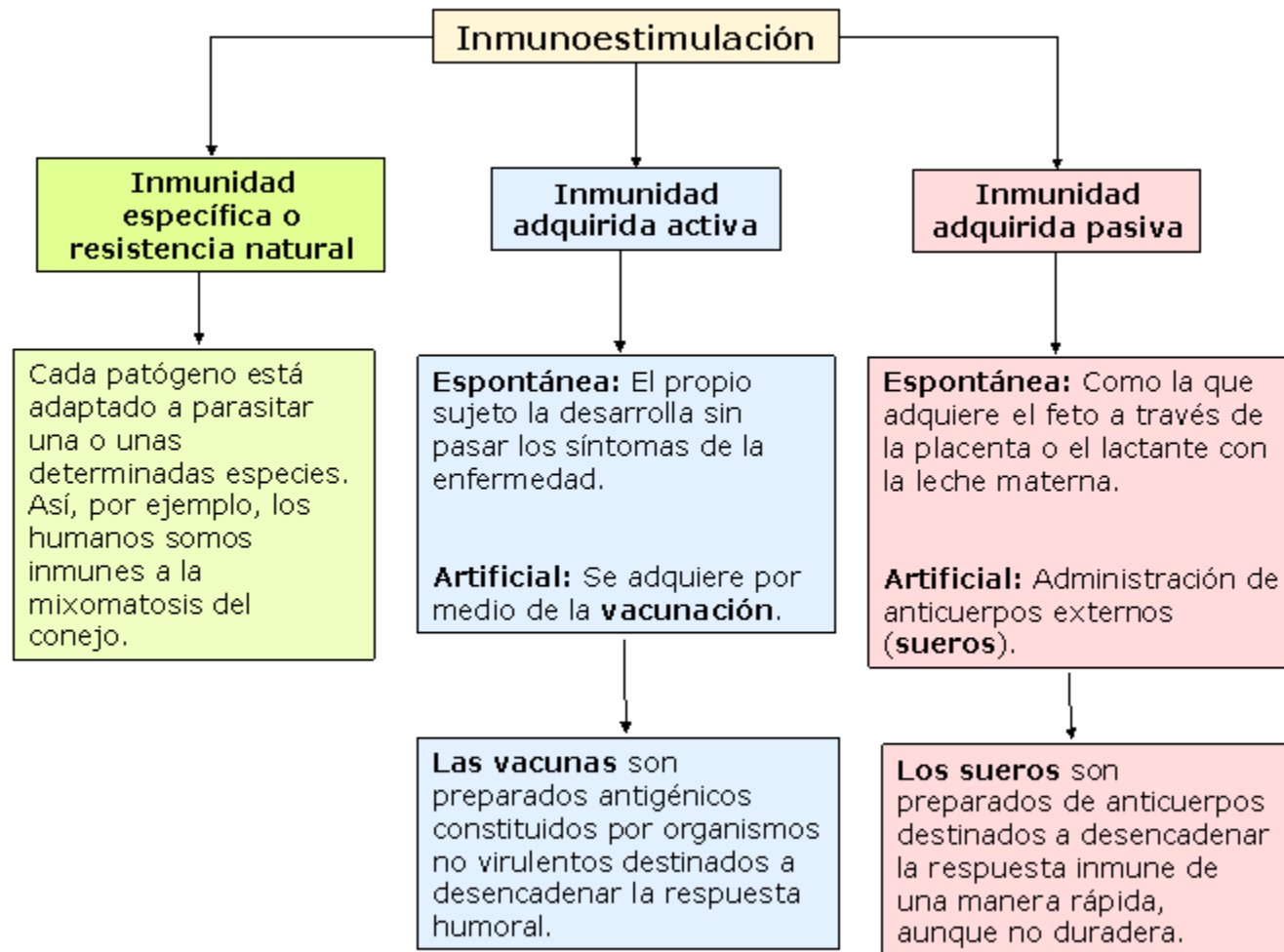


2. Cuando los péptidos se encuentran unidos a proteínas MHC, el linfocito se transforma en **colaborador**, que se activa liberando gran cantidad de **linfocinas**.

3. Las **linfocinas** estimulan la **proliferación de linfocitos T citotóxicos y de linfocitos B**. Estos últimos se transforman en células plasmáticas, desencadenando también la respuesta humoral.

INMUNOLOGÍA Y ENFERMEDAD

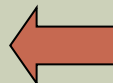
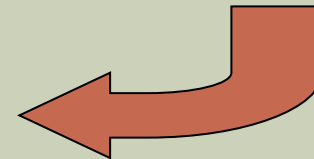
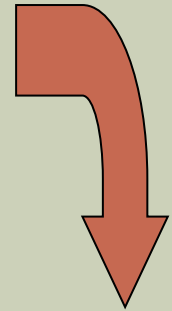
Tipos de inmunidad



El **suero** o **antídoto** son anticuerpos específicos para un determinado patógeno que se suministra y provoca una inmunidad casi inmediata (pocas horas) y cuya duración es de algunos meses (no genera memoria inmunológica).

Es un **método curativo**.

Los anticuerpos se obtienen de animales domésticos (caballos, ovejas)



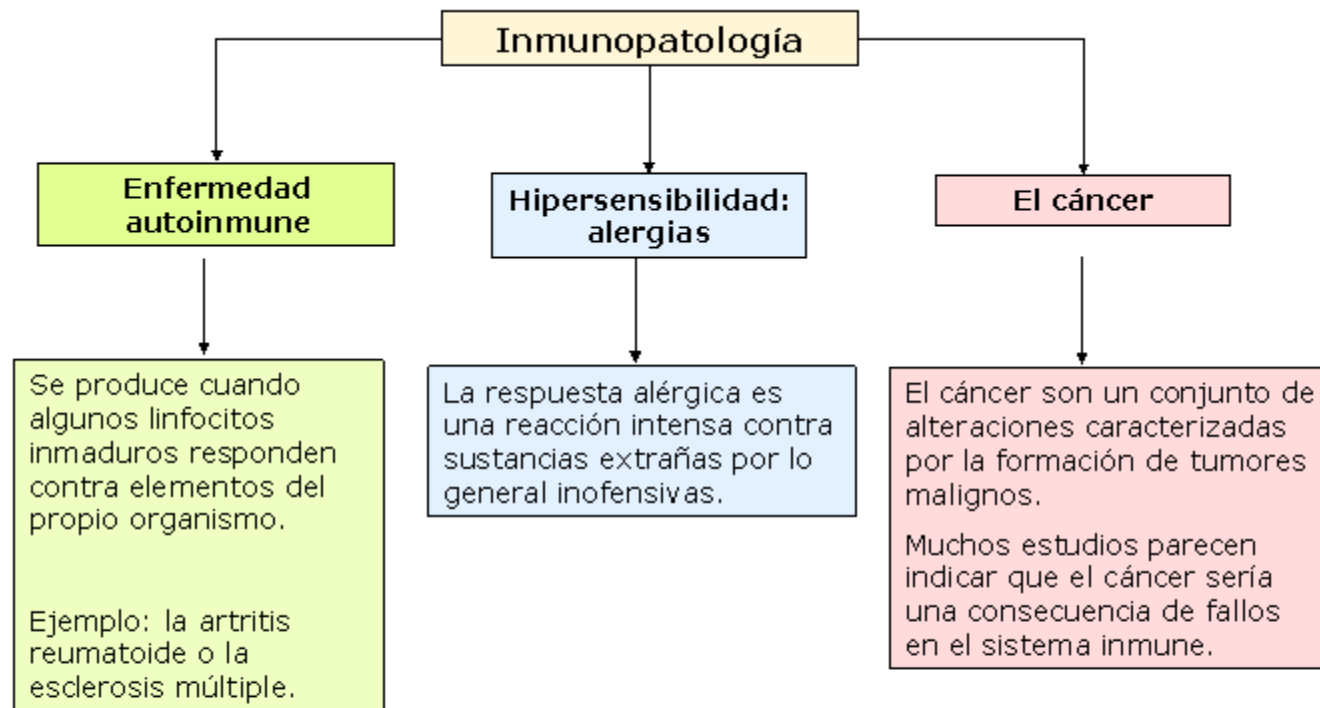
Las **vacunas** contienen **antígenos** contra los que reacciona el sistema inmune. Estos antígenos inducen a la formación de sus anticuerpos correspondientes, que activarán a los linfocitos T y B, creando las "células de memoria". Si el antígeno vuelve a presentarse, el organismo está preparado para actuar sobre el patógeno de forma rápida y selectiva, impidiendo su propagación. La protección es duradera (meses, años, vitalicia)

Es un **método preventivo**.



En la actualidad se utilizan varios tipos de vacunas:

- **Vacunas con patógenos vivos atenuados:** el patógeno se trata en el laboratorio para que pierda virulencia. El riesgo de estas vacunas es que una mutación origine la aparición de un virus infeccioso que provoque la enfermedad.
- **Vacunas con cepas no peligrosas:** por mutación espontánea y natural aparecen bacterias o virus que no son capaces de producir una determinada enfermedad, pero disparan la respuesta inmune.
- **Vacunas con patógenos muertos (bacterias) o inactivados (virus):** para provocar la muerte o la inactividad de patógeno se utilizan métodos físicos (alta temperatura, luz ultravioleta, radiaciones, etc.)
- **Vacunas de antígenos purificados:** se utilizan técnicas de ingeniería genética, obteniéndose generalmente una proteína.
- **Vacunas de ARN mensajero:** NO contiene antígenos. Lleva la información para producir la proteína antigénica y así activar el sistema inmune y producir los anticuerpos correspondientes.



Hipersensibilidad

Es una **respuesta inmune exagerada ante sustancias inocuas, pero que provoca alteraciones en el organismo.**

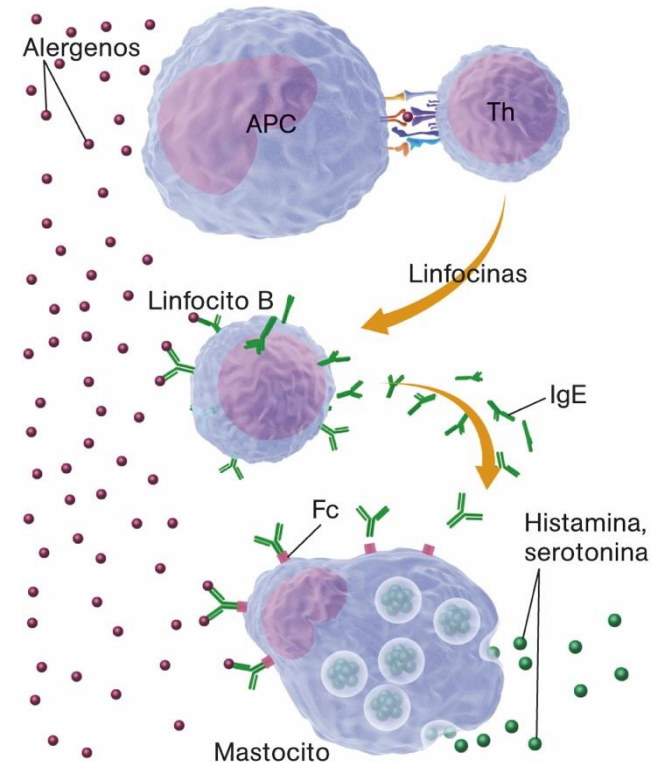
HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA (TIPO I)

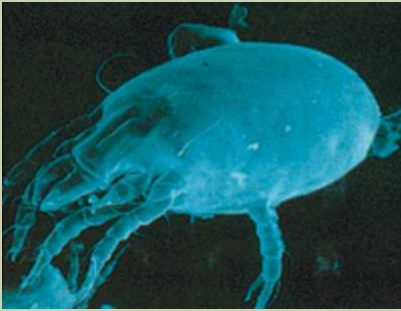
Es la conocida como **alergia**. En la fase de sensibilización ocurre lo siguiente:

1. Cuando el alérgeno entra por primera vez en el organismo los **macrófagos** lo fagocitan y **muestran sus fragmentos en superficie** gracias a las proteínas MHC. Los **linfocitos colaboradores** los reconocen y se anclan a ellos, liberando **linfocinas** que permiten la maduración de los linfocitos B vecinos.
2. Los **linfocitos B** se transforman en **células plasmáticas** que liberan grandes cantidades de IgE.
3. Las IgE recubren la superficie de los mastocitos y los basófilos de la sangre.

En un **segundo contacto**, los alérgenos se unen a las IgE de los mastocitos y los basófilos. **Se produce la activación de los mastocitos, que liberan serotonina, histamina y prostaglandinas (reacción alérgica)**

Si la **reaccion alergica es generalizada**, afectando a muchos organos, por un contacto masivo con el antígeno se denomina **choque anafiláctico**, pudiendo provocar la **muerte** del paciente si no es tratada con antihistamínicos.

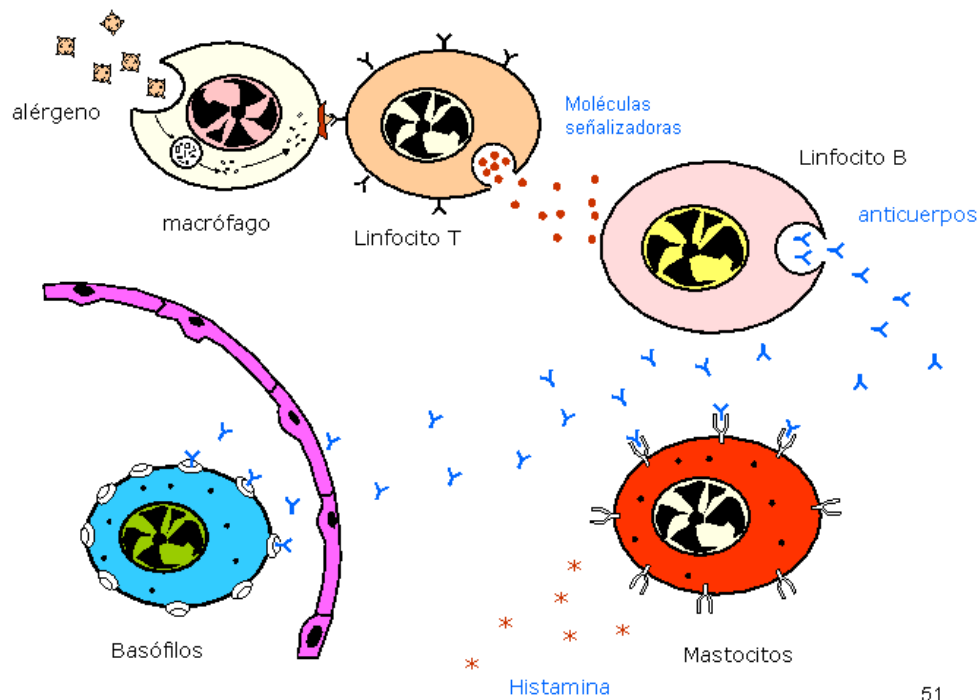




HIPERSENSIBILIDAD



La respuesta alérgica



Inmunodeficiencias

En ocasiones, el sistema inmunitario se muestra demasiado tolerante con la presencia de antígenos, y no elabora una respuesta que permita detener las infecciones. Se habla de **inmunodeficiencias**.

IMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS

Tienen origen genético y son hereditarias.

Inmunodeficiencias debidas a los linfocitos B

Son las más frecuentes. Los linfocitos B son incapaces de producir anticuerpos o no en cantidad suficiente.

Inmunodeficiencias debidas a los linfocitos T

Son las inmunodeficiencias más graves.

Inmunodeficiencias inespecíficas

Se refieren a disfunciones en los mecanismos de defensa inespecífica: macrófagos y proteínas del sistema de complemento.

Inmunodeficiencias debidas al desarrollo anormal de los órganos linfoides

El resultado suele ser la imposibilidad de formación o maduración de los linfocitos T.

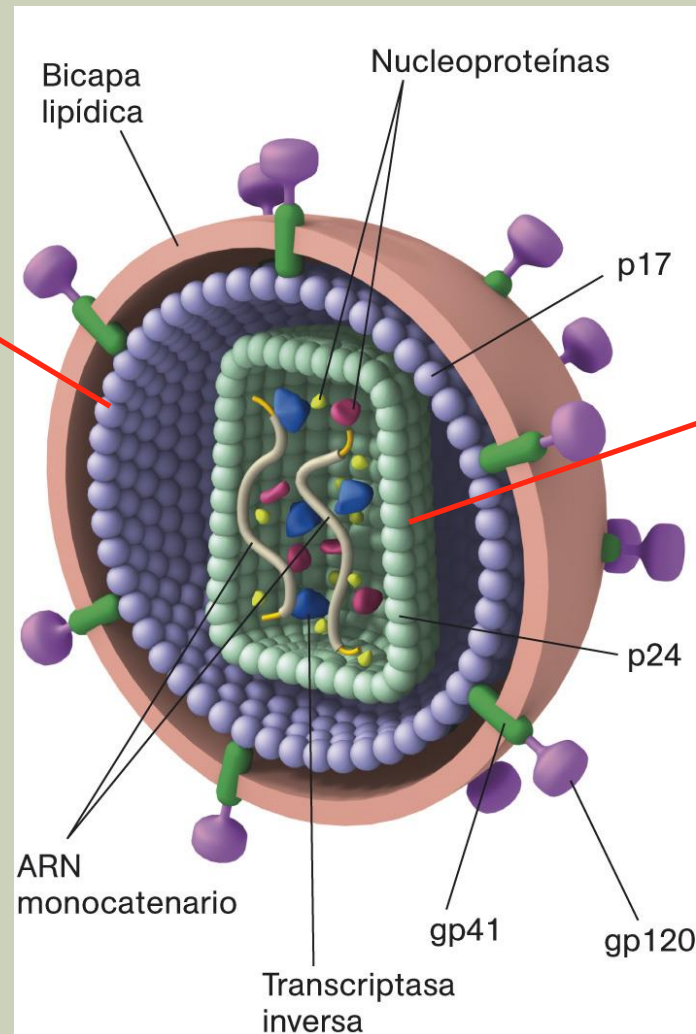
IMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS

Pueden aparecer en cualquier momento de la vida, y tienen su origen en muy diversas causas. La más conocida de todas es la causada por el **VIH**

Inmunodeficiencias

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** es el causante del sida, una de las inmunodeficiencias adquiridas más graves que se conocen. Se trata de un virus que pertenece a la familia de los **retrovirus**.

Capa continua interna.
Junto con la bicapa lipídica
forman la envuelta.



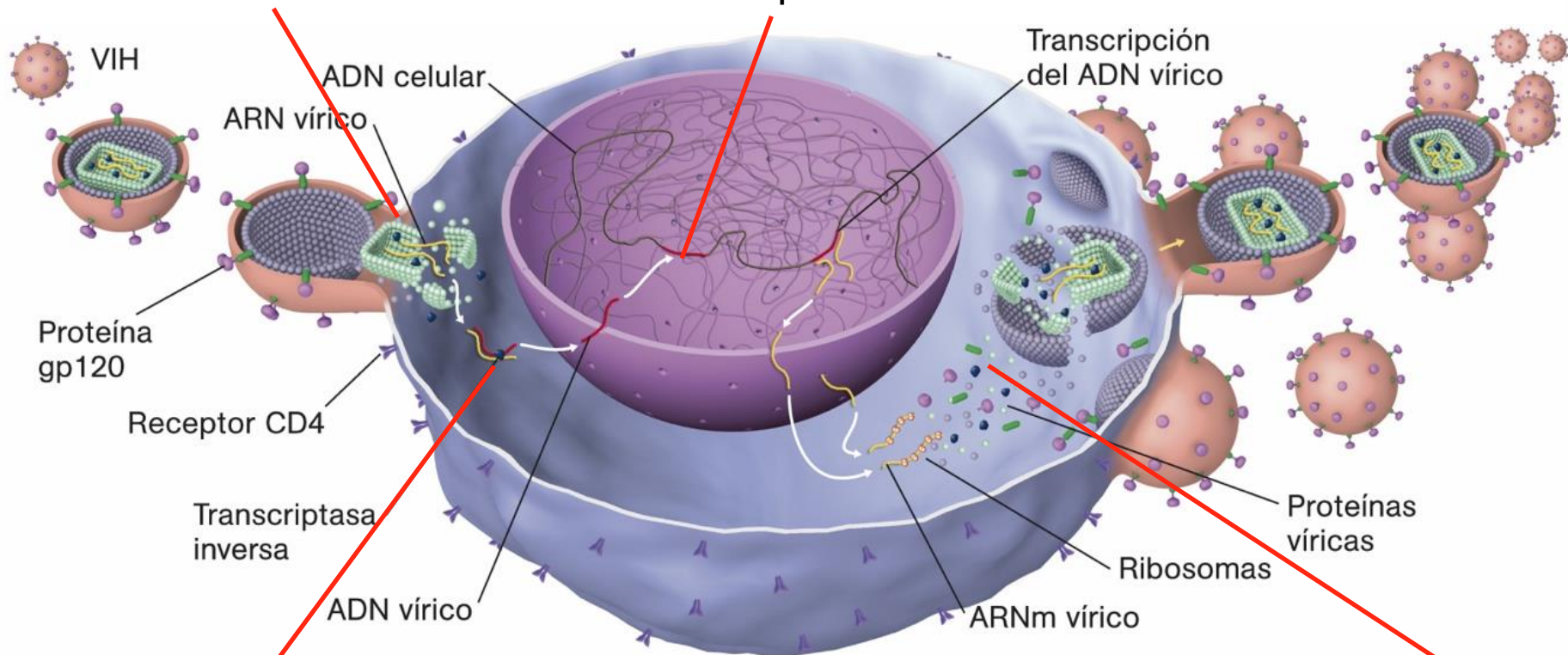
La cápsida protege al material genético, formado por dos fragmentos de ARN monocatenario, asociados a dos moléculas de transcriptasa inversa.

Inmunodeficiencias

Mecanismo de infección del VIH

La envuelta del virus se fusiona con linfocitos T, y la cápsida del virus queda libre en el citoplasma de la célula.

El ADN vírico se integra en el genoma del linfocito, permaneciendo inactivo hasta 10 años (**ciclo lisogénico**). Los individuos que lo portan se llaman **seropositivos**.



El ARN queda libre, y gracias a la **transcriptasa inversa**, se copia en ADN.

Cuando el virus entra en **la fase lítica**, se forman moléculas del ARN que migran hacia el citoplasma donde se ensamblarán los nuevos virus, que al liberarse infectarán nuevos linfocitos. Poco a poco, la destrucción de linfocitos irá mermando la capacidad de la respuesta inmune.

INMUNIDAD Y CÁNCER

- En un individuo adulto, en la mayoría de sus tejidos, las células están en fase G_0 , es decir, dejan de dividirse y multiplicarse.
- Algunas veces las células sufren una transformación y comienzan a dividirse de una manera descontrolada formando un tumor, que si invade a otros órganos o estructuras se convierte en un cáncer.
- Las células cancerosas alteran sus estructuras presentando antígenos que harán que el sistema inmunitario las reconozca como extrañas y ponga en marcha el mecanismo de defensa inhibiendo el desarrollo del cáncer.
- No siempre el sistema inmunitario es capaz de neutralizar al cáncer.

EL RECHAZO DE LOS TRASPLANTES

- Un trasplante consiste en la sustitución de un órgano o tejido enfermo por otro que funcione correctamente.
- En ocasiones este procedimiento fracasa debido a un rechazo inmunológico por parte del receptor.
- Se produce cuando en las células del órgano donado existen antígenos que los linfocitos T del individuo receptor no reconocen como propios desencadenando la respuesta inmune en su contra invadiendo el trasplante con linfocitos citotóxicos y macrófagos.
- Para evitar el rechazo, se le suministran al receptor unas sustancias, inmunosupresores, que debilitan temporalmente al sistema inmune. Se genera un riesgo de infección.