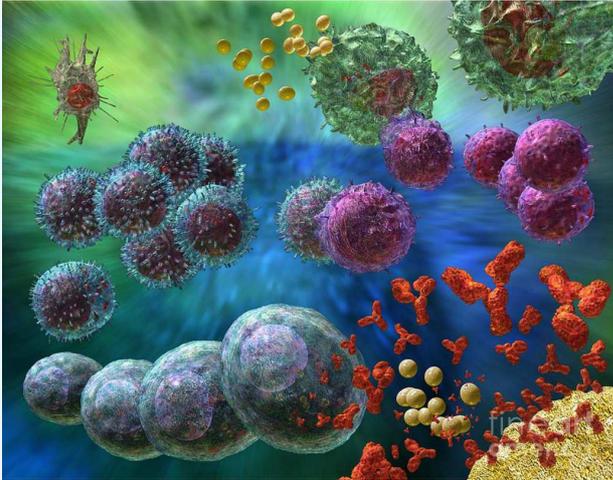


# 22

## Immunología



### 1. LA INMUNOLOGÍA ESTUDIA LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO

- La historia de la inmunología se remonta muchos siglos atrás
- El sistema inmunitario consta de varias barreras defensivas
- El complejo mayor de histocompatibilidad señala las células propias
- Los antígenos señalizan los agentes ajenos

### 2. LA COMPOSICIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

- Las células del SI se encuentran en los órganos linfoides
- Todas las células del SI se originan en la médula ósea
- También hay moléculas que colaboran en la defensa inmune

### 3. ESTUDIANDO ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS

- Los anticuerpos son inmunoglobulinas
- Los anticuerpos reaccionan contra los antígenos
- Los anticuerpos monoclonales tienen múltiples aplicaciones
- El ensayo ELISA permite identificar antígenos rápidamente

### 4. LAS BARRERAS DEFENSIVAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

- Las defensas externas forman la 1ª barrera
- La 2ª barrera es la respuesta inmune inespecífica
- La reacción inflamatoria facilita la fagocitosis
- La 3ª barrera es la defensa específica o adaptativa
- Los linfocitos actúan de forma coordinada y específica
- La memoria inmunológica asegura una respuesta secundaria más eficaz

### 5. TIPOS DE INMUNIDAD

- Las vacunas activan el SI evitando enfermedades infecciosas

### 6. ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

- Se conocen varias enfermedades autoinmunes
- Si el SI no funciona se produce inmunodeficiencia
- EL virus del SIDA destruye el sistema inmune
- Los trasplantes deben ser compatibles con el SI del receptor
- La alergia es una respuesta exagerada del SI
- El cáncer y otras enfermedades se puede tratar con inmunoterapia

Respuesta inmune con anticuerpos <http://fineartamerica.com>, por Russell Kightley

## DÓNDE BUSCAR INFORMACIÓN

### **Bibliografía y páginas web**

- Alda, F. 2015. Sistema inmunitario  
<http://b-log-ia20.blogspot.com.es/2015/05/sistema-inmunitario-iii-aspectos-medicos.html>
- Alonso, JR. 2015. El cuarto plinto  
<http://naukas.com/2015/06/02/el-cuarto-plinto/>
- Correll, A. 2014. Inmunomedia  
<http://alfredo-inmunoblog.blogspot.com.es/2014/02/inmunomedia-30-en-la-aventura-del-saber.html>
- Carter, P. Midlands Technical College  
<http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap17/ss2.htm>
- Profesor Jano. 2016. Repaso del sistema inmune  
[http://apoyoiano.blogspot.com.es/2015\\_04\\_01\\_archive.html](http://apoyoiano.blogspot.com.es/2015_04_01_archive.html)

### **Noticias curiosas**

- Se ha realizado el primer trasplante humano con células madre iPS en Japón.  
[http://www.lespanol.com/ciencia/salud/20170404/205979814\\_0.html](http://www.lespanol.com/ciencia/salud/20170404/205979814_0.html)
- Una empresa de biotecnología española utiliza virus para fabricar vacunas a costes reducidos  
[http://elpais.com/elpais/2017/04/24/ciencia/1493052226\\_750826.html](http://elpais.com/elpais/2017/04/24/ciencia/1493052226_750826.html)
- Sabemos que hay relación entre la diversidad de bacterias que habitan en el estómago y la salud mental, ahora se estudia cómo un fallo en el sistema inmune se relaciona con dificultades en las relaciones sociales  
[http://elpais.com/elpais/2016/07/13/ciencia/1468412194\\_558056.html](http://elpais.com/elpais/2016/07/13/ciencia/1468412194_558056.html)

## OBJETIVOS

1. Conocer los mecanismos de defensa inmune, distinguiendo los inespecíficos de los específicos.
2. Describir las barreras primarias y secundarias y sus modos de acción.
3. Conocer la composición del sistema inmune: órganos, tejidos, células y moléculas que lo componen.
4. Explicar las formas de actuación de la respuesta humoral y celular.
5. Definir los conceptos de antígeno y anticuerpo y describir su naturaleza.
6. Reconocer la estructura molecular de un anticuerpo.
7. Diferenciar los tipos de reacción antígeno-anticuerpo.
8. Explicar cómo actúa la memoria inmunológica (respuesta primaria y secundaria del sistema inmune).
9. Conocer y distinguir distintos tipos de inmunidad activa y pasiva.
10. Describir el fundamento y la diferencia entre vacunación y sueroterapia.
11. Reconocer diferentes alteraciones del sistema inmunitario, como la hipersensibilidad y la inmunodeficiencia.
12. Conocer la importancia de los anticuerpos monoclonales y la compatibilidad de las transfusiones de sangre y trasplantes de órganos y tejidos.

## CONCEPTOS CLAVE

|                                  |   |   |
|----------------------------------|---|---|
| <i>aglutinación, 18</i>          | <i>célula de memoria, 21</i>                | <i>defensa adquiridas o específica, 5</i> |
| <i>alérgeno, 30</i>              | <i>células dendríticas, 6</i>               | <i>defensa innatas o inespecífica, 5</i>  |
| <i>alergia, 7, 30</i>            | <i>células NK, 6</i>                        | <i>determinante antigénico, 16</i>        |
| <i>anafilaxia, 30</i>            | <i>célula plasmática, 21</i>                | <i>diapédesis, 9</i>                      |
| <i>anticuerpo, 5</i>             | <i>célula presentadora de antígenos, 13</i> | <i>eosinófilo, 6</i>                      |
| <i>anticuerpo monoclonal, 25</i> | <i>citoquina, 8</i>                         | <i>epítipo, 16</i>                        |
| <i>anticuerpo policlonal, 24</i> | <i>complejo de histocompatibilidad, 8</i>   | <i>glóbulo blanco, 5</i>                  |
| <i>antihistamínico, 30</i>       | <i>defensa celular específica, 10</i>       | <i>granulocito, 7</i>                     |
| <i>autoinmunidad, 27</i>         | <i>defensa humoral específica, 10</i>       | <i>hibridoma, 24</i>                      |
| <i>basófilo, 6</i>               |   | <i>histamina, 7</i>                       |
| <i>cáncer, 31</i>                |   | <i>inflamación, 9</i>                     |
| <i>célula cebada, 6</i>          |   |   |

*inmunidad, 22*  
*inmunodeficiencia, 28*  
*inmunoglobulina, 5*  
*inmunología, 5*  
*interferón, 5*  
*interleucina, 6, 19*  
*leucocito, 5*  
*linfocito, 5*  
*linfocito B, 11*  
*linfocito T, 12*  
*linfocito T citotóxico, 12*  
*linfocito T colaborado, 12*  
*linfocito T supresor, 12*

*lisozima, 6*  
*macrófago, 6*  
*mastocito, 6*  
*metástasis, 31*  
*monocito, 6*  
*neutrófilo, 6*  
*opsonización, 9*  
*órgano linfoide,*  
*parátipo, 16*  
*patógeno, 5*  
*perforina, 8*  
*polimorfonuclear, 7*  
*portadora, 30*

*respuesta inmune, 5*  
*sensibilización, 30*  
*seropositivo, 29*  
*shock anafiláctico, 30*  
*SIDA, 28*  
*sistema del complemento, 5*  
*suero, 23*  
*transfusión, 26*  
*trasplante, 26*  
*vacunación, 22*  
*VIH, 28*

## 22.1

## LA INMUNOLOGÍA ESTUDIA LAS DEFENSAS DEL ORGANISMO

Como vimos en los [Temas 20](#) y [21](#) hay un conjunto de microorganismos que son parásitos y provocan enfermedades en los seres vivos que les sirven de hospedadores. Por eso los animales, a lo largo de su historia evolutiva, se han ido dotado de una serie de mecanismos que les permite defenderse, formando un **sistema inmunitario**. La Inmunología es la rama de la Biología que estudia cómo un ser pluricelular se defiende frente a las agresiones de agentes externos, la acción del sistema inmune es llamada **respuesta inmunitaria** o respuesta inmune.

La palabra **inmunología** deriva del término romano *immunitas*, que significa libre de enfermedad; las investigaciones realizadas a lo largo de todo el siglo XX acerca de los mecanismos responsables de la respuesta inmunitaria han convertido la Inmunología en una ciencia de extraordinaria importancia para nuestra comprensión de los sistemas vivos y de gran utilidad práctica en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Pero la Inmunología no sólo estudia cómo se defiende el cuerpo de patógenos, sino toda **defensa** del organismo frente a sustancias extrañas, como polen o polvo, o incluso frente a sus propias células modificadas (células cancerosas, dañadas, envejecidas...). Todos estos agentes extraños tienen en común que presentan moléculas llamados **antígenos**, que son reconocidas por nuestras células. Esto significa el reconocimiento de lo propio frente a lo ajeno o enfermo e implica una defensa frente a posibles agresiones.

### La historia de la inmunología se remonta muchos siglos atrás

Ya en la China del siglo XI a.C. se sabía que la inhalación de polvo procedente de escaras de la **viruela** protegía frente a esa enfermedad. Esta práctica fue introducida en Europa durante el siglo XVIII por Lady Mary Wortley Montagu, la esposa del embajador británico en Constantinopla, tras probar sus resultados experimentando, de manera muy poco rigurosa, con un grupo de prisioneros de guerra. El primer estudio riguroso acerca de las defensas naturales



**Figura 22.1.** Estatua de homenaje a E. Jenner en Kensington Gardens (Londres)

frente a las enfermedades infecciosas fue realizado por el médico inglés Edward **Jenner** (1749-1823), que utilizó pústulas de viruela bovina para evitar la viruela humana (ver [Anexo 1](#)). No es hasta el siglo XIX, con **Pasteur** (1880), cuando se comienzan a realizar inmunizaciones profilácticas.

## Anexo 1. Jenner y la polémica sobre las vacunas

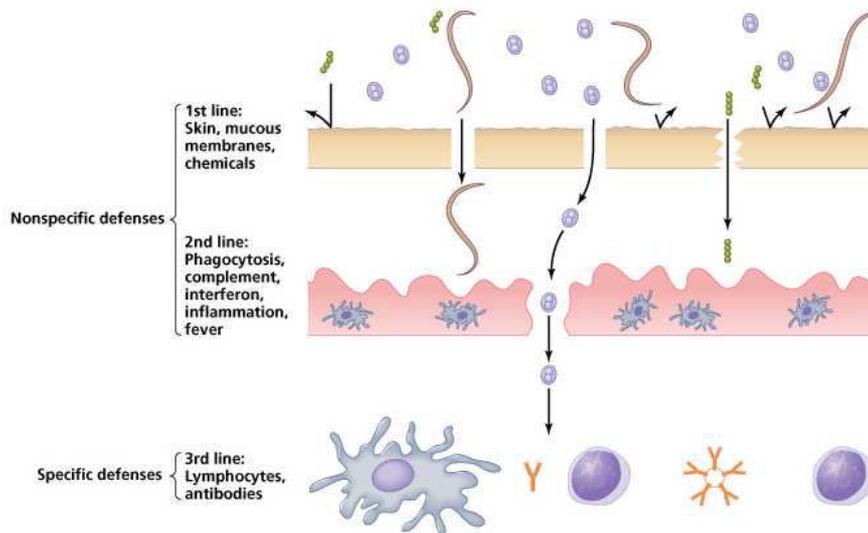
Edward Jenner nació en Berkeley, un pequeño pueblo en Gloucestershire (Inglaterra). Cuando fue a estudiar a Londres se encontró una epidemia de viruela. El número de afectados era tan alto que en cada litera del hospital de San Jorge dormían cuatro personas, muchos de los cuales morían en medio de una terrible agonía. Tras sus estudios regresó a su pueblo natal, donde trabajó el resto de su vida como cirujano rural. Preocupado por la viruela, Jenner vio que los trabajadores de las granjas que padecían una enfermedad parecida pero mucho más leve, la viruela bovina, no enfermaban posteriormente de viruela. Así que decidió generar un contagio experimental con la primera, la viruela de las vacas o vacuna y ver si protegía de la segunda, la viruela de los humanos. Para eso cogió pus de una pústula de una muchacha, Sarah Nelms, que ordeñaba vacas y que se quejaba de un sarpullido en las manos. Jenner lo transfirió a una herida en la mano de un muchacho de ocho años, James Phipps, el hijo de su jardinero. Unas semanas más tarde, probó su inmunidad inoculando al pequeño James con viruela humana.

Jenner fue terriblemente criticado. En una época en la que la enfermedad se consideraba un castigo divino, intentar oponerse a ello era oponerse a los designios de Dios. Muchos médicos importantes, por celos o desprecio al cirujano de pueblo que era Jenner, se dedicaron a desprestigiar la vacuna. Numerosos clérigos, horrorizados también a que se administrara «pus de una bestia» a seres humanos recurrieron a textos bíblicos para demostrar que la vacunación era un invento del diablo. Un famoso dibujo muestra personas vacunadas a las que les surgen cabezas de vaca de sus brazos o le salen cuernos. Pero poco a poco, sin embargo, el éxito de la vacuna fue evidente. En 1805 Napoleón dio órdenes de vacunar a todas sus tropas y ordenó acuñar una medalla en honor de Jenner, la emperatriz de Rusia le envió un anillo y los Jefes Indios de Norteamérica le enviaron un collar y un cinturón de cuentas de Wampum, un objeto sagrado usado en los pactos los homenajes. En 1806 el presidente Thomas Jefferson escribió a Jenner para felicitarle, diciéndole que la Humanidad jamás olvidaría su nombre.

La estatua de Jenner en Trafalgar Square fue inaugurada por el Príncipe Alberto en 1858. Cuatro años más tarde era trasladada a los Kensington Gardens, donde todavía sigue. Fue retirada por las fuertes presiones de los grupos antivacunas, que aún siguen existiendo un siglo después, aunque esgrimen nuevos argumentos. Ahora ya no dicen que salen cabezas de vaca en los brazos, sino que las vacunas causan autismo. Los datos recogidos indican que 150.000 personas, la mayoría niños, han enfermado entre 2007 y 2015 porque sus padres no les pusieron las vacunas requeridas y de ellos, más de 9.000 murieron. Éste es el «éxito» de los antivacunas.

## El sistema inmunitario consta de varias barreras defensivas

El sistema inmunitario es un sistema **difuso**, constituido por un conjunto de órganos, células y moléculas dispersos por todo el cuerpo que se organiza en una serie de **barreras sucesivas** o líneas defensivas que se oponen a la entrada o acción del agente extraño. Las primeras líneas son distintos mecanismos que actúan de forma muy general e inespecífica contra cualquier agente ajeno al organismo. Todos los animales han desarrollado este tipo de mecanismos de defensa inespecíficos. A mayores los vertebrados han desarrollado una barrera más potente con



copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

**Figura 22.2.** Líneas de defensa inespecíficas y específicas. Fuente: [Pearson Education](#)

capacidad de reconocer de manera específica a los agentes invasores y de guardar memoria de ellos para afrontarlos más eficazmente en posteriores ocasiones. En concreto, los mecanismos desarrollados como defensa frente a las posibles agresiones son dos:

**Los mecanismos de defensa inespecíficos** que forman las dos primeras líneas defensivas son en primer lugar barreras anatómicas y físico-químicas, basados en la protección otorgada por la flora microbiana habitual del organismo y en la acción de las células fagocitarias. Se completa con un tipo de respuesta, llamada natural o innata, que se pone en marcha inmediatamente tras una infección. Es la misma en todos los ataques al organismo, pues la respuesta del sistema es siempre la misma, aunque se trate de infecciones repetidas.

Hay una **línea defensiva adicional** en los vertebrados, y en especial en los mamíferos, basada en la capacidad de reconocer los diferentes antígenos gracias a células especializadas, dotadas de memoria. Esta **respuesta específica** se llama **adaptativa** o adquirida pues frente a posteriores invasiones del mismo agente las respuestas van a ser más intensas y eficaces. Las células encargadas son los **linfocitos T**, que implican la respuesta celular, y los linfocitos B, que fabrican unas proteínas llamadas anticuerpos o inmunoglobulinas.

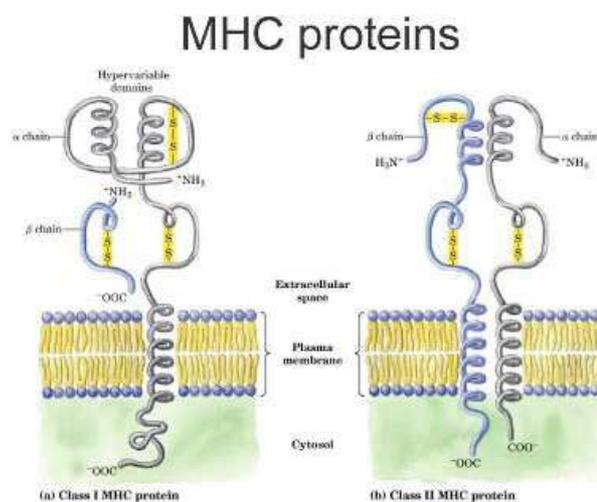
### El complejo mayor de histocompatibilidad señala las células propias

El **complejo mayor de histocompatibilidad** o CMH (también MHC, acrónimo del inglés *major histocompatibility complex*) es una familia de **genes**, presente en todos los vertebrados, que se están ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 en el caso de los humanos. Se trata de unos 20 genes, cada uno de los cuales tiene entre 8 a 10 alelos que codifican proteínas (glucoproteínas) denominadas **antígenos de histocompatibilidad**. Estas proteínas son parte de

**Tabla 22.1.** Características de las respuestas inmunitaria innata y adaptativa

| Respuesta innata o inespecífica            | Respuesta adaptativa o específica                                |
|--|--|
| no es específica de un patógeno particular | específica contra un patógeno dado                               |
| carece de memoria inmunológica             | posee memoria inmunológica                                       |
| Es inmediata                               | tarda entre 3 y 4 días en ser efectiva si no hay células memoria |
| macrófagos, células NK, granulocitos       | linfocitos T y B   |
| mediante fagocitosis                       | respuesta humoral y celular                                      |
| en todos los animales                      | solo en vertebrados  |
| contra microorganismos                     | contra antígenos   |

la membrana de las células de cada individuo. Salvo gemelos univiteinos, las posibilidades de que dos personas tengan la misma combinación y presenten las mismas proteínas CMH en sus membranas es prácticamente nula. Funcionan como un auténtico  *carnet de identidad* molecular, por tanto, frente a otra célula funcionan como antígenos (de histocompatibilidad). En los humanos hay dos tipos, las **CMH I** están presentes en prácticamente todas las células, salvo excepciones como las células asesinas, mientras que las **CMH II** sólo se encuentran en células especializadas del sistema inmunitario, como macrófagos y linfocitos B, es decir en células que tienen un papel importante en la respuesta específica. En humanos el CMH también recibe el nombre de HLA (antígenos linfocitarios humanos).



**Figura 22.3.** Marcadores de lo propio. Glucoproteínas CMH tipo I y II

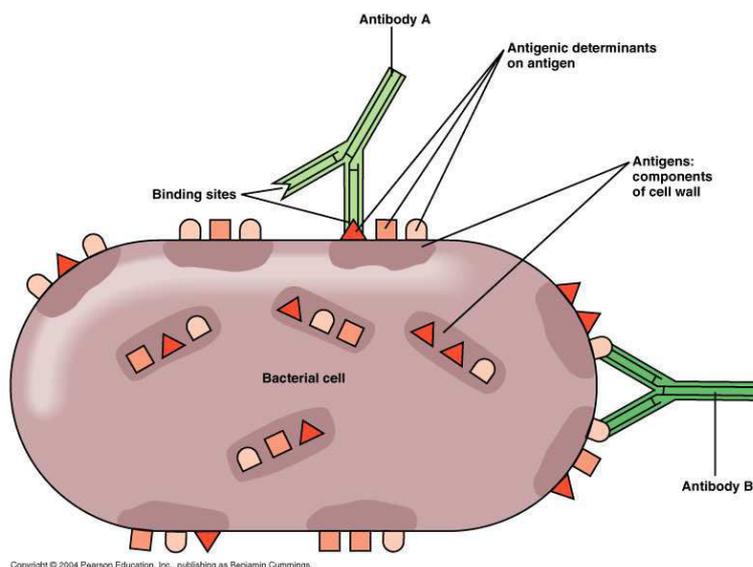
## Los antígenos señalizan los agentes ajenos

Los antígenos son sustancias extrañas al cuerpo, que desencadenan una respuesta inmunitaria. Ejemplos de antígenos son el suero sanguíneo, extractos de células con proteínas, microorganismos como virus o bacterias, veneno de serpiente o incluso células cancerígenas.

Para ser reconocida como tal, una molécula debe cumplir ciertas condiciones:

- **Tamaño.** Para tener capacidad antigénica las moléculas deben ser relativamente grandes. Las biomoléculas de bajo peso molecular, como aminoácidos y monosacáridos carecen de capacidad antigénica. Aunque no existe una regla fija se puede afirmar que las moléculas entre 5-34 Å suelen ser buenos antígenos.
- **Naturaleza química.** Los distintos tipos de biomoléculas tienen diferentes capacidades antigénicas. En general, las proteínas son mejores antígenos que los polisacáridos y éstos que los lípidos y ácidos nucleicos.
- Cierta **complejidad** química. Los polímeros monótonos suelen presentar menos capacidad antigénica que los de composición más heterogénea.
- **Estabilidad** química. Si la posible molécula antigénica se degrada rápidamente pierde enseguida su capacidad de ataque.
- **Ser extraña.** En general, las moléculas con un gran parecido estructural a moléculas propias del organismo receptor carecen de capacidad antigénica. Por ejemplo una proteína cuya secuencia de aminoácidos ha divergido mucho evolutivamente entre especies diferentes suele generar respuesta inmunitaria, al contrario que una cuya secuencia se ha conservado más o menos constante, como es el caso del citocromo C o el colágeno.

En realidad, en la superficie externa de una bacteria o un virus como vemos en la **Fig. 22.4**, un solo antígeno comprende varias partes o zonas diferentes con capacidad antigénica, llamados **determinantes antigénicos** o **epítomos**, ya que cada uno es reconocido por un anticuerpo distinto al que se unirá de forma específica.



**Figura 22.4.** Bacteria con antígenos en su pared, que contienen distintos tipos de epítomos. Fuente: <http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap17/ss2.htm>

De esta forma, diferentes líneas o cepas de linfocitos B producirán anticuerpos diferentes, que se unen a epítomos diferentes del mismo antígeno.

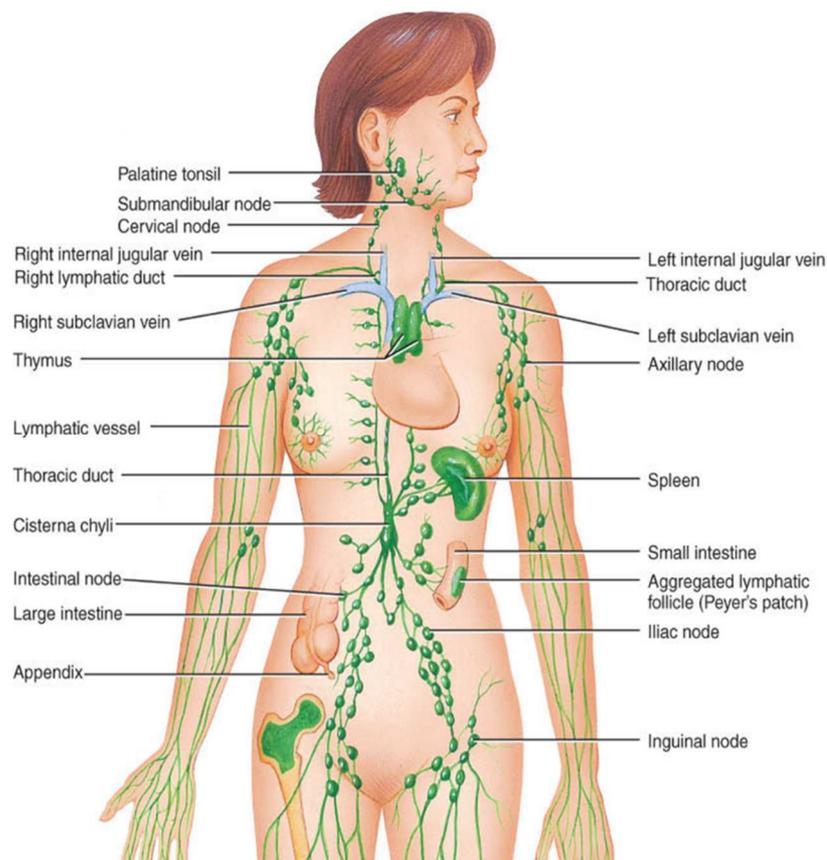
## 22.2 LA COMPOSICIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

El Sistema Inmunitario está formado por un conjunto de órganos que se encargan de la formación, maduración y acumulación de las células de defensa del organismo. Como se comentó antes es un sistema difuso al que pertenecen también células y moléculas situadas en distintas partes del cuerpo.

### Las células del SI se encuentran en los órganos linfoides

El sistema linfático, que forma parte del sistema circulatorio, contribuye de forma muy importante a formar y activar las células del sistema inmunitario. En los **órganos linfoides** primarios, que son la médula ósea roja y el timo, se originan y desarrollan las células del sistema inmune. La **médula ósea roja** es un tejido hematopoyético que rellena el tejido óseo esponjoso, donde se producen todas las células sanguíneas a partir de una célula madre pluripotencial. En la médula roja humana también maduran los linfocitos B.

El **timo** es una glándula situada en el cuello, donde maduran los linfocitos T. El timo empieza a degenerar en la adolescencia, de ahí que se produzcan más infecciones al aumentar la edad o que estas sean de mayor gravedad.



**Figura 22.5.** Sistema linfático humano, con sus órganos. Fuente: <https://www.premedhq.com/structure-of-the-lymphatic-system>

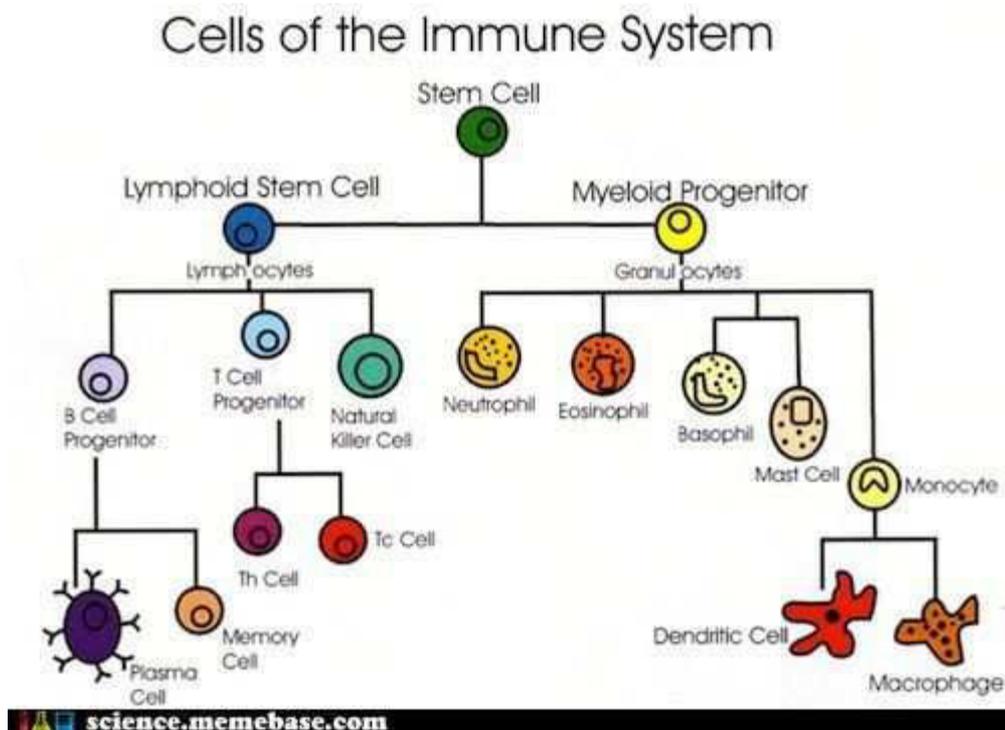
Además hay **órganos linfoides secundarios** que funcionan como órganos de **reserva**, entre ellos se incluyen los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, el apéndice, las placas de Peyer del intestino delgado y las adenoides (vegetaciones). En estos órganos se acumulan las células del sistema inmunitario ya diferenciadas que circulan por la sangre y por la linfa, aquí es donde se produce un primer contacto con los antígenos, de esta forma los linfocitos son **activados**.

### Todas las células del SI se originan en la médula ósea

Todas las células del sistema inmunitario derivan de células madre pluripotenciales de la médula ósea roja. Se considera que hay dos líneas principales de diferenciación:

**1. La línea mieloide o de fagocitos** está constituida por células que intervienen principalmente en la respuesta inmune **innata** o no específica, en las etapas iniciales de la infección, etc. Comprende tres tipos o categorías celulares: los granulocitos, los mastocitos o células cebadas y los agranulocitos (monocitos y macrófagos).

- Los **granulocitos** o células **polimorfonucleares** son leucocitos con abundantes gránulos en el citoplasma y que poseen núcleos polilobulados muy irregulares. La composición química de sus gránulos varía, lo que determina que se tiñan con distintos colorantes que permiten reconocerlos y asignarles su nombre, como neutrófilos, eosinófilos o basófilos.



**Figura 22.6.** Hematopoyesis: proceso de formación de células del sistema inmune. Fuente:

[Science.memebase.com](http://Science.memebase.com)

Tabla 22.2. Tipos de granulocitos

| Tipo de granulocito      | Colorante específico     | Acción que realiza | Procesos en los que interviene        |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Neutrófilos o micrófagos | Giemsa, se tiñe poco     | Fagocitos          | Inflamación, colaboran con macrófagos |
| Acidófilos o eosinófilos | Con eosina de rojo       | Fagocitan poco     | Parasitosis                           |
| Basófilos                | Con hematoxilina de azul | No fagocitan       | Alergias e inflamaciones              |

Los **neutrófilos** son los más abundantes de todos los leucocitos y fagocitan restos celulares y bacterias mediante pseudópodos, de forma similar a una ameba. Los **eosinófilos** se tiñen con colorantes ácidos, actúan en alergias e infecciones de gusanos endoparásitos y tienen poca actividad fagocítica. Los **basófilos** se tiñen con colorantes básicos, no son fagocitos, sus gránulos están cargados de histamina y serotonina y actúan en caso de inflamaciones y alergias. La histamina aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, facilitando la inflamación y atracción de leucocitos al lugar.

- Los **mastocitos** o **células cebadas** son similares a los basófilos, pero con núcleo sencillo, también contienen numerosos gránulos de histamina, pero no se encuentran en la sangre, sino en los tejidos conjuntivos adyacentes.
- Los **agranulocitos** carecen de gránulos en el citoplasma y el núcleo es redondeado, sin lóbulos. Se llaman **monocitos** cuando circulan por los vasos sanguíneos, pero pueden salir de la circulación y convertirse en macrófagos o en células dendríticas. Los **macrófagos**, son células fagocíticas de gran tamaño, que por lo general, llegan al lugar de la infección después que los neutrófilos y se encuentran en todos los tejidos formando parte de un sistema de vigilancia inmunológico.

Las **células dendríticas** reciben este nombre porque presentan un citoplasma con abundantes ramificaciones y están presentes en grandes cantidades en tejidos en contacto con el medio exterior, como la piel (que cuenta con un tipo especializado de células dendríticas llamadas células de Langerhans) y el revestimiento interior de cavidades mucosas. Tanto macrófagos como células dendríticas tras fagocitar patógenos, son capaces de procesar el material fagocitado, devolverlo a su membrana celular y presentarlo a los linfocitos especializados, y en este sentido actúan como vínculo entre sistema inmune inespecífico y el específico.

**2. Por su parte de la línea linfoide** forman parte las células que intervienen principalmente en la respuesta inmune **específica**, como son los linfocitos (T y B). Por sus características morfológicas se incluyen en esta línea las llamadas células asesinas o NK (del inglés *natural killer*) aunque trabajan en la respuesta inmune innata.

**Tabla 22.3.** Tipos de linfocitos

| <i>Tipo</i>    | <i>Linfocitos B</i>                             | <i>Linfocitos T</i>          |
|----------------|---|------------------------------|
| Diferenciación | Médula ósea,<br>Bolsa de Fabricio (aves)        | Timo                         |
| Respuesta      | Humoral   | Celular                      |
| Acción         | Células plasmáticas que<br>producen anticuerpos | Destruyen células infectadas |

Los linfocitos T y B son células redondeadas grandes, con citoplasma sin granulaciones. No son fagocitos, sino que gracias a la presencia de numerosos receptores de membrana reconocen de forma altamente específica cualquier agente extraño al organismo (antígeno) que pueda atacarles. Los **linfocitos T** intervienen directamente contra los antígenos formando la llamada **defensa celular**, mientras que los **linfocitos B** producen unas moléculas que son los anticuerpos o inmunoglobulinas, que circulan por los fluidos del cuerpo inhabilitando los antígenos, por lo tanto, los linfocitos B forman la llamada **defensa humoral**, en referencia a los humores corporales de la medicina medieval. Las **células NK** son células citotóxicas **inespecíficas**, pues no reconocen antígenos concretos y forman la línea de defensa natural contra cáncer y virus, sin necesidad de activación. Son de mayor tamaño que los linfocitos T y B y presentan granulaciones. Su función es destruir las células infectadas mediante perforinas -y otras sustancias citotóxicas- que logran formar poros en la membrana, lo que ocasiona la lisis celular, también pueden inducir apoptosis en la célula diana.

### También hay moléculas que colaboran en la defensa inmune

Las células inmunes sintetizan y segregan moléculas de distinto tipo para comunicarse y llevar a cabo su acción de defensa. Destacan las moléculas del complemento, las citocinas y, principalmente, los anticuerpos.

**El sistema del complemento** es un conjunto de proteínas del plasma sanguíneo bastante complejo que tienen 3 funciones importantes: actúa como mediador en la inflamación, favorece la fagocitosis al marcar las células que deben ser destruidas, y provoca lisis celular por ruptura de membranas.

La puesta en marcha del sistema de complemento puede hacerse por 2 mecanismos, la vía alternativa y la vía clásica. Generalizando, la vía alternativa forma parte de la defensa inespecífica, se dispara en presencia de estructuras extrañas, mientras que la vía clásica se activa como consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo, formando parte de la defensa específica. La activación de las proteínas del complemento provoca una reacción en cascada, que también activa otros componentes del sistema del inmune.

**Las citoquinas** o citocinas son un amplio grupo de sustancias que intervienen en la comunicación entre leucocitos. Entre ellas hay sustancias que actúan en la respuesta inespecífica, como interleucina (induce crecimiento y diferenciación de leucocitos), linfoquinas, monocinas, o el interferón. El **interferón** es una glucoproteína producida por células infectadas por virus, una especie de señal de alarma que sirve para que otras células del organismo resistan el ataque del virus; por ejemplo, produzcan enzimas que impidan la duplicación de los virus, activen las células NK o los macrófagos y estimulen a los linfocitos B.

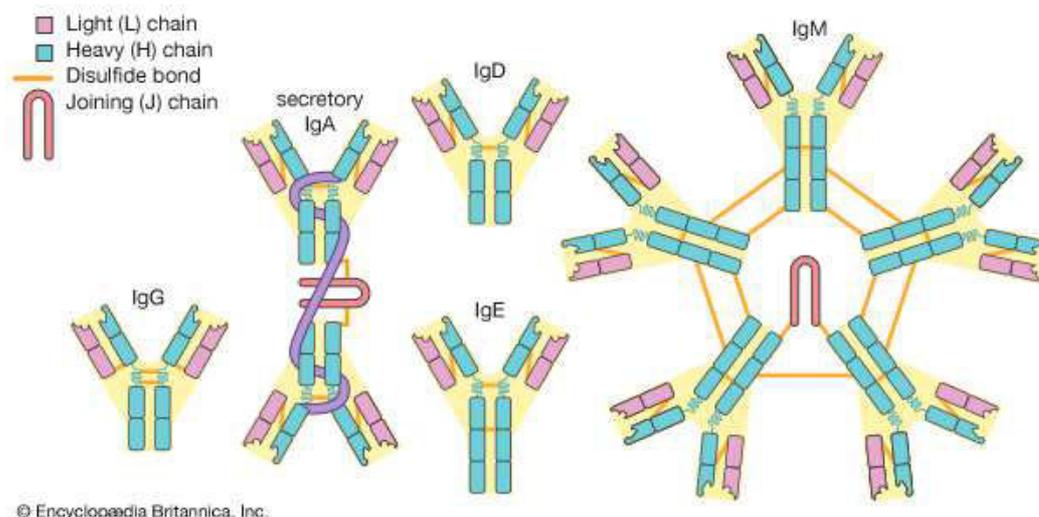
## 22.3 ESTUDIANDO ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS

### Los anticuerpos son inmunoglobulinas

Los **anticuerpos** son proteínas globulares complejas del tipo **inmunoglobulinas** (Ig) sintetizadas por linfocitos B maduros cuando se transforman en **células plasmáticas**. Los anticuerpos pueden quedar adheridos a la membrana del linfocito B, actuando como anticuerpos de superficie, o bien, son segregados al exterior celular y dada su estructura tridimensional se unen con enorme precisión a los antígenos. Están presentes en la sangre, leche materna, lágrimas...pueden llegar a constituir hasta el 20% del peso total de las proteínas del plasma.

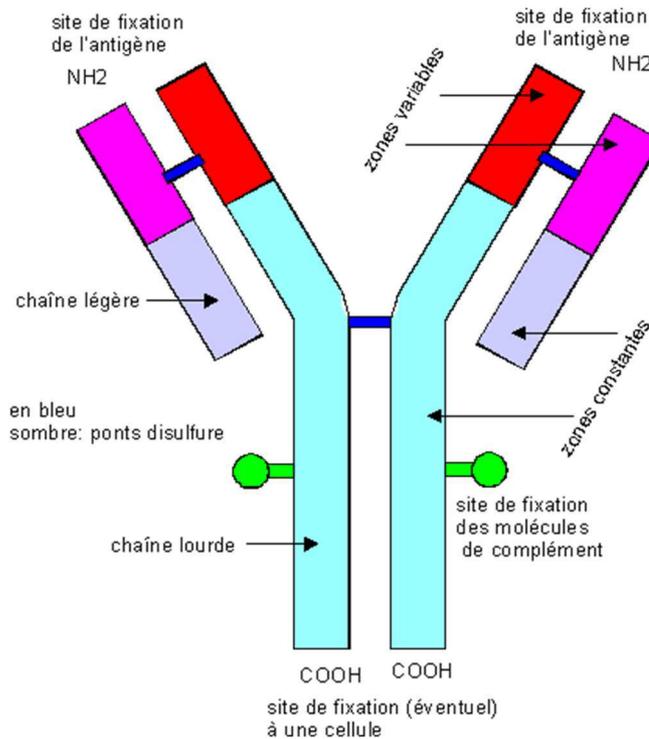
Hay varios tipos de anticuerpos, que se agrupan en 5 clases (**Fig. 22.7**) que presentan diferencias estructurales y funcionales (ver **Anexo 2**). Desde el punto de vista morfológico se clasifican por el tipo de cadenas, por ejemplo Ig E, Ig M...

Si nos centramos en la **Ig G**, la parte proteica presenta una estructura cuaternaria con 4 subunidades, 2 cadenas son más cortas y se llama cadenas ligeras y otras dos más largas, son las cadenas pesadas (**Fig. 22.8**). Las cadenas se unen entre sí por puentes disulfuro (covalentes y estables) y uniones no covalentes, dando una estructura en "Y" en forma de horquilla.



**Figura 22.7.** Tipos de inmunoglobulinas. Fuente: <https://global.britannica.com/science/IgG>

**Figura 22.8.** Esquema de un anticuerpo IgG: con cadenas ligeras y pesadas, región variable (color violeta y rojo) y región constante (color azul claro y morado claro).



### Anexo 2. Tipos de inmunoglobulinas

| Tipos | Localización                    | Estructura     | Función  | Otros datos   |
|-------|---------------------------------|----------------|--|---|
| Ig G  | Sangre y fluidos extracelulares | Monómeros      | Opsonización antitoxina<br>Activación complemento, fagocitos, eosinófilos y asesinas | Atravesan placenta<br>En calostro<br>Principal Ac producido por células plasmáticas |
| Ig A  | Idem + secreciones              | Idem + dímeros | Protección mucosas   | En leche materna  |
| Ig M  | Idem + linfocitos B             | Pentámeros     | Activación intensa complemento<br>Precipitación Ag<br>Reconocimiento Ag              | Primeros Ac formados  |
| Ig D  | Linfocitos B                    | Monómeros      | Reconocimiento Ag  | En receptores de linfocitos B   |
| Ig E  | Sangre y fluidos extracelulares | Monómeros      | Desgranulación eosinófilos, basófilos y mastocitos                                   | Inflamación, alergia y parásitos  |

La molécula de inmunoglobulina Ig G tiene **2 regiones** diferentes, una pequeña región **variable** situada en la parte distal en la zona N-terminal, que es responsable de la reacción altamente

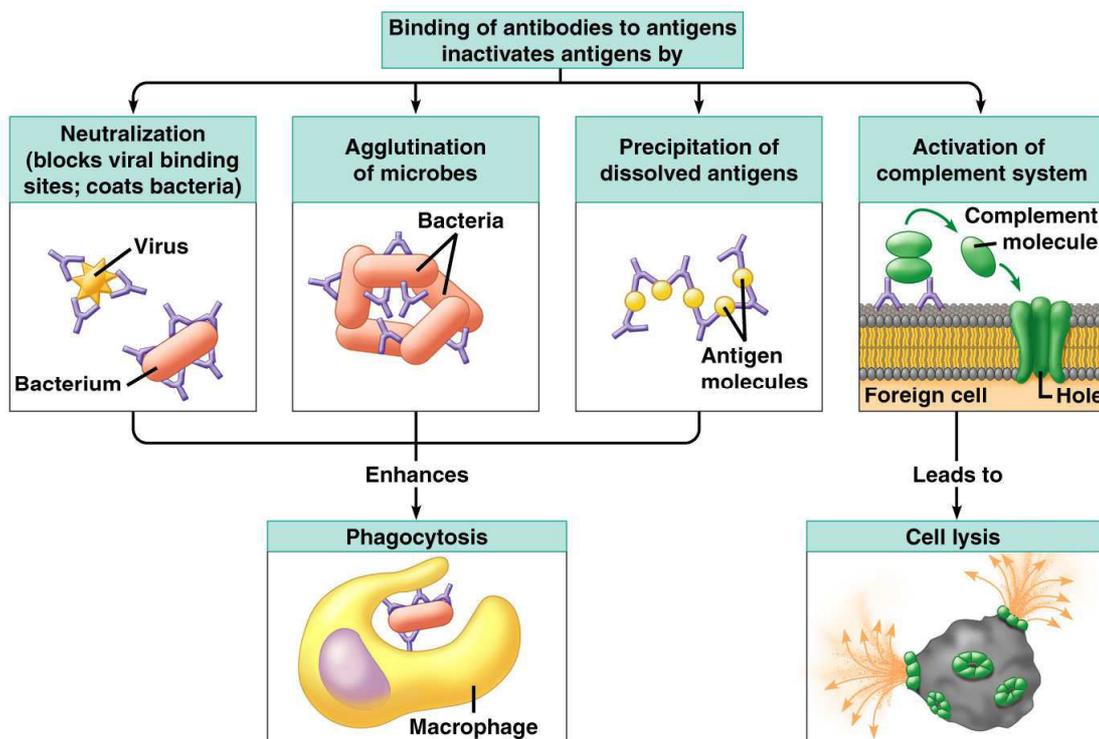
específica antígeno-anticuerpo y una región **constante**, propia de la especie y del tipo de inmunoglobulina, donde se encuentra el extremo C-terminal. En las regiones variables se diferencian unas zonas **hipervariables** o paratopo, que son los lugares por los que se establece la unión con los antígenos, la forma de Y le proporciona 2 sitios de unión al antígeno.

### Los anticuerpos reaccionan contra los antígenos

La reacción consiste en la unión específica de un anticuerpo con un antígeno, para anular, inhibir o impedir su toxicidad. Ambas moléculas se reconocen porque son complementarias (recordar Tema 6, la unión del enzima y el sustrato) y se efectúa a través de enlaces débiles entre una parte del antígeno y los aminoácidos del sitio de unión del anticuerpo. La reacción se caracteriza por su especificidad, rapidez, espontaneidad y reversibilidad.

La **neutralización** se produce por la unión del anticuerpo a las porciones del antígeno implicadas en alguna actividad, por ejemplo la zona donde se une un virus a la célula, impidiendo el anticuerpo la entrada del virus al no poder unirse a la célula. Otro ejemplo sería la neutralización de toxinas por la unión del anticuerpo a la toxina.

La **aglutinación** forman agregados de células, pues el anticuerpo tiene 2 sitios de unión y puede unir 2 células, de forma que si hay muchos anticuerpos se unirán muchas células. Estos agregados formados impiden que los patógenos ataquen a otras células y favorece la acción de los fagocitos. Es la reacción que se produce en las transfusiones de sangre.



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

**Figura 22.9.** Distintos tipos de reacción de los anticuerpos. Fuente: [Pearson Education 2005](#)

La **precipitación** ocurre cuando los antígenos son solubles, los anticuerpos pueden reunir varios antígenos formando una estructura de mayor tamaño e insoluble que precipita y es fagocitada.

La **opsonización** es un proceso que facilita la fagocitosis o la lisis de los patógenos al rodearse de anticuerpos, que actúan señalizándolos. Este proceso también se denomina fagocitosis mediada por anticuerpos.

### Los anticuerpos monoclonales tienen múltiples aplicaciones

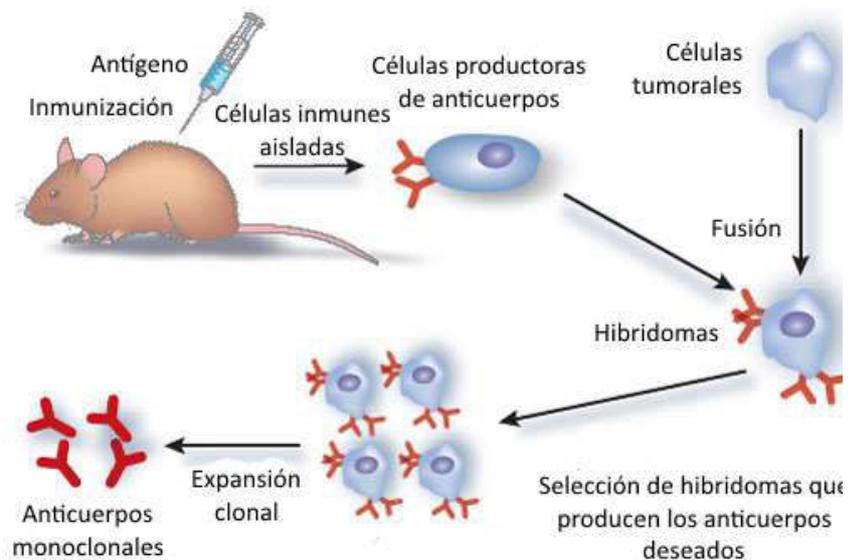
Un antígeno puede tener varios epítomos o determinantes antígenicos diferentes por los que se une a un anticuerpo; de modo que cuando aparece un antígeno en el cuerpo se activan, no uno sino varios tipos diferentes de linfocitos B y se producen anticuerpos estructuralmente diferentes que se unen a distintas epítomos o determinantes. Esta mezcla fisiológica natural de anticuerpos es conocida como anticuerpos **policlónicos** porque proceden de diferentes clones de linfocitos. Si se pudiera cultivar un solo clon de linfocito en el laboratorio, de modo que se multiplicara y produjera anticuerpos, estos anticuerpos serían **monoclonales**, pues serían idénticos. Sin embargo, esto no es posible, pues los linfocitos mueren después de varias divisiones. Para poder hacerlo, se produce, mediante ingeniería genética, la fusión de un linfocito B y una célula cancerosa de división continua y que no muere, obteniéndose un **hibridoma** con capacidad de producir anticuerpos de un solo tipo y de reproducción constante. Todas las células hijas (clones) tendrán la misma constitución genética y producirán idénticos anticuerpos.

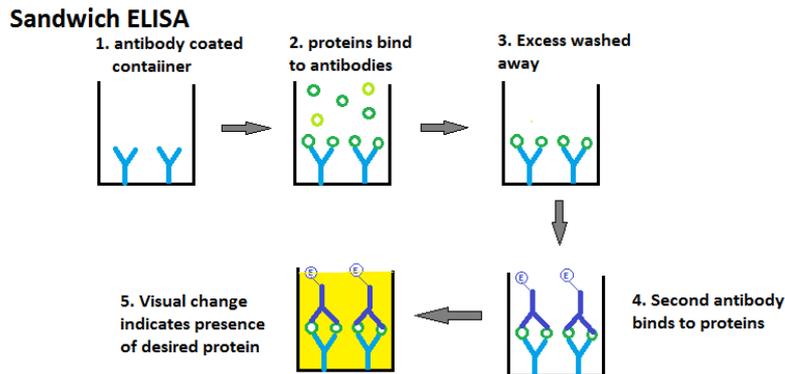
Los anticuerpos monoclonales tienen múltiples **aplicaciones** en investigación, análisis, diagnóstico de enfermedades y tratamiento de diversas enfermedades. En investigación se les pueden unir moléculas fluorescentes y así usarlos para marcaje o teñir preparaciones microscópicas. Para análisis se pueden obtener anticuerpos que se unan a determinadas sustancias y así detectar la presencia de determinadas sustancias (enzimas, vitaminas, hormonas, drogas...).

**Figura 22.10.**

Obtención de anticuerpos monoclonales.

Fuente: <http://blog-ja20.blogspot.com.es/2015/05/sistema-inmunitario-iii-aspectos-medicos.html>





**Figura 22.11.** Una de las modalidades de ELISA. Fuente: <https://mariecuri.esnews.wordpress.com/tag/elisa/>

Numerosas pruebas diagnósticas como la prueba del SIDA, se basan en el empleo de anticuerpos monoclonales. Son muy usados contra el cáncer, puesto que las células cancerosas presentan en su membrana sustancias que no se hallan en las células normales, entonces se fabrican anticuerpos monoclonales que las reconozcan. Estos anticuerpos se unen a sustancias radiactivas o citotóxicas, y actuarán solo contra estas células cancerosas.

### El ensayo ELISA permite identificar antígenos rápidamente

ELISA son las siglas por las que se conoce al ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (en inglés *enzyme-linked immunosorbent assay*). Se trata de una técnica de laboratorio que permite marcar antígenos de forma muy específica, es decir, consigue que destaquen y no puedan ser confundidas con otros (Fig. 22.11).

Existen numerosas variantes de este ensayo, una de las más comunes utiliza un anticuerpo primario que reconoce al antígeno y que a su vez es reconocido por un anticuerpo secundario que lleva enlazado la enzima capaz de generar un producto detectable, como cambio de color o algún otro tipo. La aparición de colorantes permite medir indirectamente mediante espectrofotometría la cantidad de antígeno en la muestra.

Esta técnica se utiliza en todo tipo de estudios científicos de biología, bioquímica y medicina. En hospitales es la más habitual para identificar gérmenes en la sangre, orina, esputos, etcétera. La técnica actualmente emplea equipos simples y muy baratos disponibles en centros diagnósticos de todo el mundo.

## 22.4 LAS BARRERAS DEFENSIVAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

### Las defensas externas forman la 1ª barrera

La **piel** intacta es infranqueable para microorganismos y virus pues está protegida con una barrera física de **queratina**, que proviene de las células epiteliales superficiales muertas y además las secreciones de sudor y grasa proporcionan un **pH** ligeramente **ácido** que dificulta la supervivencia de la mayoría de los microorganismos.

Las aberturas naturales del cuerpo, como los ojos, nariz, boca, oído, ano o vagina femenina, que son posibles vías de entrada de los microbios, están protegidos por epitelios humedecidos llamados **mucosas**.

Estos epitelios mucosos son blandos, carecen de queratina, pero están recubiertos de fluidos como mucosidades, saliva, lagrimas, que tienen función protectora y aislante, contienen sustancias antimicrobianas, como por ejemplo **lisozima** de las lágrimas o los enzimas digestivos del estómago e intestinos, incluso con pH ácidos (estómago, vagina) o básicos (saliva),

Las secreciones mucosas del árbol respiratorio engloban las partículas extrañas y el movimiento de los **cilios** los barre hacia la cavidad bucal, impidiendo el paso de microbios y sustancias extrañas hacia los pulmones. El pH ácido del estómago y la acción enzimática de los jugos gástrico e intestinal destruyen numerosos microorganismos del cuerpo (ver Tema 21).

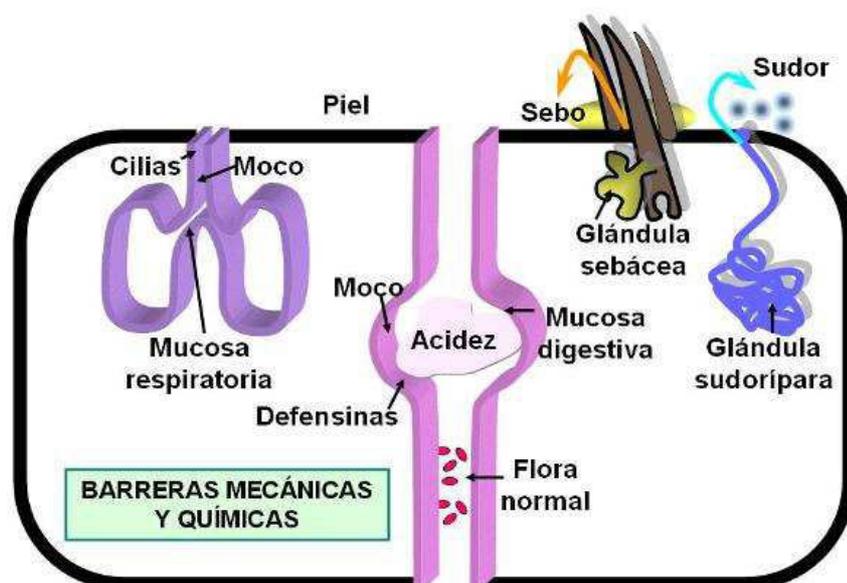
Además, la piel y las mucosas, especialmente la que tapiza el tubo digestivo, están pobladas por una **flora bacteriana autóctona** o microbioma que contribuye a la defensa, al delimitar el territorio, competir por nutrientes esenciales, o producir sustancias inhibitorias del crecimiento de agentes extraños potencialmente patógenos.

En resumen, las defensas externas actúan mediante **mecanismos físicos**, que bloquean la entrada de gérmenes, como hace la piel, pues la descamación impide que los microorganismos se asienten, o se desplacen hacia la boca, como hace el epitelio ciliado; **mecanismos químicos** con bajos valores de pH o por la acción de lisozimas; y **mecanismos biológicos** con la intervención de la flora microbiana autóctona, que no deja que microorganismos extraños se instalen.

## La 2ª barrera es la respuesta inmune inespecífica

La segunda barrera de defensa está constituida por un conjunto variado de **células** de defensa ayudadas de moléculas especializadas, como el **interferón** o el **sistema del complemento**, que atacan o colaboran en la destrucción de los patógenos. Actúan las células de la **línea mieloide**, que vimos antes, es decir los granulocitos, los mastocitos o células cebadas y los agranulocitos, y además los linfocitos NK de la línea linfoide, que son inespecíficos.

**Figura 22.12.** Algunas formas de defensas externas. Fuente: [http://www.genomasur.com/BCH/BCH\\_libro/capitulo\\_08.htm](http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/capitulo_08.htm)



El tipo de acción o respuesta de esta barrera es inmediata y las células que actúan no necesitan activación previa. La respuesta se llama inespecífica o innata, y no influye el tipo de agente infectante, pues sea cual sea, se resuelve generalmente fagocitando al invasor y eliminándolo.

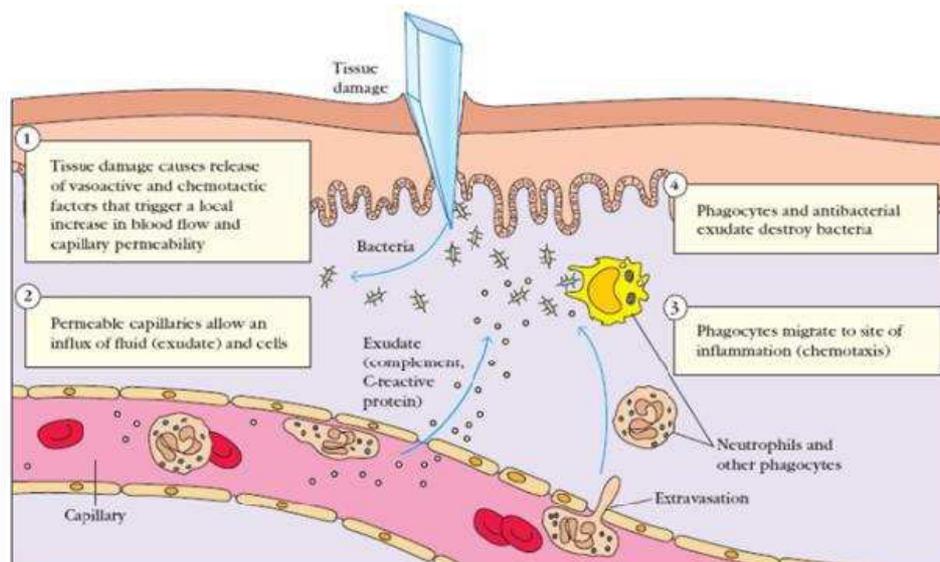
### La reacción inflamatoria facilita la fagocitosis

La **inflamación** (de *inflammatio* que significa encender, hacer fuego) es la respuesta inespecífica aguda o crónica frente a un daño tisular o a la presencia de un agente extraño al cuerpo. La respuesta inflamatoria ocurre solo en tejidos conectivos vascularizados y tiene como fin aislar y destruir al agente dañino, y reparar el tejido u órgano dañado. Los signos de la inflamación son *rubor et tumor cum calore et dolore*, es decir:

- ✚ **Rubor** o enrojecimiento, debido principalmente a los fenómenos de vasodilatación sanguínea.
- ✚ **Tumefacción** por aumento del líquido intersticial y formación de un edema.
- ✚ **Calor** o aumento de la temperatura de la zona inflamada. Se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de oxígeno.
- ✚ **Dolor** que aparece como consecuencia de la liberación de sustancias como las prostaglandinas que excitan las terminaciones nerviosas de la zona.

Las células de la zona afectada, junto con los basófilos y los mastocitos o células cebadas, que son células del SI que intervienen en la inflamación, liberan sustancias mediadoras, como histamina, prostaglandinas, y serotonina

la histamina causa **vasodilatación** capilar, lo que acelera la afluencia de más células del sistema inmune a la zona, que debido a ello se enrojece. Por su parte, las prostaglandinas provocan el incremento de la **permeabilidad**, lo que permite la salida de líquido con macromoléculas



**Figura 22.13.** La reacción inflamatoria. Fuente: <https://www.healthproductsforyou.com/understanding-wound-inflammation.html>

plasmáticas y también de células, pues los neutrófilos y monocitos que circulan por los capilares son atraídos por **quimiotaxis**, y salen de los vasos sanguíneos, fenómeno conocido como **diapédesis**. En consecuencia, la parte inflamada se hincha y la temperatura sube localmente.

La acción de los neutrófilos y macrófagos que acceden a la zona dañada permite fagocitar a los agentes invasores. El acúmulo de fagocitos vivos o muertos junto con los cadáveres de microbios y el suero sanguíneo exudado forma el pus. Durante la inflamación disminuye la concentración de **hierro** circulando en la sangre; se trata de un mecanismo de defensa para reducir el hierro disponible que pudiera ser utilizado por el organismo invasor para su proliferación.

### La 3ª barrera es la defensa específica o adaptativa

Si los microbios o sustancias extrañas no han sido eliminados por la 2ª barrera, actúa la tercera barrera que es la respuesta inmune o adaptativa que diferencia unos invasores de otros y lucha a nivel molecular por medio de dos vías, que son la humoral y la celular. La respuesta inmune **humoral** trabaja con **anticuerpos**, cuya síntesis la realizan los linfocitos B. La respuesta inmune **celular** se basa en el reconocimiento de moléculas de la membrana celular que realizan los linfocitos **T citotóxicos**.

Las características básicas de la respuesta inmune específica son:

- a. **Especificidad de la respuesta** frente al antígeno determinado. Una vez reconocido es atacado sólo por un determinado clon de linfocitos Tc y por un tipo de anticuerpos dados. El reconocimiento es a nivel molecular, depende de los receptores de membrana existentes en cada tipo de linfocito, que se unen específicamente a un solo antígeno.
- b. **Diversidad de anticuerpos y linfocitos**. Se explica porque la respuesta es específica, y como existen un número muy elevado de antígenos diferentes, tiene que haber una diversidad elevada de los elementos del sistema inmunitario. Se calcula que hay entre  $10^9$ - $10^{15}$  clones de linfocitos, cada clon presenta un receptor de membrana específico frente a un antígeno.
- c. **Clonalidad**. Cuando un linfocito es activado, se multiplica y origina un clon o línea celular, es decir, se hacen numerosas copias de la misma célula que presentan los mismos receptores de membrana, todas ellas van a combatir contra un mismo antígeno.
- d. **Reconocimiento de lo propio o tolerancia**. El sistema inmunitario tiene la capacidad de diferenciar los componentes de su propio organismo, *lo propio*, de los elementos extraños o no propios. Por tanto, las células del sistema inmune tienen que aprender a distinguir las células propias y no destruirlas, esto ocurre durante la etapa embrionaria por un proceso de selección clonal. El resultado es que se eliminan todos los posibles linfocitos que podrían producir anticuerpos frente a los antígenos propios.
- e. **Memoria a largo plazo**, de forma que el sistema inmune recuerda y reconoce un antígeno mucho tiempo después de haber tenido el último contacto con él. Esto permite que las personas sean inmunes a enfermedades infecciosas que ya han sufrido, como la varicela; pues el sistema inmune reconoce al virus y la respuesta inmunitaria es muy rápida y efectiva. Las vacunas se basan en esta característica.

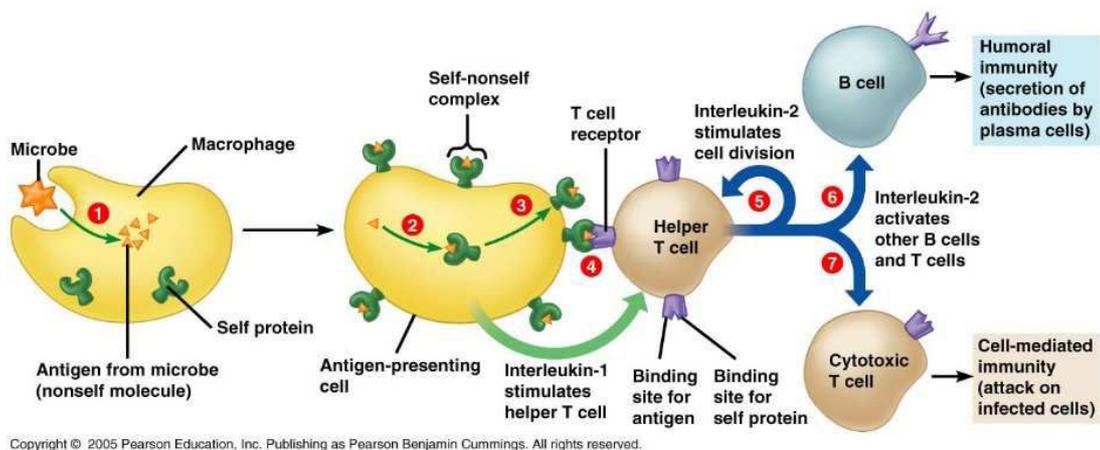
## Los linfocitos actúan de forma coordinada y específica

Los **macrófagos** y los **linfocitos B** son células con un complejo principal de histocompatibilidad (CMH) tipo II y actúan como **células presentadoras de antígenos (CPA)**. Ambos tipos de células pueden fagocitar un agente extraño y mostrar los fragmentos o restos del antígeno sobre su membrana a un tipo de linfocitos **T (Th) helper o colaboradores**, para que reconozca dicho antígeno. Los fragmentos se muestran situados en el CMH de la membrana celular, que es el lugar donde el linfocito T reconoce el antígeno.

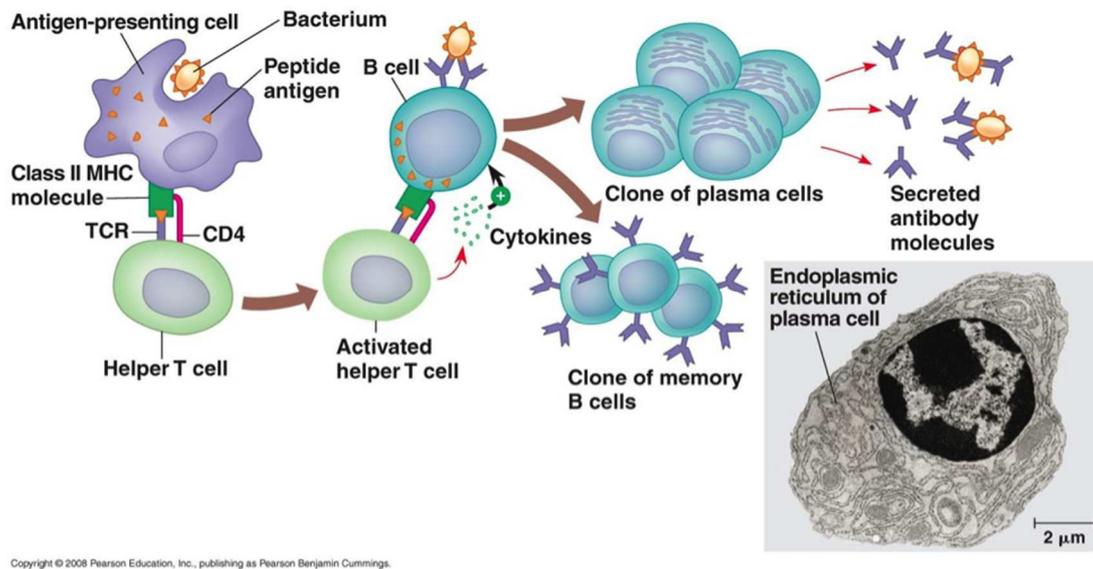
La presentación de antígenos determina que a su vez los Th reconozcan estos antígenos y se activen, estimulando la respuesta inmune adquirida pues actúan como **intermediarios** para activar la formación de anticuerpos por otros linfocitos, la formación de Th de memoria, la síntesis de linfocinas, etc.

Los linfocitos B se llaman así porque en las aves maduran en un órgano llamado la **bolsa de Fabricio**, aunque en los mamíferos se forman y maduran en la médula ósea roja (**Tabla 22.3**). Los linfocitos B poseen anticuerpos en la membrana para reconocer directamente el antígeno y activarse, pero también se pueden activar indirectamente a través de un Th. Los linfocitos B activos son células más grandes, con el retículo endoplasmático rugoso muy desarrollado, llamadas **células plasmáticas**, encargadas de la producción masiva de **anticuerpos**. Los anticuerpos son moléculas solubles que van en el plasma sanguíneo, reconocerán al antígeno específico y se unirán a él, por eso se habla de **defensa humoral** específica. Un linfocito B activado no sólo dará lugar a células plasmáticas, sino también a células de memoria que, aunque producen muy pocos anticuerpos, se mantendrán parte de ellas en reserva (muchos años o incluso toda la vida), para responder de forma eficaz a la reaparición del antígeno.

Por su parte los **linfocitos T** se llaman así porque se forman en la médula ósea, pero maduran en el **timo**. Los linfocitos T sólo son activados si entran en contacto con células que presenten antígenos. Se conocen tres tipos de linfocitos T: los linfocitos T colaboradores o auxiliares (Th) de los que ya hemos hablado, los linfocitos T citotóxicos (Tc) y los linfocitos T supresores (Ts).



**Figura 22.14.** Coordinación de linfocitos en la respuesta inmune específica. Fuente: [Pearson Education](#)

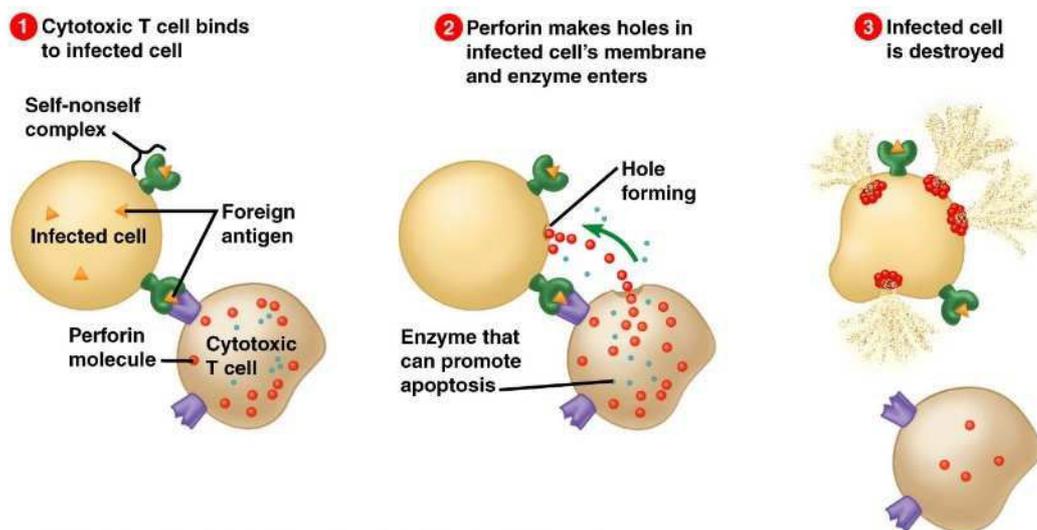


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

**Figura 22.15.** Mecanismo de acción de los linfocitos B. Fuente: [Pearson Education](#)

Los **linfocitos Tc** actúan directamente sobre células eucariotas extrañas, como las de un trasplante, y también contra las del propio organismo si se encuentran afectadas por un agente infeccioso o se han convertido en cancerígenas, por eso se habla de la defensa celular específica. Todas estas células infectadas o peligrosas llevan antígenos en su **CMH de tipo I** que el Tc puede reconocer. Las células Tc activas secretan perforina, que es un tipo de proteína que taladra la membrana de la célula infectada.

Las **perforinas** provocan cambios en el equilibrio osmótico, provocando la lisis celular, además las células Tc liberan enzimas hidrolíticas que inducen la **apoptosis** de la célula infectada. Una vez activada también se formarán Tc de memoria para permanecer alerta en caso de invasiones posteriores. Los linfocitos Ts actúan en la fase final de la respuesta inmunitaria específica, suprimiendo la actividad de los linfocitos T y B una vez eliminado el antígeno.



Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

**Figura 22.16.** Mecanismo de acción de los linfocitos Tc. Fuente: [Pearson Education](#).

## La memoria inmunológica asegura una respuesta secundaria más eficaz

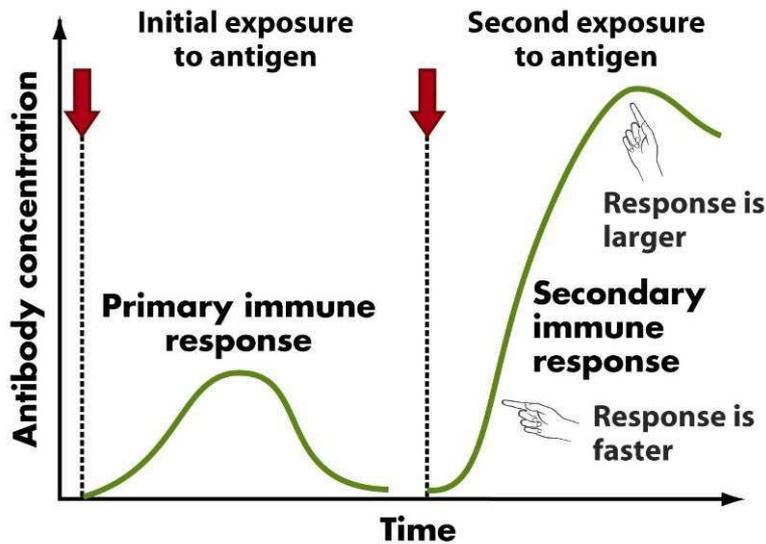


Figura 22.17. Respuestas inmunes primarias y secundarias. Fuente: [Pearson Education](#)

Figure 49-16 Biological Science, 2/e  
© 2005 Pearson Prentice Hall, Inc.

Cuando un antígeno es reconocido por primera vez, la respuesta inmune se denomina primaria, provocando la formación de anticuerpos y linfocitos T y B de memoria. Estas células de memoria persistirán en los tejidos linfoides durante meses o años y mantendrán su capacidad de reconocer el antígeno. Cuando el mismo antígeno accede de nuevo al organismo y es reconocido por las células de memoria, rápidamente se inicia la **respuesta secundaria**, esta respuesta será mucho más **rápida** y **eficaz** que la primaria.

Como puede verse en la **Fig. 22.17**, la respuesta secundaria es más rápida, tarda menos días en formar los anticuerpos, la cantidad de anticuerpos sintetizados es mucho mayor y más mantenida en el tiempo, mientras que al finalizar la respuesta primaria los anticuerpos desaparecen pronto. En la respuesta primaria desde la entrada del antígeno pasan varios días hasta que se forman anticuerpos, por lo que al microbio le da tiempo de reproducirse, extenderse y producir los síntomas. Sin embargo, la rapidez de la respuesta secundaria no da tiempo a que el microbio pueda reproducirse, extenderse ni producir síntomas. Una vez pasada una enfermedad eres inmune a ella mientras poseas las células de memoria.

### 22.5 TIPOS DE INMUNIDAD

La inmunidad, como capacidad del organismo para defenderse o resistir a elementos extraños, puede conseguirse de forma natural, pero los avances médicos permiten alcanzarla de forma más rápida y segura por métodos artificiales.

**La inmunidad natural o innata** puede ser:

- Activa, significa sufrir la enfermedad y obtener de forma natural las células de memoria.
- Pasiva sin intervención de su sistema inmunitario, sino que los anticuerpos se obtienen de la madre a través de la placenta o de la leche materna.

**La inmunidad artificial** se consigue por intervención humana.

- Es activa si se interviene el sistema inmunitario del individuo, esto se realiza a través de la **vacunación**. La vacunación es una forma de inmunización activa y duradera, que estimula las defensas inmunitarias frente a determinados agentes patógenos o sustancias dañinas, sin llegar a desarrollar la enfermedad.

- Es pasiva, cuando no se activa el sistema inmunitario; se realiza a través de la administración de **sueros** (sueroterapia), que son preparados artificiales que contienen anticuerpos extraídos de la sangre de animales a los que previamente se les administró el antígeno. Los efectos de los sueros son inmediatos, pero no son duraderos y una vez consumidos los anticuerpos el efecto desaparece.

### Las vacunas activan el SI evitando enfermedades infecciosas

La **vacunación** es una medida preventiva que persigue que el propio organismo fabrique anticuerpos y células memoria contra una determinada enfermedad, de manera que ante una posible infección la respuesta inmunitaria sea rápida y eficaz. La persona vacunada fabrica **linfocitos de memoria** que permiten producir una respuesta inmunitaria secundaria más rápida y mucho más intensa que la respuesta primaria.

Para que una vacuna sea comercializada debe cumplir dos requisitos, tener capacidad inmunogénica para provocar una respuesta inmunitaria eficaz, y a la vez ser segura, para no reproducir la enfermedad ni causar efectos secundarios indeseables.

Hay distintos tipos de vacunas; las primeras vacunas eran soluciones que contenían gérmenes muertos o debilitados:

Las vacunas **atenuadas** contienen microorganismos vivos, pero debilitados, que se reproducen en el individuo vacunado y originan una infección muy limitada. Estos microorganismos se



Figura 22.18. Tipos de inmunidad.

obtienen a partir de cepas virulentas que se cultivan en determinadas condiciones, como altas temperaturas, hasta que disminuye su virulencia. Por ejemplo, la vacuna contra la poliomielitis, el sarampión y la rubéola.

Las vacunas **inactivadas** sólo contienen microorganismos muertos, por lo que no se reproducen en el organismo y es preciso suministrar una dosis más alta para que contenga suficientes antígenos. Para asegurarse la eficacia se precisan dosis de recuerdo para estimular a los linfocitos B de memoria. Por ejemplo, la vacuna contra la rabia, tos ferina y difteria.

Las vacunas actuales suelen ser **acelulares** porque no contienen células completas, solo partes o productos de los microorganismos. Se fabrican con técnicas de biotecnología y llevan sólo **antígenos** del microorganismo, por lo que no provocan reacciones adversas. Por ejemplo, la vacuna de la hepatitis B, meningitis meningocócica, o del virus del papiloma humano.

## 22.6 ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

Hemos visto que la respuesta inmune específica implica un reconocimiento del agente atacante a nivel molecular. Dado que las moléculas pueden tener estructuras similares a veces el sistema inmune falla, reaccionando frente a sustancias inocuas o contra moléculas del propio cuerpo. En otros casos, no reacciona en absoluto o es incapaz de reconocer ciertas señales. Todos estos errores conducen a enfermedades de distinta gravedad, desde una leve urticaria hasta un cáncer mortal.

### Se conocen varias enfermedades autoinmunes

La **autoinmunidad** se produce cuando el sistema inmunológico del individuo se equivoca y ataca sus propias células lo que da lugar a enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, la **diabetes** tipo I se produce cuando el sistema destruye las células de los islotes de Langerhans del páncreas, productoras de insulina; la **artritis reumatoide** se origina si la diana son células del tejido conjuntivo en las articulaciones; la **esclerosis múltiple** cuando ataca las vainas de mielina de las neuronas del sistema nervioso central; algunos casos de esterilidad se originan porque ataca los espermatozoides, etc. Las enfermedades autoinmunes son cada vez más frecuentes en los países desarrollados y se han relacionado, entre otras causas, con la alimentación.

### Si el SI no funciona se produce inmunodeficiencia

Lo contrario de la autoinmunidad son las **inmunodeficiencias**, que son situaciones patológicas producidas por ausencia o fracaso de la actividad del sistema inmune, con lo cual el individuo se encuentra expuesto a todo tipo de infecciones. Según el momento en que se produzca la inmunodeficiencia, se distinguen las inmunodeficiencias primarias o congénitas y las secundarias o adquiridas.

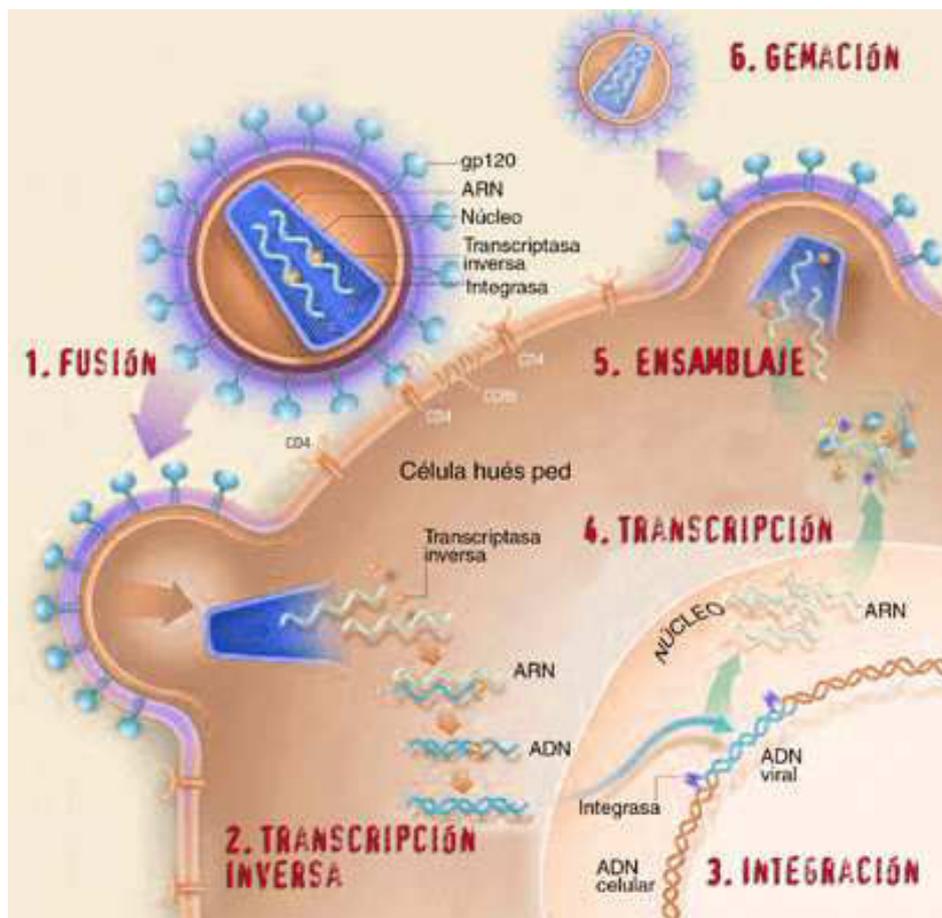
- Las inmunodeficiencias primarias o **congénitas** son patologías debidas a un defecto genético, porque esa persona es inmunodeficiente desde su nacimiento. Ha fallado cualquiera de las etapas de la diferenciación del sistema inmunitario y no ha desarrollado defensas. Es el caso de los **niños burbuja**, que tienen que vivir en un ambiente totalmente esterilizado. Algunas personas se pueden curar mediante trasplantes de médula ósea, con lo que podrán formar leucocitos, o mediante ingeniería genética.

- Las inmunodeficiencias secundarias o **adquiridas** son provocadas por factores **externos** como fármacos utilizados en quimioterapia contra el cáncer. Las personas afectadas por incendios o radiaciones, los casos de malnutrición prolongada, o pacientes de VIH también tienen total o parcialmente anulado el sistema inmunitario.

### EL virus del SIDA destruye el sistema inmune

El síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (**SIDA**) es la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (**VIH**). Este virus ataca a determinadas células del sistema inmunológico, los **linfocitos T** colaboradores (Th) principalmente. Dado el papel central de los Th para la respuesta inmune específica, los enfermos de VIH acaban siendo **inmunodeficientes** y son susceptibles a enfermedades producidas por microorganismos oportunistas que no atacan a personas sanas.

La enfermedad se **transmite** por sangre, semen o fluido vaginal y en el contacto madre-hijo. La vía sanguínea incluye transfusiones de sangre, jeringuillas compartidas, cuchillas de afeitar, cepillo de dientes, acupuntura, tatuajes, etc.; la vía sexual indica que el virus está presente en el esperma o secreciones vaginales, incluido sexo oral por la posibilidad de heridas en la boca; y la vía materno-filial se debe a que el virus atraviesa la placenta y se transmite en la leche materna o incluso puede infectar en el momento del parto.



**Figura 22.19.** Ataque del VIH a una célula del sistema inmune.

El VIH es un **retrovirus** (ver Tema 20), es decir un virus con envuelta y cápsida, en cuyo interior hay 2 moléculas de ARN monocatenarios unidas a la enzima retrotranscriptasa inversa. Las proteínas de la envoltura membranosa externa actúan como antígenos, y presentan alta frecuencia de mutación, lo que hace casi imposible diseñar una vacuna efectiva y por eso hay muchas cepas diferentes, se puede decir que no hay 2 cepas de VIH iguales. El VIH ataca los linfocitos Th, al reconocer una glucoproteína (CD4) en su membrana, y también puede infectar macrófagos porque también poseen receptores CD4.

La infección comienza cuando el virus reconoce los receptores CD4 presentes en la membrana de los linfocitos Th, produciéndose la entrada del virus por fusión de las membranas. A continuación, el contenido del virus se libera dentro de la célula y el ARN vírico, mediante la **retrotranscriptasa** inversa, saca copias de ADN que emigran al núcleo, y se integran en el ADN celular gracias a la **integrasa**. Allí puede permanecer en estado de latencia como provirus durante mucho tiempo, hasta que “despierta” para dirigir la formación de nuevos virus que salen de la célula huésped por exocitosis.

Los estudios se concentran en inhibir la integrasa, que es la enzima encargada de unir el ADN del virus al ADN de la célula infectada o en inhibir la transcriptasa inversa, que es la enzima que transforma el ARN del virus en ADN bicatenario. Investigaciones recientes señalan que una de las vías más importante es la inhibición de la **proteasa**, enzima necesaria para procesar otras proteínas del VIH hasta sus formas funcionales.

Hay tres etapas en el desarrollo clínico de la enfermedad

**Fase de infección primaria:** en las primeras semanas tras haberse producido la infección, aumenta rápidamente el número de virus presentes en la sangre, al tiempo que disminuye el número de linfocitos Th. En esta etapa, cuando todavía hay suficientes linfocitos T operativos, los linfocitos B activados por los Th producen anticuerpos en respuesta a los antígenos del virus. Estos anticuerpos permiten detectar personas **seropositivas**, es decir, infectados por el VIH. No hay confundir ser seropositivo, que significa estar infectado por el virus, que ser enfermo de SIDA, ya que no hay síndrome de inmunodeficiencia adquirida hasta que aparecen los síntomas de inmunodeficiencia.

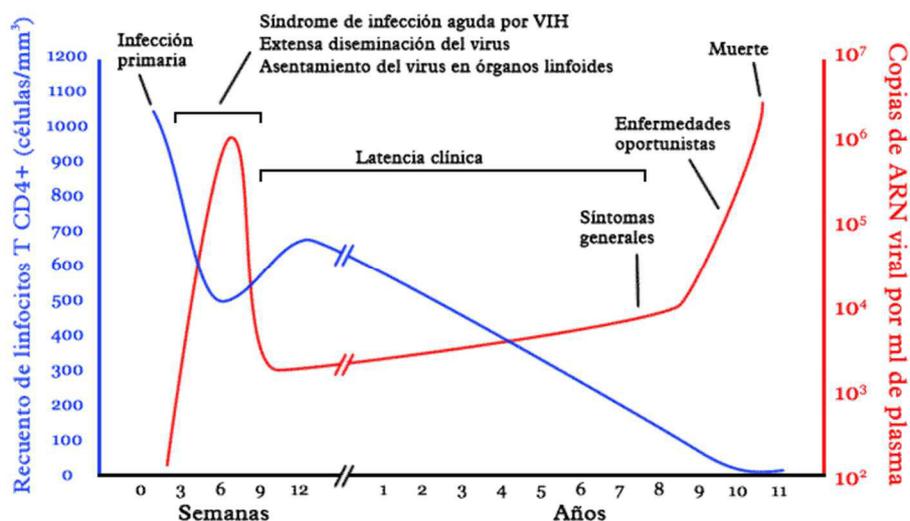


Figura 22.20. Fases de desarrollo de la infección por VIH.

ser enfermo de SIDA, ya que no hay síndrome de inmunodeficiencia adquirida hasta que aparecen los síntomas de inmunodeficiencia.

2. **Fase de latencia** clínica dura de 2 a 10 años. Corresponde a la etapa en que desciende la carga viral y el número de linfocitos Th va disminuyendo. Esta fase puede durar años, pero esto no quiere decir que el virus desaparezca, pues se encuentra dentro de los linfocitos T y se va replicando activamente. El peligro es que el paciente es portador y puede a su vez infectar a más personas.

3. **La fase de SIDA** se produce cuando el número de linfocitos Th desciende por debajo de un valor crítico y aparecen los síntomas de la enfermedad y el número de virus aumenta exponencialmente. Se desarrollan **infecciones oportunistas**, como neumonías, tuberculosis y tumores malignos como linfomas o el sarcoma de Kaposi, el individuo adelgaza exageradamente y se ve afectado también el sistema nervioso. Finalmente, cualquier infección acaba produciendo la muerte del individuo.

### Los trasplantes deben ser compatibles con el SI del receptor

En las transfusiones y **trasplantes** se puede producir el reconocimiento de las glucoproteínas de la membrana celular del donante como no propias, con lo que serían **atacadas** por el sistema inmune del receptor. Los autotrasplantes (de una parte del cuerpo a otra) e isotrasplantes (entre 2 individuos idénticos genéticamente, gemelos univitelinos o clones) no causan rechazo, mientras que los alotrasplantes (entre 2 individuos diferentes de la misma especie) y los xenotrasplantes (entre individuos de distinta especie) sí pueden producir rechazo.

Para prevenir el rechazo es necesario hacer un estudio previo de los tejidos del donante y receptor (Test de **histocompatibilidad**) y valorar el grado de compatibilidad. Además, para asegurarse, se provoca la inmunosupresión del receptor por medio de fármacos como la **ciclosporina** que inhibe la acción de los linfocitos T bloqueando la síntesis de citoquinas, o los **esteroides** que inhiben la acción de los macrófagos. Un ejemplo sencillo y conocido son las transfusiones de sangre, donde los rechazos dependen del grupo sanguíneo ABO y factor Rh.

### La alergia es una respuesta exagerada del SI

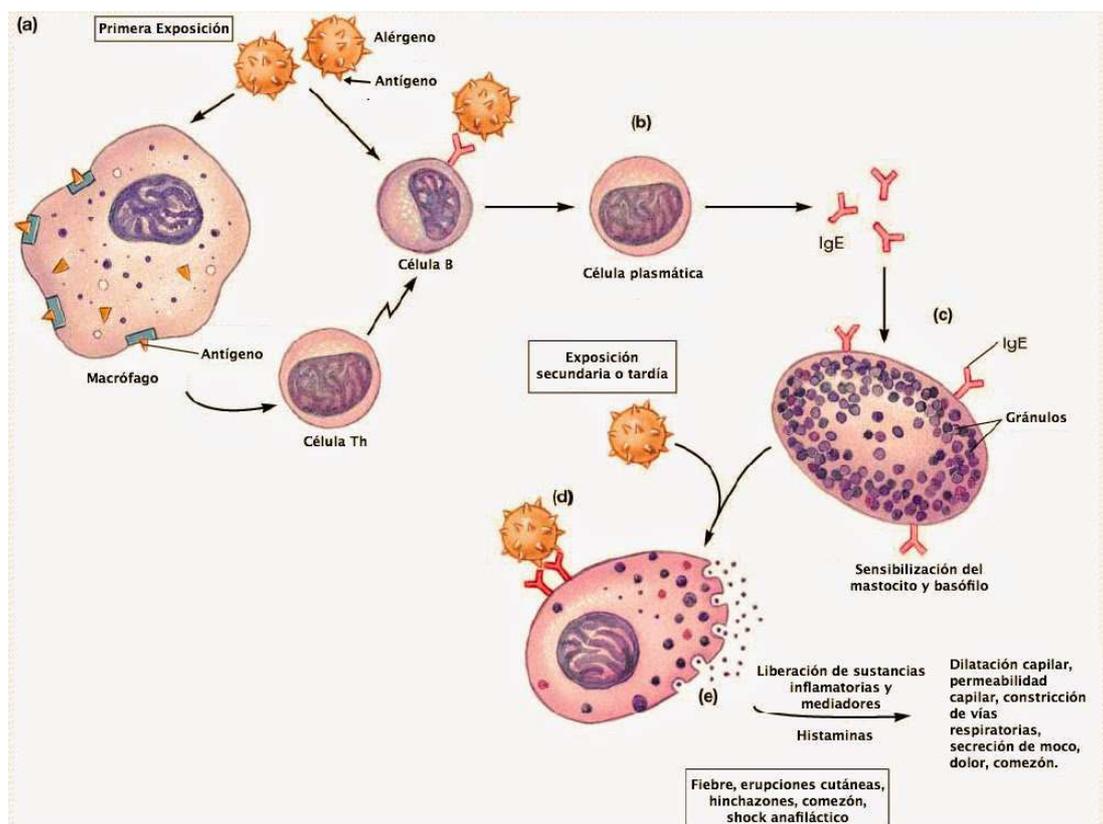
La **hipersensibilidad** es una respuesta inmunitaria exagerada a sustancias que, normalmente, son inofensivos o de poder antigénico débil, como el polen, polvo... a las que la mayoría de las personas no reaccionan; se dice que los individuos son hipersensibles o **alérgicos** a dicha sustancia, que recibe el nombre de **alérgeno**. Para que se produzca la reacción alérgica es necesario al menos dos contactos con el antígeno, en el primero se produce la sensibilización y es en el segundo contacto cuando se desencadena la reacción alérgica.

En el primer contacto se produce una activación de linfocitos B que sintetizan anticuerpos especiales, tipo **Inmunoglobulina E**. Este proceso es muy similar al visto anteriormente. Un macrófago fagocita al alérgeno y lo digiere en sus lisosomas, mostrando restos de fragmentos en su superficie. Estos fragmentos funcionan como antígenos (o epítomos) que exhiben para presentarlos a los linfocitos Th, que a su vez hacen de intermediarios, enseñando el alérgeno y activando a los **linfocitos B**. En este punto difiere la respuesta inmune pues los linfocitos B que se transforman en células plasmáticas van a producir unos anticuerpos diferentes, son las IgE,

capaces de unirse a la superficie de **basófilos** y **mastocitos** (células cebadas) lo que induce la **sensibilización**.

En el segundo contacto con el alérgeno (antígeno), éste se une a las IgE de los basófilos y mastocitos desencadenando la liberación de **sustancias** como la histamina, prostaglandinas y otras sustancias que participan en la reacción inflamatoria. La **histamina** es responsable de los **síntomas** clásicos de una alergia: congestión nasal y estornudos, inflamación en diversas partes del cuerpo (ojos, párpados), broncoconstricción que produce asma o espasmos intestinales. Puede ser una manifestación más o menos leve de alergia, con rinitis y asma; pero si los mastocitos descargan grandes cantidades de histamina en la sangre, se provoca una **vasodilatación** extrema, dando lugar a una caída de la presión sanguínea con la consiguiente pérdida de plasma. En este caso extremo se habla de **anafilaxia** pues afecta a todo el organismo debido a que el alérgeno se introduce en el sistema sanguíneo y el **shock** circulatorio es muy grave - shock anafiláctico -, llegando incluso a producir la muerte.

En la mayoría de los casos, el tratamiento en asmáticos consiste en la inhalación o inyección de antihistamínicos. Para prevenir su aparición o atenuar los efectos se suelen usar vacunas, de forma que se van inyectando concentraciones sucesivamente mayores del alérgeno para que el cuerpo se habitúe a él.



**Figura 22.21.** La respuesta alérgica, primera y segunda exposición. Fuente:

[http://apoyoiano.blogspot.com.es/2015\\_04\\_01\\_archive.html](http://apoyoiano.blogspot.com.es/2015_04_01_archive.html)

Entre los alérgenos más comunes se encuentran: venenos de animales como abejas, alimentos como marisco o frutos secos, proteínas de las células del polen, esporas de hongos, pelo de animales, heces de los ácaros del polvo y medicamentos como la penicilina.

### El cáncer y otras enfermedades se puede tratar con inmunoterapia

El **cáncer** es una enfermedad que en que las células se dividen sin **control**, originando tumores, que son masas de células anormales que destruyen los tejidos sanos. Si algunas de esas células se desprenden del **tumor** y pasan al torrente circulatorio puede invadir otras zonas, es lo que denominamos **metástasis**, de forma que la enfermedad se extiende a otras partes del cuerpo.

El sistema inmunitario está siempre en alerta y evita la aparición de tumores, ya que las células cancerígenas presentan antígenos especiales en su superficie que pueden ser detectados como extraños por las células Tc y así son eliminadas. Una de las terapias más modernas en la lucha contra el cáncer es la **inmunoterapia**, que se basa en potenciar las propias defensas del paciente.

Hay varios tratamientos, uno de ellos utiliza linfocitos Tc manipulados genéticamente para reconocer determinados antígenos tumorales y destruirlos. El método ELISA sirve para **detectar** la presencia de **antígenos** circulantes en la sangre asociados a la presencia de tumores. Una vez detectados, se vale de los anticuerpos monoclonales para destruirlos. Se diseñan **anticuerpos monoclonales** capaces de unirse a los antígenos tumorales, que a su vez van unidos a una toxina o a un fármaco o un componente radiactivo que destruya las células tumorales con eficacia.

Para combatir el **Alzheimer** se están haciendo ensayos clínicos con un **anticuerpo** sintético (llamado Aducanumab) que evita la formación de las placas amiloides - una causa clave de esta enfermedad – en los cerebros de los pacientes en las etapas más tempranas. Por su parte investigadores eslovacos han desarrollado una **vacuna** que estimula el sistema inmunológico del cuerpo para atacar una forma anormal de proteína tau que también se cree que causa la enfermedad de Alzheimer. Si tiene éxito, podrá detener la progresión de la enfermedad; se prevé un ensayo clínico con pacientes con Alzheimer leve en 2019.

## CUESTIONES Y EJERCICIOS

1. Diferencia los siguientes términos:
  - a) Anticuerpo/Antígeno
  - b) Cadena ligera/Cadena pesada
  - c) Linfocito B/Linfocito T
  - d) Célula plasmática/Célula de memoria
2. Indique si la siguiente afirmación es cierta o falsa, razonando la respuesta: *Los linfocitos T son responsables de la respuesta inmune celular y colaboran en la humoral.*

3. Una persona sufre una infección por un microorganismo, describa brevemente las sucesivas barreras que tendría que superar el microbio hasta llegar a la RIE.
4. Con respecto al SIDA :
  - a) ¿Cómo se desarrolla el SIDA a partir de la infección de un organismo por VIH?
  - b) Enumere las vías de transmisión del VIH.
  - c) Distinga un seropositivo de un enfermo de SIDA.