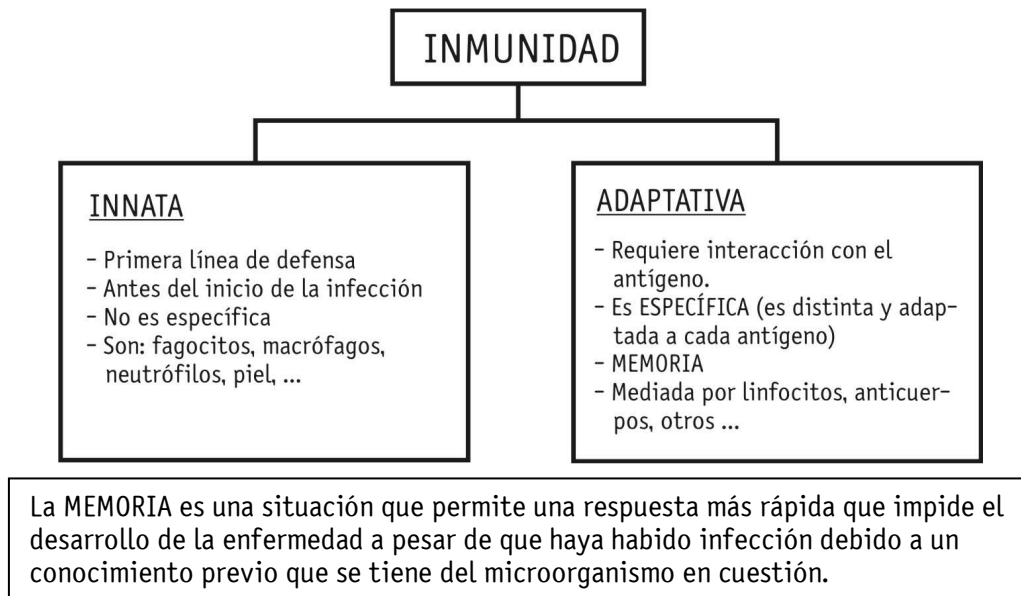




## APUNTES DE INMUNOLOGÍA

La inmunidad es un estado defensivo del organismo provocado por la acción del sistema inmunitario que neutraliza o evita el desarrollo de una enfermedad. Su acción errónea puede provocar enfermedades autoinmunes.



El **SISTEMA INMUNITARIO** es el conjunto de órganos y células que mediante la acción directa o sustancias químicas llevan a cabo la respuesta inmunitaria. Son

- **Órganos:** médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, timo, ...
- **Células:** linfocitos, macrófagos, células NK, fagocitos, ...
- **Sustancias químicas:** inmunoglobulinas, complementos, otras sustancias citotóxicas.

### ANTÍGENO

Es aquella molécula que nuestro organismo reconoce como extraña. Puede pertenecer a células exógenas (microorganismos, células transplantadas) o bien a células del propio organismo, como por ejemplo las de una célula cancerosa.

### ANATOMÍA DEL SISTEMA INMUNE

Son un conjunto de órganos repartidos por el organismo en donde se producen, maduran e interaccionan con el antígeno las células del sistema inmunitario. Se dividen en:

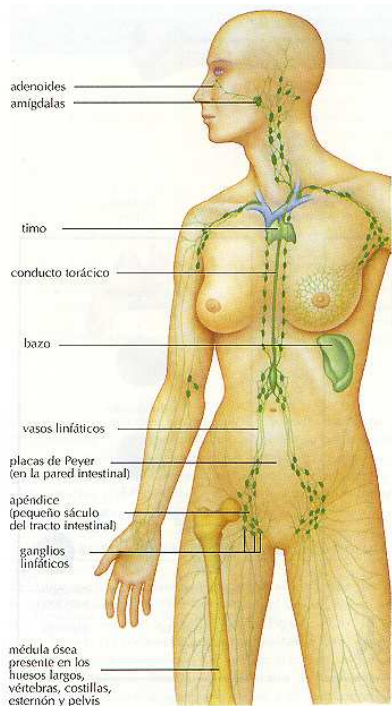
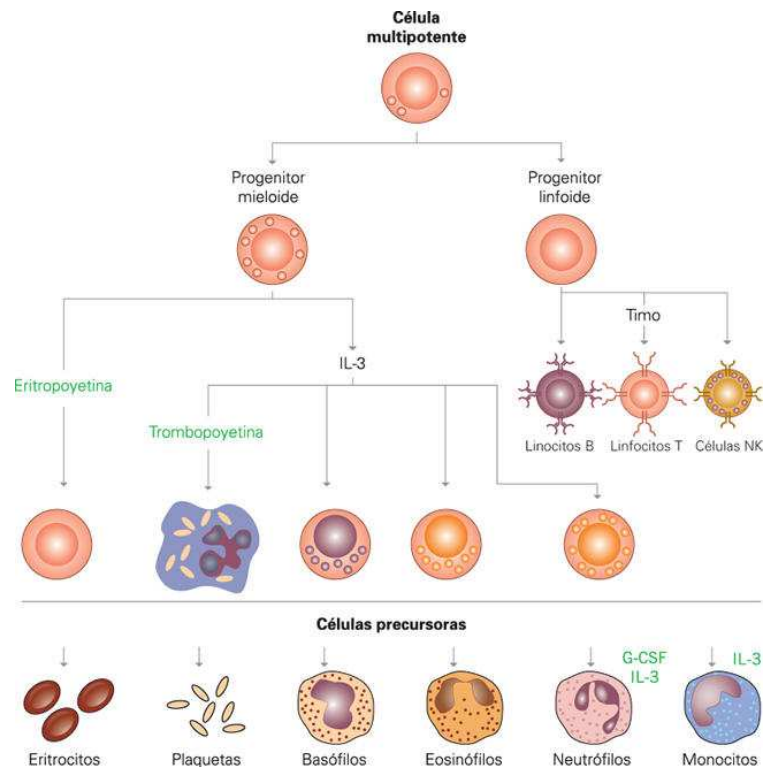
**ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS:** son aquellos que proporcionan microambientes apropiados para el desarrollo y maduración de los linfocitos. Son la médula ósea y el timo.

**ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS:** son aquellos en los que se atrapan los antígenos e interactúan con los linfocitos. Son los ganglios linfáticos, el bazo y las MALT (tejido linfático asociado a mucosas)



La **MÉDULA ÓSEA** es el lugar en el que se producen todas las células sanguíneas mediante el proceso de **hematopoyésis** gracias a las **CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (CMH)**. Estas células tienen la capacidad de autorenovarse y de diferenciarse, en primer lugar en dos grandes células progenitoras que marcan dos grandes familias de células:

1. Línea mieloide: de la que provienen los granulocitos, las plaquetas, los eritrocitos y los monocitos y macrófagos (recuerda los temas de Anatomía y Fisiología Humanas)
2. Línea linfóide: de la que provienen los linfocitos T y B y las células NK (*Natural Killer* o células asesinas)



Los linfocitos inmaduros que se generan en la hematopoyésis maduran y adquieren una especificidad antigénica particular dentro de los órganos linfoides primarios. Sólo después de que los linfocitos maduran dentro de un órgano linfóide primario, son inmunitariamente competentes (capaces de desencadenar una reacción inmunitaria). Las células T lo hacen en el timo y las células B, en el caso del ser humano, en la propia médula ósea. En otros animales, como por ejemplo en las aves, los linfocitos B maduran en la Bolsa de Fabricio de ahí que se llamen linfocitos B (de bolsa)

El **timó** es un órgano en el que se desarrollan y maduran las células (linfocitos). Es bilobulado y está situado arriba del corazón. Se encuentra encapsulado y dividido interiormente por cordones de tejido conjuntivo. En el timo, los linfocitos T se diferencian específicamente para reconocer determinados antígenos y MHC (se verá más adelante)

Pero muchos de estos linfocitos T no adquieren esta capacidad o bien se diferencian para atacar antígenos propios produciendo graves enfermedades autoinmunes. Por eso, estos linfocitos T son destruidos en un proceso denominado **SELECCIÓN TÍMICA**. De hecho, el 95 % de los linfocitos T diferenciados son destruidos.

En la médula ósea ocurre un proceso similar con los linfocitos B.



## RESPUESTA INNATA

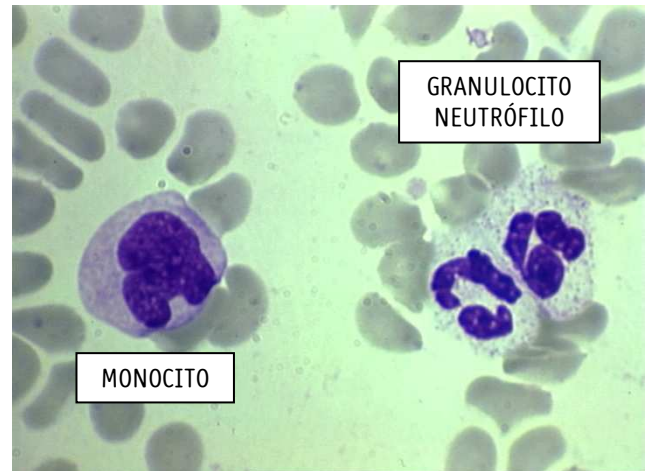
La respuesta innata está mediada por barreras, factores químicos y células de carácter inespecífico.

Entre las barreras físicas se encuentra:

- La piel, que además de ser una barrera física tiene un pH ácido que impide el desarrollo de algunos microorganismos (pH 3 – 5)
- **MUCOSAS:** es la primera capa de tejido epitelial y conjuntivo que recubre los conductos y tubos de nuestro organismo. Sus células fabrican moco (células caliciformes, por ejemplo) y pueden tener cilios que atrapan a los organismos invasores. En las mucosas se suele alojar la flora simbiótica que impide el desarrollo de los patógenos.
- **BARRERAS FISIOLÓGICAS,** como el aumento de temperatura.

Las sustancias químicas inespecíficas que confieren protección son: la lisozima que actúa sobre el péptidoglucano de la pared bacteriana, interferones, que confieren resistencia antiviral a células aún no infectadas y el complemento (se verá más adelante)

Los fagocitos (macrófagos, monocitos, neutrófilos) y otros leucocitos como los basófilos y eosinófilos son las células de defensa de la respuesta innata que se encargan de la endocitosis de los antígenos y de su futura digestión.



Por último, la respuesta inflamatoria también es un mecanismo de defensa inespecífico. Se basa en proteínas séricas y en la migración de los fagocitos al área afectada.

## RESPUESTA INFLAMATORIA

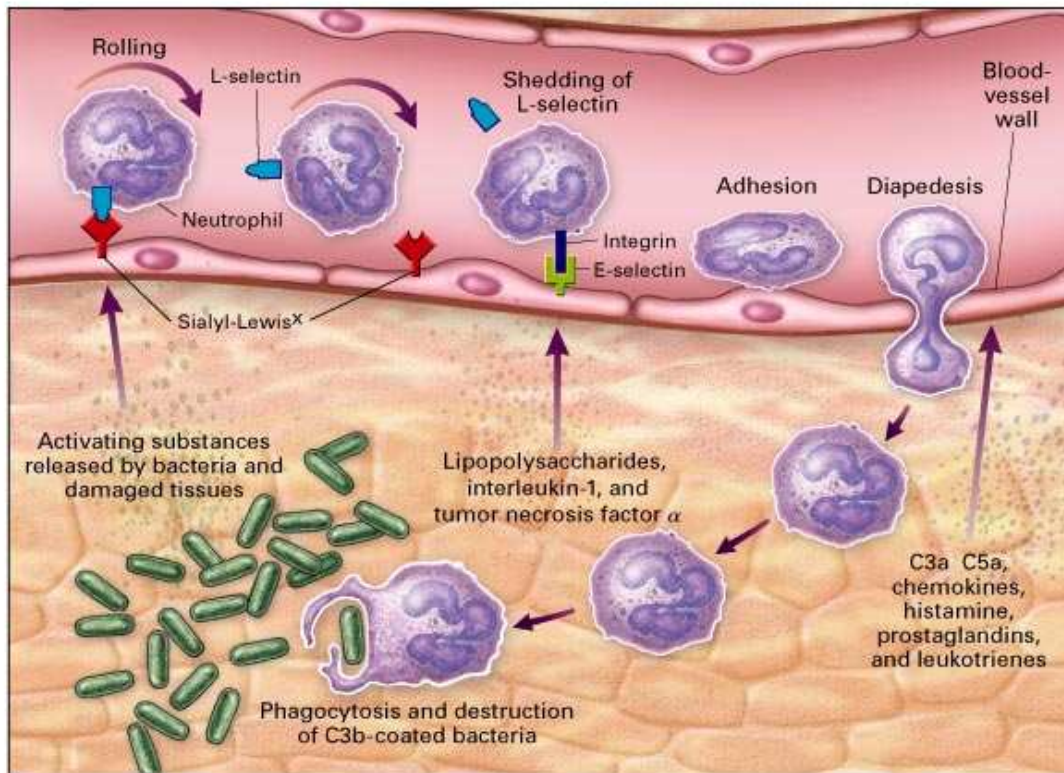
Es un proceso que se pone en marcha cuando hay una lesión en un tejido, por ejemplo tras una herida. Para que todo este proceso se ponga en funcionamiento es necesaria la liberación de una serie de moléculas llamadas en general **QUIMIOCRINAS** (como las interleucinas –IL–, la IL-1 y la IL-6, factores de necrosis tumoral (TNF) y otros. También intervienen algunos factores del complemento como el C3b o el C5a. El proceso de inflamación tiene la siguiente secuencia:

1. **VASODILATACIÓN CAPILAR:** que provoca un aumento de flujo sanguíneo para facilitar la llegada de células de defensa. Esta vasodilatación se manifiesta como rubor (enrojecimiento) y calor.
2. Aumento de la permeabilidad del endotelio. Se produce gracias a que estas células se retraen para permitir el paso de macromoléculas plasmáticas. Esto conlleva **edema** (hinchazón) por este trasvase de sustancias disueltas y también **dolor** por la estimulación que producen estas sustancias en las terminaciones nerviosas.
3. Penetración de las células de defensa desde la sangre al tejido. Estas células se ven atraídas a esa zona gracias a fenómenos de **quimiotaxis**.
  - a. **Adhesión y rodamiento:** se produce gracias a que las células endoteliales de los vasos de los tejidos dañados expresan péptidos de la familia de las *selectinas* a las que se unen células del sistema inmune. Tras adherirse ruedan sobre la superficie del endotelio hasta encontrar un lugar entre las células endoteliales que les permita salir del vaso sanguíneo. A este proceso se le denomina **DIAPÉDESIS**.



**OPSONIZACIÓN:** es un proceso de recubrimiento de antígenos por parte de determinadas sustancias de defensa, como el complemento o los anticuerpos, que favorece la fagocitosis de dichos antígenos.

1. QUIMIOTAXIS. Una vez en el tejido, la concentración de mediadores quimiotácticos en la zona lesionada indica el camino para que se dirijan allí los fagocitos (monocitos y granulocitos). Algunas de estas sustancias que atraen, por ejemplo, a los neutrófilos son las prostaglandinas y los leucotrienes.
- I. RESPUESTA CORPORAL A LA LESIÓN: la liberación de sustancias como IL-1 e IL-6, el TNF $\alpha$  en la herida producen el proceso que se refiere a continuación. Estos factores actúan sobre el hipotálamo que a su vez produce prostaglandinas que son las causantes de la fiebre. También desde el hipotálamo se libera ACTH que estimula la síntesis de corticoesteroides en las glándulas suprarrenales que junto con IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$  provoca que el hígado fabrique las **proteínas de fase aguda**. Un ejemplo de este tipo de compuestos es la proteína C que tiene como misión fijarse a muchos microorganismos y la activación del complemento para la **opsonización**.



## EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

El complemento son un conjunto de proteínas y glucoproteínas que se activan ante una infección y que se vio que "complementaban" la acción de las inmunoglobulinas. Hoy se sabe que el complemento tiene otras funciones como:

1. Lisis de células, bacterias y virus.
2. Opsonización.
3. Activación de las células del sistema inmunitario.
4. Favorece la eliminación de antígenos neutralizados por anticuerpos (Ig) del sistema circulatorio,
5. Contracción del músculo liso.



Las proteínas del complemento se producen sobre todo en el hígado, pero también la producen algunas células epiteliales y macrófagos tisulares. Luego se acumulan en el plasma en donde están en forma de precursores inactivos que sólo se activan bajo determinados estímulos mediante un proceso en cascada.

Los componentes del complemento se designan con números y letras. Los fragmentos más pequeños de un mismo componente se representa con la letra "a" y el mayor con la "b" (salvo en el caso del C2). Los componentes con actividad enzimática se señalan con una raya sobre el nombre.

### VÍAS DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

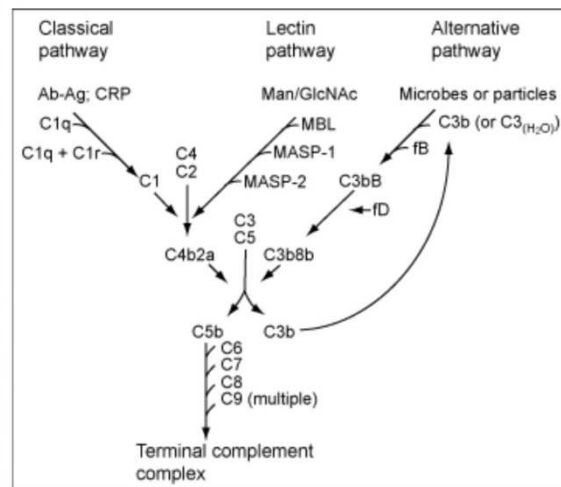
Existen tres vías de activación pero todas confluyen en una etapa final que conduce al ataque de membrana a las células que se quieren destruir.

El paso en la que todas confluyen es la escisión del C3 que activa la C5 convertasa, un factor del complemento con actividad enzimática.

#### Vía clásica

Se inicia con la presencia de inmunocomplejos (productos fruto de la unión de antígenos y anticuerpos) que generan un mecanismo de activación en el que intervienen C1, C4, C2 y que termina en la escisión de C3.

A partir de aquí el proceso es común para todas las vías en las que el C3 activa el C5 que con la unión de C6, C7, C8 y C9 para la formación del MAC (o MAC), el **complejo de ataque a la membrana**.



#### Vía alternativa

Se llama así porque se descubrió posteriormente a la anterior. En este caso es la simple presencia del antígeno la que desencadena el proceso sin necesidad de que esté unido a inmunoglobulinas. Como no intervienen las inmunoglobulinas que son producidas en la respuesta inmune adaptativa o específica, se dice que esta vía de activación pertenece a la inmunidad innata.

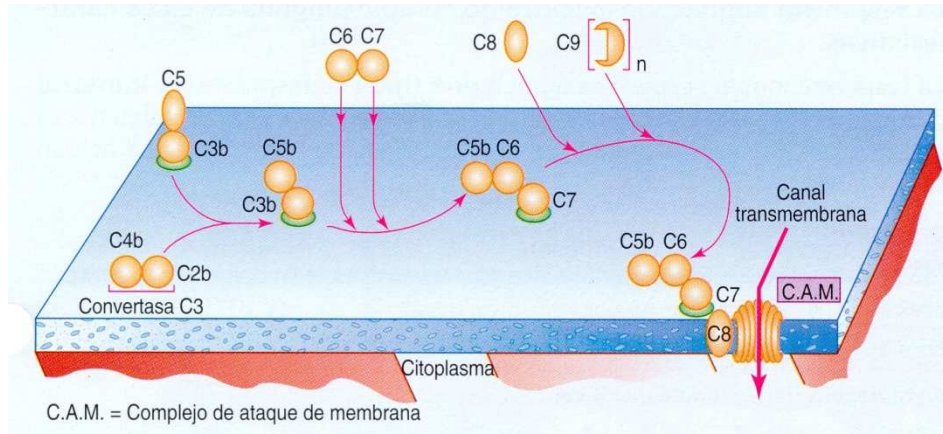
#### Vía de las lecitinas

Las lecitinas son proteínas que reconocen y se adhieren a cadenas de carbohidratos. De hecho la lecitina que activa el complemento se une a las manosas. Esta vía también es independiente de inmunoglobulinas, pero se parecen más a la clásica ya que engarza antes con esta vía, tras la activación del C1 (ver gráfico). Las manosas de las paredes de Salmonella, Candida, Neisseria, entre otras, son capaces de activar esta vía.

La secuencia terminal de las tres vías termina en la formación del *complejo de ataque de membrana* o MAC. Este complejo forma un conducto grande a través de la membrana de las



células que se quiere destruir ya que forma un poro por donde pasan libremente iones y moléculas pequeñas que desestabilizan osmóticamente a estas células. Estos elementos que forman el MAC se denominan componentes tardíos del complemento. Otros compuestos producidos en este proceso de activación en cascada llevan a cabo las otras funciones que se han adjudicado al complemento como la opsonización o la quimiotaxis.



## RESPUESTA ADAPTATIVA

Es la inmunidad mediada por los linfocitos.

### CÉLULAS LINFOIDES

Los linfocitos constituyen entre el 20 - 40 % de los glóbulos blancos del cuerpo y el 99 % de las células de la linfa, habiendo un total de  $10^{11}$  -  $10^{12}$  en el cuerpo humano.

Los linfocitos se dividen en **linfocitos B**, **linfocitos T** y las **células naturales asesinas o células NK**.

Cuando los linfocitos están en reposo es muy difícil diferenciarlos morfológicamente entre sí, aunque expresan en su membrana **marcadores** (glucoproteínas) distintos.

Los linfocitos en este estado son células pequeñas de alrededor de 6  $\mu\text{m}$  de diámetro y se encuentran en fase  $G_0$ . Se dice que son vírgenes o sin cebar. Cuando entran en contacto con el antígeno que se les presenta y gracias a la producción de **citocinas** (péptidos activadores) pasan a  $G_1$  y luego a S y  $G_2$  para clonarse y convertirse en células efectoras o células memoria.

Las células NK tienen un aspecto más granuloso y son más grandes. No presentan los marcadores de membrana característicos de los linfocitos.

### LINFOCITOS B

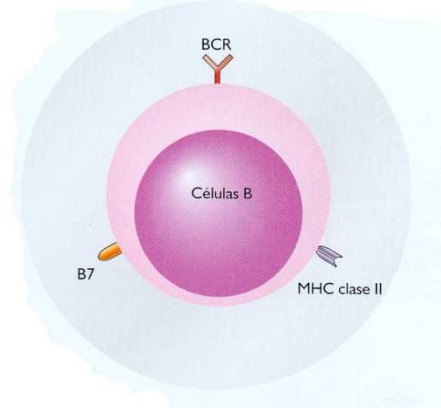
En el ser humano, los linfocitos B se producen y maduran en la médula ósea. Los LB maduros se distinguen definitivamente de otros linfocitos porque poseen moléculas de inmunoglobulinas

*MARCADORES: es un concepto que hay que comprender bien para entender la inmunología. Son glucoproteínas de membrana fruto de la expresión de genes que son características de cada tipo celular o de cada individuo. Así, por ejemplo, los marcadores que expresa un linfocito B son diferentes a los que expresa un linfocito T. Es un rasgo diferenciador.*



(anticuerpos) especiales unidas a su membrana que actúan como receptores para el antígeno que reciben el nombre de BCR.

Los principales marcadores que presentan estas células son, entre otros:

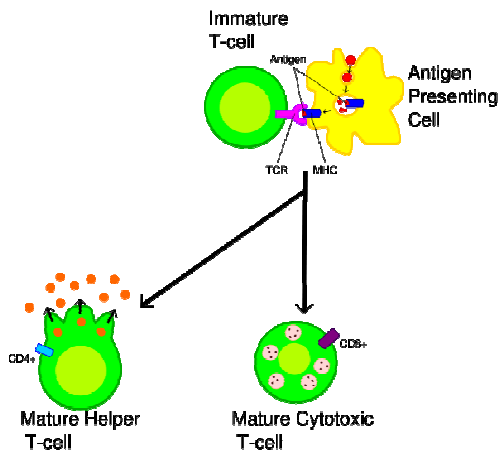


- ✚ CD 35 y CD 21, que son receptores para ciertos factores del complemento.
- ✚ CD 32, un receptor para las IgG.
- ✚ Moléculas HMC de tipo II lo que los clasifica como células específicas APC o células presentadoras del antígeno a otros linfocitos.
- ✚ CD40 para interactuar con los linfocitos T<sub>H</sub>.

Como la respuesta inmunitaria de los linfocitos B se basa en la síntesis y secreción de inmunoglobulinas, recibe el nombre de **RESPUESTA HUMORAL**.

## LINFOCITOS T

Reciben su nombre porque maduran en el timo. Sus receptores para el antígeno que le es presentado es una proteína análoga a las inmunoglobulinas que se llama TCR (se explica más adelante)

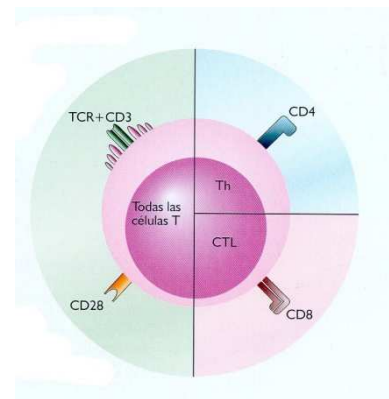


Se dice que a los linfocitos T hay que presentarles el antígeno porque las TCR no son capaces de reconocerlo si no hay otras células que interacciones con el linfocito T en cuestión exponiéndoles el antígeno. Las **células presentadoras del antígeno** (células APC) son específicamente los macrófagos y los linfocitos B, aunque todas pueden hacerlo en determinadas circunstancias. La presentación de los antígenos la hacen colocándolos en las proteínas de membrana del MHC o **Complejo Mayor de Histocompatibilidad**.

Las proteínas (marcadores) más típicos de los linfocitos T son:

- ✚ CD28 y CD3.
- ✚ Para clasificar a los linfocitos:
  - CD 4 que interactúa con las proteínas MHC de tipo II y que caracteriza a los linfocitos T<sub>H</sub> (*helper* o colaboradores).
  - CD 8 que interactúa con las proteínas MHC de tipo I y que caracteriza a los linfocitos T<sub>C</sub> (citotóxicos). La proporción habitual entre LT<sub>H</sub> y LT<sub>C</sub> suele ser 2:1.

Cuando el antígeno les es presentado a LT<sub>H</sub>, éstos fabrican citocinas que actuarán sobre el resto de las células del sistema inmunitario.





Se ha postulado sobre la existencia de otra subpoblación de linfocitos T, los supresores, que se encargarían de suprimir la respuesta inmunitaria humoral y celular una vez que ésta ha acabado su cometido. Su existencia diferenciada no está aún confirmada.

¿respuesta?	¿linfocito?	¿activación?	¿acción?
R. HUMORAL	LINFOCITO B	Reconocen antígeno por BCR	Síntesis de inmunoglobulinas
R. CELULAR	LINFOCITO T <sub>c</sub>	Antígeno presentado en HMC - I en TCR	Ataque células contaminadas o malignas
	LINFOCITO T <sub>H</sub>	Antígeno presentado en HMC - II en TCR	Coordinación respuesta inmune

Cuadro resumen respuesta inmune adaptativa

## CÉLULAS ASESINAS NATURALES (NK)

Se descubrieron por primera vez en 1978 cuando se demostró que el cuerpo contiene una población pequeña de linfocitos granulados y grandes que posee actividad citotóxica contra células tumorales en ausencia de cualquier inmunización previa con el tumor. También pueden actuar contra algunas células.

### COOPERACIÓN CELULAR EN LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

- 1.- Concepto de presentación del antígeno. El HMC
- 2.- Activación de los LB y su respuesta ante patógenos extracelulares
- 3.- Estructura de los anticuerpos y de los antígenos. Diversidad genética de los anticuerpos.
- 4.- Activación de los LT:
  - Descripción de las TCR
  - Activación de los linfocitos T y su respuesta ante patógenos intracelulares y células tumorales.
- 5.- Adquisición de inmunidad: células memoria.

### 1.- CONCEPTO DE PRESENTACIÓN DEL ANTÍGENO. EL HMC

Para que los linfocitos se activen y se clonen de modo que se genere una población capaz de neutralizar antígenos específicamente, es necesario que éstos les sean previamente presentados del manera adecuada.

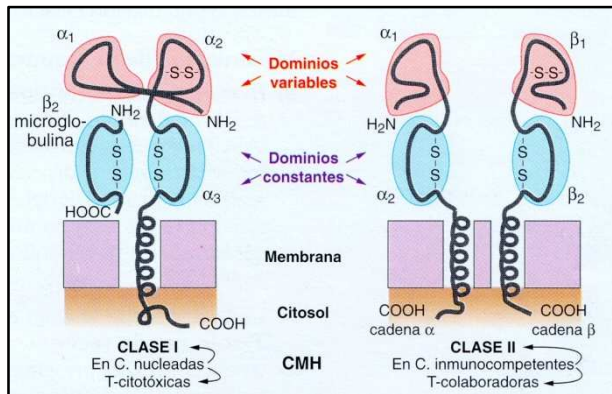
Aunque todas las células tiene esta capacidad, los macrófagos y los linfocitos B llevan a cabo un tipo de presentación antigénica especial que no pueden hacer otras células. En cualquier caso, el antígeno presentado debe de colocarse en unas proteínas especiales que se llaman **proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad**.



### EL MHC

Cada especie de mamífero estudiada hasta la fecha posee un grupo de **genes** unidos de manera estrecha denominado **COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD** (MHC o CMH o HMC), cuyos productos desempeñan funciones importantes en el reconocimiento intercelular y en la diferenciación entre lo propio y lo extraño, siendo determinantes en los rechazos. El MHC participa en el desarrollo de las respuestas inmunitarias tanto humoral como celular.

El complejo mayor de histocompatibilidad es un conjunto de genes dispuestos en una tira larga de ADB en el cromosoma 6 de los humanos (en el 17 en los ratones). Estos genes codifican tres clases de moléculas (proteínas, evidentemente)



I. Genes de MHC de clase I: codifican glucoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas. Su función es la presentación de antígenos a las células  $T_C$ .

II. Genes de MHC de clase II: codifican glucoproteínas que se expresan sobre todo en las células APC (macrófagos, células B y células dendríticas) que son las que presentan el

antígeno a las células  $T_H$  que son vitales en la activación y coordinación de cualquier respuesta inmune.

III. Genes de HMC de clase III: fabrican moléculas del complemento y otras moléculas relacionadas con la inflamación.

Los genes MHC son polimórficos, es decir, pueden presentar muchos alelos distintos) y esto hace que las proteínas del MHC que expresan las células sean diferentes entre individuos de una misma especie, incluso entre parientes cercanos. El análisis de estas proteínas es lo que determina la idoneidad de un receptor para un trasplante. Cuanto más semejantes sean estas proteínas del HMC (serían antígenos en este caso porque se considerarían extrañas en otro individuo), la respuesta inmune contra el órgano trasplantado.

## 2.- LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS B Y SU RESPUESTA ANTE PATÓGENOS EXTRACELULARES

Una vez que las células (linfocitos) B abandonan la médula ósea, tiene lugar su activación y proliferación en los órganos linfoides secundarios. Esto conducirá la formación de un clon de células plasmáticas específicas que fabricarán inmunoglobulinas de tipo G y M para atacar a los antígenos. Otro grupo de estos linfocitos B se transformarán en células memoria.

Cuando el linfocito entra en contacto con el linfocito B adecuado pero aún virgen, produce una serie de cambios que lo rescatan de  $G_0$  y comienza la división celular para formar el clon. A este proceso se le denomina **SELECCIÓN CLONAL**.

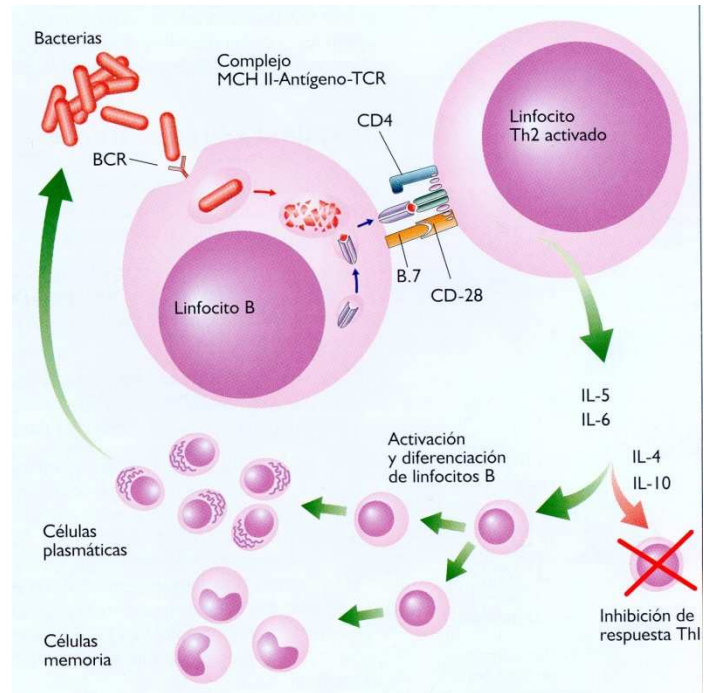
La activación de los linfocitos B puede ocurrir por dos vías diferentes:

I. En una de ellas los linfocitos B necesitan entrar en contacto con los linfocitos  $T_H$ . Los LB presentan el antígeno al  $T_H$  en su proteína MHC-II. Además hay una interacción entre la CD40 del linfocito B y el CD40L del linfocito  $T_H$ .

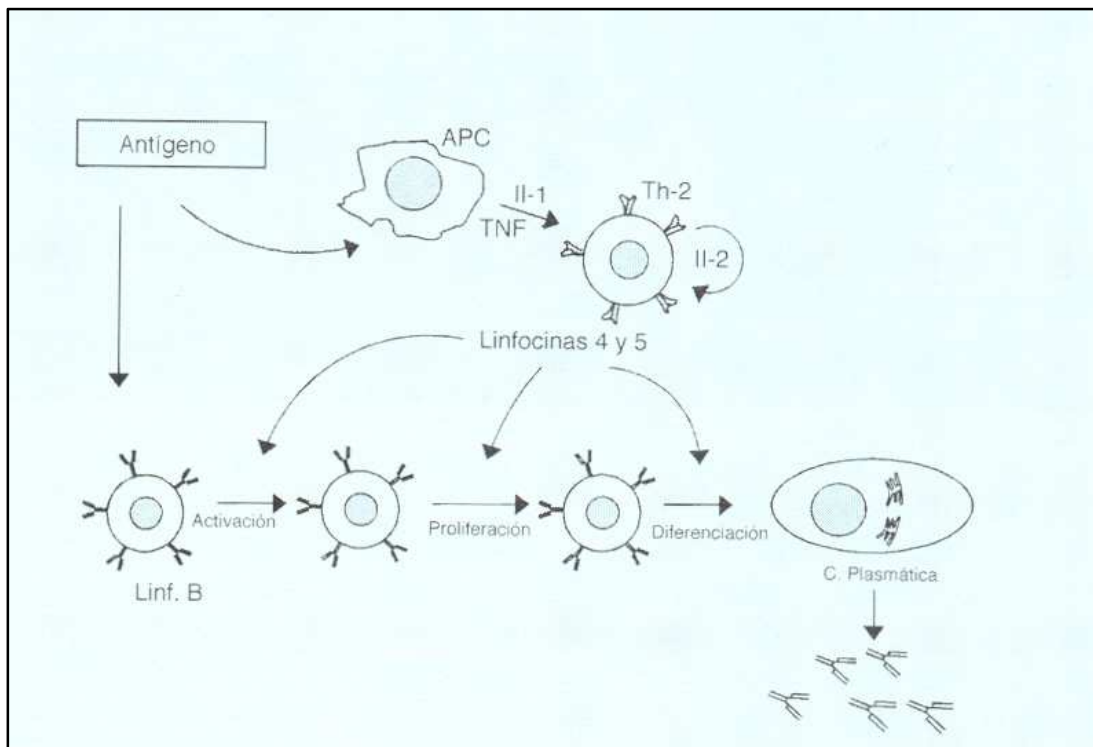


- II. Algunos antígenos, llamados antígenos independientes del timo como el lipopolisacárido de la pared celular de algunas bacterias o determinadas proteínas como las de los flagelos, son capaces de activar el linfocito y originar el clon. Esta respuesta es más débil y no genera células memoria.

**La AGAMMAGLOBULEMIA LIGADA A X** es una enfermedad por inmunodeficiencia que se caracteriza por la incapacidad para sintetizar todas las clases de anticuerpo. Está ligado al cromosoma X por lo que casi todos los individuos que la padecen son varones. Este alelo mutado afecta a una proteína-tirosina cinasa necesaria par síntesis de anticuerpos.



Cuadro esquemático general de la activación





2.- ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS Y DE LOS ANTÍGENOS. DIVERSIDAD GENÉTICA DE LOS ANTICUERPOS

Una vez