

V

INMUNOLOGÍA

CONCEPTO DE INMUNIDAD ⁽¹⁾

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**.

EL SISTEMA INMUNE

Es un sistema biológico complejo. Se encuentra 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 componentes celulares: **linfocitos**, **macrófagos** y **granulocitos** y 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.

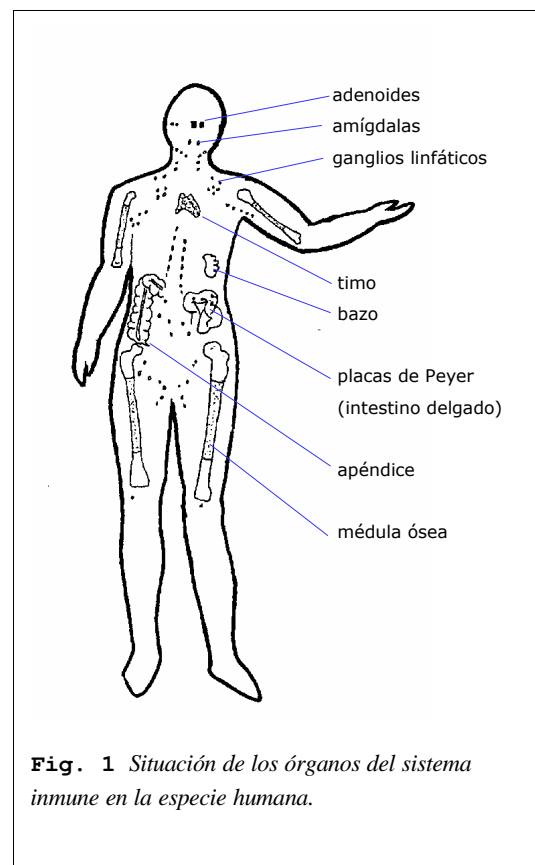


Fig. 1 Situación de los órganos del sistema inmune en la especie humana.

(1) Lectura: http://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_01.htm

FUNCIONES DE LOS ÓRGANOS LINFOIDES

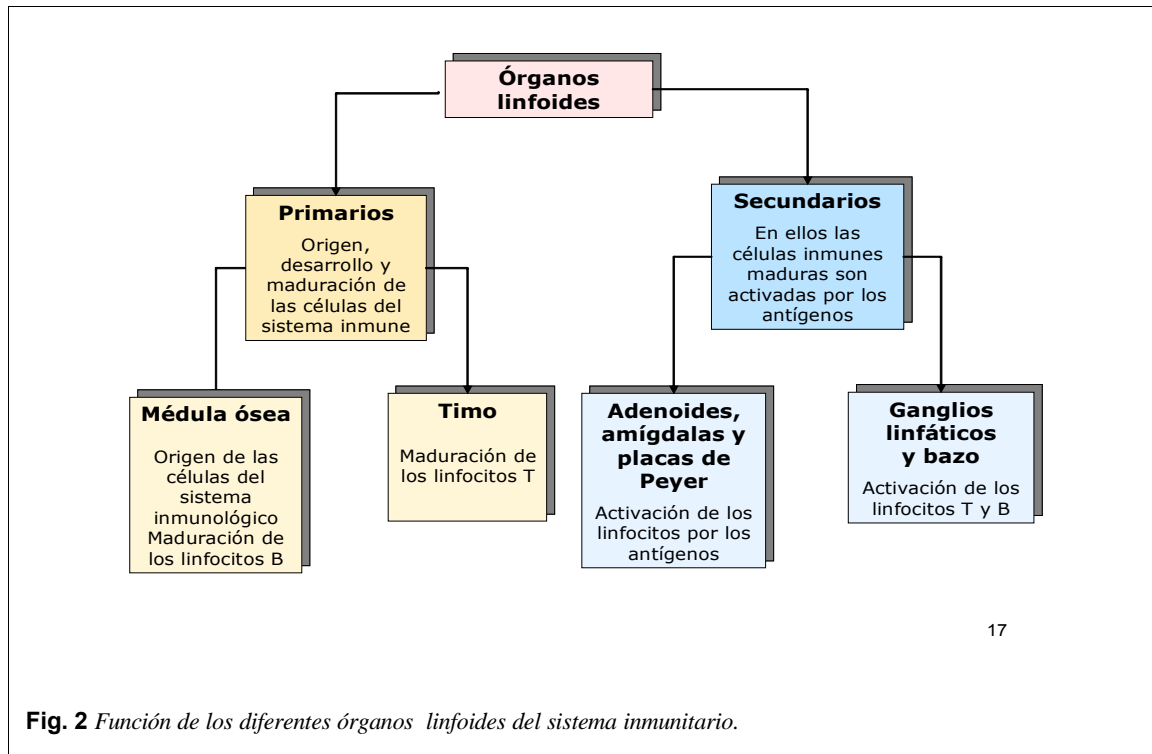


Fig. 2 Función de los diferentes órganos linfoides del sistema inmunitario.

DEFENSAS DEL ORGANISMO FRENTE A LA INFECCIÓN

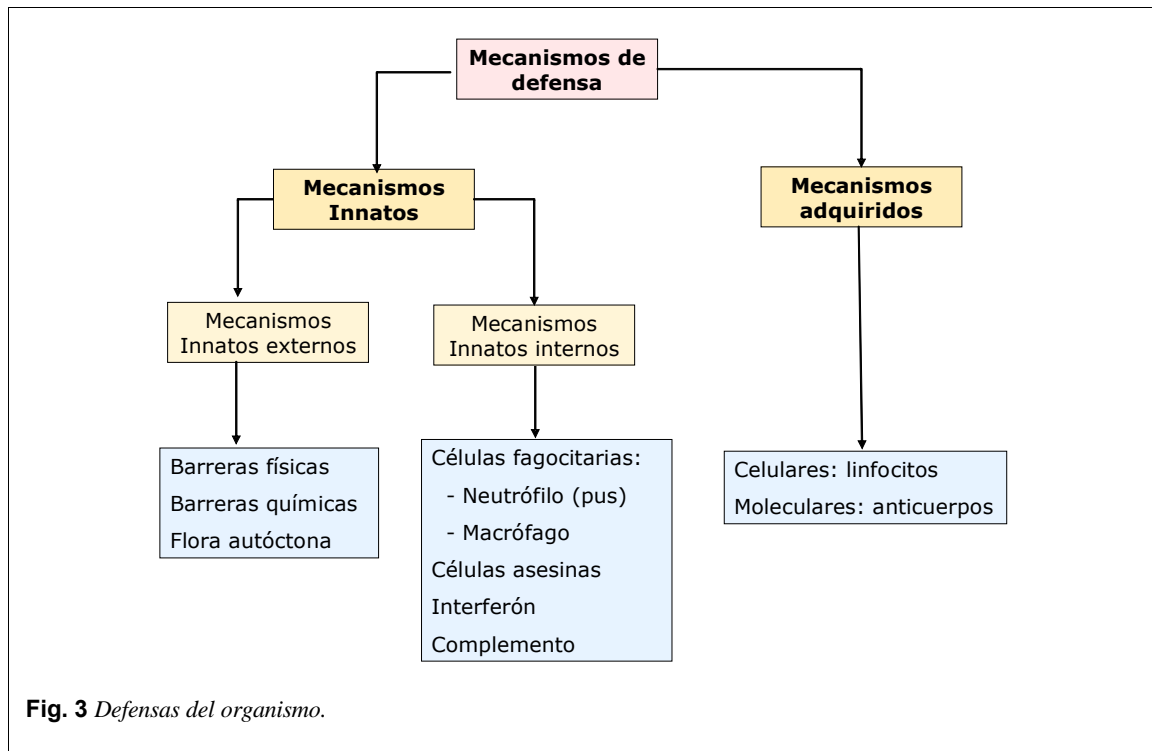


Fig. 3 Defensas del organismo.

DEFENSAS INESPECÍFICAS O MECANISMOS INNATOS.

Están presentes en el organismo de forma natural y se definen como el conjunto de mecanismos que tienden a evitar la invasión de los microorganismos. Son de dos tipos: unos impiden la entrada del agente invasor y otros lo combate una vez que ha penetrado.

MECANISMOS INNATOS EXTERNOS:

* Barreras físicas.

La piel en los animales, que gracias a la capa de queratina, que sufre continuas descamaciones, evita que penetren o proliferen colonias de microorganismos. Así, sólo los espirilos con su efecto de barrena pueden atravesar las mucosas.

* Barreras químicas.

- Los orificios naturales están tapizados por mucosas que segregan mucus con la finalidad de englobar partículas extrañas para su expulsión. El moco posee además sustancias que engañan a ciertos virus, haciéndoles creer que ya han penetrado dentro de la célula, el virus suelta su ácido nucleico que se pierde en el exterior.

- También, la presencia de fluidos en ciertas zonas, por ejemplo: las lágrimas, en los ojos o la saliva en la boca, que lavan y arrastran los microorganismos impidiendo que se instalen o que penetren. Además, estos fluidos contienen sustancias antimicrobianas; por ejemplo: la saliva contiene lisozima, el semen, espermina, etc. Como curiosidad se puede decir que las infecciones oculares son más frecuentes en los hombres que en las mujeres.

- Las secreciones de sustancias que modifican el pH dificultan la supervivencia de los gérmenes. Un ejemplo es el HCl del estómago que no tiene una función digestiva sino antimicrobiana o la secreción de ácidos grasos en la piel o de ácido láctico.

* Flora autóctona.

Los microorganismos presentes de una manera natural en ciertas partes de nuestro organismo, por ejemplo, las bacterias que forman la **flora intestinal**, impiden que otros se instalen, segregando sustancias o estableciendo competencia por los nutrientes.

MECANISMOS INNATOS INTERNOS

En caso de que el agente extraño logre salvar los anteriores obstáculos intervienen respuestas tanto celulares como acelulares.

- **Células asesinas naturales (Natural Killer - NK).** Son células linfoides que se parecen a los linfocitos y que provocan la muerte de los microorganismos, células infectadas, células tumorales o células ajenas. No se sabe cómo las reconocen. Las destruyen uniéndose a ellas y fabricando "**perforina**" una proteína que, como su propio nombre indica, crea agujeros en la membrana de las células atacadas matándolas. Son pues células citolíticas.

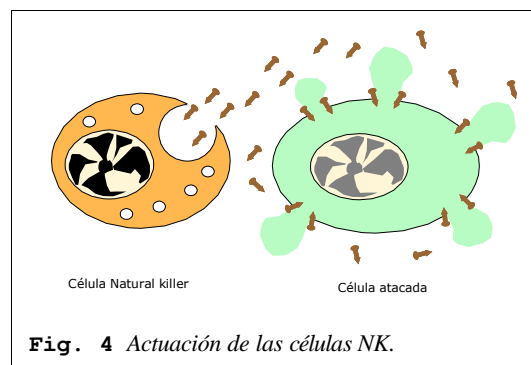
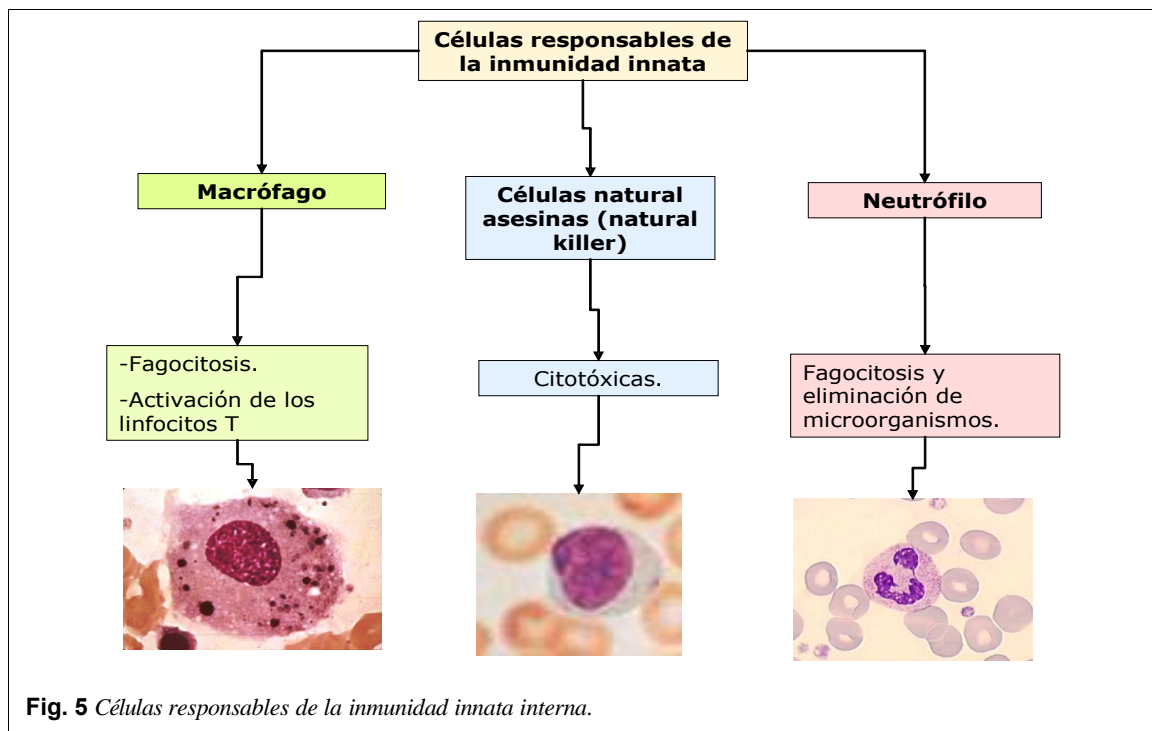


Fig. 4 Actuación de las células NK.

- **Interferón.** Son moléculas de naturaleza proteica segregadas por las células infectadas por virus, que captadas por las células adyacentes, las estimulan a sintetizar enzimas antivirales evitando la proliferación viral, inhibiendo la replicación del genoma vírico, inhibiendo la síntesis de proteínas o activando a las células NK para destruir a las células infectadas.
- **El Complemento.** Formado por complejos macromoleculares de proteínas que se sintetizan en el hígado y circulan por la sangre donde constituyen un 15% de la fracción de inmunoglobulina del suero. Consta de un conjunto de moléculas plasmáticas implicadas en una danza bioquímica coordinada, cuya función es potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células, incluyendo la apoptosis (el suicidio celular). Cuando se activa alguno de sus componentes por diversas sustancias como polisacáridos o anticuerpos, se originan una serie de reacciones en cadena. El complemento es uno de los componentes fundamentales de la respuesta inmunitaria en la defensa ante un agente hostil.
- **La respuesta inflamatoria** es parte de la inmunidad innata y se presenta cuando los tejidos son lesionados por bacterias, traumas, toxinas, calor o cualquier otra causa. Las sustancias químicas, incluyendo la histamina, bradiquinina, serotonina y otras, son liberadas por el tejido dañado y hacen que los vasos sanguíneos derramen líquido en los tejidos, lo que deriva en una inflamación localizada. Esto ayuda a delimitar y aislar la sustancia extraña del contacto con otros tejidos corporales.



DEFENSAS ESPECÍFICAS O MECANISMOS ADQUIRIDOS.

A lo largo del proceso evolutivo muchos microorganismos se han hecho parásitos celulares, incluso de las células que nos defienden de ellos, los **macrófagos**. En estas circunstancias, la respuesta innata no es eficaz. Es por esto que se han desarrollado defensas específicas contra ellos. Estas defensas las lleva a cabo el **Sistema Inmunitario** y al contrario que los mecanismos inespecíficos, que siempre están presentes, únicamente

se desarrollan como respuesta a la invasión por un agente extraño concreto. Estas respuestas son celulares: **linfocitos** y humorales: **anticuerpos**.

La característica de este sistema es que nos defiende **específicamente** de parásitos, órganos trasplantados, células cancerosas, microorganismos y sustancias tóxicas fabricadas por ellos.

Los individuos nacen con un sistema inmunológico capaz de responder ante lo propio y lo ajeno. Durante las primeras fases del desarrollo este sistema "aprende" a reconocer lo propio y esta capacidad se denomina **tolerancia inmunológica**, cuando esta tolerancia se pierde aparecen las **enfermedades autoinmunes**. En ocasiones pueden producirse **reacciones de hipersensibilidad: alergias**, que son respuestas del sistema inmunitario a sustancias que en principio son inocuas (por ejemplo: el polen).

Las células y las sustancias que se comportan como extrañas para el organismo y contra las cuales éste desarrolla una respuesta inmune específica se llaman **antígenos**. Casi cualquier macromolécula (proteína o polisacárido, más concretamente) con masa molecular de 5000 da o más puede desencadenar la respuesta inmunitaria, siempre que sea extraña al receptor.

Los nódulos linfáticos sirven como filtro de la circulación a los microbios, partículas extrañas, restos tisulares y células muertas. Contienen linfocitos y macrófagos y es en su interior donde ocurren las interacciones responsables de la respuesta inmune.

LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO ADQUIRIDO

1) Los linfocitos Son células sanguíneas que se desarrollan a partir de las células madres hematopoyéticas, presentes en la médula roja de ciertos huesos, células pluripotenciales que dan lugar a todos los tipos de células sanguíneas: glóbulos rojos (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas.

Los linfocitos, uno de los tipos de leucocitos, son los responsables de la especificidad inmunitaria. Existen dos clases fundamentalmente:

* **Los linfocitos T:** Responsables de la inmunidad celular. Se originan a partir de células de la médula ósea que emigran al timo. Una vez maduran en el timo lo abandonan y se instalan en los tejidos linfoides. La maduración en el timo se da poco antes del nacimiento y algunos meses después. Si se elimina el timo antes de esta transformación la respuesta inmunitaria celular no se desarrolla.

Cada linfocito T puede reaccionar a un antígeno específico o un grupo de antígenos "*sensibilizándose*" lo que desencadena la respuesta inmunitaria celular. El linfocito T específico aumenta de volumen, se divide activamente y produce un clon del que se diferencian diversas subpoblaciones de linfocitos:

- **Los linfocitos Tc (citotóxicos)** que destruyen las células infectadas y las células tumorales.

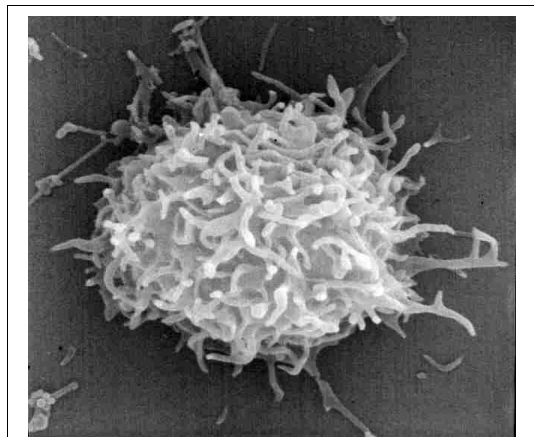


Fig. 6 Linfocito T (microscopio de barrido).

- **Los linfocitos Th-2 (linfocitos ayudadores tipo 2)** que desencadenan la producción de anticuerpos por los linfocitos B.
- **Los linfocitos Th-1 (linfocitos ayudadores tipo 1)** que desencadenan una de las vías de la respuesta celular.
- **Los linfocitos T supresores (Ts):** Inhiben la respuesta inmune cuando esta ya no es necesaria.
- **Los linfocitos T de hipersensibilidad retardada:** Juegan un importante papel en las reacciones de hipersensibilidad (alergias).
- **Los linfocitos T amplificadores:** Aumentan desmesuradamente la actividad de los linfocitos T (auxiliares y supresores) y de los linfocitos B.
- **Los linfocitos T de memoria:** Son responsables de la memoria inmunológica. Responden rápidamente a nuevas invasiones del antígeno

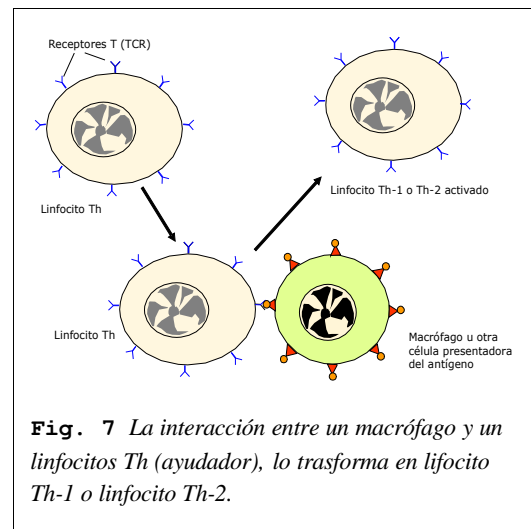


Fig. 7 La interacción entre un macrófago y un linfocito Th (ayudador), lo transforma en linfocito Th-1 o linfocito Th-2.

- **Los linfocitos B.** Son las células responsables de la inmunidad humoral, Se originan también en la médula ósea y al parecer maduran también en ella. Se llaman así pues en las aves maduran en la "bolsa de Fabricio". Después de madurar, emigran al tejido linfóide donde se instalan. Se piensa que cada individuo tiene del orden de 100 000 000 de linfocitos B diferentes capaces cada uno de producir un anticuerpo distinto. A lo largo del proceso de respuesta inmunitaria, por la actuación de los linfocitos Th-2 darán lugar a:
 - Las **células plasmáticas:** responsables de la producción de anticuerpos responsables de la inmunidad humoral.
 - Las **células plasmáticas de memoria:** Capaces de desencadenar una rápida producción de anticuerpos ante una nueva entrada del antígeno.

2) Los macrófagos: Los macrófagos son células que se desplazan con movimiento ameboide entre las células de los tejidos fagocitando a los microorganismos, degradándolos y exponiendo moléculas del microorganismo o fragmentos de estas en su superficie unidas a unas moléculas glicoproteicas presentes en la membrana de todas las células denominadas moléculas del **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)**. Es así como los linfocitos T pueden reconocer que un agente extraño ha penetrado en el organismo. Las células presentadoras de antígeno pueden ser **macrófagos** u otras células del organismo.

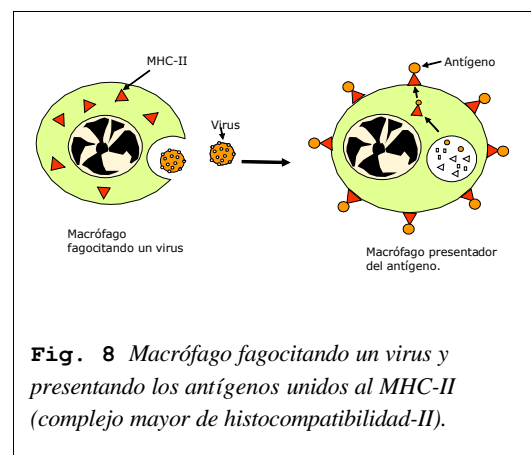


Fig. 8 Macrófago fagocitando un virus y presentando los antígenos unidos al MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad-II).

Así pues, puede decirse que **el sistema inmunitario sólo reconoce lo "ajeno" si es presentado por lo "propio"**.

LOS ANTICUERPOS. ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS.

Los anticuerpos (Ac) o inmunoglobulinas son proteínas globulares que participan en la defensa contra 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 (gamma 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 proteicas se establecen por puentes disulfuro.

Tanto en las cadenas ligeras como en las cadenas pesadas hay dos porciones, la porción **variable** (en gris en la figura) diferente en cada anticuerpo y la porción **constante** (en blanco).

La porción variable es la encargada de reconocer al antígeno y de unirse a él. Al haber tantos tipos de antígenos, debe de haber también muchos tipos de anticuerpos que se distinguirán por su región variable. Es por esto que esta región debe de tener una gran posibilidad de variación.

La región constante tiene función estructural y tiene menos variación, aunque hay nueve tipos de regiones constantes distintas. De la región constante va a depender, en cierto modo, la localización del anticuerpo. Así, según la región constante que tengan unos van a localizarse en la saliva, otros pueden pasar la placenta, etc. La región constante es también la parte que desencadena la respuesta celular. Así, los anticuerpos se unen a los microorganismos por su parte variable, esto hace cambiar la región constante y este cambio es detectado por los macrófagos que fagocitarán aquello que lleve anticuerpos pegados, por lo que los anticuerpos libres en la sangre no desencadenarán la respuesta celular.

Los anticuerpos tienen además una **zona bisagra**. Esta zona es de gran importancia pues debido a ella se pueden adaptar mejor y unirse mejor al antígeno. Ahora bien, al tener en ambos extremos regiones variables va a poder unirse a dos antígenos diferentes.

Tipos de anticuerpos

Hay cinco tipos: Ig M, Ig G, Ig A, Ig D e Ig E. Se diferencian en estructura, momento de la infección en el que aparecen, actividad y lugar donde se encuentran (sangre, leche, saliva, etc.)

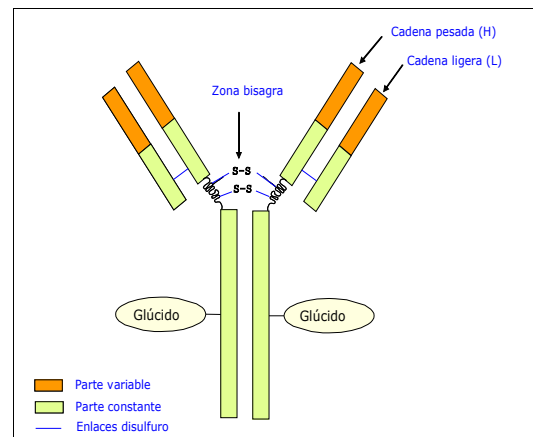


Fig. 9 Unidad estructural básica de un anticuerpo.

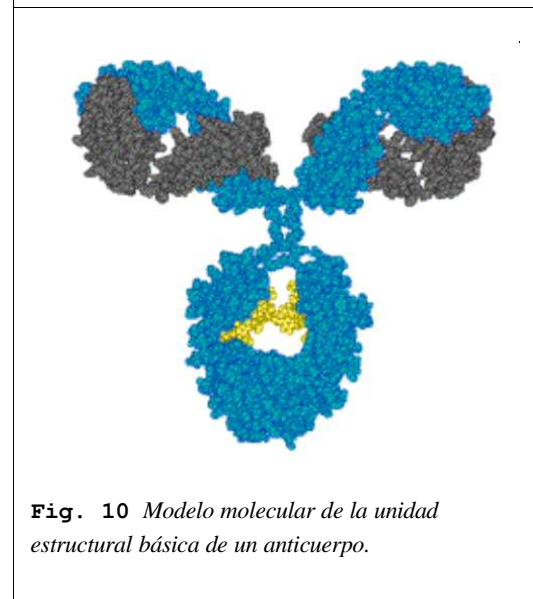


Fig. 10 Modelo molecular de la unidad estructural básica de un anticuerpo.

Los de tipo M (Ig M) son los primeros que se producen frente a una infección. No tienen regiones bisagra, por lo que no se adaptan bien al antígeno. Ahora bien, al ser tan grandes y tener tantos puntos de unión, si no se unen por una parte, se unirá por otra y por eso son eficaces. Aparecen también en la superficie de los linfocitos B como "antenas" para recibir los anticuerpos.

Los de tipo G (Ig G) se generan después. Al tener regiones bisagra protegen más eficazmente que los de tipo M. Pueden atravesar la placenta y proteger al feto de las infecciones pues los fetos no tienen sistema inmunitario específico, si lo tienen innato. La presencia de anticuerpos G indica que la infección es un proceso antiguo.

Tipo A (Ig A): Aparecen después de los M. Son de alta afinidad. No se encuentran en gran cantidad en el suero pero sí en las secreciones, saliva y moco, pues atraviesan las mucosas. Pueden también pasar a la leche y proteger a los lactantes. La **pieza secretora** y la especial configuración que pueden adoptar los protege y evita que sean degradados en ciertas zonas, como en el intestino, donde existen proteasas que podrían destruirlos.

Tipo D (Ig D): Sustituyen a los M. Tienen la misma función que estos pero tienen más afinidad y se unen más fuertemente. Aparecen también como antenas en la superficie de los linfocitos B cuando estos contactan con el antígeno.

Tipo E (Ig E): Son de alta afinidad. Tienen también la capacidad de salir a las secreciones. Tienen mala fama, pues median en los procesos alérgicos y de anafilaxis (alergia a huevos, mariscos, polen...). Su función es la de eliminar parásitos, sobre todo gusanos. Promueven la acción de los mastocitos y de los eosinófilos que producen proteínas que vacían a los gusanos. Es de destacar que las infestaciones por protozoos y gusanos son más corrientes que las infecciones bacterianas.

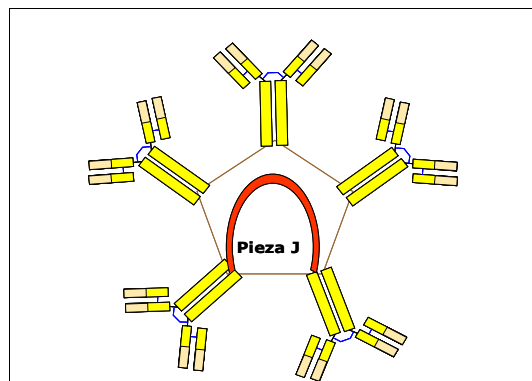


Fig. 11 Anticuerpo Ig M, anticuerpos de baja afinidad. Son los primeros que aparecen después de la infección

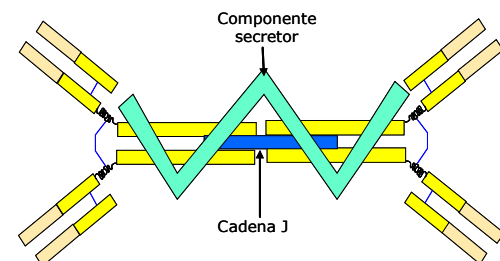


Fig. 12 Anticuerpo Ig A de alta afinidad, aparecen en las secreciones como la saliva o el moco.

LA RESPUESTA INMUNITARIA ADQUIRIDA

Los organismos que desarrollan inmunidad adquirida van a reaccionar desencadenando dos tipos de respuesta:

La **respuesta inmunitaria humoral**: El objetivo de esta respuesta es la producción de anticuerpos por las **células plasmáticas**. Estos se fijarán a los organismos y moléculas extrañas con capacidad antigénica provocando una serie de reacciones que conducirán a la destrucción de los agentes extraños, que serán fagocitados por los macrófagos fundamentalmente. Esta respuesta se dirige sobre todo a los agentes extraños, virus, por ejemplo, que salen de las células infectadas para infectar nuevas células.

La **respuesta inmunitaria celular**: La respuesta humoral es poco eficaz si se trata de destruir a los agentes extraños que están en el interior de las células del propio organismo. La respuesta celular va dirigida a destruir estas células infectadas y a evitar que los agentes extraños puedan seguir reproduciéndose en ellas.

Ambas respuestas actúan coordinadamente contra los agentes patógenos circulantes, los que se encuentran en el interior de las células y las toxinas producidas por ellos.

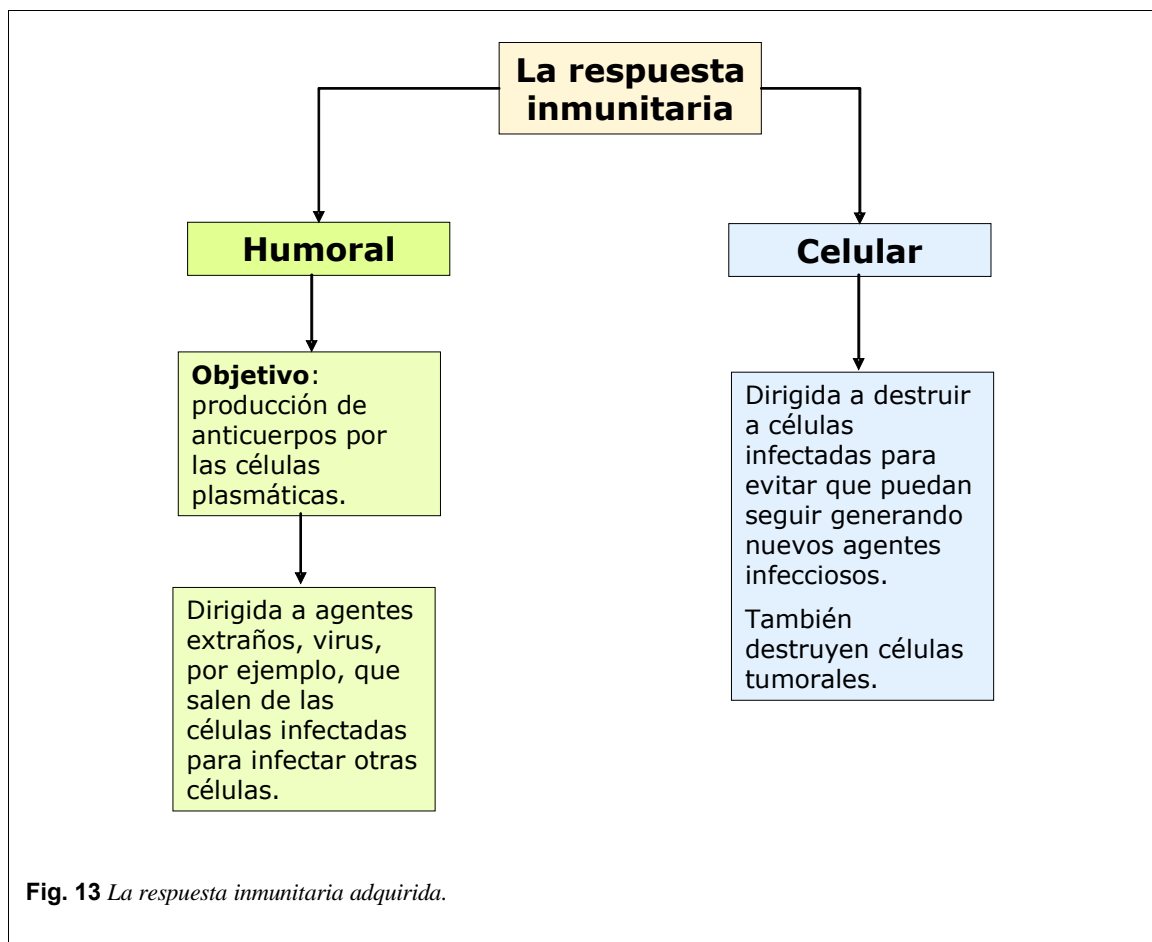
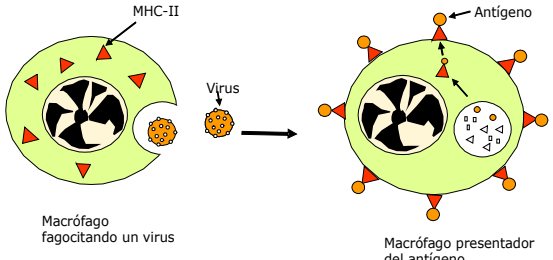
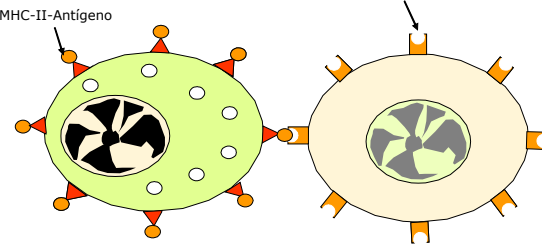
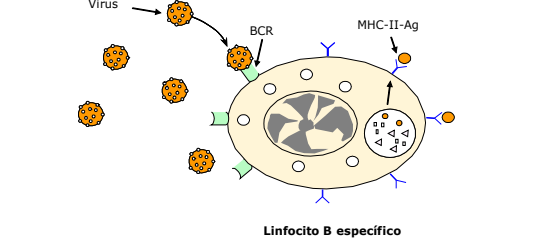
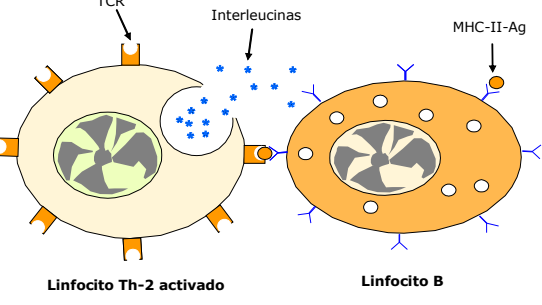
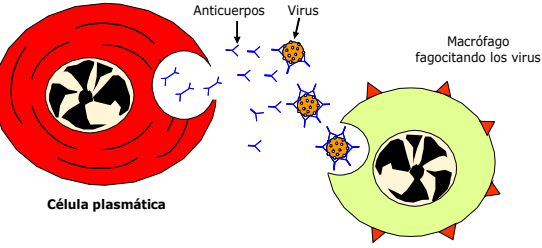
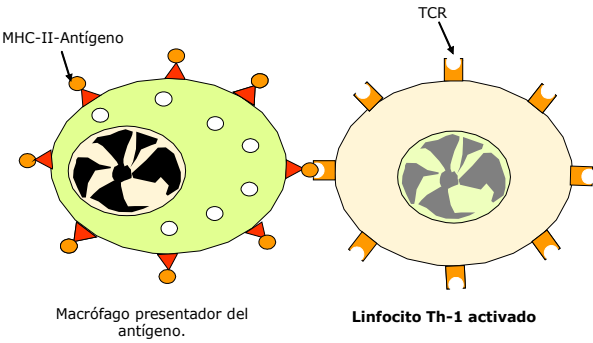
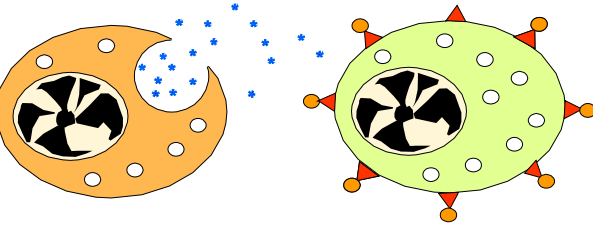
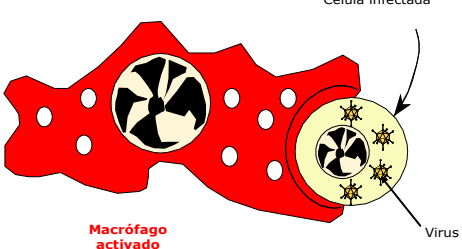
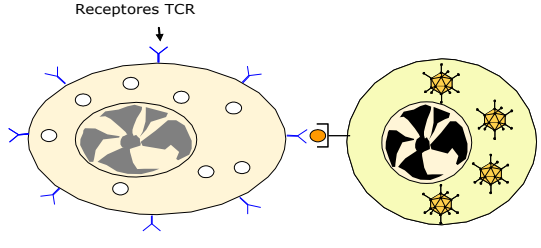
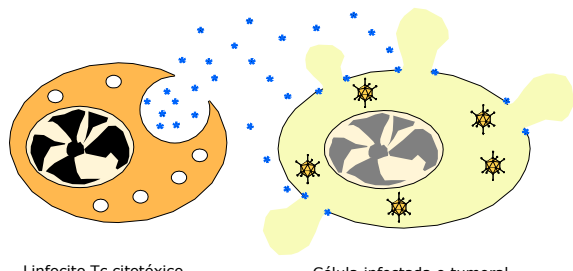


Fig. 13 La respuesta inmunitaria adquirida.

LA RESPUESTA INMUNITARIA I (La respuesta humoral)

<p>1) Comienza cuando un macrófago o una célula emparentada fagocita al microorganismo y lo degrada, presentando partículas del microorganismo o antígenos (Ag) en la superficie de su membrana unidos al MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad) del macrófago.</p>	 <p>Macrófago fagocitando un virus</p> <p>Macrófago presentador del antígeno.</p>
<p>3) Si un linfocito Th (ayudador) que lleve un receptor (TCR) adecuado, que se adapte al complejo MCH-II-Ag, entra en contacto con el macrófago presentador del antígeno, se activa, se multiplica y se diferencia en dos poblaciones de linfocitos: la Th-1 y la Th-2. La Th-2 será la que desencadene la respuesta humoral y la Th-1 desencadenará la respuesta celular.</p>	 <p>MHC-II-Antígeno</p> <p>TCR</p> <p>Linfocito Th-2 activado</p>
<p>3) Si un linfocito B que lleve en su membrana un anticuerpo específico (BCR o receptor de la célula B) adecuado establece contacto con el antígeno, lo internaliza mediante endocitosis, lo degrada y presenta fragmentos antigénicos en su membrana unidos al MHC-II (MHC-II-Ag).</p>	 <p>Virus</p> <p>BCR</p> <p>MHC-II-Ag</p> <p>Linfocito B específico activado</p>
<p>4) Cuando el linfocito Th-2 activado y el linfocito B que lleva el complejo MHC-II-Ag adecuado, por haber estado en contacto con el antígeno, entran en contacto, se desencadena la producción de interleucinas por parte del linfocito Th-2. Esto transformará al linfocito B en una célula plasmática.</p>	 <p>TCR</p> <p>Interleucinas</p> <p>MHC-II-Ag</p> <p>Linfocito Th-2 activado</p> <p>Linfocito B</p>
<p>5) La célula plasmática produce grandes cantidades de anticuerpos. Los anticuerpos se fijan al agente extraño (un virus, en este caso) de manera específica y lo marcan para que pueda ser localizado, identificado y fagocitado por los macrófagos y otras células fagocitarias.</p>	 <p>Anticuerpos</p> <p>Virus</p> <p>Macrófago fagocitando los virus</p> <p>Célula plasmática</p>
<p>Después de haber destruido al agente patógeno, la mayor parte de los linfocitos Th-2 y las células plasmáticas desaparecen quedando sólo algunas pocas llamadas células B de memoria y linfocitos Th de memoria que pueden permanecer durante largo tiempo, incluso años, para responder de inmediato a futuras entradas del agente invasor (memoria inmunológica).</p>	

LA RESPUESTA INMUNITARIA II (La respuesta celular)

<p>1) Si un linfocito Th (ayudador) que lleve un receptor (TCR) adecuado, que se adapte al complejo MCH-II-Ag del macrófago presentador del antígeno, entra en contacto con este, se activa, se multiplica y se diferencia en dos poblaciones de linfocitos Th: la Th-1 y la Th-2. Los Th-1 desencadenarán la respuesta celular.</p>	 <p>MHC-II-Antígeno</p> <p>TCR</p> <p>Macrófago presentador del antígeno.</p> <p>Linfocito Th-1 activado</p>
<p>2) Estos linfocitos liberan sustancias que activan a los macrófagos para que destruyan a las células infectadas.</p>	 <p>Linfocito Th-1</p> <p>Activación del macrófago</p>
<p>3) Los macrófagos activados (células enfadadas) tienen una gran capacidad fagocitaria. Fagocitan a las células infectadas y son refractarios al parásito intracelular no infectándose por el microorganismo.</p>	 <p>Célula infectada</p> <p>Macrófago activado</p> <p>Virus</p>
<p>4) Una segunda vía celular parte de los linfocitos T citotóxicos. Estos reconocen con sus receptores (TCR) los componentes antigénicos que les presentan las células infectadas.</p>	 <p>Receptores TCR</p> <p>Linfocito Tc (citotóxico)</p> <p>Célula infectada o tumoral</p>
<p>5) Los linfocitos Tc (citotóxicos) actúan entonces produciendo sustancias que destruyen las células infectadas por el virus y también células tumorales,</p>	 <p>Linfocito Tc citotóxico</p> <p>Célula infectada o tumoral</p>
<p>Después de haber destruido las células infectadas, las células citotóxicas desaparecen, pero algunas células citotóxicas de memoria permanecen durante más o menos tiempo para responder de inmediato a futuras entradas del microorganismo invasor (memoria inmunológica).</p>	

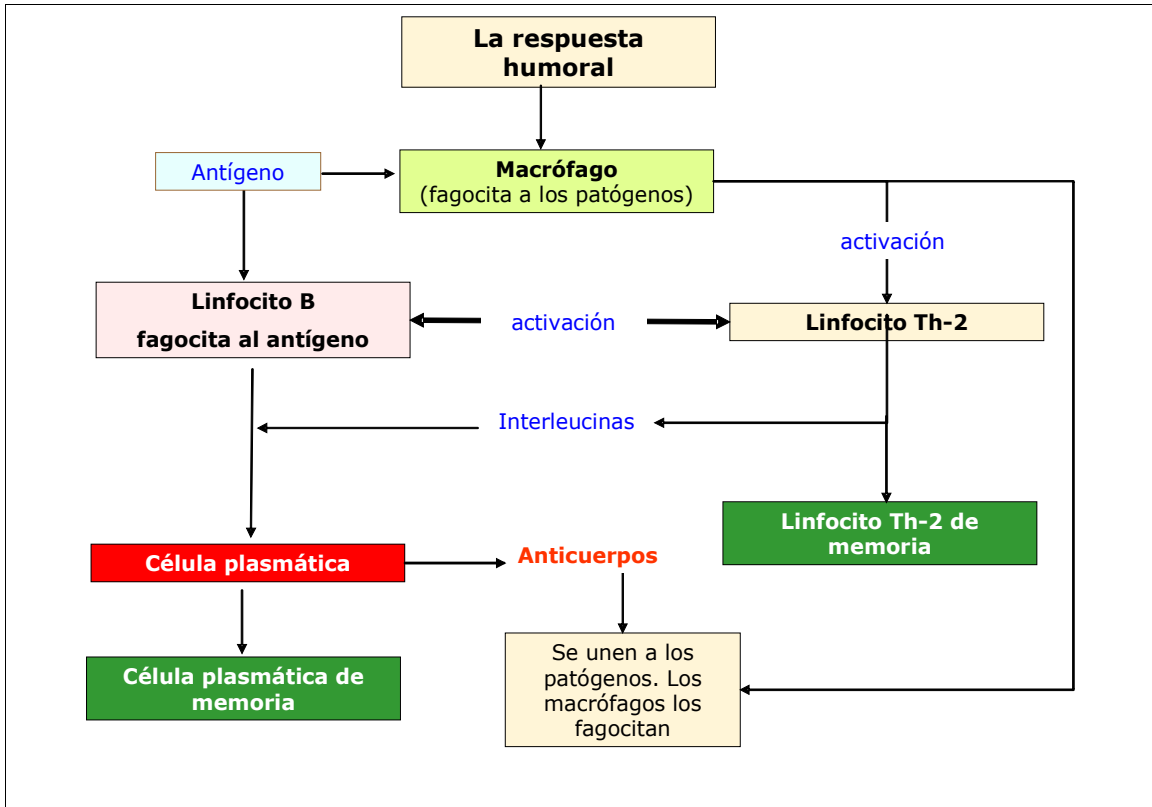


Fig. 14 La respuesta inmunitaria humoral.

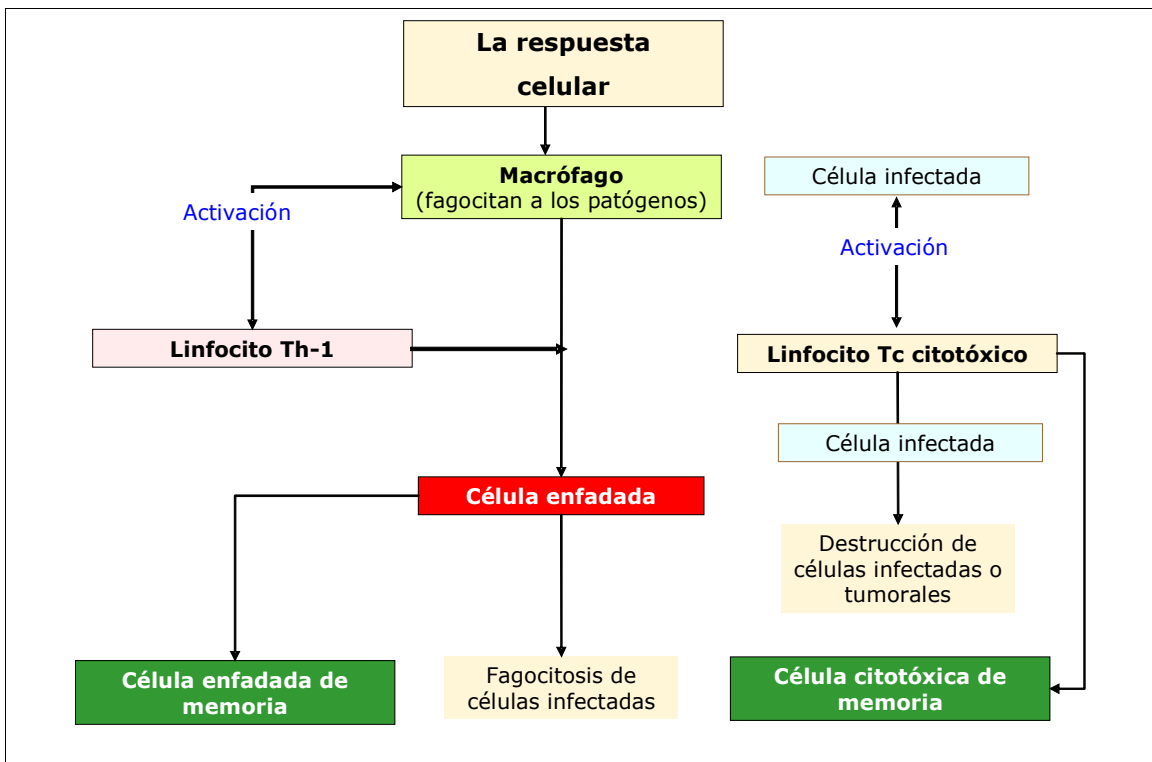


Fig. 15 La respuesta inmunitaria celular.

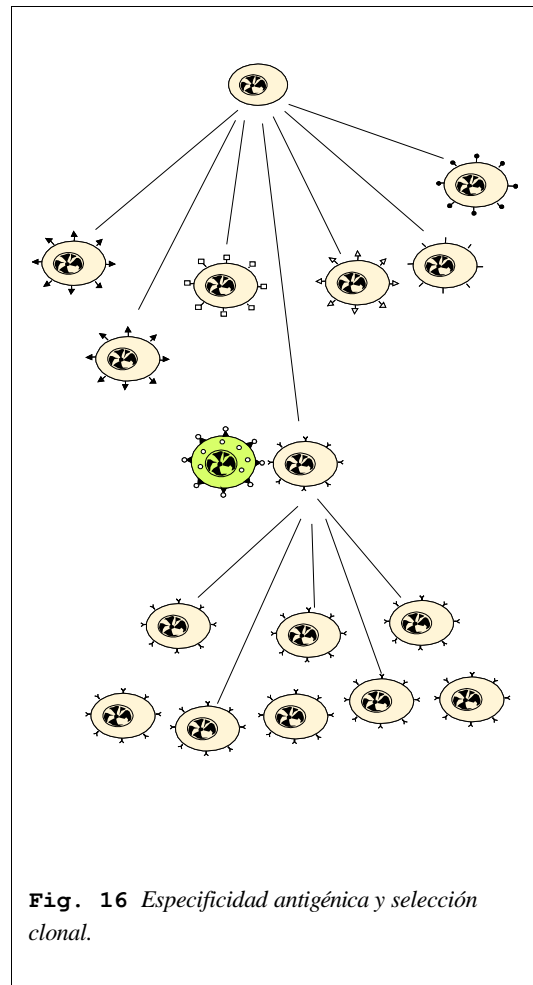
LA ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA Y SELECCIÓN CLONAL

El Sistema Inmunitario puede distinguir antígenos muy similares entre sí, por ejemplo dos proteínas que únicamente se diferencien en un aminoácido.

Por lo tanto el Sistema Inmunitario puede responder a millones de antígenos extraños diferentes de una manera altamente específica mediante la producción de anticuerpos que reaccionan sólo con el antígeno que ha inducido su formación.

¿Cómo puede ser que teniendo sólo unas decenas de miles de genes en nuestras células podamos generar hasta 100.000.000 anticuerpos diferentes?

Esto es debido a que durante el desarrollo, cuando se generan los linfocitos B, se producen combinaciones y recombinaciones entre los genes que producen los protómeros que forman los anticuerpos. De esta manera se generan hasta 100.000.000 de linfocitos B diferentes, cada uno de estos linfocito B tiene en su superficie celular unos receptores que se adaptan específicamente a un antígeno distinto.

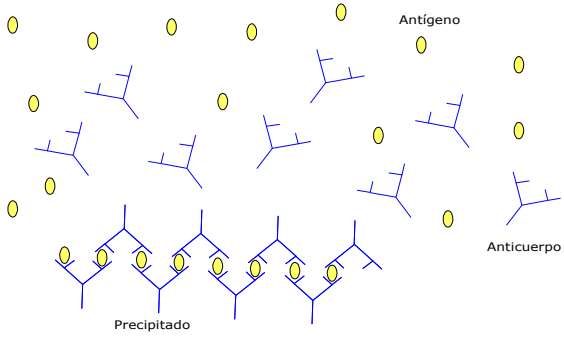
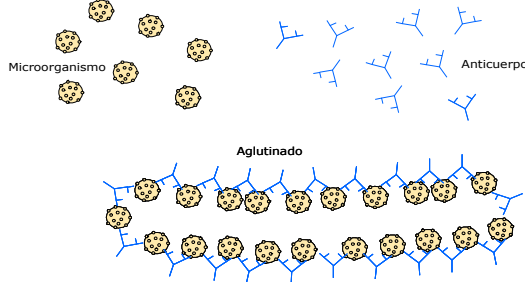
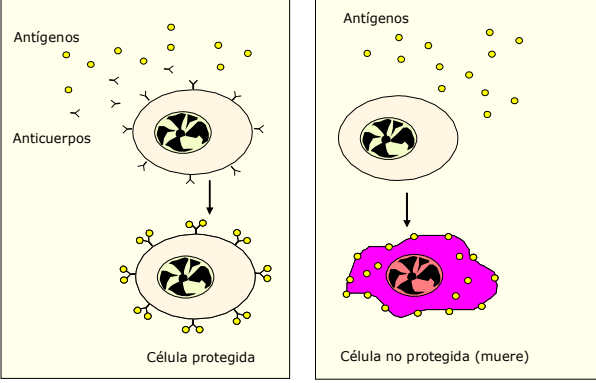
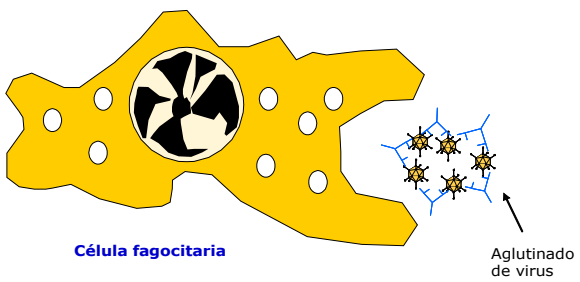


Posteriormente, si un antígeno se une a uno de estos receptores, el linfocito se activa y se reproduce produciendo un clon de células que tendrán todas ellas la misma especificidad antigénica (**Teoría de la selección clonal**). Es decir, la llegada de un antígeno extraño estimula selectivamente a aquellas células que presentan unos receptores complementarios y específicos del antígeno y por consiguiente listas para dar una respuesta al mismo.

LA REACCIÓN ANTÍGENO ANTICUERPO

Las zonas del antígeno que se unen específicamente con el anticuerpo o con el receptor de un linfocito, se denominan **determinantes antigénicos**. Cada antígeno puede presentar varios determinantes antigénicos diferentes que estimulan la producción de anticuerpos y la respuesta de los linfocitos. Estas estructuras químicas, los **determinantes antigénicos**, son los responsables de la especificidad de la respuesta inmunitaria.

Al entrar en contacto antígeno y anticuerpo se unen mediante enlaces no covalentes (F. Van der Waals, Uniones hidrofóbicas, E. hidrógeno) y se desencadenan una serie de procesos capaces de neutralizarlo y eliminarlo. La unión entre ellos es reversible, depende de sus concentraciones y también de la afinidad, cuanto mayor sea ésta, más proporción de moléculas estarán unidas. Las reacciones más importantes entre antígeno y anticuerpo son las siguientes:

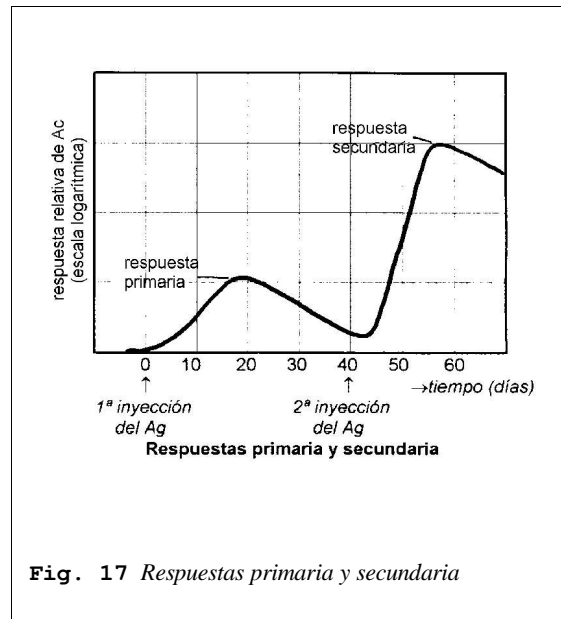
<p>Precipitación: Al unirse antígenos y anticuerpos solubles forman agregados insolubles que precipitan, lo que inactiva a los antígenos.</p>	
<p>Aglutinación: El anticuerpo se une a antígenos situados en la superficie de una célula. Como los anticuerpos tienen dos puntos de unión, los microorganismos forman agregados y ya no pueden infectar otras células.</p>	
<p>Neutralización: Anticuerpos situados en la membrana plasmática bloquean la acción de los antígenos contra la célula. Así, los antígenos no se pueden unir a las células y matarlas.</p>	
<p>Opsonización: Consiste en la fagocitosis de los aglutinados de patógenos, de las células infectadas o de las células tumorales por los macrófagos, que son atraídos por la presencia de anticuerpos específicos que se han unido a sus antígenos.</p>	

La unión antígeno-anticuerpo no es suficiente para la eliminación del agente extraño contra el que luchamos. Se precisa la colaboración de otros elementos (complemento, células fagocitarias y células NK). El conglomerado antígeno-anticuerpo puede así ser fagocitado por las células del Sistema Retículo Endotelial (S.R.E.) o por las Natural Killer. Las moléculas del Complemento, al unirse al complejo formado por antígenos y anticuerpos, pueden estimular la fagocitosis por parte de los macrófagos.

LA RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Respuesta humoral primaria: Se produce la primera vez que se entra en contacto con el antígeno (a los 7 días de la primera infección). Las células plasmáticas producen anticuerpos IgM dosis moderadas hasta que cesa la infección.

Respuesta humoral secundaria: Si se repite el ataque, al cabo de días, incluso años, se desencadena la respuesta secundaria, más rápidamente. Las células de memoria producen en poco tiempo (al cabo de unos 3 días) de 100 a 1000 veces más anticuerpos del tipo IgG (en ciertas situaciones de los tipos IgA e IgE). También dura más tiempo, y su declive sea más lento.



INMUNOESTIMULACIÓN: VACUNAS Y SUEROS

Aunque el Sistema Inmunitario está capacitado para combatir y eliminar células o moléculas ajenas, las enfermedades infecciosas siguen siendo una de las principales causas de mortalidad, sobre todo en países subdesarrollados. En los más industrializados se está produciendo un aumento de enfermedades que se creían controladas como la tuberculosis, o la aparición de otras como el SIDA. Es pues una preocupación actual la prevención de las enfermedades.

Denominamos **profilaxis** al conjunto de medidas tomadas para prevenir la enfermedad.

Los mecanismos para conseguir inmunidad los podemos resumir en:

a) La inmunidad adquirida activa.

- **Natural:** Cuando el propio sujeto desarrolla la respuesta frente a antígenos concretos al estar en contacto con el agente.

- **Artificial:** Como la que se adquiere con la **vacunación**.

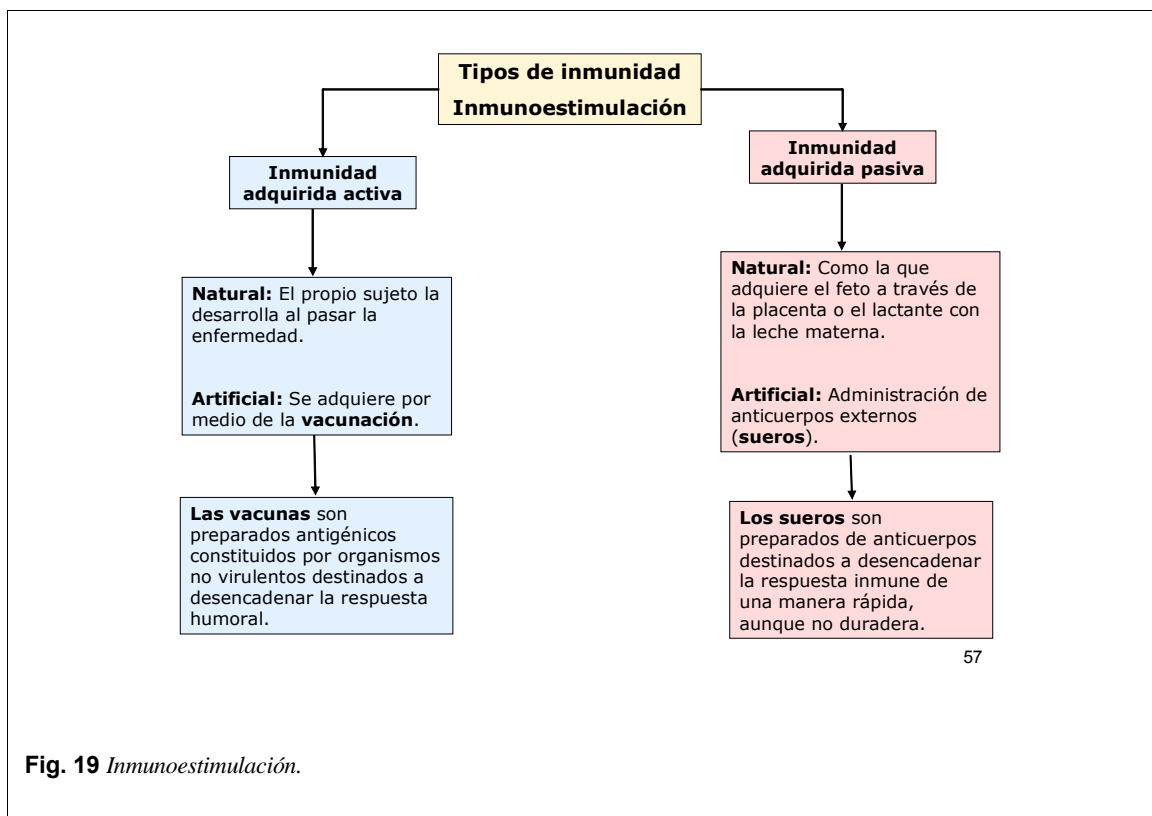
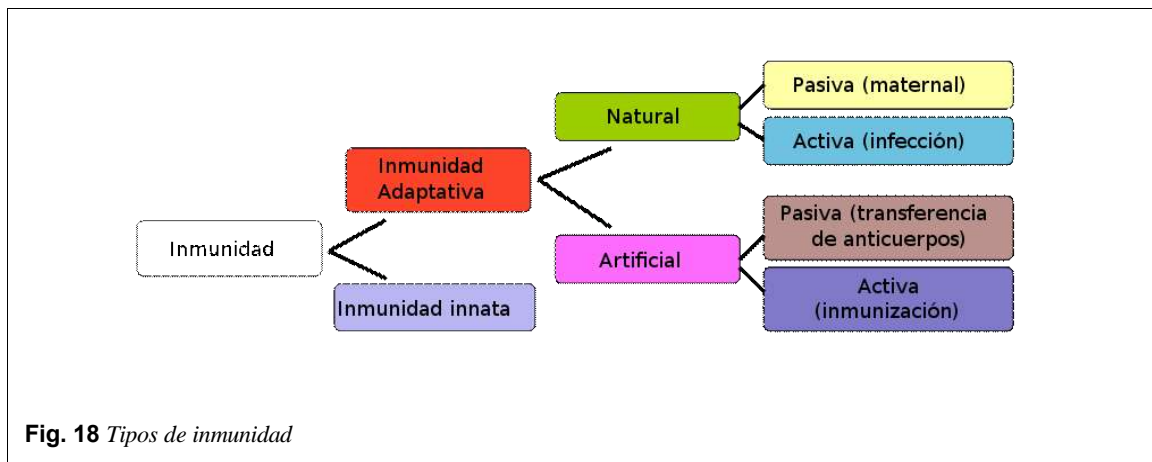
b) Inmunidad adquirida pasiva.

Se consigue cuando hay transferencia de anticuerpos fabricados activamente por otro individuo. Puede ser:

- **Espontánea:** Cuando el paso de anticuerpos es de la madre al feto a través de la placenta

o por absorción de la leche materna en los primeros días de lactancia.

- **Artificial:** La inmunidad adquirida pasiva se denomina **artificial** cuando los anticuerpos se administran en preparados biológicos, como en el caso de los **sueros**.



VACUNAS

Son preparados antigénicos constituidos por microorganismos no virulentos, muertos o por moléculas de estos desprovistas de toxicidad. Se obtienen a partir de microorganismos u otros agentes infecciosos e inducen en el individuo una **inmunidad adquirida activa** frente a esos agentes inoculados, con un mínimo de riesgos y de reacciones locales y generales. Su objetivo es desencadenar la producción de células inmunitarias de memoria.

Las vacunas deben tener dos propiedades:

- **Eficacia**, pues tienen que desencadenar la respuesta inmune correcta.
- **Inocuidad**, la vacuna debe estar desprovista de poder patógeno, logrando este objetivo sin interferir en la respuesta inmune.

SUEROS

Mediante los sueros se consigue una inmunidad inmediata ya que los preparados biológicos que inoculamos contienen los anticuerpos específicos que la urgencia precisa. Es una intervención rápida menos duradera e intensa que la provocada por la vacunación.

El paciente no participa en la elaboración de moléculas, es por tanto una inmunidad adquirida pasiva.

Existen dos tipos de sueros:

- **Sueros homólogos**: Son sueros obtenidos de humanos que poseen anticuerpos para un determinado antígeno.
- **Sueros heterólogos**: Proceden de otras especies pero contienen anticuerpos para patógenos humanos. De esta manera se obtiene, por ejemplo, las **antitoxinas**, que son sueros frente al veneno de las serpientes, escorpiones, arañas, etc.

SEROVACUNACIÓN

Conjunto de medidas preventivas que combinan la vacunación con los tratamientos con sueros adecuados.

Este procedimiento combina la administración del suero preciso con la vacunación. El suero contiene anticuerpos que actúan en los primeros momentos de urgencia y, posteriormente, se desencadena la inmunidad activa producida por la vacuna. Se emplea, por ejemplo, en el tratamiento del tétanos, del botulismo y de la rabia.

INMUNOPATOLOGÍA

Descripción del concepto de enfermedad autoinmune y algunos tipos de ellas.

Las células del sistema inmunitario linfocitos, macrófagos y otras han de aprender a tolerar cada célula y cada proteína del organismo sin dejar de atacar por ello a los invasores externos.

No obstante, se puede dar el caso de que algunos linfocitos inmaduros respondan ante elementos del propio cuerpo. Ahora bien, normalmente, si una célula inmunitaria reacciona ante un producto del propio organismo mientras se está formando en el timo o en la médula ósea, suele ser destruida o, al menos, inactivada por el propio organismo. Sin

embargo, a pesar de este mecanismo de seguridad, algunos linfocitos pueden escapar a la inactivación o destrucción y desencadenar una respuesta inmunitaria contra moléculas o células del propio organismo generándose una enfermedad autoinmunitaria.

Las enfermedades de autoinmunidad pueden afectar a cualquier órgano, si bien algunos se ven afectados con más frecuencia que otros; por ejemplo: la sustancia blanca del cerebro y de la médula espinal, en la esclerosis múltiple, los revestimientos de las articulaciones, en la artritis reumatoide, las células secretoras de insulina, en la diabetes mellitus juvenil. Ciertas enfermedades autoinmunes destruyen las conexiones entre nervios y músculo (miastenia gravis) y otras producen un exceso de hormona tiroidea en la glándula tiroides (enfermedad de Graves). Las hay que producen ampollas en la piel (pénfigo vulgar) o que destruyen los riñones y otros órganos (lupus eritematoso sistémico).

Fenómenos de hipersensibilidad: alergias.

La respuesta alérgica es una intensa reacción de ciertos componentes del sistema inmunitario contra una sustancia extraña que por lo general es inofensiva.

Nota: ¿Por qué la selección natural ha permitido que la alergia se haya extendido tanto? Se sabe que ciertos rasgos de la alergia solo vuelven a darse cuando el sistema inmunitario intenta erradicar parásitos. Así, el cuerpo sintetiza cantidades elevadas de anticuerpos de tipo IgE tanto ante la presencia de alérgenos como ante la de parásitos. Frente a otro tipo de invasores recurre a otro tipo de anticuerpos.

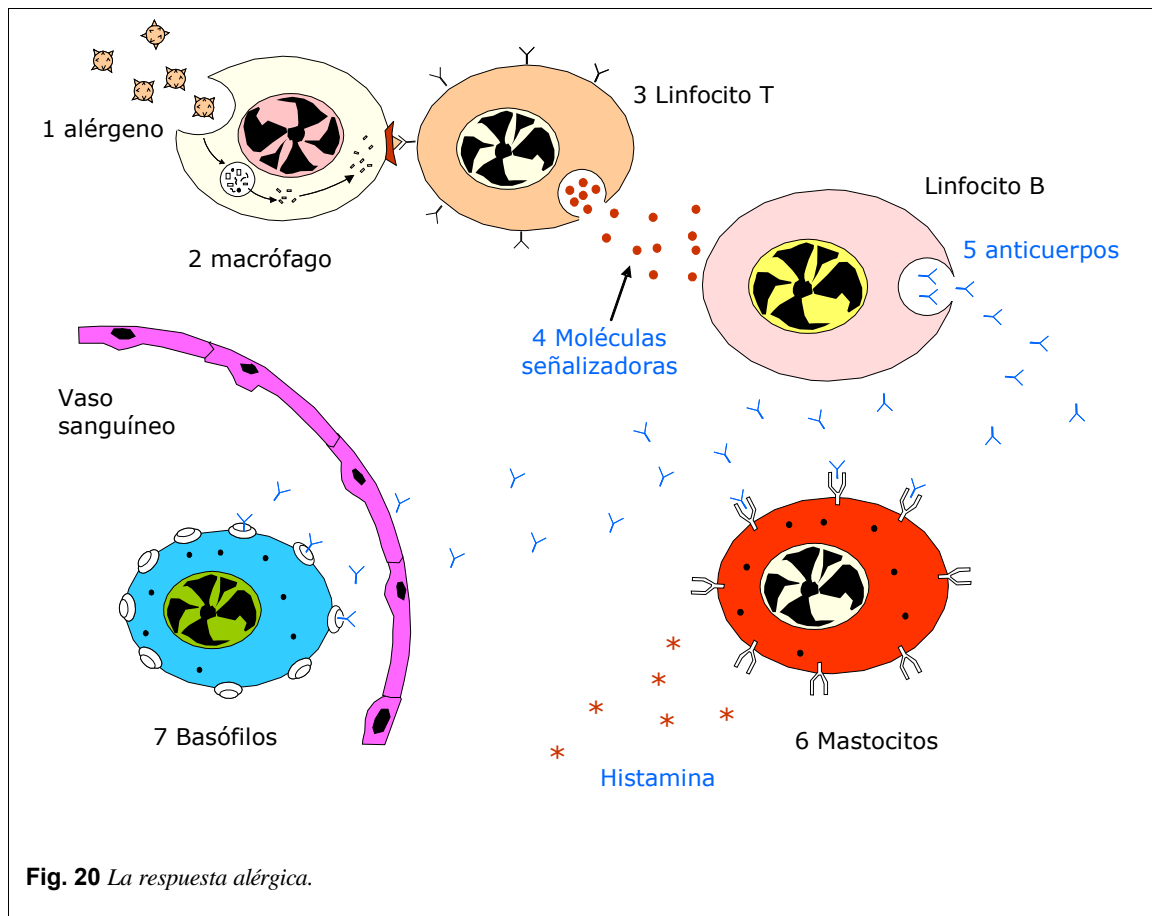
Una hipótesis podría ser que el cuerpo desarrolló en su origen la respuesta alérgica para hacer frente a los parásitos. Las personas capacitadas por su dotación genética para organizar un ataque inmunitario eficaz contra esos organismos sobrevivirían mejor que quienes carecieran de ese mecanismo defensivo, habrían tenido mayor descendencia y sus hijos habrían transmitido a su vez a los suyos esos genes. Así se extendería entre la población humana el sistema de defensa contra los parásitos. Esta capacidad de defensa ha permanecido útil allí donde abundan los parásitos. Sin embargo, el sistema inmunitario de quienes ya no se encuentran con esos organismos reacciona ahora libremente -aunque de forma contraproducente- ante otras sustancias como el polen. En respaldo de esta tesis se ha observado que la alergia es menos común en las naciones en vías de desarrollo que en las industrializadas pero la investigación realizada en animales de experimentación para someter a prueba la hipótesis no ha resuelto nada.

Se sabe que alérgenos diferentes provocan síntomas dispares, en parte porque atacan al sistema inmunitario en diferentes puntos del organismo.

En el tracto respiratorio superior la respuesta inmunitaria errónea produce estornudos y congestión nasal: rinitis alérgica. En el tracto respiratorio inferior puede causar constricción y obstrucción de los bronquios, participando, por lo tanto, en el desarrollo de síntomas asmáticos. En el tracto gastrointestinal la actividad inmunitaria provoca a veces náuseas, espasmos abdominales, diarrea y vómitos. Por último, si un alérgeno introducido por cualquier vía llega a la circulación sanguínea puede inducir **anafilaxis**.

Aunque las manifestaciones externas de la respuesta alérgica varían, ésta siempre se pone en marcha mediante un proceso silencioso de sensibilización. Este proceso empieza cuando los macrófagos (2) degradan el alérgeno (1) y muestran los fragmentos resultantes a los linfocitos T (3). Estos segregan interleucinas (4) que hacen que los linfocitos B maduren y se transformen en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas (5). Estos anticuerpos se unen a sus receptores en los mastocitos (6) -glóbulos blancos no circulantes que se encuentran en el tejido conjuntivo- y en los basófilos circulantes en

sangre (7).



En posteriores contactos entre el alérgeno y el organismo las moléculas de alérgeno se unen a anticuerpos IgE de los mastocitos con lo que se desencadenan una serie de reacciones que llevan a la secreción por parte de los mastocitos de histamina y otras sustancias que serán los responsables de muchos síntomas alérgicos.

El cáncer y la respuesta inmunitaria.

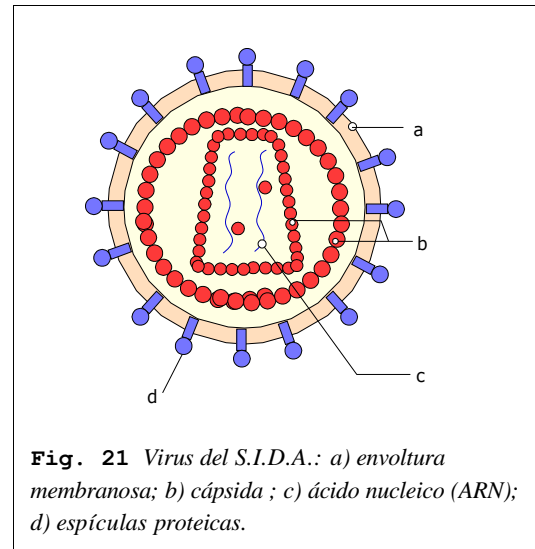
Las células cancerígenas se parecen a las células normales del cuerpo en muchos aspectos. Aún así, actúan como células extrañas, reproduciéndose rápidamente e invadiendo los tejidos. Además, las células cancerígenas tienen antígenos en su superficie celular que difieren de los antígenos de las células normales y pueden ser identificadas como extrañas por lo que, quizás, el organismo pueda organizar una respuesta inmunitaria.

Cada vez hay más pruebas que indican que el cáncer no sólo puede inducir una respuesta inmunitaria sino que es un hecho que ésta se podría producir de modo que las células cancerígenas fuesen suprimidas mucho antes de que se detecte el cáncer. Los cánceres que se desarrollan representarían fallos ocasionales del sistema inmunitario. Por lo tanto, si se refuerza la respuesta inmunitaria, se podrá avanzar en el proceso de lucha contra el cáncer.

El S.I.D.A y sus efectos en el sistema inmune.

Estructura del V.I.H.

El virus del S.I.D.A.¹ es un retrovirus, conocido como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Está constituido por dos moléculas de RNA acompañadas de dos o más moléculas del enzima retrotranscriptasa (o transcriptasa inversa). Rodeando a la zona central hay dos envolturas proteínicas distintas que, a su vez, están rodeadas por una bicapa lipídica con glucoproteínas insertas. Las porciones proteínicas de las moléculas superficiales contienen regiones constantes idénticas de una cepa del virus a otra y regiones variables.



Ciclo del V.I.H.

Cuando el VIH entra en el organismo, las glucoproteínas externas se unen a las moléculas CD4 de los linfocitos T cooperadores (también puede infectar macrófagos), sin embargo, para entrar en el interior del linfocito necesita fusionarse con la membrana celular (1). En 1996, un equipo de trabajo del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EEUU, encabezado por Edward Berger, identificó en la cara exterior de la membrana de los linfocitos T una proteína, a la que denominaron **fusina**, que permite la entrada del VIH en la célula².

Juntamente con la fusina, estos dos últimos años se han descubierto otras moléculas, de función similar, que se denominan **correceptores**³.

Una vez dentro de la célula, el RNA se libera de la cápsula que lo contiene (2), y la transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa sintetizando un ADN complementa-

¹ Fue identificado por primera vez en 1981 al observar la aparición en hombres jóvenes de un tumor maligno (Sarcoma de Kaposi) que afecta a los revestimientos endoteliales de los vasos sanguíneos y que hasta entonces sólo se había observado en hombres de edad avanzada.

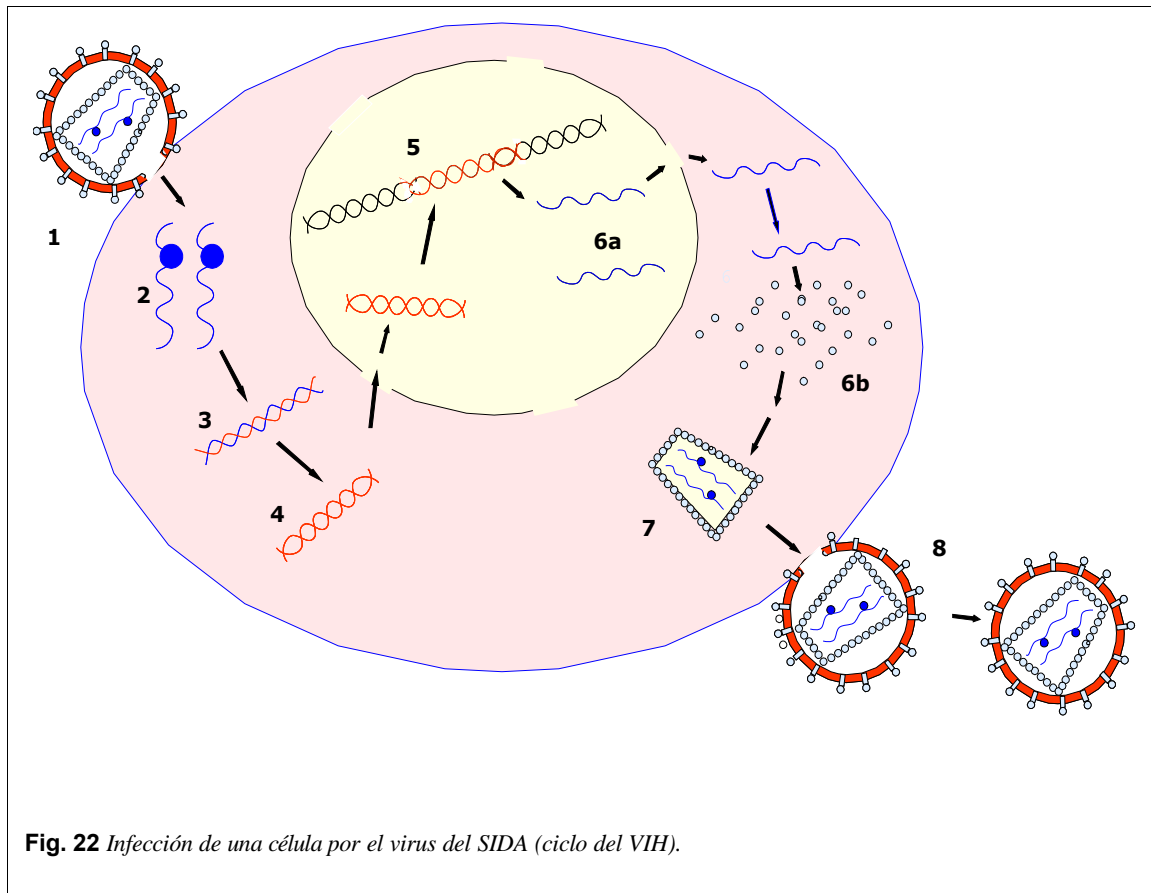
En la misma época y también en hombres jóvenes se detecta un incremento de neumonías e infecciones fatales del tracto intestinal causadas por protistas ubicuos pero habitualmente inocuos. Anteriormente estas enfermedades se habían observado en pacientes cancerosos y en receptores de transplantes cuyos sistemas inmunes habían sido suprimidos. Estos hechos sugerían que la causa era una supresión masiva del sistema inmune.

Las primeras imágenes del virus al microscopio electrónico se identificaron, en febrero de 1983, en el Instituto Pasteur de París por el profesor Luc Montaigner.

² La hipotética función normal de esta proteína se desconoce, se sabe que está formada por 352 aminoácidos y que pertenece al grupo de las proteínas receptoras G, conocidas como facilitadoras de la entrada en la célula de los virus y otros agentes patógenos. Se sospecha que los macrófagos tienen una proteína similar.

³ Recientemente se ha visto que, entre los mecanismos que explican la resistencia de algunas personas probablemente inmunes a la infección, existe también una causa genética. Alrededor de un 1% de la población europea es deficiente para alguno de aquellos correceptores y, por tanto, resistente a la infección por VIH.

rio del ARN viral (3 y 4). Este ADN se incorpora a un cromosoma de la célula hospedadora (5), en esta etapa el virus es extremadamente sensible a los inhibidores de dicha enzima. A continuación comienza a replicarse (6) originando nuevas partículas virales que salen del linfocito T (8) e invaden a otros linfocitos u a otras células. Frecuentemente el linfocito T resulta destruido.



Se sabe que la replicación del VIH se produce desde las fases muy precoces de la infección y en tasas muy elevadas, por medio de continuados ciclos de infección. Si el seropositivo no enferma hasta transcurrido un tiempo es porque el organismo dispone de herramientas eficaces para hacerle frente.

En un solo día pueden originarse en una persona infectada del orden de 1000 millones de nuevas partículas víricas, produciéndose cada 48 a 72 horas la renovación de buena parte de los virus circulantes y de los linfocitos infectados. Esta situación se amplifica enormemente la variabilidad genética del virus, la cual se produce como consecuencia de los errores de copia que tienen lugar durante la transferencia de información desde el ARN viral hasta el ADN. Muchas de las variantes genéticas originadas por mutación resultan no ser viables, pero algunas sí lo son y llegan a formar un cúmulo de variantes que explicaría por qué finalmente el sistema inmunitario acaba por fracasar, ante la imposibilidad de mantener una lucha contra un enemigo tan inestable.

Algunas de las formas mutantes del virus implican cambios en la estructura de los péptidos que actúan como determinantes antigénicos. Aunque muchos de estos cambios no parecen afectar a la actividad del sistema inmunitario, distintos investigadores han sugerido que algunos pueden hacer que determinado péptido se vuelva invisible a las defensas del organismo (mutantes elusivos). Este encadenamiento de determinantes

antigénicos variables y mutantes escurridizos explicaría la pervivencia de la infección y la dificultad de erradicarla (además de complicar la búsqueda de vacunas).

Transmisión del V.I.H.

Los estudios epidemiológicos realizados en Europa, América, África y Australia han documentado de forma reiterada que solamente hay tres formas de transmisión del V.I.H.

- Por relación sexual (homosexual, bisexual, heterosexual) con personas infectadas
- Por contacto con la sangre, hemoderivados, semen y los órganos transplantados de personas infectadas
- Por transmisión de madre infectada a hijo. La mayor parte de las veces antes del nacimiento y quizás durante el parto (transmisión perinatal)

Prácticas de riesgo.

- Compartir la misma jeringuilla o agujas sin desinfectar.
- Las relaciones sexuales con penetración anal, sin utilizar preservativos.
- Las relaciones sexuales con personas enfermas o portadoras, sin utilizar preservativos.
- Otros tipos de relaciones en las que se puedan producir heridas entre las personas con riesgo de contagio.

Rechazo de trasplantes.

Desde hace algún tiempo se recurre a la técnica de trasplantes para solucionar situaciones que ponen en peligro la salud de un individuo.

En los trasplantes se produce la eliminación del tejido o del órgano dañado y la implantación de otro que reúna las condiciones adecuadas para la supervivencia del receptor.

- En los **autoinjertos** el trasplante procede del mismo organismo y el tejido simplemente es movido de una posición a otra. Esta situación siempre tiene éxito si las técnicas quirúrgicas y asépticas son las adecuadas.
- También tienen éxito los trasplante en los que el donante y el receptor son gemelos genéticamente iguales.
- Otra posibilidad es entre individuos de la misma especie pero genéticamente diferentes.
- También se realizan en algunas ocasiones trasplantes entre individuos de diferente especie, **xenoinjerto**, como entre el hombre y el cerdo.

En los dos últimos casos el tejido transplantado generará, por parte del receptor, una respuesta inmune destructiva que se denomina **rechazo**. Tiene su origen en la existencia de proteínas de superficie en las membranas (moléculas del CMH), si éstas son reconocidas como extrañas se desencadena la respuesta inmune específica.

Con el fin de evitar estos problemas, los inmunólogos de trasplantes realizan pruebas previas de histocompatibilidad.

La experiencia demuestra que algunos lugares anatómicos son privilegiados y, en porcentajes elevados, no generan rechazo. Es el caso del trasplante de córnea. Por lo general, en todas las demás intervenciones debe tratarse al paciente con inmunosupresores inespecíficos con el consiguiente riesgo de enfermedades infecciosas en el postoperatorio, o también se puede aplicar un tratamiento de inmunosupresión específica.

En la actualidad se está experimentando para obtener por ingeniería genética y clonación cerdos cuyos tejidos no produzcan rechazo en la especie humana y poder tener de esta manera una gran cantidad de órganos para trasplantes.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Si una sustancia extraña (un antígeno) se inyecta en el cuerpo de un ratón o un humano, alguna de las células B de su sistema inmune se transformarán en células plasmáticas y empezarán a producir anticuerpos que se unirán a ese antígeno. Cada célula B produce un solo tipo de anticuerpo, pero diferentes linfocitos B producirán anticuerpos estructuralmente diferentes que se unen a distintas partes del antígeno. Esta mezcla fisiológica natural de anticuerpos es conocida como 'anticuerpos policlonales'.

Un anticuerpo monoclonal es un anticuerpo homogéneo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral.

Los anticuerpos monoclonales (Mab, del inglés monoclonal antibody), son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmune, es decir, todos los clones proceden de una sola célula madre. Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico. Este fenómeno es de gran utilidad en bioquímica, biología molecular y medicina.

Para producir anticuerpos monoclonales, primero se extraen células B del bazo de un animal que ha sido expuesto al antígeno. Estas células B son fusionadas con células tumorales que pueden crecer indefinidamente en cultivo celular. Estas células fusionadas híbridas pueden multiplicarse rápida e indefinidamente, puesto que son células tumorales después de todo y pueden producir gran cantidad de anticuerpos. Los hibridomas son diluidos y cultivados para obtener un número diferente de determinadas colonias, las cuales producen sólo un tipo de anticuerpo.

Los anticuerpos monoclonales se utilizan en muchos campos como:

- La investigación biomédica, como la identificación y clonación de genes, la identificación y aislamiento de proteínas, la activación de enzimas.
- Diagnóstico: En medicina, gracias a la gran especificidad y capacidad prácticamente ilimitada de los anticuerpos monoclonales para reconocer cualquier estructura química,

permite la detección de hormonas, vitaminas, citocinas; la monitorización de drogas, detección de enfermedades infecciosas en microbiología; la detección de alérgenos en alergia, hematología, marcadores tumorales e infartos de miocardio, aplicaciones forenses, inmunoescintigrafía. En las técnicas diagnósticas se emplean diversas herramientas de biología molecular como ELISA, EIA, citometría, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia. Los anticuerpos monoclonales son unas de las sustancias más utilizadas en los laboratorios de diagnóstico.

– Biosensores: Los anticuerpos monoclonales acoplados a transductores electrónicos pueden detectar tanto moléculas orgánicas como inorgánicas como la contaminación de metales pesados en alimentos y agua, detección de gases tóxicos, etc. Un biosensor es un instrumento analítico formado por un material biológico inmovilizado como una enzima, anticuerpo, célula entera, orgánulo o combinaciones de los mismos, en íntimo contacto con un sistema transductor adecuado que convierta la señal bioquímica en una señal eléctrica cuantificable.

– Tratamiento: Las aplicaciones terapéuticas constituyen el campo más importante de los anticuerpos monoclonales, ya que son capaces de erradicar ciertas infecciones y destruir células, incluidas las tumorales, mediante distintos mecanismos. Por esta razón, son excelentes sustancias para el tratamiento de enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, el cáncer o en trasplantes para evitar el rechazo. Existen varios anticuerpos monoclonales aprobados para su uso en determinadas enfermedades.