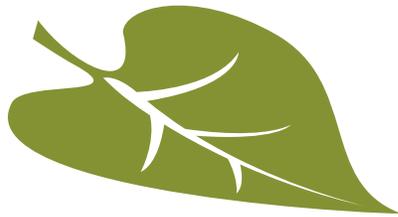


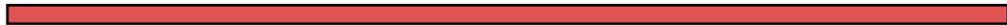
---

# La Inmunidad, el Sistema Biológico de la Defensa



Guía del Alumno





## ÍNDICE

1. **INTRODUCCIÓN**
  - La vacunación
  - Historia de las vacunas
  - Quimioterapia
  - Sueroterapia
2. **DEFENSAS INESPECÍFICAS**
  - La respuesta inflamatoria
  - Principales células implicadas
  - Respuesta inespecífica humoral: el interferón
  - El sistema del complemento
    - i. Vía Clásica
    - ii. Vía alternativa o de la properdina.
3. **EL SISTEMA INMUNE HUMANO**
  - Órganos linfoides primarios
  - Órganos linfoides secundarios
4. **LOS ANTICUERPOS**
  - Estructura de los anticuerpos
  - Clases de inmunoglobulinas
  - Los Linfocitos B
  - Mecanismo de acción de los anticuerpos
  - Genes V, D, J y C
5. **LOS LINFOCITOS T**
  - Origen y Desarrollo
  - Tipos
  - Selección y maduración de los Linfocitos T
  - Funciones de los distintos tipos de linfocitos implicados
    - i. Linfocitos Tc
    - ii. Linfocitos Th
    - iii. Linfocitos Ts
6. **EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD O CMH**
  - CMH de TIPO I
  - CMH de TIPO II
7. **RESUMEN DE LA RESPUESTA INMUNE**
8. **CÁNCER E INMUNIDAD**
  - La respuesta inmune contra el cáncer

**9. TRANSPLANTES**

**Grupos sanguíneos y transfusiones**  
**Factor Rh**

**10. LAS ENFERMEDADES**

**Enfermedades autoinmunes**

**Alergias**

**SIDA**

**HISTORIA DE SU EVOLUCIÓN**

- i. Efectos del VIH**
- ii. Transmisión del VIH**
- iii. SIDA y embarazo**



## LA INMUNIDAD, EL SISTEMA BIOLÓGICO DE LA DEFENSA

### 1. INTRODUCCIÓN

**La Inmunidad**, en un sentido biológico es el conjunto de mecanismos que desarrollan los seres vivos para defenderse de las agresiones medioambientales externas. Cuando nos referimos a ella no queremos expresar que siempre contemos con la forma de “ser inmunes” a todo, sino que más bien es el organismo el que cuenta con la posibilidad de acercarse a esa inmunidad, normalmente después de un proceso de cambios biológicos de gran complejidad, tras la cual el cuerpo permanecerá invulnerable a ese tipo de agresión durante un período generalmente largo e incluso durante toda la vida.

Por tanto definimos la inmunidad como la ausencia de susceptibilidad a estas agresiones físicas, químicas o biológicas, situación que se alcanza tras el aprendizaje del sistema inmune a combatir las agresiones.

¿Sabías que...? Un antígeno es una sustancia, partícula o parte de éstas que son reconocidas por nuestro sistema inmunitario y ante las cuales reacciona poniendo en marcha sus sistemas de defensa. Muchas veces estos antígenos no son nocivos por sí mismos, pero son atacados como tales.

La inmunidad puede aparecer según procesos naturales o artificiales. Veamos cada caso por separado:

- **Inmunidad natural:** Sólo se implican procesos naturales de aprendizaje inmunitario, como por ejemplo la adquisición de resistencia ante una determinada enfermedad después de haberla superado. Si es el propio organismo el que aprende dicha inmunidad hablamos de **Inmunidad Natural Activa**. Si la inmunidad llegara por la transmisión de inmunoglobulinas de la madre al feto, por ejemplo, hablaríamos de **Inmunidad Natural Pasiva**.
- **Inmunidad Artificial:** Se adquiere por la intervención médica, a través de la inoculación de vacunas o sueros. Otras veces se adquiere una resistencia a determinadas enfermedades mediante la **quimioterapia**, esta última menos importante desde un punto de vista inmunológico.



---

*¿Sabías que...? Algunas enfermedades sólo se pasan una vez en la vida puesto que se adquiere una inmunidad tan importante que lo recordamos para siempre. Por ejemplo la varicela. Ésta se produce por un herpesvirus llamado "herpes-zoster". Produce dos enfermedades diferentes, la varicela y el herpes; éste último es consecuencia de la reactivación del virus años más tarde, causando mucho más sufrimiento en el paciente, debido a que se ven infectados un ganglio dorsal y sus correspondientes nervios en toda su longitud e incluso regiones craneales por encima del globo ocular.*

Un aspecto importante de este apartado es la **vacunación**. Veamos en qué consiste:

### La vacunación

Es una **inmunidad artificial activa**. Hablamos de vacuna en sentido general cuando tratamos un volumen determinado del patógeno y lo atenúamos lo suficiente como para que produzca una reacción del sistema inmunitario sin que se desarrolle la enfermedad. Este ha sido el principio histórico de la elaboración de vacunas, aunque en la actualidad no es necesario inocular el patógeno completo sino sólo su región antigénica. En la práctica muchas veces es eso precisamente lo complejo, es decir, a veces es difícil encontrar qué parte del patógeno desencadena la respuesta inmunitaria, y otras veces el patógeno es tan variable o tan susceptible de mutación que tiene infinidad de regiones que se considerarían antigénicas. Aunque inoculáramos una de esas regiones atenuadas, si el patógeno entrara en contacto con el Sistema Inmunitario, habría muchas posibilidades de desarrollarse la enfermedad. Este es el caso del virus de la **gripe común** o del **VIH**, del que hablaremos más adelante.

### Historia de las vacunas

La primera vacuna fue el resultado de los trabajos de Edward Jenner (1776), que consiguió un preparado a partir de las pústulas de las vacas que habían sido infectadas por el virus de la **viruela**. En el ser humano se producían anticuerpos específicos contra la viruela al inocular dicho preparado. Aunque los virus son distintos en la vaca y en el ser humano, los

anticuerpos que se producen son completamente efectivos para combatir la viruela humana.

A partir de entonces se empiezan a desarrollar vacunas para otras enfermedades:

- 1885: vacuna contra la rabia, de Louis Pasteur.
- Difteria y tétanos: Von Behring y Kitasato Shibasaburo.
- De 1900 a 1910 se desarrollan vacunas contra el cólera y el tifus.
- Años 20: tuberculosis.
- Años 30: difteria y fiebre amarilla.
- Años 40: tosferina y afecciones gripales.
- Años 50 en adelante: vacunas contra la poliomielitis, sarampión y rubéola.

Otras formas de combatir las infecciones:

### **Quimioterapia**

Consiste en la utilización de fármacos para la lucha contra las enfermedades. Está muy extendida la utilización de **antibióticos** contra las enfermedades bacterianas.

### **Sueroterapia**

Es un tipo de **Inmunidad Artificial Pasiva**, porque el organismo no sintetiza sus propios anticuerpos ni genera sus propias células de memoria. Simplemente consiste en la inoculación, en un paciente enfermo, los anticuerpos específicos contra la enfermedad o la toxicidad. Es, por ejemplo, muy frecuente su aplicación en pacientes que han padecido ataques de serpientes u otros animales venenosos.

La sueroterapia siempre es temporal, ya que no se activa al sistema inmunitario para que sintetice sus propios anticuerpos. Los anticuerpos que incluye el suero sólo actúan momentáneamente hasta que van desapareciendo.

## 2. DEFENSAS INESPECÍFICAS

Se llaman **inespecíficas** porque actúan de manera indiscriminada contra cualquier tipo de patógeno o agresión.

Las barreras anatómicas como la piel o las mucosas son las primeras defensas inespecíficas que presenta un organismo ante las invasiones patógenas.

La piel **queratinizada** supone una barrera infranqueable si ésta se encuentra intacta. Tiene células externas o epidermis que se recubren de unas proteínas llamada queratina muy efectiva como barrera anatómica. Además mantiene un pH ácido que impide el crecimiento bacteriano. En otras ocasiones se recubre de pelos, vibrias o cerdas muy efectivas en la protección de patógenos o partículas ambientales.

Los epitelios mucosos recubren las vías de entrada al organismo: fosas nasales, boca, faringe, laringe, conjuntiva de los ojos, conductos auditivos, recubrimiento del aparato digestivo... Su función es la de mantener un ambiente húmedo y caliente, en ocasiones también pegajoso, que dificulte la entrada de organismos patógenos y partículas ambientales. También pueden mantener un pH adecuado que impide el crecimiento de las bacterias, como por ejemplo el pH ácido del estómago.

Por ejemplo, en las fosas nasales se dispone de pelos o vibrias, glándulas epiteliales que secretan moco fluido y pegajoso y, además, contamos con una región llamada pituitaria roja que está profusamente vascularizada para calentar el aire que inhalamos.

¿Sabías que...? La tos y el estornudo son reflejos nerviosos que se desencadenan por la estimulación de receptores táctiles en la garganta y la nariz respectivamente. Son mecanismos de **Defensa Inespecífica**.

¿Sabías que...? En el intestino delgado albergamos poblaciones bacterianas muy importantes para nuestra vida. Entre otras cosas compiten por el espacio y el alimento contra los organismos intrusos, librándonos así de ellos.

¿Sabías que...? El mayor riesgo que presenta una zona quemada de la piel es la **infección** por agentes patógenos.

## La respuesta inflamatoria

Cuando hay una entrada de cuerpos extraños o cuando se produce una invasión microbiana, se desencadena enseguida la respuesta inflamatoria. Esta entrada peligrosa es a lo que llamamos infección, poniéndose en marcha la secreción de **histamina** y sustancias parecidas en la región afectada.

¿Qué es la **histamina**? Pertenece a un grupo de sustancias, llamadas **pirógenas**, es decir, que aumentan la temperatura de la zona. Se encargan de aumentar el flujo sanguíneo en la región, produciendo enrojecimiento, y dolor local que puede llegar a ser muy intenso. También se produce la llamada hinchazón o tumoración de la epidermis.

Los leucocitos o glóbulos blancos, especialmente los macrófagos, son atraídos por la histamina, acercándose a la región infectada y eliminando en lo posible a las bacterias o patógenos.

¿Sabías que...? Los leucocitos se van sustituyendo rápidamente porque su ciclo de vida es muy corto. Esta renovación se produce en la **médula roja** de los huesos largos por la división de células STEM.

¿Sabías que...? La inflamación y el aumento de temperatura – fiebre – son mecanismos que aumentan la velocidad de las reacciones químicas, el flujo sanguíneo y la acción de los leucocitos.

¿Sabías que...? Un antitérmico es un medicamento que se utiliza para que descienda la temperatura global o local del cuerpo. Por ejemplo: paracetamol, ibuprofeno, ácido acetil salicílico... Existen otros medicamentos que además reducen la inflamación, por ejemplo el metamizol.

## Principales células implicadas

**A) Granulocitos:** En la respuesta inflamatoria intervienen sobre todo los **granulocitos**. Son leucocitos con gránulos en el citoplasma. Se clasifican en:

**Neutrófilos:** no tienen afinidad específica por los colorantes habituales y son los más abundantes. Su función es la **fagocitosis**. Salen

de los vasos sanguíneos moviéndose con sus pseudópodos. Son los primeros que actúan.

**Basófilos:** Se tiñen con colorantes básicos. Liberan **histamina** de sus lisosomas. Si se encuentran en otros tejidos, por ejemplo los pulmones, reciben el nombre de **mastocitos**, y están implicados en reacciones alérgicas.

**Eosinófilos:** se tiñen por colorantes ácidos. Se conoce menos su función aunque se sabe que también fagocitan bacterias. Parece que hay gran aumento de ellos cuando hay infecciones por parásitos.

¿Sabías que...? Los gránulos del citoplasma de los **granulocitos** son **lisosomas**, y en su interior transportan **lisozimas**, encargadas de digerir a las células bacterianas.

¿Sabías que...? La **fagocitosis** consiste en la digestión de una célula por otra. Se produce cuando una de ellas abraza a la otra englobándola completamente, para dejar que después actúen las lisozimas.

**B) Agranulocitos:** son leucocitos sin gránulos citoplasmáticos. Pueden ser de dos tipos:

**Linfocitos:** son los leucocitos más abundantes. Actúan sintetizando los ANTICUERPOS. Se trata de la respuesta específica propiamente dicha.

**Monocitos:** Actúan de forma parecida a los neutrófilos, acercándose a la región infectada y transformándose allí en **macrófagos** con un tamaño mayor.

¿Sabías que...? Los macrófagos reciben distintos nombres según el órgano en el que se encuentren. Por ejemplo: **células de Kupffer**, o macrófagos del hígado; **microglía** o macrófagos del tejido nervioso; **histiocitos** o macrófagos en los tejidos...

¿Sabías que...? Los **macrófagos** son muy importantes porque activan a los linfocitos en la respuesta inmune.

**Respuesta inespecífica humoral: el interferón**

Se trata de una respuesta inespecífica de tipo humoral. Es una **glucoproteína** muy estable a las altas temperaturas y a las variaciones de pH. Se sintetiza cuando hay una invasión por virus, estimulando a otras regiones de la célula para que resista a su ataque. Son muy pequeñas y actúan en muy pequeñas cantidades.

¿Sabías que...? Los mamíferos normalmente no pueden ser infectados por dos virus distintos a la vez. Esto es debido a que, tras la primera infección, se sintetiza Interferón, haciendo más difícil la invasión de un segundo virus.

¿Sabías que...? Existen los siguientes tipos de Interferón:  
- De tipo I: que pueden ser  $\alpha$  o  $\beta$   
- De tipo II: denominado  $\gamma$

### El sistema del complemento

También es un sistema inespecífico pero aumenta extraordinariamente la respuesta inmune. Consiste en nueve proteínas que se llaman C1, C2, C3, etc., hasta la C9, y se ponen a funcionar cuando aparece un antígeno o una célula bacteriana de tipo **Gram negativas** en el suero sanguíneo.

Funciona de dos formas:

- a) **Vía clásica**
- b) **Vía alternativa.**

Y tiene las funciones de:

- 1) Producir la citólisis de bacterias o células propias lesionadas.
- 2) Atracción de leucocitos
- 3) Aumento de la función fagocitaria de macrófagos y monocitos
- 4) Aumento de la permeabilidad de los capilares sanguíneos.

Veamos cada una de las formas de actuación del complemento:

### i. Vía Clásica

La unión antígeno-anticuerpo desencadena una serie de reacciones enzimáticas en **cascada** que concluye en la formación de un complejo proteico formado por varias proteínas C. Estas proteínas C formarán un **poro** en la pared bacteriana, lisándola.

### ii. Vía alternativa o de la properdina.

Al llegar una bacteria **Gram negativa** se activan **gammaglobulinas** llamadas **properdinas**, y éstas activan una cascada de reacciones enzimáticas parecidas a la anterior (**vía clásica**).

¿Sabías que...? Un antígeno es una molécula que puede desencadenar una acción (o reacción) antigénica. Suele ser una o varias regiones de la molécula si ésta es grande, llamándose a estas partes de la molécula **epítomos antigénicos**.

¿Sabías que...? Las bacterias se clasifican según el tipo de envoltura o de pared celular que tienen: Gram positivas, Gram negativas, Archaeobacterias, etc., y se tiñen de distinta forma con los colorantes habituales.

¿Sabías que...? La **citólisis** es la muerte de una célula por destrucción de sus envolturas (membrana plasmática, pared celular...).



### 3. EL SISTEMA INMUNE HUMANO

Está diseminado por todo el cuerpo pero funciona de forma coordinada. Está formado por:

- **Leucocitos**
- **Órganos linfoides primarios:** donde se forman y maduran los linfocitos.
- **Órganos linfoides secundarios:** donde se almacenan.

Vamos a destacar los siguientes órganos:

#### Órganos linfoides primarios

- **Médula ósea roja de los huesos largos:** muy vascularizada y de color rojo. Allí se forman los linfocitos B.
- **Timo:** órgano situado en la parte superior del tórax. Es esponjoso y bilobulado. Forma linfocitos T.

¿Sabías que...? Los linfocitos pueden ser B o T según se formen en la médula ósea roja o en el timo respectivamente. Tienen funciones diferentes aunque actúen coordinadamente.

#### Órganos linfoides secundarios

Son los siguientes: ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, placas de Peyer y apéndice vermiforme. En la aplicación podrás ver un breve resumen de los siguientes:

- a) Ganglios linfáticos
- b) Bazo
- c) Placas de Peyer.

#### 4. LOS ANTICUERPOS

Un anticuerpo (AC) es una molécula que sintetiza el organismo en respuesta a la presencia de antígenos (AG). La llegada de un AG desencadena la aparición de un AG **específico** que lo inactivará. Como AG actúan las proteínas extrañas y la mayoría de los polisacáridos.

Los anticuerpos son sintetizados por los linfocitos B, que serán segregados al medio interno del organismo (sangre y linfa).

¿Sabías que...? La respuesta inmune humoral es la salida de los AC desde los linfocitos B hacia el medio interno.

##### Estructura de los anticuerpos

Los anticuerpos se denominan inmunoglobulinas y tienen cuatro cadenas proteínicas: 2 ligeras más pequeñas y 2 pesadas más grandes. Se unen entre sí por enlaces **disulfuro** (S-S) entre dos **cisteínas** vecinas. Cada región, ligera o pesada, tiene a su vez una parte constante (nunca cambia), y otra variable (varía en función del AG para el que es específico).

¿Sabías que...? La respuesta inmune humoral es la salida de los AC desde los linfocitos B hacia el medio interno.

##### Clases de inmunoglobulinas

Se diferencian sobre todo en la región constante C de sus cadenas pesadas H.

- **IgG**: o gammaglobulinas, son la mayoría de los anticuerpos que circulan por el medio interno.

- **IgA**: se encuentran en los epitelios mucosos, la saliva, la leche materna o las lágrimas, siendo responsables de la inmunidad a la entrada de patógenos por estas vías, por ejemplo tracto respiratorio, mucosa del esófago y la faringe, conjuntiva de los ojos, etc. También son las IG que se transfieren de la madre al recién nacido a través de la leche materna.

- **IgD**: son las moléculas que se encuentran en la superficie de los **linfocitos B**. El modo de actuación es el siguiente: primero llega la

molécula AG a la membrana plasmática de los linfocitos B; a continuación las IgD se encargan de activar al linfocito B para que éste segregue al exterior de la célula el resto de inmunoglobulinas.

- **IgM**: son menos conocidas porque su vida es muy breve, pero se sintetizan las primeras cuando hay una infección y se sitúan en el exterior de la membrana plasmática.

- **IgE**: son muy importantes en las reacciones alérgicas como veremos más adelante. También son segregadas cuando hay infecciones de tipo parasitario, por ejemplo los *vermes* del tracto intestinal.

## Los Linfocitos B

Son los linfocitos que maduran en la médula ósea roja de los huesos largos. Se encuentran en cantidades muy grandes por todo el medio interno – sangre y linfa – y también en los órganos linfoides secundarios, sobre todo ganglios linfáticos.

Son células grandes con un gran núcleo, sin apenas actividad metabólica. Casi todas sus estructuras citoplasmáticas realizan funciones relacionadas con la síntesis de inmunoglobulinas. En su superficie se encuentran las IgD.



¿Sabías que...? La inflamación de las amígdalas consiste en una gran proliferación de linfocitos B en los folículos o senos internos de los ganglios linfáticos. Los linfocitos B comienzan a dividirse cuando son activados por un AG haciendo agrandar el tamaño de las amígdalas.

Cuando un linfocito B se activa y se divide se pueden obtener dos tipos de células:

- **Células plasmáticas**: tardan en madurar unos cinco días, y al cabo de este tiempo comienzan a sintetizar gran cantidad de IG que se vierten al torrente circulatorio. Durante estos cinco días la infección ya se está desarrollando, por lo que es frecuente tratarla con antibióticos si ésta es de tipo bacteriano.

- **Células de memoria**: determinadas células plasmáticas pueden sobrevivir durante muchos años e incluso durante toda la vida. Cuando hay una invasión de AG proliferan aquellas que son capaces de sintetizar el AC específico contra ellos. Así el organismo queda inmune

para la próxima vez. Son ejemplos las paperas, el sarampión o la varicela.

Gracias a las células de memoria es posible la vacunación. Recomendamos ver el apartado que habla de las vacunas.

¿Sabías que...? Un antibiótico es una sustancia que normalmente se extrae de cultivos bacterianos o de hongos, y son letales para un determinado tipo de bacterias.

¿Sabías que...? Los antibióticos no funcionan con virus, por tanto son inútiles contra la gripe y demás enfermedades víricas.

¿Sabías que...? Es posible que una cepa bacteriana pueda desarrollar una resistencia contra algún tipo de antibiótico. Si es así la enfermedad habría que tratarla con otras sustancias antibióticas.

¿Sabías que...? Un antibiótico de amplio espectro es aquel que funciona con más de un tipo bacteriano. Se recomiendan cuando hay dudas sobre la especie bacteriana que causa la enfermedad.

### Mecanismo de acción de los anticuerpos

Actúan según cuatro esquemas de funcionamiento:

- Recubren al patógeno para que sean fagocitados más tarde por los macrófagos.
- Se unen a la zona de adhesión de las cápsidas víricas, impidiendo así su fijación a las membranas celulares.
- Actúan activando el sistema del **complemento**.
- Aglutinan a los AG para que éstos precipiten. Por eso a estos AC se les denomina **AGLUTININAS**, mientras que los AG reciben el nombre de **AGLUTINÓGENOS**.

### Genes V, D, J y C

Durante mucho tiempo no se comprendía cómo se generaban los AC específicos para los miles de AG posibles. La respuesta llegó con los nuevos avances de **Genética Molecular** y el estudio del ADN.

Se comprobó que los AC provenían de varios genes de ADN que se “independizaban” y posteriormente se unían para formar un segmento codificable en proteínas.

Se han encontrado cuatro tipos de genes:

- Genes V (variables): 100 tipos diferentes.
- Genes D (diversidad): 12 genes diferentes.
- Genes J (*join* o unión): 4 genes diferentes.
- Genes C (constantes): no afectan a la unión antígeno-anticuerpo, pero configuran la estructura final del AC.

Por tanto, un AC es una serie V-D-J más una parte constante C. El número total de posibilidades es del orden de 18 000 millones en la especie humana.

¿Cómo llegan a estar juntos los cuatro tipos de genes? Se ha comprobado que se producen transposiciones en el fragmento de ADN que los contiene, transcribiéndose a ARN sólo el fragmento VDJC formado.



¿Sabías que...? Una **transposición** es un cambio de posición de un gen en un fragmento de ADN. Para ello primero se corta el gen, después se sitúa en la posición nueva y por último se pega en la nueva región.

## 5. LOS LINFOCITOS T

Realizan un tipo de acción “**célula a célula**”, y también es un tipo de inmunidad altamente específica. Interaccionan sobre todo con células eucarióticas, especialmente las del propio organismo. En este caso no siempre es una acción destructiva, sino que a veces ponen en juego otros mecanismos celulares de inmunidad.

Se conocen tres tipos de Linfocitos T:

- a. **Células T cooperadoras o “T-helpers”**: regulan la actividad de los linfocitos B.
- b. **Células T supresoras o Ts**: regulan la actividad de los linfocitos B.
- c. **Células citotóxicas o Tc**: actúan contra células eucariotas extrañas o contra las propias del organismo si son afectadas por virus o están en proceso de tumoración.

### Origen y Desarrollo

En la octava semana de desarrollo embrionario del ser humano comienzan a diferenciarse ciertas células sanguíneas en el **timo**. Éstas se seleccionan y maduran en el **timo**, desarrollándose hasta alcanzar el estadio adulto de **células T**.

### Tipos

Durante la diferenciación se producen tres tipos distintos de **glucoproteínas de membrana**, que serán sus marcadores de superficie desde ese momento. Estas glucoproteínas se sitúan en la superficie de la membrana plasmática y determinarán su especificidad antigénica.

Se pueden clasificar en tres tipos fundamentales:

**Primer tipo**: células con marcadores T4 (cooperadoras), o T8 (supresoras y citotóxicas). Las T4 suelen ser mucho más abundantes.

**Segundo tipo**: células con marcadores TCR. Son los marcadores que reconocen a las células del propio organismo con antígenos extraños sobre sus membranas celulares.

**Tercer tipo**: células con conjuntos de proteínas marcadoras llamadas en conjunto T3. Estas células activan las funciones de las células T.

A continuación presentamos la tabla de los marcadores para cada célula:

Tipo		Marcador			Inmunoglobulinas de membrana
		CD3	CD4	CD9	
Linfocitos B		-	-	-	+
Linfocitos T	Cooperador (Th)	+	+	-	-
	Supresor( Ts)	+	-	+	-
	Citotóxico(Tc)	+	-	+	-

### Selección y maduración de los Linfocitos T

En primer lugar se produce la selección en el timo, descartándose aquellos linfocitos que podrían destruir las células sanas del organismo.

Después se produce la maduración en el propio timo que coincide en el tiempo con la de los linfocitos B. Los procesos de maduración son complejos, con la producción de clones de los que saldrán series de células activas y de memoria.

### Funciones de los distintos tipos de linfocitos implicados

A continuación vamos a ver las funciones que realizan cada uno de los linfocitos mencionados en la tabla:

#### i. Linfocitos Tc:

Tras la infección por bacterias o virus de una célula aparecen nuevos antígenos o marcadores de superficie celular que son reconocidos por los linfocitos Tc. Estos marcadores consisten en una agrupación del **CMH de clase I** y un oligopéptido de la partícula invasora. La acción de los linfocitos Tc se produce en dos frentes:

- Al reconocer el agregado CMH-antígeno se producen un clon de células Tc idénticas y otro clon de células Tc de memoria, para futuras invasiones.
- Las células Tc liberan ciertas moléculas que atraen a los macrófagos para que actúen en la zona.

Existe un tipo especial de células Tc denominadas destructoras o asesinas (NK o *natural killer*), que segregan **citotoxinas** directamente sobre

la célula blanco. Son capaces de destruir células tumorales. **También pueden liberar interferón.**

### ii. Linfocitos Th:

Cuando un macrófago ya ha estado fagocitando células extrañas se anclan en su superficie los antígenos invasores. Estos antígenos se encuentran unidos al CMH de clase II de su superficie por la parte más externa.

A continuación los linfocitos Th (o colaboradores) reconocen este marcador externo del macrófago y se unen a él. Se produce así la activación del Th que segregará **interleucinas**. Estas moléculas madurarán y activarán a clones de **linfocitos B** que tendrían así la capacidad de segregar anticuerpos específicos.

Por último los Th se unen a estos anticuerpos (sólo a los específicos) en la superficie de los linfocitos B, induciendo su proliferación masiva. Con el tiempo se producirán así gran cantidad de células plasmáticas y de memoria.

### iii. Linfocitos Ts:

Se denominan **linfocitos supresores**, y su acción y diferenciación no son del todo conocidas. Se piensa que actúan en el cese de la actividad de los linfocitos B y T cuando la infección ya está controlada. Por tanto “desconectan la respuesta inmune”. No obstante se cree que podrían ser linfocitos Tc – citotóxicos – los que realizan esta reconexión de la respuesta inmune.

## 6. EL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD O CMH

Se llama así a un conjunto de 20 genes aproximadamente (con un total de unos 10 alelos diferentes cada uno en la especie humana), que codifican para la parte proteica de los marcadores de superficie que tienen en su membrana plasmática todas las células nucleadas.

Este marcador de superficie es el responsable de que las células de un individuo no sean atacadas por su propio sistema inmune.

El número de combinaciones entre estos 20 genes y 10 alelos es tan grande que no existen dos individuos con el marcador de superficie idéntico – excepto los gemelos univitelinos.

Tanto para el CMH de tipo I como el de tipo II recomendamos ver las animaciones de la aplicación para una mejor comprensión de los procesos que tienen lugar.

**CMH de TIPO I: VER ANIMACIÓN**

**CMH de TIPO II: VER ANIMACIÓN**



## 7. RESUMEN DE LA RESPUESTA INMUNE

VER APLICACIÓN.

En este apartado ofrecemos un resumen de la respuesta inmune, no dudes en volver a visualizar las animaciones.



## 8. CÁNCER E INMUNIDAD

### La respuesta inmune contra el cáncer

En general, cuando las células se transforman en cancerígenas presentan antígenos diferentes a los de las células sanas en sus membranas plasmáticas. La respuesta inmune es así inmediata, destruyéndolas. Hay gran número de evidencias que proponen que el organismo lucha contra este tipo de situaciones habitualmente. Cuando hay unos niveles bajos de la actividad inmunológica es posible que las células tumorales puedan proliferar. En condiciones normales esos pequeños tumores son atacados por el sistema inmune y destruidos.

Una vía de estudio del cáncer es ver qué relaciones se producen entre los linfocitos T y un tipo especial de proteínas llamadas **superantígenos**.

Los superantígenos son proteínas de origen microbiano que favorecen enormemente la unión **linfocito T – antígeno específico** de la célula cancerígena. De esta manera se facilita la acción de los linfocitos T sobre este tipo de células.



## 9. TRANSPLANTES

Cuando a un paciente se le substituye un órgano o parte de él mediante técnicas quirúrgicas, se habla de transplante. Este proceso se lleva a cabo cuando no es posible otro tipo de tratamientos, o cuando el órgano se encuentre deteriorado en extremo.

Un tipo de transplante especial pero rutinario sería la transfusión sanguínea, técnica que hoy en día se encuentra espectacularmente optimizada desde el punto de vista de la salud del paciente.

El rechazo a un órgano transplantado – por ejemplo la piel, el corazón, el hígado o los riñones – consiste en el ataque de células T citotóxicas y macrófagos al nuevo órgano, destruyéndose así sus tejidos.

¿Por qué se produce este ataque? En general es debido a que el CMH del paciente y de las células del tejido transplantado no coinciden, produciéndose un efecto antigénico muy fuerte por los linfocitos T citotóxicos y macrófagos.

La única solución es conseguir un órgano con el CMH lo más parecido posible al CMH del paciente.

Para evitar esta respuesta inmune tan importante a los pacientes se les suele administrar ciertos fármacos **inmunodepresivos** y algunos antibióticos como la **ciclosporina**. El objetivo es mantener el sistema inmune controlado para que no se disparen las reacciones AG-AC. Aún así son medidas que no pueden alargarse mucho en el tiempo por el riesgo de infecciones en las heridas sin cicatrizar.

Las últimas vías de investigación apuntan a la producción de órganos compatibles mediante técnicas de ingeniería genética. En estos casos se habla de **xenoimplantes** porque el órgano en cuestión procede de una especie animal distinta.

### Grupos sanguíneos y transfusiones

Para que una transfusión tenga éxito clínico es necesario que la sangre donante presente compatibilidad con el paciente. A comienzos del siglo XX, Karl Landsteiner descubrió que los glóbulos rojos no presentan CMH, y que en su lugar se expresan unas proteínas llamadas **AGLUTINÓGENOS** codificadas por tres alelos diferentes: A, B y O. Mientras

que los alelos A y B son **CODOMINANTES**, el alelo 0 es recesivo. Es decir, los posibles fenotipos, según los alelos que presenta un individuo, pueden ser:

Genotipo	Fenotipo o grupo sanguíneo
AA	A
A0	A
AB	AB
BB	B
B0	B
00	0

Cada individuo presenta los anticuerpos contra los antígenos no propios, es decir **AGLUTININAS**. Por ejemplo, un individuo con fenotipo A tiene la aglutinina contra el aglutinógeno B. Un individuo 0 tiene los anticuerpos contra A y B. Las aglutininas contra 0 no existen de ahí que esa sangre sea compatible siempre. Además, un individuo AB no presenta ningún tipo de aglutinina, por lo que puede recibir sangre de cualquier clase.

### Factor Rh

Es una forma de nombrar una proteína que funciona como marcador de superficie en los glóbulos rojos. Se estudió en la especie de primates *Macacus rhesus*, tomándose las dos primeras letras de su nombre específico.

Los eritrocitos son Rh+ si tienen esta proteína en su superficie, y Rh- si carecen de ella. En este último caso se generarían anticuerpos específicos – aglutininas – contra la proteína Rh en caso de que el suero sanguíneo se pusiera en contacto con sangre Rh+.

Podemos considerar a la eritroblastosis fetal como una enfermedad del sistema inmunitario, pero la comentamos aquí por la estrecha relación que existe con el concepto de factor Rh:

**La eritroblastosis fetal:** Si la madre es Rh-, y el feto es Rh+ pueden pasarse glóbulos rojos del feto a la madre a través de la placenta. Este tipo de “errores” es muy frecuente. La madre empieza a sintetizar anti-Rh para

defenderse de los antígenos del hijo. En un segundo embarazo la madre transmite al nuevo feto, a través de la placenta, estos anticuerpos, produciéndose una destrucción de la sangre del hijo, proceso que sucede más frecuentemente en los momentos posteriores al parto.

|| ¿Sabías que...? El factor Rh está sintetizado por un gen dominante, por lo que el hijo sería Rh+ sólo en el caso de que el padre o la madre lo fueran. Si la madre es Rh- y el padre es Rh+ habría un 50% de posibilidades de que el hijo fuera Rh+.



## 10. LAS ENFERMEDADES

### Enfermedades autoinmunes:

En ocasiones el sistema inmune no reconoce los propios marcadores de superficie celular. En estos casos se sintetizan anticuerpos que destruyen los propios tejidos. Son las llamadas **ENFERMEDADES AUTOINMUNES**.

Estas alteraciones se producen a veces porque durante los estadios embrionarios ciertas regiones o ciertos tejidos no se ponen en contacto con el medio interno del feto. Es en estos momentos cuando el organismo está “aprendiendo” a reconocer sus propios órganos y tejidos. Después del nacimiento, incluso años más tarde, estas zonas se ponen en contacto con el medio interno, produciéndose un efecto de rechazo.

Algunos ejemplos de este tipo de enfermedades son:

**Lupus eritematoso:** se suelen destruir células renales

**Diabetes juvenil:** se destruyen las **células  $\beta$**  productoras de la insulina

**Esclerosis múltiple:** se destruye la mielina del cerebro y de la médula espinal.

### Alergias:

Estas enfermedades son muy frecuentes. Se producen cuando el sistema inmune genera un ataque contra sustancias que en principio no son nocivas para el organismo, pero que, sin embargo, se reconocen como tales. Es el caso del polen de las plantas, los ácaros microscópicos del polvo de las casas o el veneno de ciertos pequeños insectos u otros animales. En estas situaciones el organismo experimenta una cadena de procesos antigénicos o inmunológicos que pueden comprometer seriamente su funcionamiento normal, aun teniendo en cuenta que la causa de estas reacciones sería totalmente inocua para otro individuo.

Las fases de una reacción alérgica son:

- Llegada de un antígeno y síntesis de IgE por células plasmáticas específicas. En este momento aún no hay síntomas.
- Nueva exposición al mismo antígeno.

- Síntesis de IgE circulante y unión posterior a mastocitos y basófilos no circulantes enclavados en los tejidos.
- Unión posterior de la IgE y el antígeno y liberación de histamina.
- Por último la histamina producirá efectos inflamatorios a nivel epitelial, secreción de moco, urticaria, aumento de la temperatura, vasodilatación, etc.

Uno de los efectos más conocidos es la contracción de los bronquios y bronquiolos, producido por la intervención de mastocitos y basófilos, en lo que se conoce de forma común como **asma**.

Si el proceso no se para a tiempo con antihistamínicos – y en casos más graves con esteroides – puede llegar a producirse un **CHOQUE ANAFILÁCTICO**.

Se trata de una enfermedad causada el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Su avance a escala mundial se puede considerar de **pandemia**, a lo que hay que añadir, como agravante, el no contar con vacuna efectiva en el momento actual. No obstante se ha producido un extraordinario avance en el diseño de fármacos **RETROVIRALES**, que hacen posible una mejor calidad de vida de los enfermos y un índice de mortalidad mucho menor que hace una década.

Aún así siguen produciéndose gran cantidad de contagios anuales, debido fundamentalmente a los deficientes hábitos higiénicos en las relaciones sexuales y, aunque siempre se atribuyó el contagio a las relaciones homosexuales, hoy en día es mucho mayor el contagio en relaciones heterosexuales.

## HISTORIA DE SU EVOLUCIÓN

- 1981: descripción de los primeros casos de sarcoma de Kaposi en individuos jóvenes especialmente varones, tumor maligno bastante inusual que afecta a los endotelios capilares.
- Años 80: neumonías graves e infecciones intestinales que se atribuyeron al descenso de la actividad inmune.
- Posteriormente se relacionan estos casos con individuos homosexuales o drogodependientes por vía endovenosa, individuos transfundidos o hemofílicos.

d. Por último se logra aislar el virus responsable y se definen sus vías de transmisión.

Actualmente se sabe que existen varias cepas del VIH, desigualmente virulentas. La cepa más virulenta es la VIH-1, presente en Europa, Asia y América. En África se encuentra la cepa VIH-2, menos virulenta.

### i. Efectos del VIH

El VIH es un retrovirus, es decir, es un virus cuyo material genético está compuesto de ARN. Para que este ARN active la maquinaria enzimática de la célula primero tiene que **RETROTRANSCRIBIRSE** a ADN, proceso que se realiza por una enzima llamada **TRANSCRIPTASA INVERSA** y que aporta el propio virus. Cuando se ha obtenido el ADN a partir del ARN éste se incorpora al ADN celular, pudiendo estar en el núcleo celular durante años – período de latencia. Posteriormente este ADN inscrito empieza a dirigir la síntesis de ARN vírico y otras proteínas que formarán la cápsida vírica. Por último estas cápsidas saldrán al exterior por gemación, envolviéndose de los lípidos de la membrana plasmática celular y formando así su propia membrana externa.

Suelen infectar linfocitos del tipo Th (o cooperadores), y la entrada en ellos se realiza a través de la molécula T4 que se encuentra en su membrana plasmática y que sirve como receptora de la molécula gp 120 del virus. También infectan macrófagos, siendo éstos un reservorio del virus, y que más tarde pueden ponerse en contacto con los linfocitos Th, extendiéndose así por todo el organismo.

Las células B comienzan a sintetizar los primeros anticuerpos a partir de los 3 o 4 meses desde el comienzo de la infección, como respuesta a los antígenos virales y a que aún existen células Th funcionales. La detección de estos anticuerpos es fundamental para un diagnóstico precoz de la enfermedad y evitar así posibles contagios posteriores.

El primer síntoma de la infección es la desorganización de los folículos corticales de los ganglios linfáticos, con su correspondiente hinchazón en axilas, zona clavicular y región inguinal. No obstante este síntoma es común a muchas otras enfermedades.

Posteriormente se irá produciendo un debilitamiento progresivo del sistema inmunitario apareciendo así neumonías, infecciones gástricas, etc.

Uno de los últimos síntomas de la enfermedad es la aparición del Sarcoma de Kaposi y otros cánceres, extendidos por todo el organismo.

Es importante destacar que desde el momento de la infección hasta el momento de la aparición de los primeros síntomas claros pueden transcurrir unos cinco años, momento en el que las cápsidas víricas se encontrarán en una fase de crecimiento exponencial en las células Th y en los Macrófagos.

## ii. Transmisión del VIH

Parece que las primeras mutaciones del virus, que posiblemente se desarrollaron en poblaciones cercanas a grupos de primates africanos (*Cercopithecus aethiops*) tuvieron lugar en los años 50. La diseminación fue rápida en África y posteriormente al resto del mundo.

Al principio el virus se extendió con rapidez debido a que sus formas de transmisión, a través de las relaciones sexuales y por el contacto con sangre infectada, escaparon al control de las autoridades sanitarias. Más tarde las transfusiones con sangre infectada hicieron el resto.

No obstante es un virus que se inactiva fácilmente en un medio aéreo normal, por lo que la convivencia con enfermos no suele ser motivo de contagio. Siempre que se produce un contagio es porque hay contacto serio con sangre infectada o por relaciones sexuales directas, es decir, penetración natural (sin preservativo).

**No se conocen casos de transmisión a través de la saliva, esputos de los estornudos o tos, picaduras de insectos o utilización de los asientos de los inodoros.**

Las recomendaciones profilácticas son las habituales en el contagio de las enfermedades de transmisión sexual (utilización de preservativo, etc.) y la no exposición directa con sangre infectada (evitar pinchazos con jeringas usadas, ..., etc.).

## iii. SIDA y embarazo

La transmisión del virus de la madre al feto es más frecuente en los países con sistemas sanitarios en vías de desarrollo. Una madre infectada de VIH no siempre traslada al bebé la enfermedad, pero es bastante frecuente. No obstante los anticuerpos de la madre se transmiten al bebé a través de la placenta, y estos van desapareciendo durante el primer año de vida del recién nacido. Por ello es difícil diagnosticar la enfermedad tempranamente, porque aunque las pruebas de detección de anticuerpos dieran positivo en el bebé, seropositivo, se dan casos en los que el recién nacido no está infectado por VIH.

En estos últimos casos se hacen otro tipo de analíticas que consisten en la identificación y recuento de los virus circulantes en sangre. Son pruebas más costosas y lentas pero mucho más fiables para un diagnóstico precoz. Destaca la técnica de la **PCR – Reacción en Cadena de la Polimerasa**.

En los países occidentales con sistemas sanitarios desarrollados se produce el contagio de madre a hijo aproximadamente en el 20% de los casos. Los **antirretrovirales** son muy aconsejables durante el embarazo de una mujer infectada porque disminuyen la tasa de infección de madre a hijo.

La transmisión del VIH se puede producir en cualquier momento del embarazo pero es más frecuente durante el parto, en el que si se utilizan técnicas obstetricas no adecuadas se puede producir un paso de la sangre de la madre al bebé. Además no está aconsejada la lactancia de una madre infectada.

