

INMUNOLOGIA.

Conceptos fundamentales de inmunología.

- **Concepto de inmunidad.**

Deriva de la palabra inmunitas = libre de cargo, gravámenes o penas.

Para que se desarrolle una enfermedad infecciosa no solo es necesaria la capacidad patógena de un **microorganismo**, sino también la predisposición o receptividad por parte del organismo atacado.

Si este último ofrece una resistencia eficaz al agente invasor la infección no se lleva a cabo.

Cuando esto ocurre se dice que el organismo en cuestión es inmune a dicha enfermedad.

Por tanto, podemos definir la **inmunidad** como el estado de resistencia que presentan los organismos frente a la infección. La ciencia que estudia la inmunidad se la denomina inmunología.

La inmunología, además de ocuparse del estudio de la defensa, trata aspectos como la hipersensibilidad, el rechazo de órganos, la autoinmunización...

Un individuo es inmune a un determinado agente patógeno o agente extraño cuando es capaz de anularlo o desactivarlo sin presentar reacción patológica.

El sistema inmunitario se puede alterar por;

1/ Por la invasión de un microorganismo patógeno.

2/ Por la introducción de sustancias extrañas.

3/ Por la alteración de sustancias propias que ya no se conocen como tales.

- **Tipos de inmunidad.**

de especie

- Natural, congénita de raza

o innata. de individuo

INMUNIDAD b) Adquirida o adaptativa

Activa

- Adquirida de forma natural Pasiva

Activa (vacunas)

- Adquirida de forma artificial Pasiva (sueros)

Inmunidad congénita o innata.

Se adquiere mediante la estimulación natural del sistema inmunitario y es la resistencia que presenta un organismo frente a un agente patógeno aunque nunca haya estado en contacto con él, es característica de una especie, una raza o un individuo, de manera que, nace con ella. Es hereditaria, así, muchos individuos son inmunes frente a enfermedades que sufren otras especies, otras razas y otros individuos.

Se piensa que esta inmunidad radica en que los organismos resistentes o inmunes no poseen receptores específicos para que estos agentes patógenos puedan entrar, mientras que los organismos no inmunes sí que poseen estos receptores de manera que los agentes patógenos pueden entrar y provocar la infección.

Inmunidad adquirida o adaptativa

Se adquiere cuando un organismo se va poniendo en contacto con diferentes agentes patógenos y no es hereditaria.

- Inmunidad activa; es aquella en la que los anticuerpos se producen en el propio organismo.
- Inmunidad pasiva; aquella en la que los anticuerpos se producen en otro organismo. La inmunidad adquirida puede ser adquirida de forma natural o artificial.

-Inmunidad adquirida de forma natural; puede ser a su vez **activa** que puede ser temporal o permanente y se adquiere tras haber padecido y superado alguna o algunas enfermedad o enfermedades infecciosa o infecciosas a través de la vida.

-Inmunidad adquirida natural pasiva; cuando el recién nacido desarrolla inmunidad frente a ciertas enfermedades por la adquisición de anticuerpos de la madre a través de la placenta.

Esto se produce en la etapa fetal o bien en las secreciones del calostro.

-Inmunidad adquirida de forma artificial; es un estado de protección que se adquiere mediante diversos procedimientos sanitarios y puede ser;

- De forma activa. Las vacunas. Mediante la vacunación el sistema inmunitario desarrolla activamente memoria (anticuerpos) frente a la administración de un toxoide o germen atemperado.

Esta inmunidad es por tanto activa, específica, es duradera y preventiva.

- De forma pasiva. Los sueros. Se realiza mediante suero-terapia por inyección en el organismo enfermo de un suero rico en anticuerpos que suministra una enfermedad pasajera. Es por tanto una inmunidad curativa, pasiva, específica y pasajera.

3* Concepto de respuesta inmunitaria

- Respuesta mediada por células y respuesta humoral.

Inespecifica INFLAMACION

Respuesta

Inmune Especifica Respuesta mediada por células

Respuesta humoral

Los seres vivos tenemos una serie de barreras defensivas que ofrecen una respuesta ante los agentes extraños. La respuesta inmune es el conjunto de mecanismos que permiten al ser vivo reconocer sustancias como extraños (antígenos) y montar una respuesta humoral o celular para conseguir su eliminación o neutralización.

A/ BARRERAS CONTRA LA INFECCION. Respuesta inmune inespecifica.

- **Barreras primarias**

La primera de ellas es la piel que si esta intacta es impermeable a los gérmenes (en animales), la epidermis (vegetales).

Con la descamación natural se desprenden aquellos germenos que hayan iniciado la penetración.

Tambien hay barreras fisiológicas como por ejemplo la secreción de las glándulas sudoríparas y sebáceas que aportan al medio un pH ligeramente ácido muy eficaz contra los hongos sobre todo.

En la piel se encuentran un tipo de macrófagos que son las células de Langerhans que tienen actividad fagocitaria que constituyen la 1ª línea de fuego del sistema defensivo.

Otra barrera, las aberturas naturales del digestivo, respiratorio, reproductor y otros órganos de los sentidos son vías de fácil acceso, pero las secreciones mucosas atrapan a los agresores y los expulsan por el movimiento del epitelio ciliado. El mucus y las lagrimas contienen lisocima que es un enzima que destruye la pared bacteriana.

El pH ácido del intestino, del estomago y de las secreciones vaginales frenan y destruyen a gran cantidad de microorganismos.

Nuestra flora bacteriana intestinal autóctona que se desarrolla como comensal o en simbiosis en el intestino compite con los germenos patógenos ya que segregan sustancias de tipo antibiótico.

Cuando se abre una brecha en estas barreras externas o primarias del organismo. Este puede sufrir infección y por ello existen mecanismos para cicatrizar la herida.

Si a través de la capa protectora penetra un cuerpo extraño los animales desencadenan la respuesta inflamatoria y los vegetales generan quistes aislando al microorganismo.

- **Barreras secundarias**

Cuando los microbios franquean las barreras primarias se encuentran con las barreras internas que están constituidas por las células fagocíticas sanguíneas que se encuentran en la sangre y en el plasma. Las células fagocíticas sanguíneas son lo que llamamos “leucocitos o glóbulos blancos”.

Neutrófilos

- Los polimorfonucleares Basófilos

Eosinófilos

- Macrófagos.(monocitos)

Todas estas células son capaces de fagocitar y digerir los cuerpos extraños que invaden el organismo muriendo parte de ellas en el proceso.

- **RESPUESTA INFLAMATORIA INESPECÍFICA.**

Se llama así porque no es específica para el agente extraño. Tiene como fin aislar, inactivar a los agentes agresores y restaurar las zonas dañadas.

Ante la agresión de microorganismos, anticuerpos o agresiones físicas, el sistema inmune dirige todos sus elementos móviles al lugar afectado y fagocitan a esos elementos extraños.

Si la agresión ha sido mínima casi no se manifiestan respuestas externas, pero si es una inflamación aguda en un intento de retornar a las estructuras normales se muestran los siguientes síntomas;

- **Rubor;** es un enrojecimiento debido al aumento del flujo del diámetro y de la permeabilidad de los capilares sanguíneos con lo que se produce un mayor aporte de sangre a la zona afectada, con el caudal sanguíneo llegan células defensivas en caso de ser necesario aislar la herida. La coagulación sanguínea comienza su proceso.
- **Hinchazón;** consecuencia de la formación de exudado inflamatorio producido por el cambio de permeabilidad de los capilares que se acumulan en los tejidos.
- **El calor (! T_p);** crea un ambiente desfavorable para el movimiento de los glóbulos blancos y su capacidad destructiva, así, la interleucina I (I Le I) producida por los macrófagos en respuesta a distintos agentes al actuar sobre el hipotálamo, tiene entre otras, efecto pirógeno aumentando la fiebre.
- **Dolor;** producido por la presión que ejerce el hinchazón sobre las terminales nerviosas.

- **Pus;** es un acumulo de cadáveres de microorganismos, de células fagocíticas y redes de tejido que se produce como consecuencia de la batalla que mantienen estas células defensivas y los organismos patógenos.

B) SISTEMA INMUNITARIO. Respuesta inmune específica.

Cuando cualquier agente extraño pasa las dos primeras barreras defensivas. Nuestro organismo posee un mecanismo muy perfeccionado para desarrollar resistencia frente a dicho agente, esto es la respuesta inmune específica.

Es específica, porque únicamente es efectiva frente al agente extraño que la ha provocado.

Esta respuesta inmune se debe únicamente a la existencia de un sistema inmunitario formado por células y sustancias químicas que cooperan entre sí formando un sistema complejo y sofisticado.

Esta defensa específica se basa en el reconocimiento selectivo de un antígeno y posterior lanzamiento de dos tipos de respuesta contra esta; respuesta humoral (linfocitos B) y respuesta mediada por células (linfocitos T).

-Respuesta humoral o serológica (inmunidad humoral). Esta basada en la síntesis de anticuerpos. Cuando un antígeno penetra en el organismo, los linfocitos B que se encuentran en el tejido conjuntivo y en los órganos linfoides producen como respuesta anticuerpos o inmunoglobulinas. La principal es la inmunoglobulina G (Ig G).

Los linfocitos B constituyen una población de células formadas por clones diferentes, cada uno de los cuales presenta en su membrana un receptor específico para un antígeno concreto, la unión del antígeno a los linfocitos B del clon para que el que es específico los sensibilice para responder a señales de interleucina producida por los linfocitos Th (T cooperadores) que inducen a su proliferación y a la diferenciación en dos tipos de células.

& Células plasmáticas o plasmocitos. Son grandes y tienen un gran retículo endoplasmático ya que se especializan en la producción de anticuerpos que son proteínas elaboradas que son inmunoglobulinas (Ig) = anticuerpos y su posterior secreción al exterior.

Los anticuerpos que producen estas células son idénticos a los que tenía en linfocito B en su membrana.

Esta es la respuesta inmune primaria que es lenta porque los linfocitos pueden tardar varios días en alcanzar el máximo de producción de anticuerpos.

& Linfocitos B de memoria. Son del mismo tamaño que los linfocitos B originales, pueden producir anticuerpos en menor medida que los linfocitos B originales y tienen vida ilimitada. Circulan por la sangre y ante el ataque de un nuevo microorganismo pueden generar otros linfocitos B de memoria y pueden diferenciarse en células plasmáticas que producirán rápidamente anticuerpos, esto da lugar a la respuesta inmune secundaria que es mucho más rápida que la primaria.

Además de estos factores humorales específicos que son los anticuerpos, existen unos factores humorales que actúan inespecíficamente.

- **El complemento (respuesta humoral inespecífica)**, se produce después de la inflamación. Es un sistema formado por una serie de proteínas plasmáticas del grupo de las globulinas que en principio están inactivas y disueltas en el suero. Cuando se forma el complejo ANTIGENO-ANTICUERPO.

Se activa un conjunto de reacciones en cascada que dan lugar a la fijación del complemento cuyo producto final es un enzima activo con función citotóxica que perfora la pared de cualquier germen y lo destruye. Además las proteínas activadas del complemento contribuyen a que los germen patógenos atraigan a los fagocitos durante la respuesta inflamatoria y esto facilita la fagocitosis. A este proceso se le llama opsonización.

- **Respuesta mediada por células (Inmunidad celular)**

Esta mediada por linfocitos T que destruyen los microorganismos portadores de dicho antígeno y las células propias en el caso de estar infectadas por ellas. Fundamentalmente en la infección vírica.

Los linfocitos T se originan a partir de células indiferenciadas de la médula ósea llamadas “células de Stem” y van a especializarse al Timo, pasan al bazo, a los ganglios linfáticos y a otros órganos linfoides o bien se incorporan a la circulación sanguínea o a la circulación linfática.

Ante un estímulo antigénico, estos linfocitos T proliferan y sufren cambios morfológicos originando diferentes tipos de linfocitos T.

- **Linfocitos Th (linfocitos cooperadores, auxiliares o helpers)**. Son los que actúan en primer lugar y son los responsables del desencadenamiento de la respuesta inmunitaria aunque no se activan hasta que un macrófago les muestra el antígeno procedente de un agente infeccioso.

En este caso se agregan Interleucina II (IL 2) y se estimula el desarrollo de linfocitos B y Tc (citotóxicos)

- **Linfocitos Tc (citotóxicos)**. Se unen al antígeno de las membranas de las células infectadas mediante moléculas de superficie semejantes a los anticuerpos. Posteriormente inyectan enzimas en su interior provocando en 1er lugar la perforación de la membrana y después la destrucción de la célula y son los responsables del rechazo a los trasplantes y a los injertos.
- **Linfocitos Ts (supresores o inhibidores)** realizan el proceso inverso a los Th, es decir, atenúan la respuesta inmunitaria inhibiendo a los Tc y a los B activos una vez que es superada la infección (una vez eliminados los antígenos).
- **COOPERACION CELULAR**; En la respuesta inmunitaria colaboran macrolinfocitos B y linfocitos T, es decir, existe una interacción de los sistemas

defensivos celulares (macrófagos y linfocitos T) y humorales (células plasmáticas productoras de Ig G)

COOPERACION CELULAR EXPLICADA EN LA FOTOCOPIA

-CELULAS DE MEMORIA: Respuesta primaria y secundaria.

El primer contacto con el antígeno provoca la respuesta inmune primaria en la que hay un periodo de latencia en el que no hay producción de anticuerpos pero el sistema inmunitario está activado. Posteriormente se produce un aumento exponencial de los anticuerpos y al final de una fase estacionaria, estos comienzan a bajar en número.

En esta respuesta inmune primaria los anticuerpos que aparecen son inmunoglobulinas M (Ig M) que las tienen son linfocitos B como receptor de membrana para los antígenos.

Entre la entrada del antígeno y la detección de anticuerpos (Ig M) existe un retraso de unos 13 o 14 días.

A las 4-8 semanas los anticuerpos (Ig M) empiezan a ser imperceptibles.

Si se produce un segundo contacto con el mismo antígeno se desarrolla la respuesta inmune secundaria. Que es mucho más rápida que la primaria ya que el periodo de latencia es inexistente debido a la existencia de células con memoria de ese antígeno (linfocitos B con antígeno de superficie). En esta respuesta se producen gran cantidad de anticuerpos que permanecen en el organismo durante más tiempo.

Los anticuerpos que se producen en esta respuesta secundaria son fundamentalmente inmunoglobulinas E (Ig E).

La capacidad para producir la respuesta inmune secundaria puede durar varios años. A esto lo llamamos memoria inmunológica, así muchos linfocitos B con anticuerpos de superficie (Ig M e Ig D) se transforman en células de memoria de larga vida, y tras detectar el antígeno, desencadenan rápidamente la producción de anticuerpos (Ig G, Ig A, Ig E).

La especificidad de los linfocitos hace que ante una mutación del antígeno sean incapaces de reconocerlo.

• ELEMENTOS Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA; Linfocitos, antígenos y anticuerpos.

A/ Organos y tejidos linfoides (fig. 2); Son las estructuras relacionadas con la formación, maduración y acumulación de los linfocitos. Están repartidos por todo el cuerpo formando el llamado sistema retículo endotelial (S.R.E.). Se dividen en;

- **Primarios;** son la médula ósea y el timo en mamíferos y la bolsa de fabricio en aves. Aquí se originan y maduran los linfocitos.

- **Secundarios;** bazo, ganglios linfáticos y el tejido linfoide difuso o con folículos linfáticos. Son los lugares donde se concentran los linfocitos. En menor medida los pulmones y el hígado también intervienen.

MEDULA OSEA; se localiza dentro de los huesos esponjosos. En ella se encuentran las células germinales de los linfocitos. Es el lugar donde se diferencian y maduran los linfocitos B (productores de anticuerpos).

BOLSA DE FABRICIO; órgano linfoide exclusivo de las aves, situado en la pared dorsal del final de la cloaca. Es el lugar donde maduran los linfocitos B en las aves.

En los mamíferos se considera que son formaciones homologas las llamadas Placas de Peyer del intestino, que junto con la médula ósea roja son los lugares donde se originan los linfocitos B en estos animales.

TIMO; órgano blando bilobulado, localizado en la parte inferior del cuello. Es donde se diferencian, maduran y seleccionan los linfocitos T.

BAZO; órgano linfoide de unos 200 gramos en el hombre, que filtra sangre y elimina partículas y células defectuosas de la sangre circulante (eritrocitos y leucocitos defectuosos). Contiene áreas con linfocitos T y otras con linfocitos B y es el lugar de contacto de estos linfocitos T y B con-----

GANGLIOS LINFATICOS; órganos linfáticos, arriñonados, con tamaño variable que se localizan a lo largo de los vasos linfáticos, especialmente en la zona axilar, inguinal, cuello, clavícula y pulmón. Faltan en la cavidad craneal. Actúan con filtros de linfa gracias a su población de macrófagos evitando el paso de microorganismos. En ellos los linfocitos B y T se ponen en contacto con el antígeno, produciendo una respuesta específica para ese antígeno. En los momentos de mayor actividad pueden aumentar de tamaño. Su inflamación es indicio de actividad del aparato inmunológico.

TEJIDO LINFOIDE; estructura linfoide difusa o agregada en folículos linfáticos. Contiene linfocitos, células plasmáticas (plasmocitos) y fagocitos. Las más importantes son las amígdalas, el apéndice y las placas de Peyer.

B/ ANTIGENOS (Ag.); son todas aquellas sustancias capaces de desencadenar una respuesta inmune (celular o humoral) y reacciones específicamente con los efectores de la inmunidad o anticuerpos (Ac). Pueden ser:

- **Autoantígenos;** moléculas propias del animal que normalmente no están en contacto con el sistema inmunitario. Este es un fenómeno muy raro ya que el organismo normalmente tiene capacidad para diferenciar las partículas propias de las extrañas.
- **Isoantígenos;** moléculas de otro individuo de la misma especie.
- **Heteroantígenos;** moléculas de individuos de especies diferentes.

Los antígenos se unen específicamente a anticuerpos libres o de superficie por una zona llamada determinante. El antígeno es monovalente cuando tiene un solo determinante en su molécula, de manera que solo se puede unir a un anticuerpo, mientras que es polivalente cuando tiene varios determinantes, es decir, cuando se pueden unir a varias moléculas del mismo o diferentes anticuerpos.

Prácticamente cualquier molécula biológica puede unirse con anticuerpos pero no todas provocan su síntesis. Solo las macromoléculas son capaces de provocar la respuesta inmune e iniciar la síntesis de anticuerpos. La mayoría de las proteínas tienen carácter antigénico (son inmunoglobulinas) aunque algunos polisacáridos también pueden tener ese carácter (ej, los isoantígenos del grupo ABO son mucoproteínas, pero también pueden ser polisacáridos) y también pueden serlo algunos heterolípidos y nucleoproteínas.

Los haptenos son moléculas de menor tamaño que se pueden unir con los anticuerpos pero que no provocan su fabricación, es decir, no son inmunogénicos.

C/ Anticuerpos (Ac); son moléculas proteicas que se liberan en la sangre al ser producidas por las células plasmáticas y que se unen con sus antígenos específicos, anulando el carácter tóxico del antígeno o inmovilizando el microorganismo invasor. Los anticuerpos son proteínas del grupo de las globulinas y reciben el nombre de inmunoglobulinas (Ig).

Funcionalmente presentan dos partes o dominios;

- **Dominio de unión**, altamente específico. Es por donde se une con el antígeno.
- **Dominio efector**, menos específico. Determina la neutralización del antígeno del organismo.

Químicamente están compuestos por dos tipos de cadenas polipeptídicas; las cadenas ligeras (L) y las cadenas pesadas (H). Ligadas a las cadenas H hay moléculas de oligosacáridos. Se combinan dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras para formar una molécula tridimensional en forma de Y o de T (unidas mediante puentes disulfuro).

El tallo de los anticuerpos coincide con el dominio efector mientras que el extremo de los brazos corresponde a dominios de unión, con el antígeno específico de modo que una molécula de anticuerpo es bivalente al tener dos lugares de unión con el antígeno. En la base de los brazos donde confluyen con el tallo hay unos monosacáridos bisagra que permiten libertad de movimiento a la molécula.

Normalmente se unen los antígenos por medio de cadenas de unos 5 aminoácidos conocido como paratope. Los paratopes se unen a los epitopes o determinantes antígenicos.

Cada inmunoglobulina posee un sector invariable característico y uno variable específico de cada anticuerpo o inmunoglobulina.

D/ REACCION ANTIGENO- ANTICUERPO

Los anticuerpos, al reconocer a los antígenos, se unen a sus determinantes mediante enlaces de Van der Waals, fuerzas hidrofóbicas o iónicas, en una reacción denominada antígeno-anticuerpo. En esta unión no se establece ningún enlace covalente (porque serían uniones irreversibles). La reacción antígeno-anticuerpo es extraordinariamente específica; entre multitud de determinantes antigénicos un anticuerpo puede reconocer a aquellos que le son complementarios. Como consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, las moléculas del antígeno pierden su carácter tóxico o bien los microorganismos con moléculas antigénicas son destruidos o son más fácilmente fagocitados. Existen diferentes tipos de reacción antígeno-anticuerpo:

- **Reacción de precipitación;** cuando los antígenos son macromoléculas solubles con varios determinantes (antígenos multivalentes), los anticuerpos, al unirse a ellos, forman complejos tridimensionales insolubles que precipitan. Estas reacciones tienen una fase inicial rápida en la que se forman complejos de antígeno-anticuerpo solubles y una fase final lenta en la que se produce la agregación de estos complejos y su precipitación.

Además tiene la propiedad de ser reversible, cuando se añaden antígenos a un suero con precipitados de complejo antígeno-anticuerpo, se produce la disociación de estos y la solubilidad del precipitado.

- **Reacción de aglutinación;** se produce al reaccionar los anticuerpos con moléculas de antígenos situados en la superficie de bacterias o de otras células. Como resultado de esta reacción, las células forman agregados que sedimentan con facilidad. A estos antígenos se les denomina aglutinógenos y a los anticuerpos aglutinas.

Una variedad de aglutinación es la aglutinación pasiva, que consiste en la adherencia de antígenos solubles a la superficie de las células; posteriormente, los anticuerpos contra los antígenos, al reaccionar con ellos, determinan la aglutinación de las células a las que están ligados. Los glóbulos rojos son frecuentemente sustratos o soportes para la aglutinación pasiva.

- **Reacción de neutralización;** se efectúa principalmente en los virus y consiste en la disminución de la capacidad infectante del virus cuando se unen los anticuerpos con los determinantes antigénicos de la cápsula vírica. Se trata de una reacción reversible, pudiendo volver a activar los virus.
- **Reacción de opsonización;** los microorganismos y partículas antigénicas se fagocitan más ávidamente si existen anticuerpos en su superficie. La unión de los anticuerpos produce un aumento de la adherencia del complejo antígeno-anticuerpo a la superficie de los fagocitos para su fagocitosis. Los microorganismos recubiertos de anticuerpos están opsonizados (listos para comer).