

LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

- Introducción a la inmunidad y funciones del sistema inmune. Mecanismos de defensa inespecíficos. La reacción inflamatoria. Células fagocíticas (leucocitos y macrófagos).
- Mecanismos de defensa específicos: inmunidad celular (linfocitos T) e inmunidad humoral (linfocitos B). El complemento. Cooperación en la respuesta celular.
- Respuesta inmune primaria y secundaria. Inmunidad natural y artificial.
- Interferón. Alteraciones del sistema inmunitario. (alergia, autoinmunidad, histocompatibilidad). El SIDA. Rechazo en los trasplantes.

INFECCIÓN E INMUNIDAD.

Llamamos gérmenes o microorganismos patógenos a los que provocan enfermedades. Estas se denominan "infecciosas".

La piel, los epitelios que revisten los conductos respiratorios y digestivos, las secreciones mucosas de éstos, las lagrimas y el ácido clorhídrico del estómago, son barreras que impiden la entrada de los gérmenes patógenos en el interior del organismo.

Si los gérmenes logran atravesar estas barreras se encuentran con un segundo sistema defensivo:

- **Defensa inespecífica:** células fagocíticas (leucocitos y macrófagos).
- **Defensa específica:** respuesta inmune por:
 - **inmunidad celular.-** linfocitos T (lograda por células que se unen específicamente a los antígenos).
 - **inmunidad humoral.-** linfocitos B (obtenida mediante anticuerpos).

INMUNIDAD.

Significa ser invulnerable a determinada enfermedad infecciosa, o sea causada por microbios. En la actualidad este término engloba otros fenómenos como son la hipersensibilidad, autoinmunización y rechazo de órganos implantados.

La inmunidad puede ser:

- **NATURAL:** se adquiere de por vida de un modo pasivo, a través de la placenta el feto recibe anticuerpos de la madre, o bien de un modo activo, tras haber superado una enfermedad infecciosa.
- **ARTIFICIAL:** se alcanza mediante la vacunación (modo activo) y la sueroterapia (modo pasivo).

RESPUESTA INFLAMATORIA.

Es la primera respuesta de los tejidos infectados frente a los microbios invasores.

- Aumento del flujo sanguíneo de la zona (enrojecimiento y elevación de la temperatura de la zona).
- Aumento, en esa zona, de restos celulares, bacterias y, sobre todo, leucocitos que constituyen el "pus".
- Fiebre: leucocitos y macrófagos estimulan el centro regulador de la temperatura corporal localizado en el hipotálamo. El aumento de la temperatura favorece la movilidad de los leucocitos y dificulta el desarrollo de las bacterias alejadas de su temperatura óptima de crecimiento.

SISTEMA INMUNE.

En los animales el sistema de defensa es complejo y se denomina "sistema inmune", su misión consiste en diferenciar lo propio y lo ajeno.

El sistema inmune no funciona hasta que las sustancias extrañas al organismo, los antígenos, han superado una serie de barreras o defensas orgánicas que son las superficies de protección del cuerpo: la piel y las mucosas.

Si estas barreras están intactas, muy pocos organismos ó agentes extraños pueden penetrar en el organismo, además hay otras barreras como las secreciones de las glándulas lacrimales, sudoríparas... que tienen un pH ácido (3,5) que inhibe el desarrollo de numerosas bacterias. Las mucosas intestinales y pulmonares tienen cilios vibrátiles o pH ácido con la misma función.

Incluso, antes de que el sistema inmune (S. I.) empiece a funcionar de una manera específica, pueden actuar algunas células, denominadas **MACRÓFAGOS**, que fagocitan de una manera inespecífica las sustancias extrañas que hayan superado las barreras antes citadas (piel y mucosas).

Las funciones del S. I. se pueden resumir en:

- reconocer y actuar frente a invasores extraños y frente a tejidos trasplantados.
- Búsqueda y destrucción de células cancerosas que puedan desarrollarse ocasionalmente.

Estas funciones requieren un mecanismo específico de identificación de lo propio y lo ajeno.

Localización.-

Los elementos que componen el S. I. están dispersos por todo el organismo, estando en los mamíferos más desarrollados que en cualquier otro grupo animal.

Las células que componen el S. I. se producen en la médula ósea ó se multiplican y migran hacia:

- El timo
- Los ganglios linfáticos
- el bazo
- y además circulan por los vasos linfáticos y por los vasos sanguíneos.

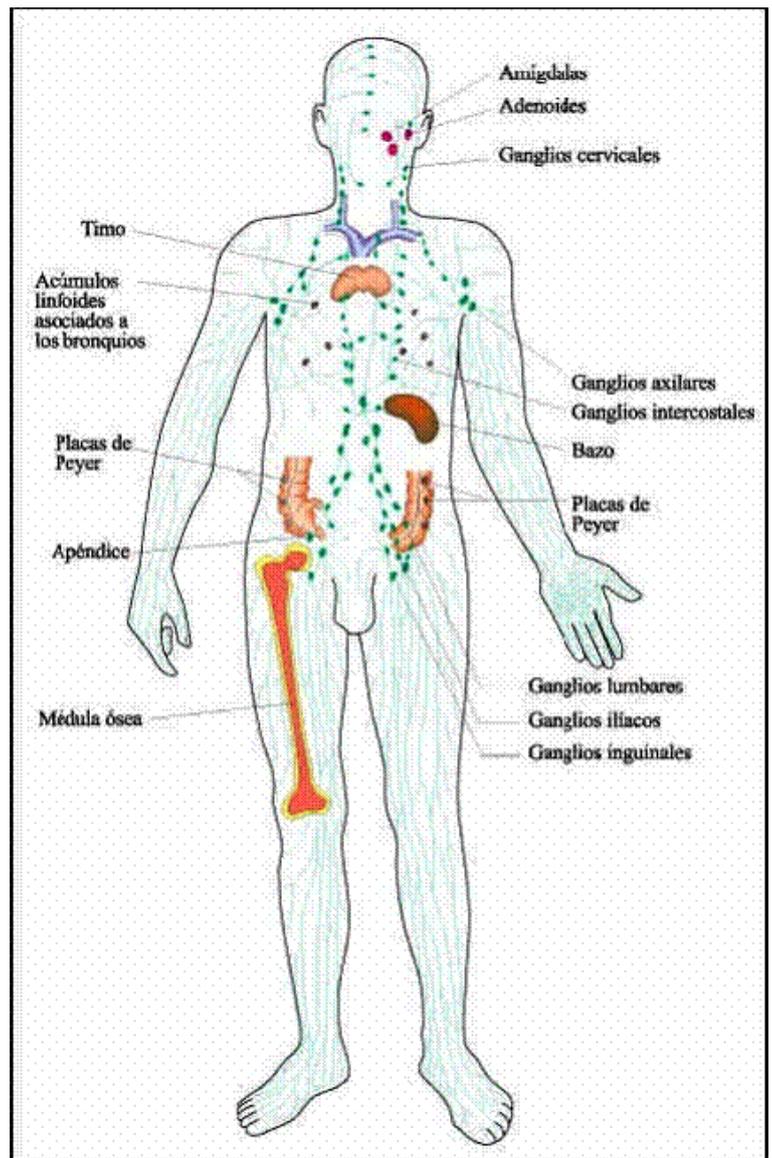
Aunque estas células deriven ó tengan el mismo origen, se convierten rápidamente en células muy diferentes y que, como consecuencia, tendrán funciones muy diferentes en el seno del S. I. cómo veremos más adelante en un esquema.

Células que constituyen el sistema inmune.-

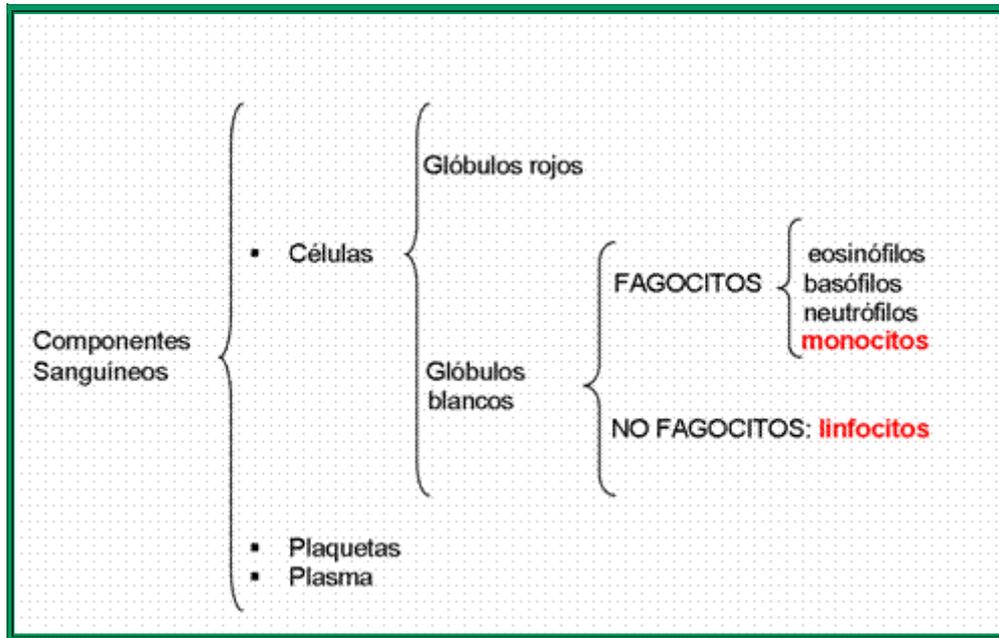
Se originan a partir de las células formadas en la médula ósea. A estas células se les denomina multipotentes puesto que luego se diferencian en distintos lugares del organismo.

Las células son:

- Los LINFOCITOS
- Los MACRÓFAGOS



Estas células se encuentran también en la sangre.



Mecanismos de defensa.-

Mecanismos de defensa inespecífica: Los **monocitos** no contienen gránulos en su citoplasma y se diferencian en **macrófagos** (fagocitos) que van a constituir el "*sistema retículo endotelial*". Los macrófagos son células que actúan como elementos de defensa fagocitando restos de células, bacterias..., hacen frente a cualquier infección de forma inespecífica pues no reconocen específicamente a ningún agente patógeno.

Mecanismos de defensa específicos: Los **linfocitos** son células no fagocíticas que se encuentran en la especie humana en una proporción entre el 20 % y el 40 % de las células de la sangre. Tienen un gran núcleo y un citoplasma reducido.

Hay diferentes tipos de linfocitos que se diferencian solo por su función y no se diferencian morfológicamente. Cada tipo va a formar parte de una diferente clase de inmunidad:

Inmunidad humoral: debida a los **linfocitos B**, a partir de ellos se van a formar los "anticuerpos". Se les denomina linf. B porque B es la inicial de "bone marrow" (médula ósea en inglés) aunque otros inmunólogos proponen que esta B deriva de la inicial "bursa de Fabricio", que es una formación que tienen las aves al final del tubo digestivo en la que se encuentran los linfocitos B.

Inmunidad celular:

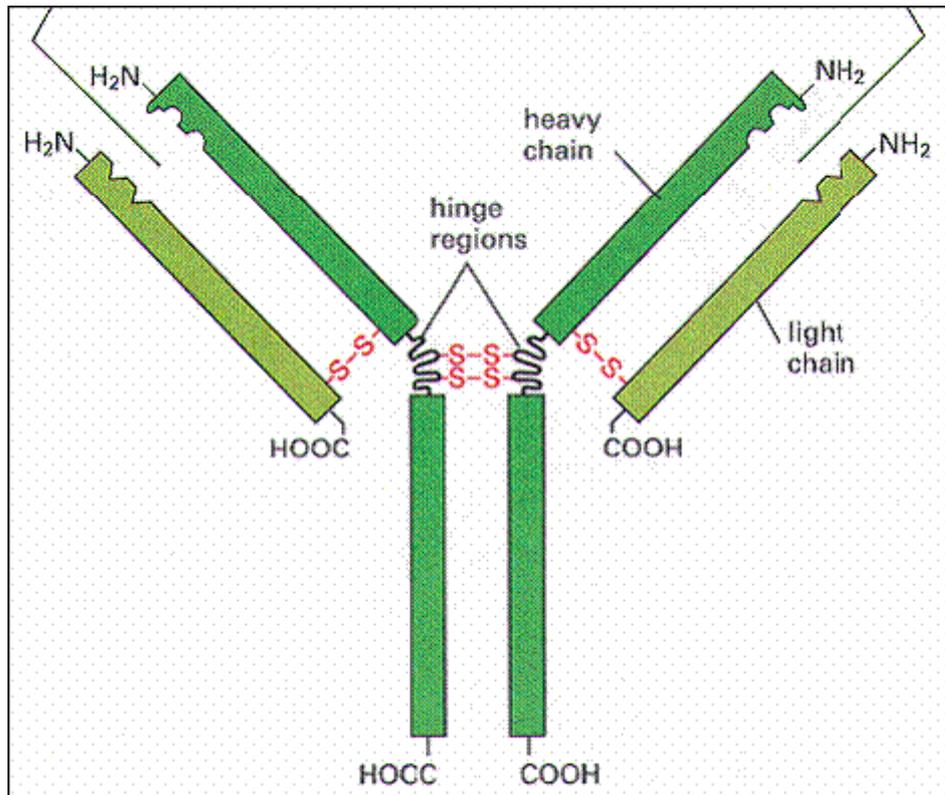
Debida a los **linfocitos T**, estos se diferencian en el tipo y hay varios tipos: TH, TS, TE. Todos tienen inmunoglobulinas (Ig) en su superficie

- **TH:** (Helper) auxiliadora
- **TS:** supresora
- **TE:** efectora

Debida a **linfocitos nulos**, parece ser que no son capaces de sintetizar anticuerpos ni tienen inmunoglobulinas en su superficie; son precursores de las células asesinas. Constituyen un % muy reducido en relación a los linfocitos T y B.

INMUNIDAD HUMORAL: Inmunoglobulinas ó Anticuerpos

Los linfocitos B van a formar las inmunoglobulinas (Ig) ó anticuerpo (Ac) que son proteínas plasmáticas de elevado peso molecular pertenecientes al grupo de las gammaglobulinas, denominadas inmunoglobulinas. Su propiedad más sorprendente es la variabilidad de su estructura, las Ig se presentan bajo millones de formas ligeramente diferentes. Estas diferencias permiten a cada molécula de Ig reconocer un antígeno distinto.



Estructura:

Una Ig consta de 4 cadenas polipeptídicas:

- 2 ligeras (L) idénticas, de unos 320 aminoácidos
- 2 pesadas (H), idénticas de unos 330 ó 440 aminoácidos

(de Light (L) = ligero y heavy (H) = pesado)

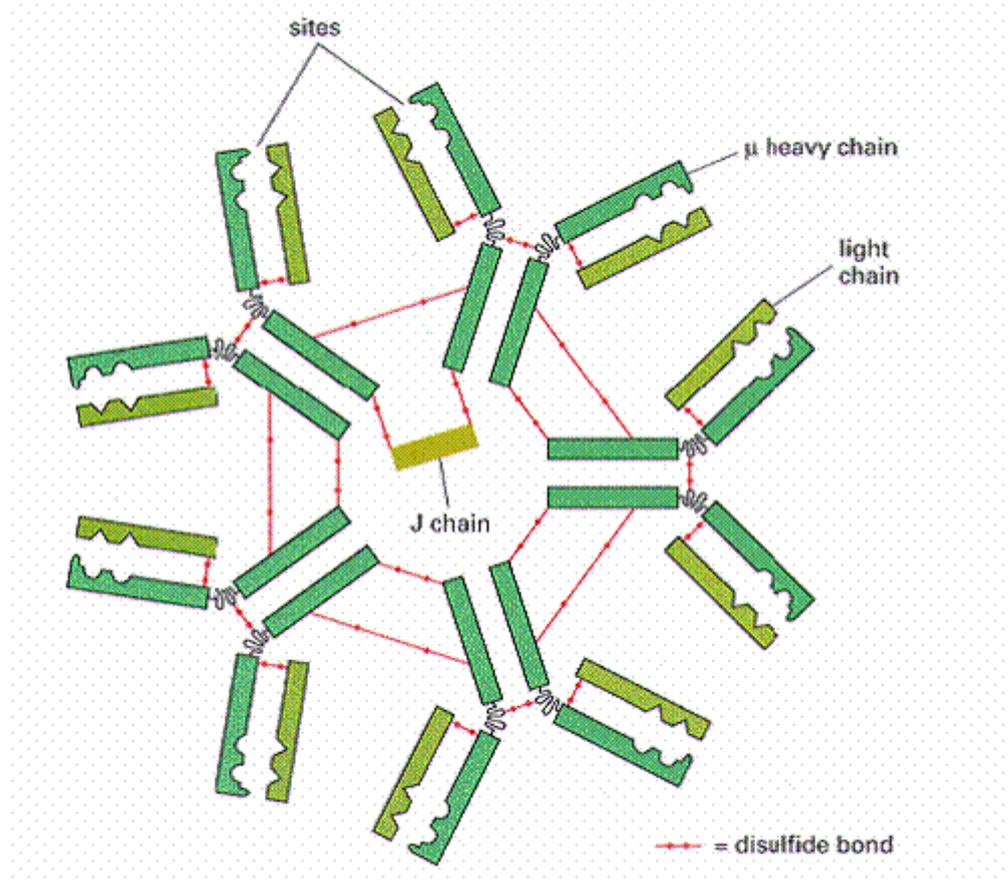
Las cuatro cadenas se mantienen unidas entre sí por puentes disulfuro y por enlaces covalentes, formando una estructura en forma de Y. En esta estructura hay diferentes partes:

- constante (c)
- segmento de unión (j) entre regiones c y s
- diversidad (D), solo en las cadenas H
- variable (v)

Las regiones constantes (c) presentan una similitud mayor entre si, pero no total, que las regiones variables (v). Es por estas regiones variables por la parte que se une al antígeno con la Ig, es decir, que en la región variable es donde reside la mayor especificidad de la Ig.

Hay 5 clases de Inmunoglobulinas:

- **IgG:** es la Ig más abundante de los fluidos internos del cuerpo combatiendo a microorganismos y sus toxinas. Es la única que traspasa la barrera placentaria.
- **IgA:** es la Ig más abundante en las secreciones seromucosas, defendiendo a las superficies externas del cuerpo (inactiva a los virus).
- **IgM:** se producen inmediatamente en la respuesta inmune y su función es aglutinar enseguida al antígeno. Es la primera que sintetiza el recién nacido. Se encuentran asociadas de 5 en 5.



- **IgD:** Se encuentran sobre la superficie de los linfocitos.
- **IgE:** Se libera en las infecciones parasitarias y es la responsable de los síntomas de alergia.

Organización del sistema inmune.-

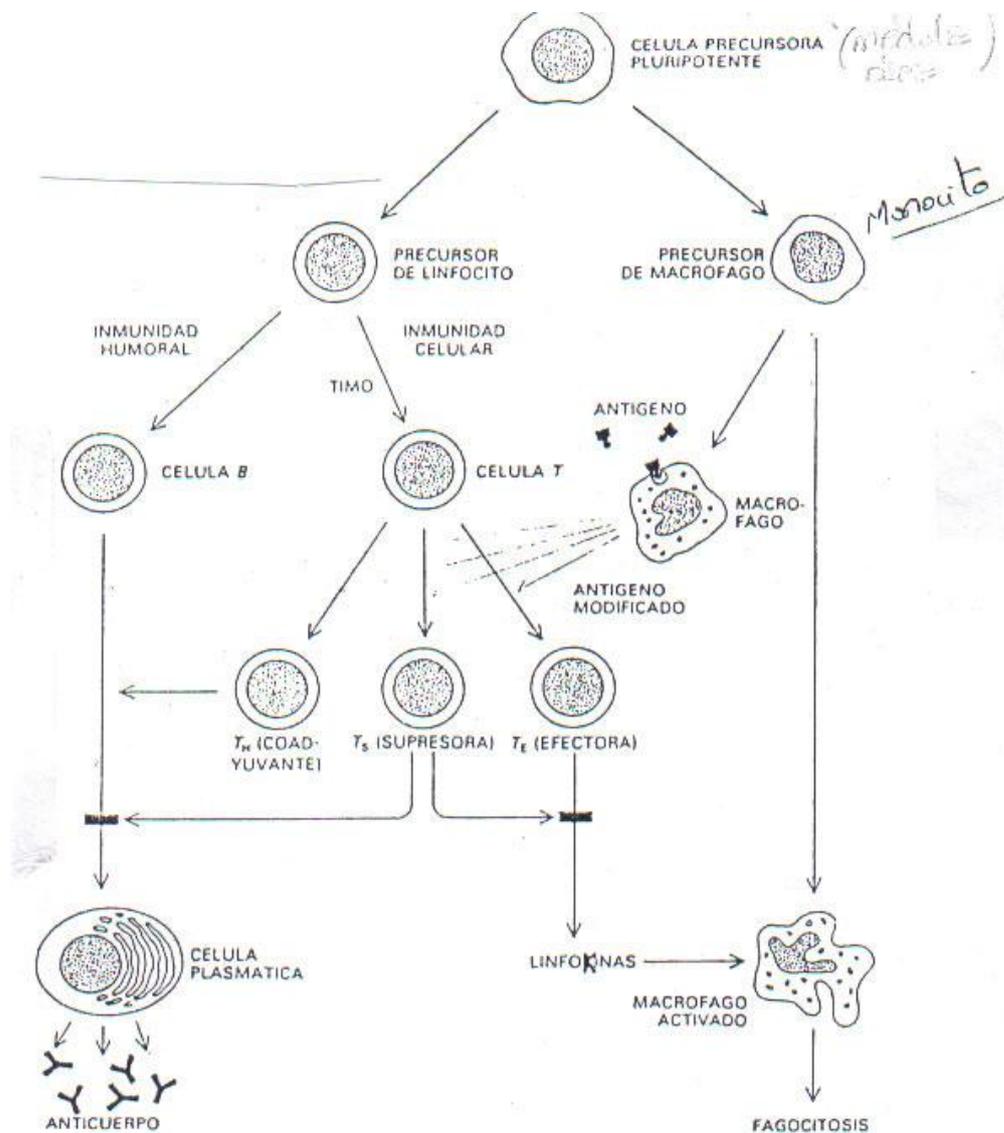
Las inmunoglobulinas (Ig) son sintetizadas por los **linfocitos B** pero solamente sucederá esto si son estimuladas por los linfocitos TH (coadyuvantes ó auxiliares).

El mecanismo por el que funciona el sistema inmune se representa en el **esquema 3**

Los linfocitos T colaboradores (TH y TE) se encargan de:

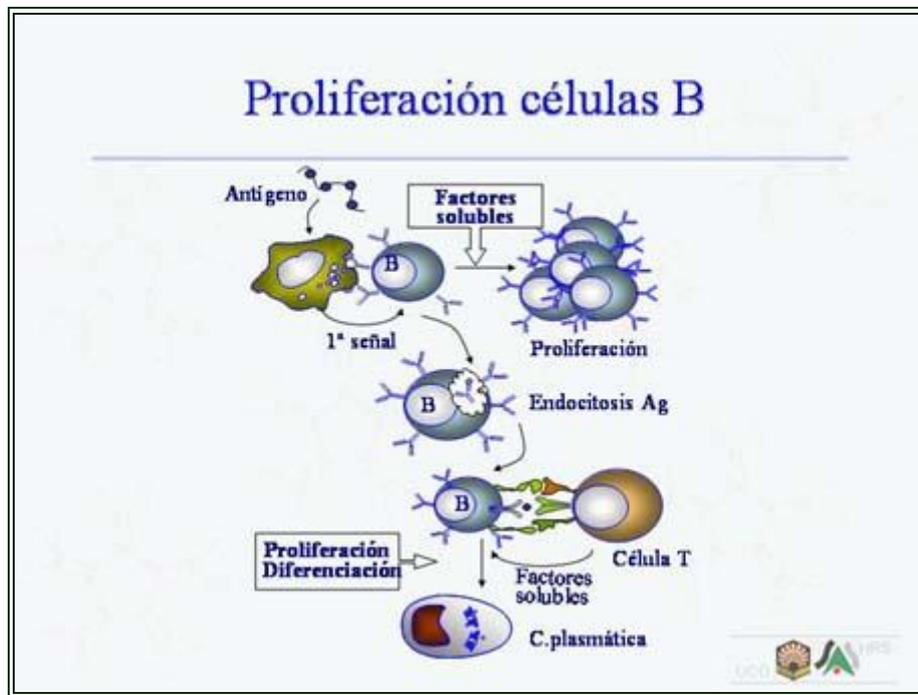
- Activar a los linfocitos B (para convertirlos en células plasmáticas).
- Iniciar la proliferación de linfocitos T mediante la secreción de una moléculas (interleucinas).
- Activar a los macrófagos sanguíneos gracias a la secreción de otra interleucina, el interferón.

Esquema 3



Desarrollo de la respuesta inmune.-

Una vez que los **linfocitos B** han sintetizado las inmunoglobulinas ó anticuerpos (Ig ó Ac), estas permanecen unidas a la membrana del linfocito, presentándose sobre la superficie a modo de moléculas receptoras. Cuando un **antígeno** se fija aun anticuerpo de la membrana, estimula la proliferación del linfocito, este es el proceso de **selección clonal**, teoría propuesta en los años 50 por S. M. Burnet para explicar el alto número de Ig semejantes y específicas que se formaban ante un antígeno determinado.

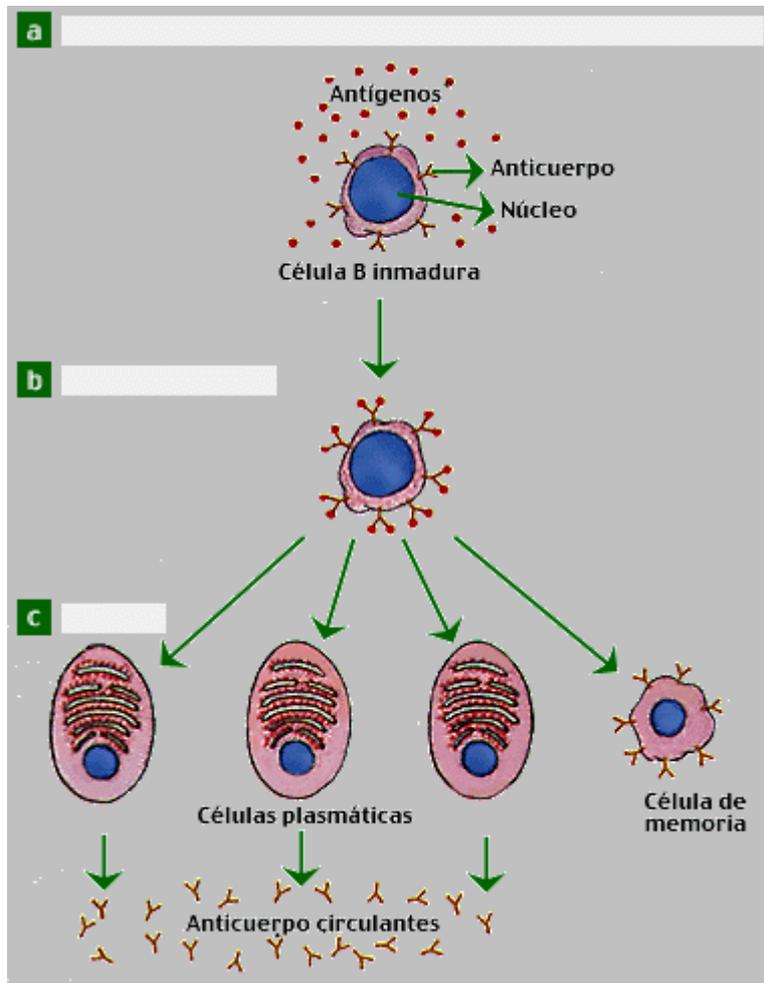


Esquema 4

Tras la unión Antígeno–linfocito B + Ig, el linfocito es estimulado y prolifera, es decir que se va a dividir originando muchos linfocitos B idénticos que codificarán la síntesis de Ig “casi” idénticas para anular a ese antígeno. Esto se llama **teoría de la selección clonal** porque todas las células formadas derivan solo de una (clon).

Estas Ig formadas no son idénticas, pero sí muy parecidas en su secuencia o región variable para unirse a ese antígeno.

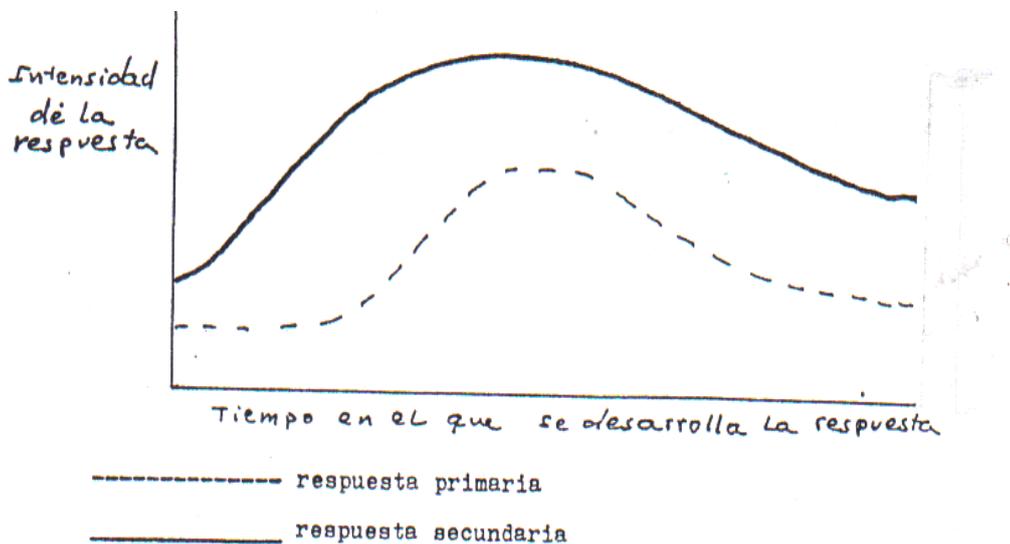
Parte de las células formadas de esta manera permanece en forma de linfocitos B circulantes, que actúan de “memoria” del sistema inmune, facilitando una respuesta rápida ante una exposición posterior al mismo antígeno.



Esquema 5

[La teoría de la selección clonal de los anticuerpos indica que un linfocito B inmaduro se activa frente a la exposición de los antígenos, su posterior diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos específicos en contra del antígeno.]

Esta respuesta rápida ante una exposición posterior al mismo antígeno la podemos representar en el siguiente gráfico en el que se observa las respuestas primaria y secundaria:



La **respuesta primaria** sucede cuando un organismo se pone en contacto por primera vez con un antígeno, la respuesta tarda un tiempo en manifestarse y tiene una determinada intensidad. Quedan los linfocitos B circulantes (células de memoria), antes citados, que responderán más pronto y más intensamente si el organismo se enfrenta al mismo antígeno un tiempo después (**respuesta secundaria**)

Estos linfocitos B circulantes o células de memoria (esquema 5), son los responsables de la inmunidad que se adquiere al paso de muchas infecciones ó que es estimulada por la vacunación.

El otro grupo de linfocitos B formados en esos clones (esquema 5), sufren una “diferenciación terminal”: aumentan de tamaño, dejan de reproducirse y dedican todos sus recursos a la producción de anticuerpos; son las células plasmáticas que viven pocos días pero que producen gran cantidad de inmunoglobulinas.

Reacción antígeno-anticuerpo.- El sistema del complemento.

Las moléculas de Ac no destruyen directamente al antígeno, sino que lo “marcan” para que se deshagan de él otros sistemas defensivos. Uno de estos sistemas es el sistema del complemento.

El sistema del complemento está compuesto por once proteínas plasmáticas del tipo de las globulinas que, a diferencia de los anticuerpos, siempre se encuentran presentes en el plasma. Las proteínas que forman este sistema reaccionan frente a gran variedad de complejos antígeno-anticuerpo y sus efectos consisten principalmente en provocar la lisis de los microorganismos con anticuerpos adheridos.

El funcionamiento del sistema del complemento se inicia cuando una globulina de este sistema es fijada por el complejo Ag-Ac; se inicia entonces una secuencia de activaciones de las restantes proteínas del complemento que conducen finalmente a la formación de una enzima activa que actúa sobre la membrana del microorganismo y la ataca, produciendo en ella la aparición de poros y su posterior lisis.

INMUNIDAD.-

Significa ser invulnerable a determinada enfermedad infecciosa, o sea causada por microbios. En la actualidad este término engloba otros fenómenos como son la hipersensibilidad, autoinmunización y rechazo de órganos implantados.

La inmunidad puede ser:

- **NATURAL:** se adquiere de por vida de un modo pasivo, es decir durante el desarrollo embrionario, y durante la lactancia, al recibir anticuerpos de la madre y, o bien de un modo activo, tras haber superado una enfermedad infecciosa.

- **ARTIFICIAL:** se alcanza mediante la vacunación (modo activo) y la sueroterapia (modo pasivo).

- Una **vacuna** es el antígeno procedente de uno o varios organismos patógenos, cuya administración estimula la formación de anticuerpos. La vacunación consiste en inyectar al paciente microbios de la enfermedad, muertos o atenuados, que ponen en marcha el mecanismo inmunológico, formándose anticuerpos específicos. Estos, al permanecer en la sangre, confieren inmunidad artificial activa al individuo. La vacunación siempre se efectúa como prevención de la enfermedad, como profiláctico.
- El **siero** es el plasma sanguíneo del que se han eliminado los elementos celulares, pero que contiene moléculas, como los anticuerpos y proteínas del animal. Cuando la inmunidad se alcanza mediante la sueroterapia hablamos de inmunidad artificial pasiva. Clásicamente ha consistido en tratar al paciente aquejado de una enfermedad con suero sanguíneo de un animal al que se le inocularon previamente los microorganismos de la enfermedad (vacunado), por lo que se introducen en el paciente anticuerpos ya formados contra la enfermedad. Normalmente se utilizaba suero de caballo, pero en la actualidad, gracias a las técnicas de ingeniería genética, pueden fabricarse sueros a partir de microorganismos en cuyo genoma se ha incorporado la información genética necesaria para sintetizar, en ausencia del patógeno, los anticuerpos específicos contra él. La sueroterapia se utiliza con fines curativos en individuos ya enfermos, obteniéndose una inmunidad pasiva limitada.

Regulación genética del sistema inmune.-

La respuesta inmune está regulada por un grupo de genes dispersos por todo el genoma, a su conjunto se le denomina Ir (inmune región).

El conjunto de antígenos responsables del rechazo de los trasplantes se denomina HLA (human linfocyte antigens) en la especie humana. Cuando se va a hacer un trasplante hay que comprobar previamente el % de compatibilidad entre las células de los dos individuos: donante del órgano y receptor. Solamente se realizará el trasplante cuando el % de compatibilidad es muy elevado y, aún así, el trasplante puede ser rechazado puesto que siempre será el órgano algo extraño para el receptor.

Por ello, el método que se utiliza cuando se realiza un trasplante consiste en “deprimir” el sistema inmune del receptor por medio de **ciclosporina** que es una droga inmunosupresora que se obtiene de un hongo. Este tratamiento permite que el receptor no cree ningún tipo de anticuerpos y, de esta manera, que acepte el órgano trasplantado.

Pasados unos días después de la operación, se suministra cada vez menos cantidad de ciclosporina para que el receptor acepte el órgano, es decir, se haga tolerante.

La **TOLERANCIA** realmente es una alteración del sistema inmune, puesto que consiste en aceptar “algo extraño” para ese receptor y como consecuencia cualquier agente infeccioso podrá afectar a ese individuo.