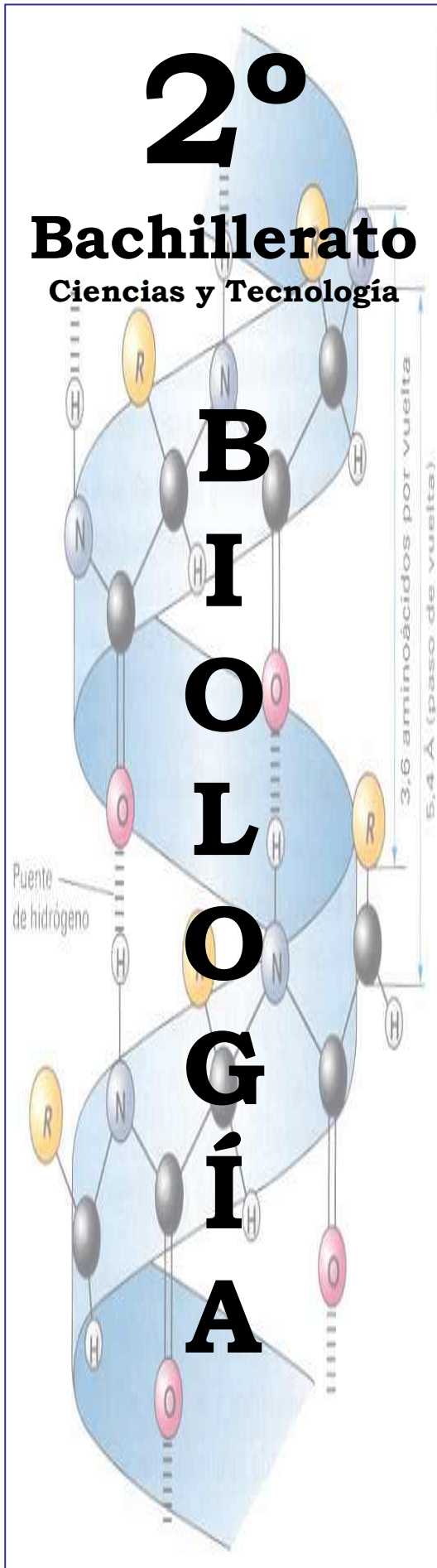
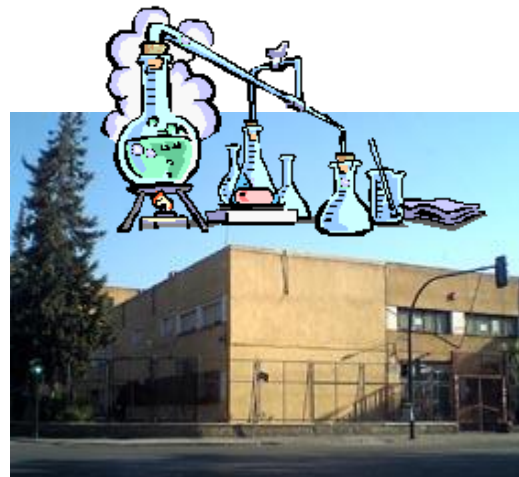




**I.E.S. Saavedra**

Curso 2015-16

**Departamento de  
Ciencias Naturales**



**AUTOR:**

**Fco. Javier Pérez Valero**

Profesor de Biología y Geología del  
I.E.S. "Saavedra Fajardo" de Murcia

El contenido de este libro, texto e imágenes, se ha confeccionado con la información de otros libros de texto, con la única intención de proporcionar al alumno que cursa la asignatura "Biología" del 2º curso de Bachillerato en el I.E.S. Saavedra Fajardo, una información útil para superar dicha materia y para su preparación para la P.A.U. Este libro tiene por tanto una mera finalidad didáctica y se acoge a lo dicho en el artículo 32 del Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual.

## **BLOQUE I : LA BASE MOLECULAR Y FÍSICO-QUÍMICA DE LA VIDA**

- ▶ **TEMA 1.- BIOELEMENTOS Y BIOMOLÉCULAS**
- ▶ **TEMA 2.- BIOMOLÉCULAS ORGÁNICAS QUE CONSTITUYEN LAS CÉLULAS: GLÚCIDOS, LÍPIDOS, PRÓTIDOS Y ÁCIDOS NUCLEICOS**

## **BLOQUE II : MORFOLOGÍA, ESTRUCTURA Y FUNCIONES CELULARES**

- ▶ **TEMA 3.- MODELOS DE ORGANIZACIÓN CELULAR**
- ▶ **TEMA 4.- COMPONENTES DE LA CÉLULA PROCARIÓTICA: ENVOLTURAS CELULARES, ESTRUCTURAS EXTERNAS A LA PARED BACTERIANA, CITOPLASMA Y NUCLEOIDE**
- ▶ **TEMA 5.- COMPONENTES DE LA CÉLULA EUCARIÓTICA: ENVUELTAS CELULARES, CITOPLASMA, ORGÁNULOS SUBCELULARES Y CITOESQUELETO; NÚCLEO**
- ▶ **TEMA 6.- CICLO CELULAR. MITOSIS. MEIOSIS**
- ▶ **TEMA 7.- METABOLISMO CELULAR**

## **BLOQUE III : LA HERENCIA. GENÉTICA MOLECULAR**

- ▶ **TEMA 8.- HERENCIA MENDELIANA Y TEORÍA CROMOSÓMICA**
- ▶ **TEMA 9.- HERENCIA LIGADA AL SEXO**
- ▶ **TEMA 10.- NATURALEZA Y CONSERVACIÓN DEL MATERIAL HEREDITARIO. CONSERVACIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA: REPLICACIÓN**
- ▶ **TEMA 11.- EXPRESIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA: TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN**
- ▶ **TEMA 12.- ALTERACIONES DEL MATERIAL GENÉTICO: MUTACIONES GÉNICAS, GENÓMICAS Y CROMOSÓMICAS**
- ▶ **TEMA 13.- EL ADN Y LA INGENIERÍA GENÉTICA**

## **BLOQUE IV : EL MUNDO DE LOS MICROORGANISMOS Y SUS APLICACIONES**

- ▶ **TEMA 14.- MICROORGANISMOS Y FORMAS ACELULARES**
- ▶ **TEMA 15.- APLICACIONES DE LOS MICROORGANISMOS**

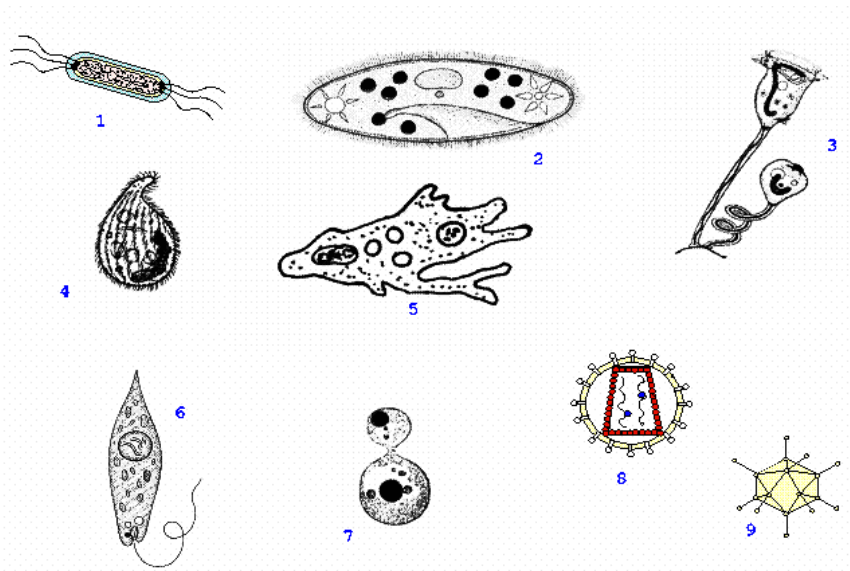
## **BLOQUE V : LA INMUNOLOGÍA Y SUS APLICACIONES**

- ▶ **TEMA 16.- MECANISMOS DE DEFENSA ORGÁNICA**
- ▶ **TEMA 17.- INMUNOLOGÍA APLICADA**

# Biología

## Tema 14

### Microorganismos y formas acelulares



# 1. CONCEPTO Y TIPOS DE MICROORGANISMOS

Los **microbios** o **microorganismos** son seres vivos de tamaño microscópico y para observarlos hay que utilizar el microscopio óptico, e incluso en algunas ocasiones es necesario recurrir al microscopio electrónico. El término microorganismo es muy impreciso, puesto que incluye tanto seres unicelulares como seres pluricelulares. Además, hay microorganismos que son autótrofos y los hay que son heterótrofos. Muchos microorganismos carecen de núcleo, por lo que son procariotas, pero también los hay eucariotas.

Una característica que une a todos los microorganismos, aparte de su pequeño tamaño, es que cada célula microbiana puede realizar por sí misma todas las funciones vitales como el metabolismo, el crecimiento y la reproducción.

**Los microorganismos pertenecen a tres de los cinco reinos<sup>1</sup>:**

- **Reino Moneras:** son procariotas. En este reino se encuentran:
  - Las eubacterias
  - Las arqueobacterias
- **Reino Protocistas:** son eucariotas. En este reino se encuentran:
  - Las algas microscópicas
  - Los protozoos
- **Reino Hongos:** son eucariotas. En este reino se encuentran:
  - Mohos y levaduras

Aunque el acuerdo no es total entre los biólogos, los **virus** no son considerados seres vivos, puesto que carecen de toda actividad vital fuera de las células; sin embargo, su importancia como agentes transmisores de enfermedades hace que se tienda a estudiarlos como microorganismos.

Las unidades empleadas en microscopía para definir las dimensiones de estos seres vivos son la **micra** o **micrómetro** ( $\mu\text{m}$ ), el **nanómetro** (nm) y el **ángstrom** (Å). Sus equivalencias son:  $1 \text{ m} = 10^6 \mu\text{m} = 10^9 \text{ nm} = 10^{10} \text{ \AA}$ .

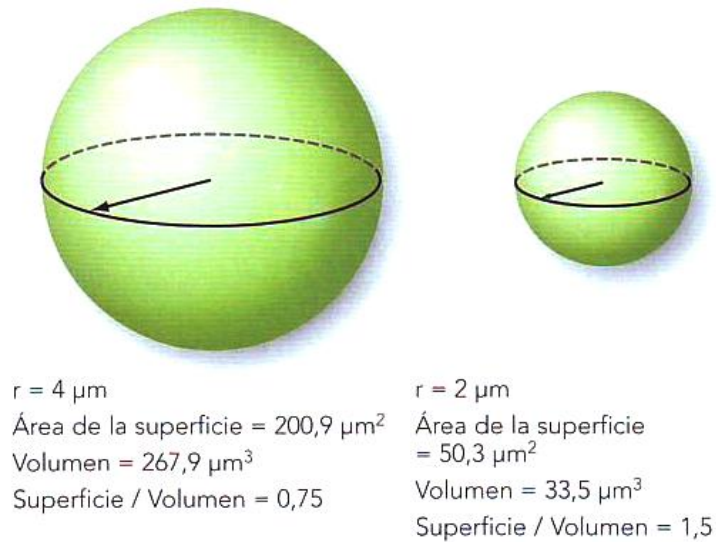
## 1.1 Características de los microorganismos

El pequeño tamaño de los microorganismos determina varias de sus propiedades biológicas:

- El pequeño volumen que ocupa el citoplasma de un microorganismo mantiene una gran superficie de contacto con su entorno, lo que facilita el intercambio de sustancias entre el medio externo y el citoplasma celular. A **medida que disminuye el tamaño, aumenta la relación superficie/volumen** (fig. 14.1).

---

<sup>1</sup> Margulis y Schwartz (1985) establecen **cinco reinos** para clasificar a los seres vivos: **1. Reino Moneras:** agrupa a los organismos procariotas. **2. Reino Protocistas:** agrupa a los seres vivos unicelulares o pluricelulares, pero de estructura muy simple y sin tejidos. **3. Reino Hongos:** engloba a las levaduras, los mohos y los hongos superiores. **4. Reino Plantas:** agrupa a los vegetales pluricelulares con tejidos. **5. Reino Animales:** agrupa a los animales pluricelulares.



*Figura 14.1.- La disminución del tamaño celular supone un aumento en la relación superficie/volumen.*

- Las pequeñas dimensiones permiten que todos los puntos estén relativamente próximos, por lo que las pérdidas de actividad enzimática por dilución se evitan al máximo. De esta forma, las reacciones metabólicas transcurren a **gran velocidad**.
- Los microorganismos son capaces de capturar nutrientes del medio y metabolizarlos con gran rapidez, de modo que originan abundantes productos de desecho, que se eliminan al medio externo. Como consecuencia, los microorganismos alteran en muy poco tiempo el medio en el que viven, pues consumen sus nutrientes y lo inundan con los residuos de su metabolismo. En algunos casos, esta propiedad resulta de utilidad, por ejemplo en el campo de la microbiología industrial: fabricación de antibióticos, derivados lácteos, etc.
- Debido a su elevada tasa metabólica, los microorganismos se multiplican con extraordinaria rapidez. Una bacteria, en condiciones ideales de presión, temperatura y disponibilidad de alimento se puede dividir por bipartición cada 20 minutos

## 2. MICROORGANISMOS ACELULARES

Hasta los años sesenta del siglo pasado, se pensaba en los virus como los agentes infecciosos más simples. Pero en 1967 se descubrieron los **viroides** y en 1980, los **priones**, partículas todavía más sencillas, responsables de algunas patologías de las plantas y de ciertas enfermedades neurodegenerativas de los mamíferos, respectivamente.

### 2.1 Viroides

Son los agentes infecciosos patógenos **más pequeños** que se conocen hasta el momento.

Están formados por pequeñas **moléculas circulares** de **ARN monocatenario** (oscilan entre 200 y 300 nucleótidos). No disponen de recubrimiento proteico o cápsida, por lo que la forma extracelular del viroide consiste en este ARN desnudo, exclusivamente. Presenta una estructura secundaria tan curiosa que parece una corta molécula de ADN bicatenario con los extremos cerrados, debido a la presencia de bases complementarias (fig. 14.2).

Los viroides se encuentran, casi exclusivamente, en el núcleo de las células infectadas, donde posiblemente son replicados por la enzima ARN polimerasa celular.

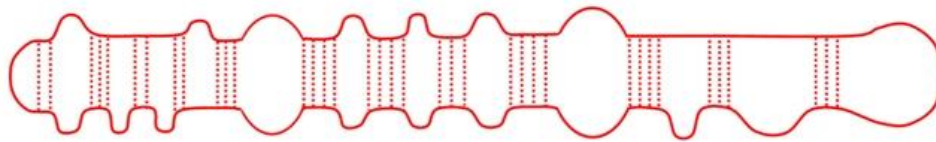


Figura 14.2.- Estructura secundaria de un viroide.

Parasitan únicamente a plantas, pero el ARN no actúa como mensajero, pues no contiene genes, es decir, sus secuencias de nucleótidos no codifican ningún polipéptido, lo que hace que el viroide sea totalmente dependiente del metabolismo del huésped para su replicación.

Las enfermedades que causan no difieren demasiado de las que producen los virus. Atacan al limonero, al aguacate, a la planta del tabaco, a la del pepino y al cocotero, en los que generan malformaciones, necrosis, clorosis o moteados de hojas. También deformaciones en tallos y frutos, y enanismo en general. Los viroides son transmitidos por insectos o por material agrícola infectado.

## 2.2 Priones

Los priones son **partículas de glucoproteínas**, sin ningún tipo de ácido nucleico, que se sitúan en la membrana de las neuronas y causantes de enfermedades letales en los mamíferos, denominadas **encefalopatías espongiformes** porque producen en el cerebro abundantes **quemaduras**, como en la **encefalopatía espongiforme bovina** o “**enfermedad de las vacas locas**”, la **tembladera** en las ovejas y en humanos la **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob** y el **Kuru**<sup>2</sup>.

Se trata de enfermedades cuyo origen, asombrosamente es doble: unas son heredadas y otras son contraídas por infección.

Las proteínas priónicas patógenas son variantes de una proteína normal conocida como la “**proteína del prión**” (**PrP**). Las diferencias entre la proteína PrP normal y la variante es que en esta última hay regiones que deberían estar con estructura en  $\alpha$ -hélice y lo están en  $\beta$ -láminar (fig. 14.3).

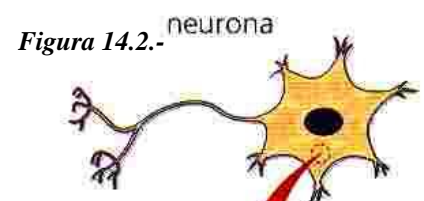
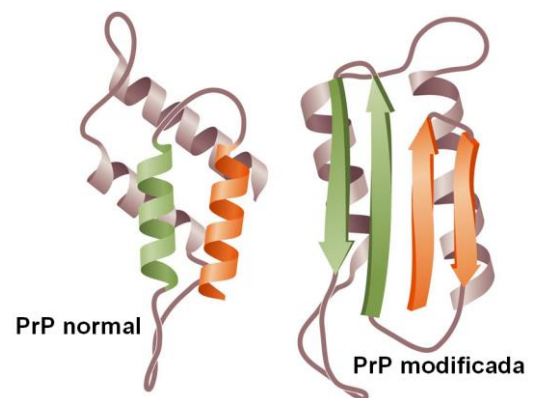


Figura 14.2.- neurona

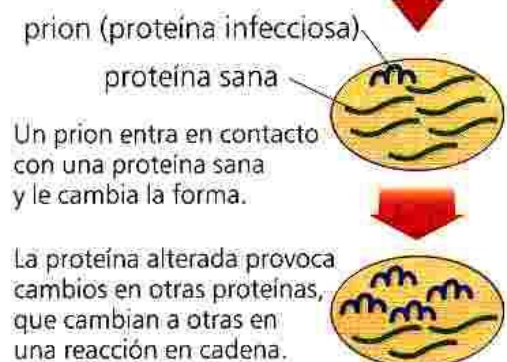


Figura 14.3.-

<sup>2</sup> El kuru es una enfermedad endémica de la tribu Foroe de Papúa Nueva Guinea. También causa degeneración cerebral y es letal. Se contraía por prácticas de canibalismo ritual existentes en la tribu, donde las mujeres se comían los cerebros de las personas muertas como parte del ritual funerario.

Aunque su mecanismo de multiplicación no está totalmente aclarado, la hipótesis más aceptada considera que, cuando una proteína príónica patológica entra en contacto con una normal, induce cambios en su plegamiento que la transforma en patológica.

Las nuevas proteínas patológicas, a su vez, atacan a otras moléculas normales y así sucesivamente, hasta que la proteína patológica acumulada alcanza niveles peligrosos (fig. 14.3).

### 3. VIRUS

**E**n 1892, el ruso Ivanowsky demostró que el agente causante de la enfermedad del mosaico del tabaco podía atravesar los filtros de porcelana que retenían cualquier tamaño de bacteria. Hacia la década de 1930 los científicos empezaron a utilizar la palabra *virus*, un término latino que significa veneno, para describir estos agentes filtrables. Sin embargo, la naturaleza de los virus permaneció oculta hasta 1935, cuando Wendell Stanley aisló el virus del mosaico del tabaco, lo que permitió que por primera vez se logaran efectuar estudios estructurales y químicos en un virus purificado.

Gracias al avance científico-tecnológico se han desarrollado numerosas técnicas de cultivo, microscopía y otras formas de detección como la difracción de rayos X, que permiten a los científicos descubrir cada día más datos para definir qué es un virus.

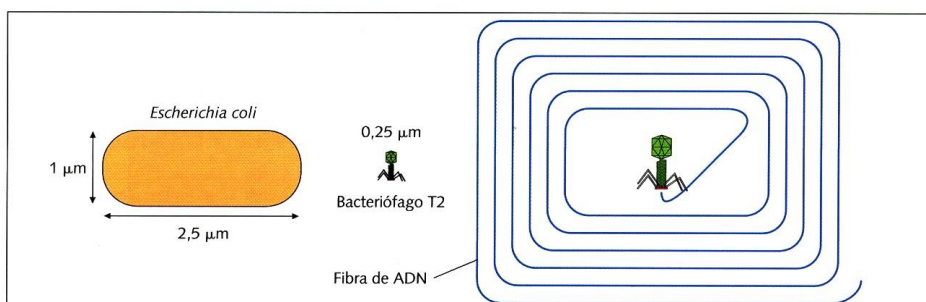
Los **virus** son **formas acelulares microscópicas** compuestas por un ácido nucleico rodeado por una cubierta proteica que lo protege del medio. Los virus son **parásitos intracelulares estrictos (obligados)**, es decir, tienen un requerimiento absoluto de células huésped vivas para multiplicarse.

Cuando la partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa se encuentra fuera de la célula viva (**fase extracelular**), se denomina **virión**. El virión es metabólicamente inerte y actúa como vehículo de transporte del ácido nucleico entre una célula huésped y otra célula huésped. Su comportamiento es semejante al de una sustancia química, pudiendo incluso cristalizar, como ocurre con el virus del mosaico del tabaco (TMV).

Dentro de la célula viva (**fase intracelular**) el ácido nucleico del virus después de desprenderse del resto de constituyentes, se integra en el ácido nucleico de la célula que parasita, toma el control de su maquinaria metabólica para multiplicarse e induce la síntesis de estructuras especializadas capaces de transmitir el ácido nucleico viral a otras células.

Las **características** que definen a los **virus** se pueden resumir así:

- El **tamaño** medio oscila entre 10 y 300 nm, o sea, muy inferior al de cualquier célula y próximo al de las macromoléculas. Como tales, muchos pueden cristalizar. Un virus cualquiera siempre tiene la misma forma y tamaño, mientras una célula, cambia a lo largo de su vida (fig. 14.4).



**Figura 14.4.- Tamaño de los virus.** Comparación entre los tamaños de una bacteria como *Escherichia coli* y el bacteriófago T2; nótese también la proporción entre la cápsida de este virus y la longitud de su fibra de ADN.

- La **estructura** u organización es molecular, no celular. Consta de ácido nucleico que puede ser ADN o ARN, pero nunca ambos a la vez (como sucede en las célula), envuelto en una cubierta de proteínas.
- La **autoperpetuación** es su única actividad vital, capacidad que sólo tienen dentro de células vivas. No poseen metabolismo, ni sensibilidad.
- Son **parásitos intracelulares** obligados pues, para realizar tal actividad, emplean los materiales y la maquinaria celular (nucleótidos, aminoácidos, enzimas, etc.). O sea, que es la célula quien fabrica los nuevos virus bajo las órdenes del virus invasor, de acuerdo con la información contenida en el ácido nucleico de éste. Como consecuencia, la célula suele desorganizar su propia actividad y puede llegar a morir, por lo que la mayoría de los virus causan grandes enfermedades.

Estas diferencias entre las células y los virus quedan esquematizadas en el cuadro I.

CUADRO I Resumen de las diferencias entre células y virus		
Característica	Células	Virus
Ácidos nucleicos	Contienen ADN y ARN.	Contienen sólo ADN o sólo ARN.
Metabolismo	Realizan metabolismo y crecen.	Carecen de metabolismo y no son capaces de crecer.
Reproducción	Se reproducen a partir de todos sus componentes, por división celular.	Se reproducen sólo a partir del ácido nucleico, por síntesis y reorganización de sus componentes.

### 3.1 Composición y estructura de los virus

Los virus son partículas microscópicas muy sencillas constituidas por un ácido nucleico (**genoma vírico**) que está envuelto por una **cápsida** o **cápside proteica** y, en ocasiones, una **envoltura membranosa** (fig. 14.5). Cuando se encuentran fuera de las células (fase extracelular) se les denomina **viriones**.

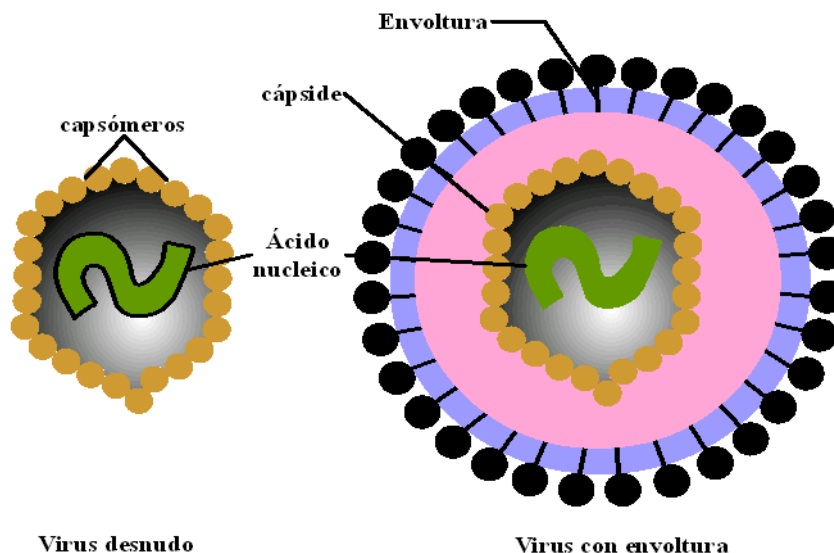


Figura 14.5.-



### 3.1.1 Genoma vírico

A diferencia de las células procariotas y eucariotas, en las que el material genético primario es siempre el ADN, los virus pueden tener distintos tipos de ácidos nucleicos y las moléculas de estos pueden presentarse de diversas formas:

- Contienen **ADN** o **ARN**, pero nunca ambos.
- El ácido nucleico puede estar formado por una sola cadena, siendo entonces **monocatenario**, o por dos cadenas siendo entonces **bicatenario**.
- Las moléculas de ácidos nucleicos pueden ser **circulares** o **lineales**.
- Según el virus, el ácido nucleico puede aparecer en **una única molécula** o en **varios segmentos separados** dentro de la cápsida (**genoma fragmentado**), como es el caso del virus de la gripe o virus influenza.
- Cierta tipo de virus (los retrovirus) lleva dos copias idénticas de su genoma.

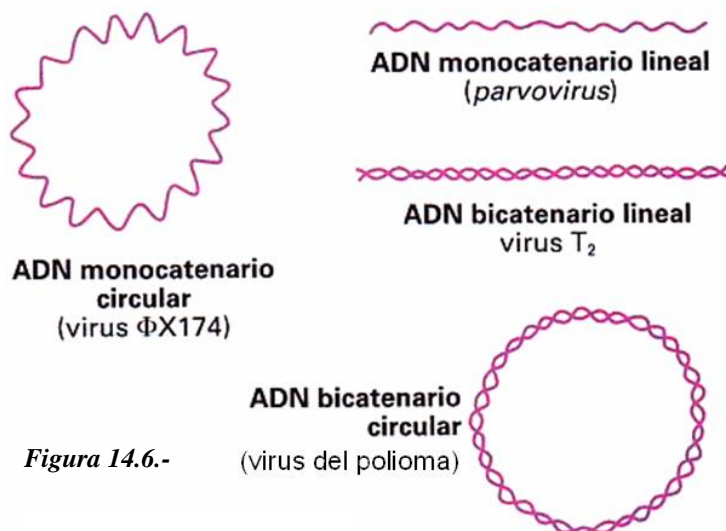


Figura 14.6.-

### 3.1.2 Cápsida proteica

Es la cubierta proteica que envuelve al genoma vírico. La función de la cápsida es la protección del ácido nucleico y, en los virus carentes de membrana, el reconocimiento de los receptores de membrana de las células a las que el virus parasita. Al conjunto de genoma vírico y cápsida se le llama **nucleocápsida** (fig. 14.7).

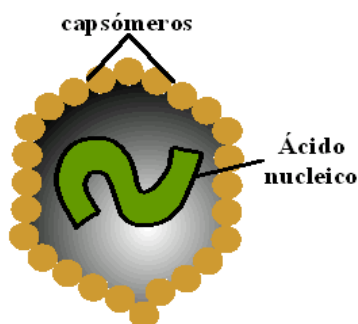


Figura 14.7.-

La cápsida está formada por proteínas globulares o **capsómeros** que se disponen de una manera regular y simétrica, lo que determina la existencia de varios tipos de cápsida, **icosaédricas**, **helicoidales** y **complejas**.

- La **cápsida icosaédrica** es una estructura poliédrica con caras, aristas y vértices (fig. 14.8). Está formada por la unión de capsómeros de dos tipos: los hexones y los pentones. Los **hexones** están constituidos por seis moléculas de proteína o protómeros y aparecen formando las caras y las aristas. Los **pentones** están formados por cinco protómeros y se hallan en los vértices del icosaedro. Un ejemplo de virus icosaédrico es el virus de las verrugas humano.

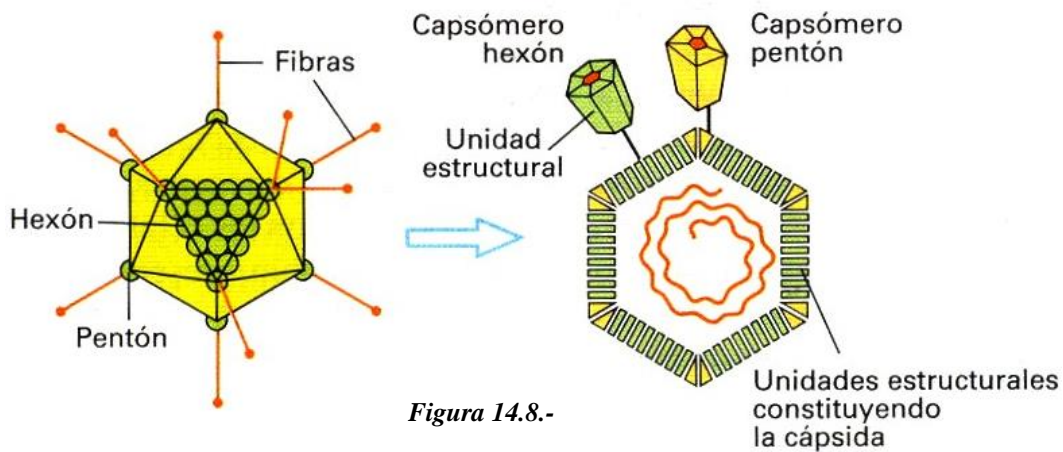


Figura 14.8.-

- La **cápsida helicoidal** está formada por capsómeros dispuestos helicoidalmente, formando una estructura tubular en cuyo interior se sitúa el ácido nucleico (fig. 14.9). Tenemos como ejemplo el virus del mosaico del tabaco (VMT) o el virus de la rabia.

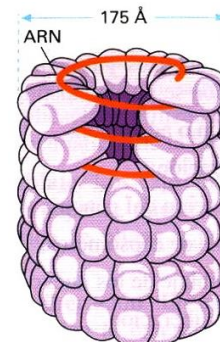


Figura 14.9.-

- La **cápsida compleja** aparece en algunos virus especializados en parasitar bacterias, por lo que reciben el nombre de **bacteriófagos** o **fagos**. Este tipo de cápsida tiene dos partes (fig. 14.10); la **cabeza**, de tipo icosaédrico y que contiene el ácido nucleico, y la **cola**, adaptada para la inyección del ácido nucleico en el interior de la bacteria. En la base de la cola existe una **placa basal** que posee **espinas** y a la que se unen **fibras caudales**; la placa, las espinas y las fibras también están formadas por proteínas. Pueden contener enzimas y ATP, cuya función es destruir la pared bacteriana para facilitar la penetración del genoma vírico.

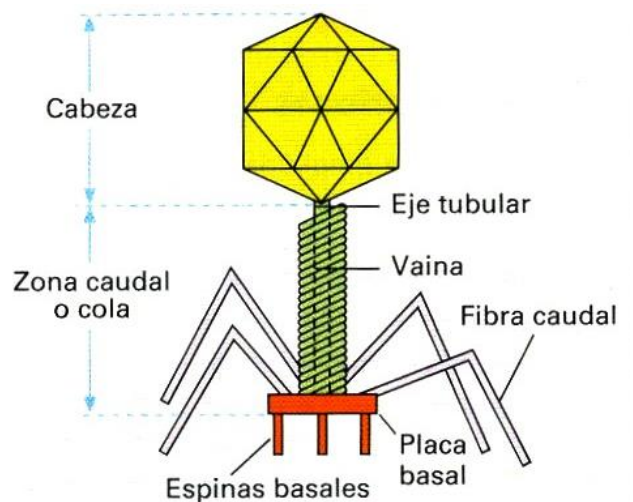


Figura 14.10.- Cápsida compleja del virus bacteriófago T2.

### 3.1.3 Envoltura membranosa.

Un grupo de virus, como los que producen la rabia, la hepatitis, la gripe, la viruela y el SIDA, poseen una envoltura de tipo membranoso que rodea a la nucleocápsida (fig. 14.11), Esta envoltura se compone de una **doble capa lipídica** procedente de las células huésped parasitadas y de glucoproteínas incluidas en ella que sobresalen de la envoltura formando unas estructuras llamadas **espículas** que tienen carácter antigénico y cuya síntesis está controlada por el genoma vírico. Las glucoproteínas sobresalen ligeramente de la envoltura y tienen como función el reconocimiento de la célula huésped y la inducción de la penetración del virión en ella mediante fagocitosis.

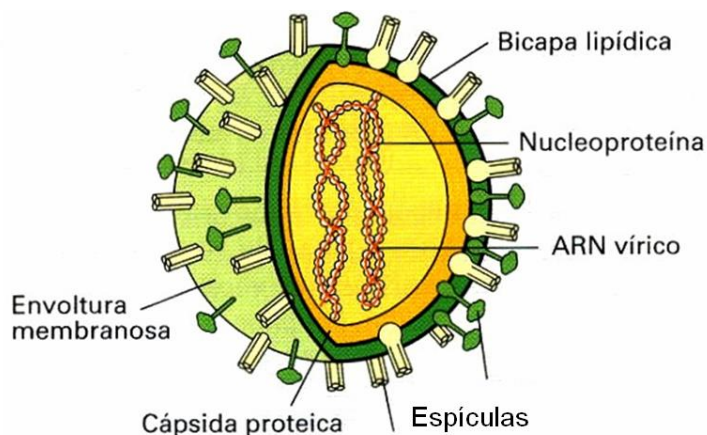


Figura 14.11.- Estructura del virus de la gripe.

### 3.1.4 Enzimas en los viriones

Aunque un virión es metabólicamente inerte, algunos de ellos contienen enzimas que desempeñan funciones en el proceso de infección.

Por ejemplo, determinados virus animales contienen **neuraminidasas**, grupo de enzimas que destruyen enlaces glucosídicos de glucoproteínas y glucolípidos de la membrana plasmática del hospedador.

Los virus que infectan algunas bacterias poseen **lisozima**, que degrada parte de la pared bacteriana facilitando la entrada del ácido nucleico y rompe la célula una vez terminado el proceso de infección.

Hay virus que contienen sus propias **polimerasas** para transcribir el ácido nucleico vírico a ARNm una vez comenzada la infección.

Otros virus poseen una polimerasa dependiente de ARN, llamada **transcriptasa inversa**, que transcribe el ARN vírico a un ADN intermediario.

## 3.2 Clasificación de los virus

Los virus se clasifican según los siguientes **criterios**:

- Tipo de ácido nucleico que contienen
- Células que infectan
- Características de las envolturas proteicas (cápsidas).
- Forma de la cápsida

- **Clasificación según el tipo de ácido nucleico:**

Atendiendo al tipo de ácido nucleico existen cuatro clases de virus:

- Virus **con ADN bicatenario**, o de cadena doble (virus patógenos de bacterias, como *corticivirus* y *miovirus*; parásitos de células animales como *adenovirus* y *papovavirus*).
- Virus **con ADN monocatenario** (*inovirus*, patógeno de bacterias).
- Virus **con ARN bicatenario** (*reovirus*, patógenos de animales y vegetales).
- Virus **con ARN monocatenario** (*retrovirus*, como el VIH, patógenos de animales y vegetales, *ortomixovirus*, con el de la gripe).

- **Clasificación según el tipo de célula que infectan:**

Conforme a las células que infectan los grupos víricos más destacados son:

- Virus que **infectan células vegetales**: en este grupo se incluyen virus con ARN monocatenario como el virus del “mosaico del tabaco” y que posee una cápsida helicoidal. También se incluyen virus con ARN bicatenario que producen tumores en las heridas de los vegetales (*reovirus*).
- Virus que **infectan células animales**: la mayoría poseen envolturas lipoproteicas. Entre los virus con ARN monocatenario se encuentran los de la rabia, del sarampión y de la gripe. También pertenecen a este grupo los *retrovirus* que, además del ARN monocatenario, poseen enzimas transcriptasa inversa; esta enzima, dentro de la célula huésped, transcribe el ARN vírico en una molécula de ADN bicatenario que se incorpora al ADN de la célula huésped.

Entre los virus de células animales con ADN bicatenario citaremos los virus del herpes, de la hepatitis, de los resfriados (*adenovirus*) y los virus de las verrugas (*papovavirus*).

- Virus que **infectan bacterias** o **bacteriófagos**: con ADN bicatenario como T2, T4 o T6 (*miovirus*), o  $\lambda$ , con ADN unicatenario como  $\phi$ X174; también hay bacteriófagos con ARN monocatenario, los *levivirus*, y con ARN bicatenario como los *cistovirus*.

- **Clasificación según la presencia o ausencia de envoltura:**

- Virus con envoltura membranosa (virus de la gripe, virus herpes simple).
- Virus desnudos: cuyas cápsidas no están cubiertas por una envoltura

- **Clasificación según la forma de la cápsida:**

- Virus helicoidales (virus del mosaico, de la rabia)
- Virus icosaédricos (*adenovirus*, virus de la polio)
- Virus complejos (bacteriófagos)

### 3.3 El ciclo vital de los virus

Se entiende por ciclo vital o ciclo infeccioso de un virus el conjunto de acontecimientos que tienen lugar desde su incorporación a la célula hasta la salida de la misma, y cuya finalidad es la multiplicación del virus.

En los seres pluricelulares hay que tener en cuenta que existe una etapa previa, en la infección del virus, desde que penetran en el organismo hasta que alcanzan las células específicas en las que van a producir el ciclo infeccioso. En este estado se les da el nombre de **viriones**.

Los detalles de cada etapa del ciclo vírico difieren enormemente de unos tipos de virus a otros. Tomaremos como ejemplos los **ciclos de los bacteriófagos y de los retrovirus**.

#### 3.3.1 Ciclo de los bacteriófagos

En la mayoría de los bacteriófagos o fagos, el genoma está constituido por ADN. Su ciclo puede ser de dos tipos: lítico y lisogénico.

- **Ciclo lítico:**

Es el más frecuente y conduce a la destrucción de la célula huésped. Comprende varias fases (fig. 14.12):

1. **Adsorción:** los viriones contactan fortuitamente con las células y, si éstas son susceptibles, las fibras caudales se unen químicamente a ciertas moléculas de la pared bacteriana que sirven como receptores para ese virus en particular. Luego el fago clava sus espigas basales en dicha pared, uniéndose también mecánicamente.
2. **Penetración:** ciertas enzimas, de la placa basal del fago, perforan la pared celular y la vaina de la cola se contrae, con lo que el ADN vírico es inyectado a través del tubo central, que atraviesa la perforación, y entra en el citoplasma celular. La cubierta proteica queda afuera.
3. **Multiplicación:** en el caso del ciclo de los bacteriófagos se llama **fase de eclipse**, dado que el virus no es observable en el interior de la bacteria. El ácido nucleico vírico se apodera del metabolismo celular y se sintetizan proteínas especificadas por los genes víricos, como los capsómeros y ciertas enzimas que destruyen el ADN bacteriano (endonucleasas); así, cesa la producción de ácidos nucleicos y proteínas celulares. Por otra parte, el ácido nucleico vírico se replica repetidas veces.
4. **Ensamblaje:** las proteínas que forman la cubierta se reorganizan, el ADN penetra en la cabeza y se constituyen los nuevos viriones.
5. **Liberación:** en este caso tiene lugar por rotura o **lisis** de la célula, debida a la acción de determinadas enzimas (endolisinas), liberándose los nuevos fagos para repetir el ciclo.

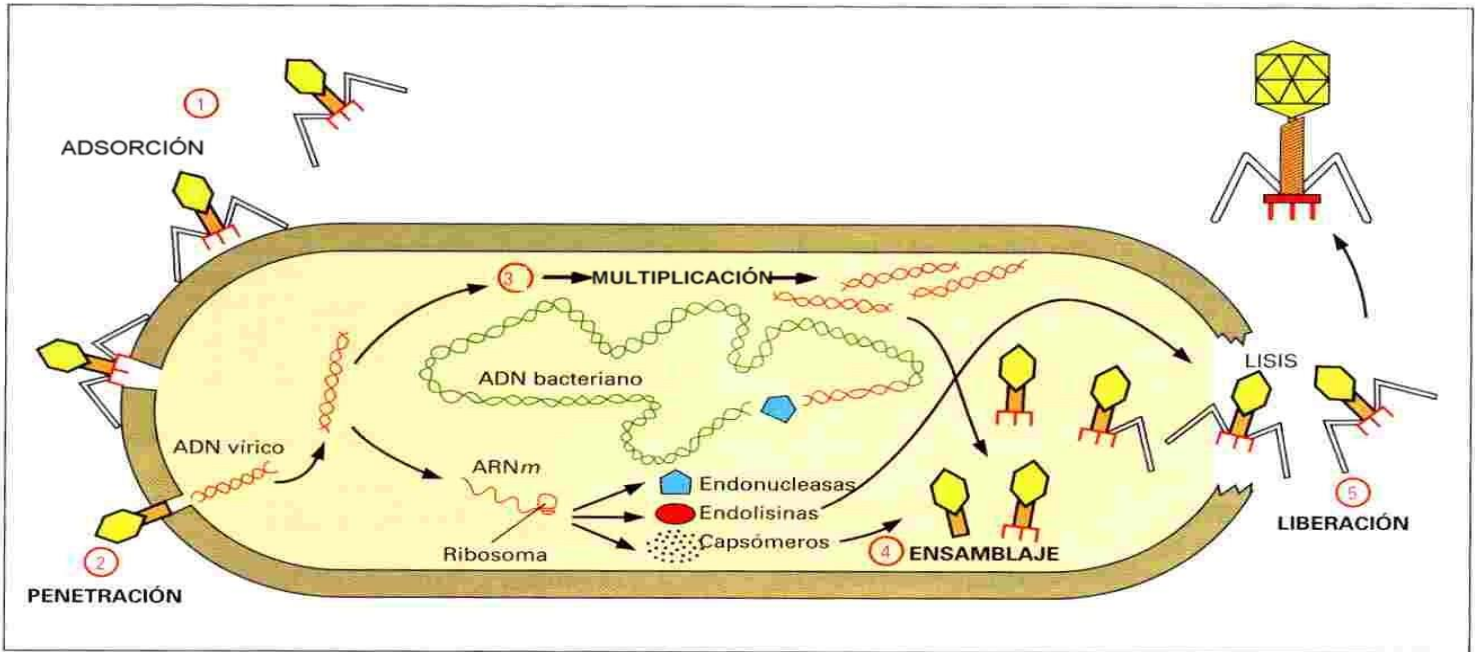


Figura 14.12.- Ciclo lítico de un bacteriófago como el T4.

- **Ciclo lisogénico:**

Hay casos en que, tras la penetración, el ADN vírico se incorpora al ADN bicatenario celular y se duplica al mismo tiempo que el mismo, pudiendo transmitirse a las células hijas durante varias generaciones (fig. 14.13). Estos virus, que permanecen en estado latente, reciben el nombre de **profagos** o **fagos atenuados** y la célula portadora, denominada **bacteria lisogénica**, es resistente a una nueva infección por ese virus.

Ciertos estímulos externos (rayos X, rayos ultravioleta, etc.) pueden provocar la **inducción** o activación del profago, el cual se separa del cromosoma bacteriano e inicia un ciclo lítico.

Este mismo proceso puede darse ocasionalmente en virus animales, y se habla entonces de **provirus** y de **infección latente**, en la que a diferencia de una respuesta lisogénica típica, se pueden producir algunas partículas víricas.

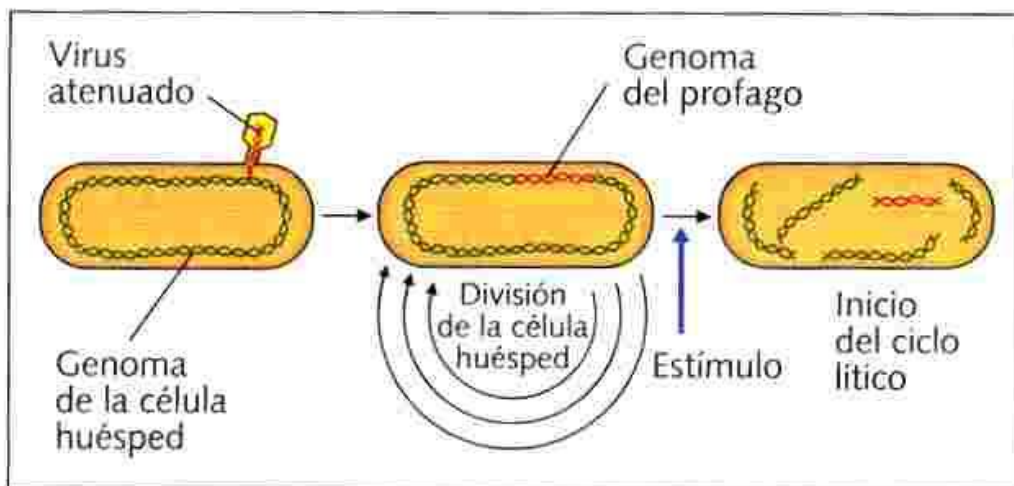
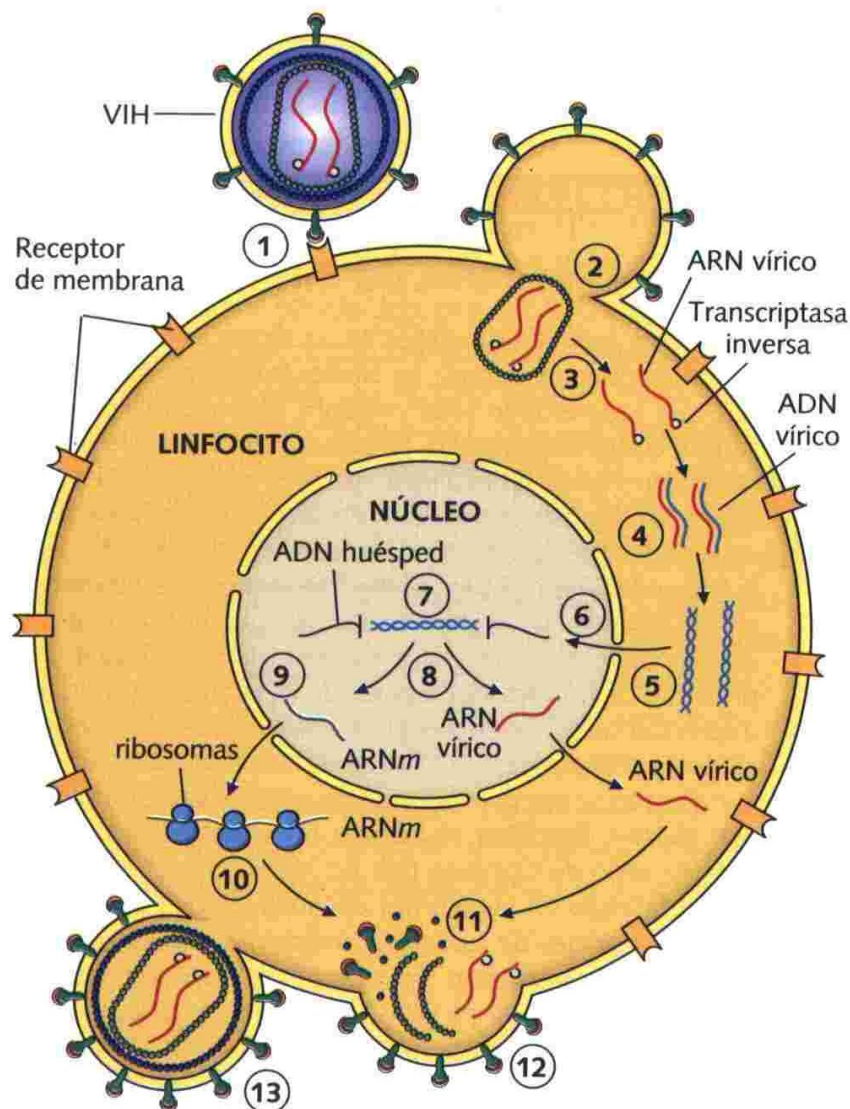


Figura 14.13.- Ciclo lisogénico de un virus bacteriófago.

### 3.3.2 Ciclo de los retrovirus

Se trata de un tipo de virus de animales, entre los que se encuentra el **VIH causante del SIDA** y diversos virus oncogénicos, es decir, capaces de generar cánceres.



*Figura 14.14.- Mecanismo de acción del virus del SIDA dentro de los linfocitos T4.*

- 1.- Unión del virus a la membrana del linfocito. Intervienen receptores CD4 de la membrana del linfocito T4.
- 2.- Fusión de la envoltura del virus con la membrana celular del linfocito (huésped) y entrada en éste de la nucleocápsida.
- 3.- Liberación del ARN vírico y la transcriptasa inversa.
- 4.- Acción de la transcriptasa inversa formando una cadena de ADN por cada una de ARN, apareciendo cadenas híbridas ARN-ADN del virus.
- 5.- Degradación del ARN y síntesis de nuevas cadenas de ADN, formándose dos dobles cadenas de ADN víricos.
- 6.- Entrada de las dobles cadenas de ADN en el núcleo.
- 7.- Integración de las dobles cadenas de ADN víricas en el ADN huésped. Estado de inactividad del ADN vírico como **provirus**.
- 8.- Expresión del ADN vírico formándose ARNm para las proteínas de la cápsida y ARN viral.
- 9.- Migración de las moléculas de ARNm de la cápsida y de ARN del virus al citoplasma del linfocito.
- 10.- Formación de proteínas del virus gracias a la acción de los ribosomas del linfocito.
- 11.- Ensamblaje de las moléculas del virus.
- 12 y 13.- Se reorganiza la envoltura del virus con la membrana citoplasmática del linfocito y finalmente los virus hijos se separan de la célula huésped.

**Se caracterizan por tener ARN en su genoma** pero, a diferencia de otros que replican su ARN sin pasar por ADN, los retrovirus lo transcriben a ADN gracias a una enzima, la **transcriptasa inversa** o **retrotranscriptasa**, que portan dentro de la cápsida.

Así, una vez que ha penetrado en la célula, el ARN vírico se transcribe a ADN, formando cadenas híbridas de ARN-ADN, a las que se le elimina la cadena de ARN y se sintetiza otra hebra de ADN formándose por lo tanto ADN bicatenario, el cual se integra en un cromosoma de la célula parasitada.

Luego, el ADN vírico insertado en el ADN de la célula pasará un período de tiempo en estado inactivo que se denomina **provirus**, para finalmente transcribirse y sintetizar nuevas moléculas de ARN y proteínas víricas, que posteriormente son empaquetadas para formar nuevos viriones. Éstos se liberan por gemación, envueltos por la membrana de la célula hospedadora, sin producir la muerte de la misma (fig. 14.14).

#### 4. ENFERMEDADES INFECCIOSAS HUMANAS

**S**e llama **infección** a cualquier situación en la que un microorganismo patógeno se instala y crece en el huésped, independientemente de que este sea o no dañado.

Una enfermedad infecciosa implica, necesariamente, que se cause perjuicio al huésped. Por ejemplo, un individuo puede ser portador asintomático de *Salmonella* o padecer una salmonelosis.

Los microorganismos deben acceder a los tejidos del huésped, y allí proliferar antes de producir algún tipo de daño. Esto hecho requiere, a su vez, atravesar la piel o las mucosas; estructuras que actúan, normalmente, como barreras microbianas. Para superar estas barreras, la entrada de microorganismos implica, muchas veces, la existencia de heridas. La infección es un proceso que resulta de la conjunción de dos factores:

- La **patogenicidad** del parásito, que es su capacidad para producir en el huésped los cambios fisiológicos o anatómicos que constituyen la enfermedad.
- La **resistencia** o **susceptibilidad** del huésped a la acción del parásito. Esta depende del estado de sus defensas y nutricional, de factores ambientales, de su situación anímica, etc.

Estos dos factores determinan la **virulencia** del microorganismo. Ni la virulencia ni la resistencia del huésped son parámetros constantes. En todos los casos existe cierta especificidad en la relación de **parasitismo**, dado que un determinado microorganismo solo puede desarrollarse en un número muy restringido de huéspedes, siendo inocuo para el resto.

##### 4.1. Infecciones por hongos. Pie de atleta

El **pie de atleta** es una infección producida por **hongos** conocida en la práctica médica como tiña de los pies (*tinea pedis*) que invade los espacios interdigitales y la planta de los pies.

Los agentes causantes son los hongos llamados **dermatofitos** (que se alimentan de queratina), pertenecientes a los géneros *Trichophyton*, *Epidermophyton* y *Microsporum*, este último con menor frecuencia.



Los factores de riesgos de esta enfermedad son la humedad, el calor, uso de calzado cerrado, mala higiene o costumbre de no secarse los pies. También la hiperhidrosis (sudoración excesiva) y la diabetes.

La transmisión se produce por el contacto con fuentes de contagio, fundamentalmente calzado y ropas contaminadas, pisos de baños y piscinas infectadas.

Las manifestaciones pueden variar de una persona a otra. Los pacientes refieren picazón de moderada a intensa. También pueden presentarse síntomas objetivos como grietas, fisuras, descamación fina, burbujitas, en pliegues interdigitales, plantas y bordes de los pies, o se manifiestan zonas de engrosamiento de la piel.

#### 4.2. Infecciones por bacterias. Salmonelosis

La **salmonelosis** humana es una enfermedad infectocontagiosa producida por **enterobacterias**<sup>3</sup> del género **Salmonella**. Comprende un conjunto de cuadros clínicos cuya principal manifestación es la gastroenteritis aguda, una de las intoxicaciones alimentarias más comunes causadas por agua y alimentos contaminados, especialmente carnes.

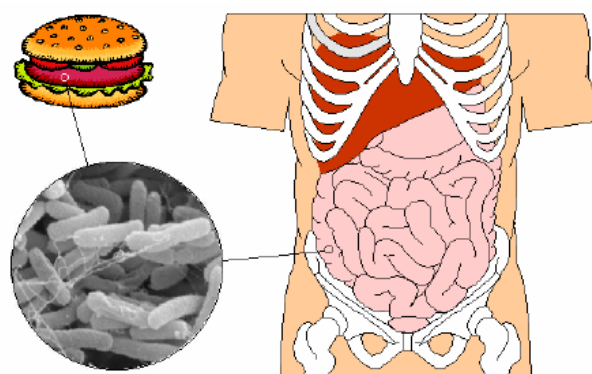


Figura 14.15.-

Los agentes causales más frecuentes son *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium*. Su prevalencia aumenta considerablemente en verano, especialmente en ancianos, niños e inmunodeprimidos.

Sus reservorios principales son los animales, entre los cuales destacan los reptiles, las mascotas (gatos y perros, sobre todo) y diversas aves.

Su transmisión depende fundamentalmente de productos contaminados como los huevos: *Salmonella enteritidis* infecta uno de cada veinte mil huevos que, al ser empleados en tortillas, mahonesas y otros productos, provocan el 80 por ciento de las gastroenteritis agudas.

El signo más representativo es la diarrea. La rehidratación es el principal tratamiento en esta enfermedad, para favorecer la recuperación de agua y electrolitos.

Es una enfermedad de declaración obligatoria, lo cual contribuye a detectar los casos a tiempo antes de que se presenten epidemias.

<sup>3</sup> Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el tubo digestivo, aunque se trata de gérmenes ubicuos, encontrándose de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal normal de muchos animales además del hombre.

### 4.3. Infecciones por virus. SIDA

El **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)** está causado por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH o HIV)** que reduce progresivamente la respuesta del sistema inmune y provoca su destrucción. Se desarrollan enfermedades infecciosas oportunistas, como son neumonías y tuberculosis, y tumores malignos, como linfomas o el sarcoma de Kaposi que producen la muerte del paciente.

#### 4.3.1 Características y estructura del VIH

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** fue aislado en 1983 en el Instituto Pasteur de París. Se trata de un virus que pertenece a la familia de los retrovirus, que se caracterizan porque su material genético es ARN y copian su información genética a ADN gracias a la acción de una enzima que poseen, denominada **transcriptasa inversa** o **retrotranscriptasa**.

El VIH tiene una estructura característica formada por (fig. 14.16):

- **La envuelta**, constituida a su vez por una **capa continua interna**, integrada por una sola proteína, la **p 17**, y una **bicapa lipídica externa** como la de cualquier membrana biológica, en la que se insertan dos glucoproteínas, la **gp 41** y la **gp 120**.
- **La cápsida**, de forma troncocónica, hueca y rodeada por la envuelta, constituida por moléculas de la proteína **p 24**, que protege al material genético. Este consiste en dos fragmentos de **ARN monocatenario**, asociados a dos moléculas de **transcriptasa inversa** y a otras enzimas<sup>4</sup>.

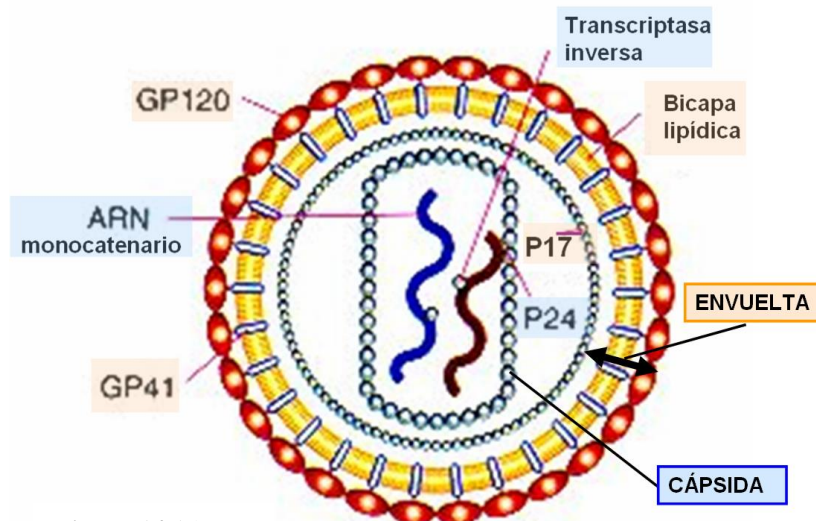


Figura 14.16.-

Existen dos formas del virus del sida: el **VIH-1** y el **VIH-2**. El primero es el más extendido por todo el mundo y también el más devastador. Esta variante ha sido la responsable de más de 40 millones de muertes en 20 años. El VIH-2 ha sido detectado solo en ciertas poblaciones de África occidental; se diferencia en que algunas proteínas de la envuelta son distintas a las del VIH-1 y en que es menos virulento.

<sup>4</sup> Junto con la transcriptasa inversa, dentro de la cápsida del VIH hay otras dos enzimas, una **proteasa** que actúa fragmentando proteínas que formarán parte del virus y una **integrasa**, necesaria para insertar el ADN del virus en el genoma de la célula.

Ambos tipos están sometidos a mutaciones constantes de su ARN, que se traducen en cambios de sus antígenos de superficie, lo que dificulta encontrar una vacuna. Se ha sugerido también que mutaciones del virus que causan inmunodeficiencias en primates africanos podría haber generado el virus de la inmunodeficiencia humana.

#### 4.3.2 infección por VIH

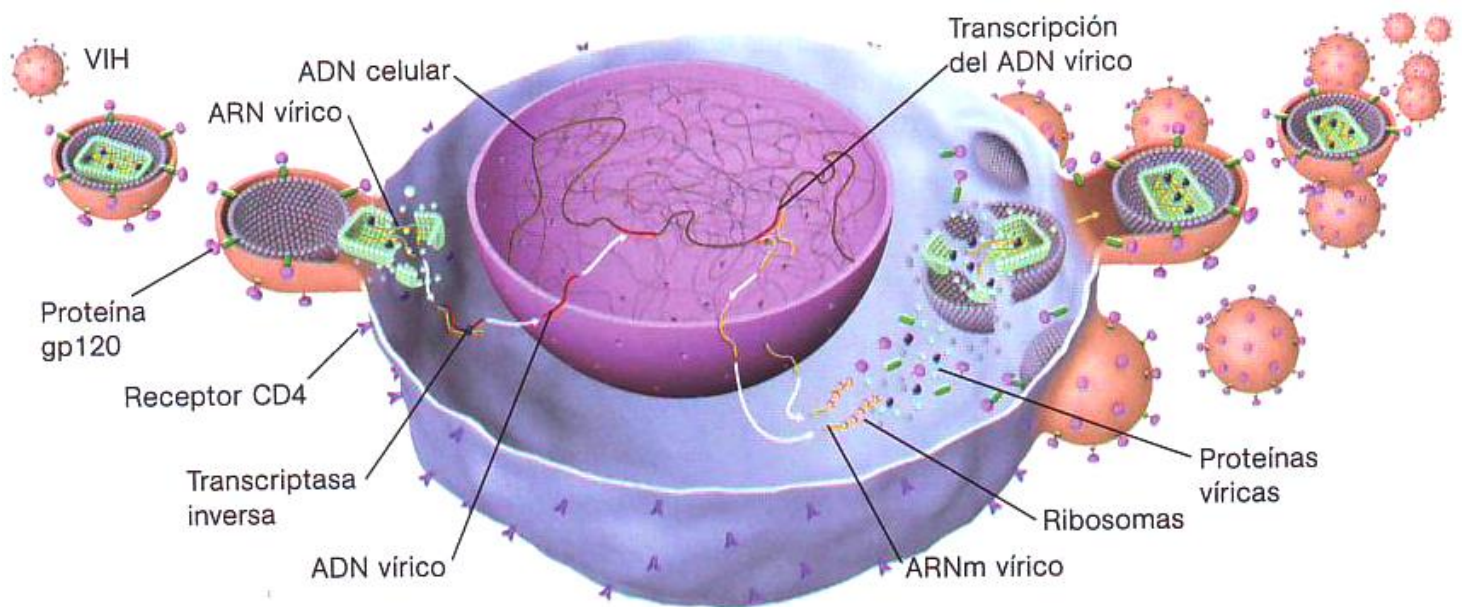
La infección por VIH se desarrolla en dos fases; una primera **fase asintomática** en la que el virus llega a la sangre y se reparte por todo el cuerpo, y una segunda fase o **fase sida**, que es la **sintomática** en la que se manifiestan los efectos de la infección por el virus.

- **Fase asintomática:** Cuando el virus entra en contacto con un tipo de leucocito o glóbulo blanco, los linfocitos T4 colaboradores ( $T_H$ ), la glucoproteína gp 120 de la envuelta del virus se une a las membranas de estos linfocitos (también a las de los macrófagos, otro tipo de leucocito), que poseen la proteína CD4 en su superficie. Se produce una fusión de membranas por la cual la cápsida del virus queda libre en el citoplasma del linfocito. Se reabsorben sus proteínas liberándose el ARN, que gracias a la transcriptasa inversa se copia en ADN (fig. 14.17).

Las hebras de ARN desaparecen gracias a las ribonucleasas, y el ADN formado se autocopia, dando lugar a dos fragmentos de doble hélice que se desplazan hasta el núcleo del linfocito y se integran en su genoma. Se completa así el **ciclo lisogénico** del virus, que puede permanecer inactivo en estado de provirus hasta 10 años, en una **fase asintomática**. Durante este tiempo y cada vez que el linfocito se divide, se transmite una copia del ADN vírico a cada una de las células hijas. A los dos meses desde el comienzo de la infección, pueden detectarse en el suero anticuerpos contra el virus, y se habla entonces de un **individuo seropositivo**.

Más pronto o más tarde, el ADN vírico se separa del genoma del linfocito y se expresa: entra en **ciclo lítico**, formándose moléculas de ARN y de ARNm que migran al citoplasma donde se codificarán las proteínas de la cápsida. Tras el ensamblaje con sus respectivos fragmentos de ARN, los virus tratan de abandonar la célula, arrastrando una porción de su membrana. Así se constituye la envuelta. El linfocito libera lentamente virus hasta que muere, y estos virus infectan a otros linfocitos. El número de linfocitos T va disminuyendo hasta que es **incapaz de generar la respuesta inmune celular** (menos de 200 linfocitos por  $\text{mm}^3$  de sangre). Los linfocitos B sin el estímulo de los T no producen suficientes anticuerpos para contrarrestar al virus, por lo que **la respuesta humoral también se ve afectada**.

- **Fase sintomática o fase sida**, en la que el sistema inmune está tan debilitado que las infecciones microbianas, incluso las llamadas “oportunistas”, se generalizan. También se desarrollan ciertos tipos de cáncer. El tiempo que media entre la infección por el virus y la aparición de los primeros síntomas del sida puede oscilar entre uno y diez años.



*Figura 14.17.- Ciclo de reproducción del VIH.*

### 4.3.3 Contagio, prevención, diagnóstico y tratamiento

El virus se contagia cuando entran en contacto fluidos corporales como:

- **La sangre.** Desde que en 1987 se hizo obligatoria la prueba de detección de anticuerpos anti-VIH, los bancos de sangre solo disponen de sangre de personas seronegativas, por lo que el contagio por transfusión no supone un riesgo. Sí lo supone compartir o entrar en contacto con objetos contaminados como jeringuillas o agujas infectadas, o a través de heridas.
- **Las relaciones sexuales.** Es la vía de contagio más extendida en la actualidad. Se produce cuando el semen o los fluidos vaginales entran en contacto con la sangre, lo que ocurre frecuentemente debido a pequeñas lesiones en las mucosas. Las infecciones de transmisión sexual como la gonorrea, el herpes genital o la sífilis aumentan las probabilidades de contagio. Son grupos de riesgo las personas promiscuas que no usan preservativo.
- **La vía materno-filial.** El porcentaje de hijos de madres seropositivas infectados está en torno a un 30%. El virus es capaz de atravesar la placenta y llegar a la sangre del feto; también puede contagiarse durante el nacimiento por lesiones en el canal del parto. La lactancia también es una vía de contagio, por la carga viral de la leche materna.

El diagnóstico se realiza actualmente con el **método ELISA**, que consiste en poner en contacto suero del paciente con antígenos del VIH; así se detectan anticuerpos anti-VIH, lo que implica la presencia de virus en el organismo.

No existe hoy por hoy ningún tratamiento que permita destruir y eliminar el virus, pero los medicamentos de los que se dispone (**retrovirales**) ralentizan el curso de la infección, ya que pueden dificultar la transcripción inversa o inhibir las proteasas liberadas por ARN vírico, o impedir que el ADN vírico se integre en el genoma de los linfocitos T. Estos efectos se traducen en una menor carga viral.

#### **4.4. Infecciones por priones. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es un tipo de encefalopatía espongiforme que se producen por la acción de una proteína prión (PrP) cuya forma se altera. La proteína prión alterada actúa sobre las proteínas prión normales y consigue que éstas cambien también su estructura. Poco a poco, aparecen malformaciones en las células del cerebro (neuronas). El prión alterado provoca "agujeros" en las neuronas. Visto al microscopio, el tejido cerebral adquiere la apariencia de una esponja. Y esta es la característica que da nombre a las encefalopatías espongiformes.

Los primeros síntomas son depresión, delirios y alucinaciones. Luego viene ataxia (rigidez de los miembros y pérdida del control de movimientos). La enfermedad degenera en demencia y las víctimas suelen fallecer un año después. Es una enfermedad sin curación.

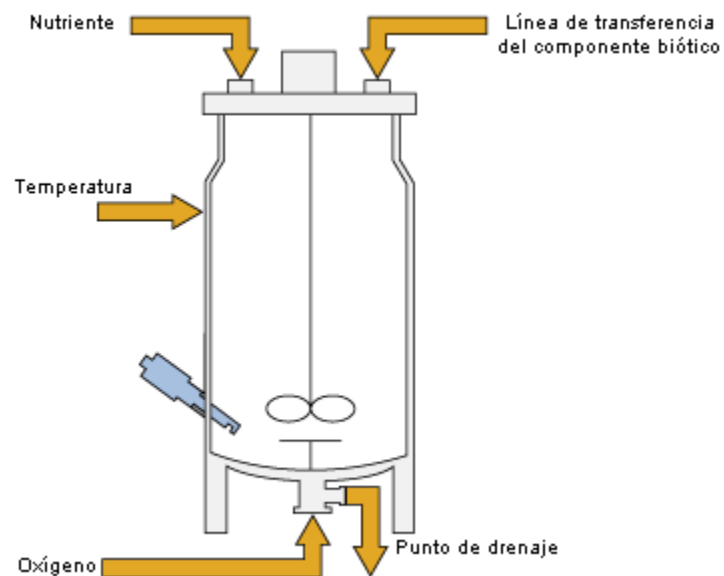
El mecanismo de contagio no se conoce con certeza, pero la ingestión de material de vacuno afectado por el mal de las "vacas locas" (encefalopatía espongiforme bovina o EEB) parece ser una vía de contagio.



# Biología

## Tema 15

### Aplicaciones de los microorganismos



## 1. MICROBIOLOGÍA INDUSTRIAL O BIOTECNOLOGÍA INDUSTRIAL

**E**l término **biotecnología**, en su sentido más amplio, se aplica a la utilización de las propiedades de los seres vivos para fines prácticos e industriales. Los procesos industriales que utilizan los microorganismos como base para la obtención de sus productos constituyen la llamada **microbiología industrial** o **biotecnología microbiana**.

Los microorganismos utilizados en procesos industriales son organismos seleccionados cuidadosamente para producir uno o varios productos específicos, bien directamente o bien mediante transformaciones bioquímicas, y con un gran rendimiento.

Las **propiedades** que debe poseer un **microorganismo industrial**, es decir, tomado del medio ambiente de donde procede y seleccionado luego para procesos industriales, son, principalmente, los siguientes:

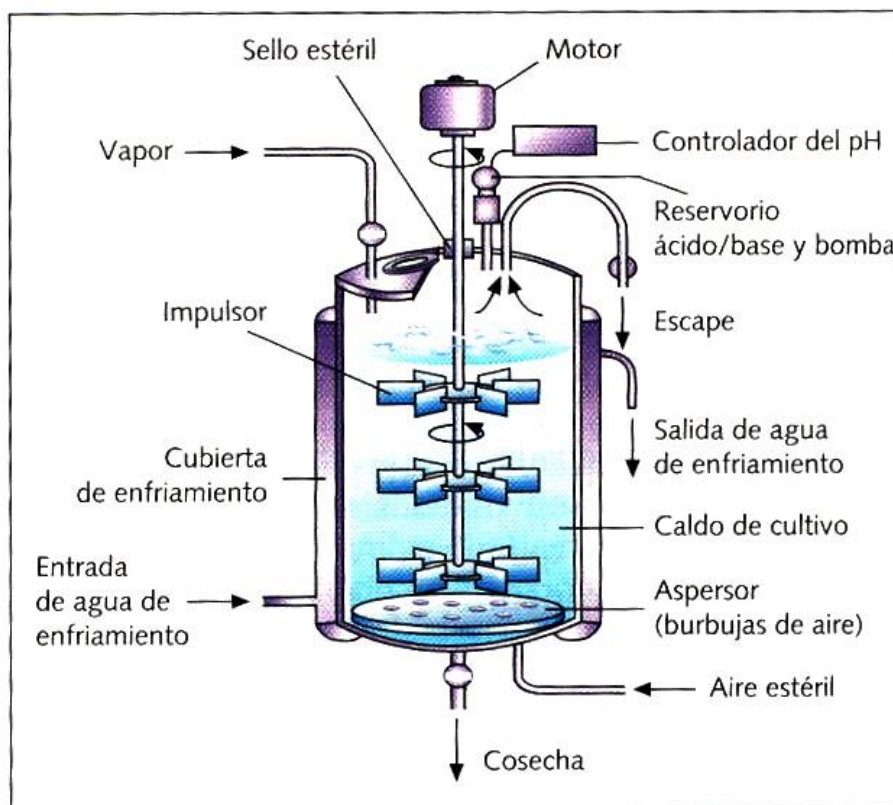
- Producir una sustancia de interés y aplicación.
- Crecer en cultivo puro de forma rápida, originando el producto deseado también con rapidez.
- Utilizar como fuente de carbono, en el cultivo, sustancias de bajo coste; a veces se emplean sustancias de desecho de otras industrias, como pulpa de remolacha, suero de quesos, etc.
- Tener un tamaño celular tal que permite su eliminación fácil del medio donde crece.
- Ser susceptible de manipulación genética.

En la industria, se denomina **fermentación** al **proceso realizado por microorganismos, a gran escala, para obtener los productos deseados**, sea o no una fermentación en el sentido bioquímico estricto. De hecho, la mayoría de las fermentaciones industriales son aerobias, en contraposición con el concepto biológico de fermentación.

La fermentación se realiza en grandes tanques inermes, principalmente de acero inoxidable, denominados **fermentadores**, de hasta 500.000 litros de capacidad, dependiendo el tamaño del proceso en cuestión. Un fermentador aeróbico consta, esencialmente, de los siguientes elementos (fig. 15.1):

- El **tanque o recipiente**.
- **Sistema de refrigeración y/o calentamiento**, normalmente es una estructura de revestimiento del tanque, llamada camisa.
- **Sistema de aireación**, formado por un difusor, que introduce aire u oxígeno en forma de diminutas burbujas, y un impulsor, estructura que permite la agitación, mezclando el microorganismo con el medio de cultivo y éste con el aire introducido.
- **Sistemas de monitorización y programación** para mantener las condiciones óptimas de crecimiento (pH, temperatura, crecimiento, concentración del producto, etc.); en la actualidad todo este proceso se lleva a cabo mediante ordenadores con programas informáticos adecuados.





*Figura 15.1.- Estructura de un fermentador industrial.*

En toda industria microbiológica, además de los grandes fermentadores, hay otros de menor tamaño, utilizados en el laboratorio para investigar el proceso y poder introducir variantes que mejoren el rendimiento. Luego se deberá realizar una transferencia de todo lo estudiado al fermentador industrial con la aplicación proporcional de los valores de laboratorio.

### **1.1. Microorganismos y la industria alimentaria**

Hay microorganismos cuya actividad es utilizada para obtener alimentos para la especie humana. Los más importantes son los capaces de fermentar diferentes alimentos como frutos, vegetales y la leche. La fermentación microbiana de estos alimentos contribuye a conservarlos y a darles un sabor y aroma característicos.

La fermentación de los alimentos se efectúa a partir de los propios microorganismos que llevan los alimentos o bien se realiza gracias a microorganismos que son añadidos al sustrato alimenticio, como ocurre con la fabricación del queso.

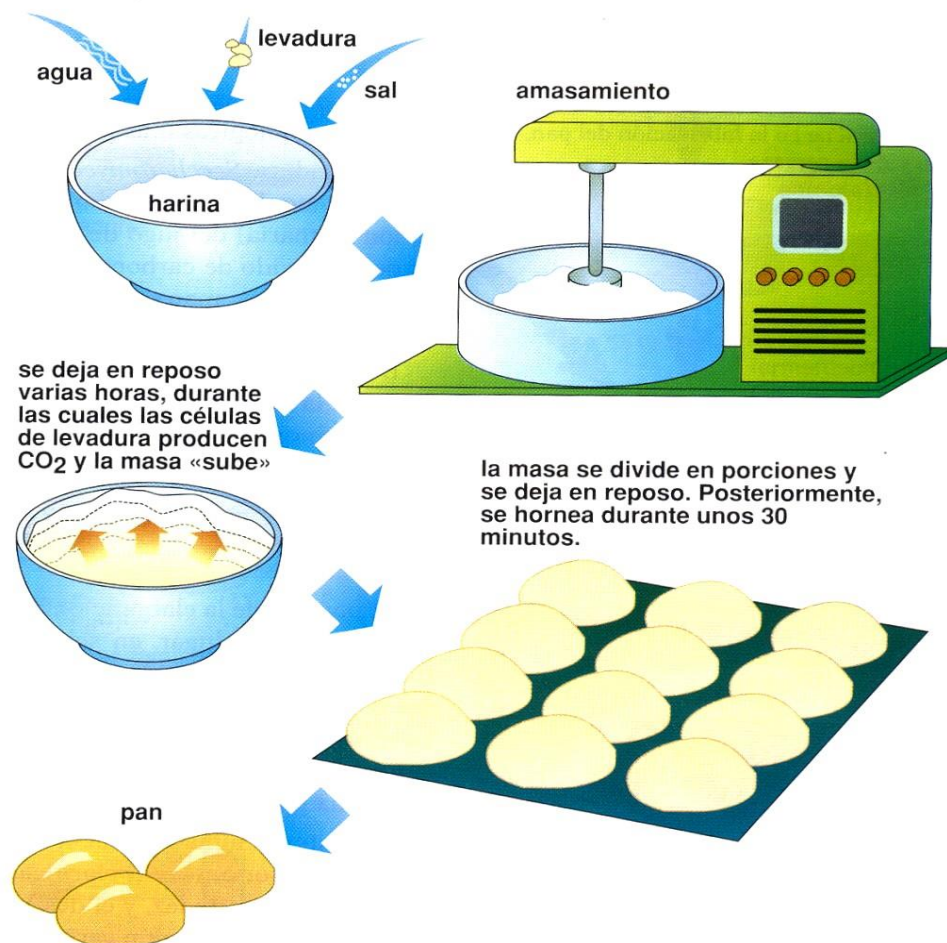
Entre los alimentos fermentados más frecuente se encuentran los que proceden de la fermentación de la leche (derivados lácteos), como la leche búlgara, el yogur, el kéfir (mezcla de fermentación láctea y alcohólica) y el queso.

Veamos a continuación la fabricación del pan y el yogur, como ejemplos de la utilidad de los microorganismos en el proceso de transformación de alimentos.

- **Fabricación del pan:**

La fabricación del pan se ha practicado desde la más remota antigüedad. Las historias de Egipto, del pueblo hebreo, de Grecia y de Roma nos revelan numerosos hechos interesantes relativos a la fabricación del pan, a su preparación con levaduras y también, a la producción de vino y de cerveza.

El pan con levadura se preparó durante muchos siglos añadiendo a la masa una porción de masa atrasada y dejándola fermentar durante un cierto tiempo. Más adelante se emplearon levaduras residuales de la obtención de bebidas, que a menudo procedían de las bebidas de malta. A finales del siglo XVIII, a partir de Alemania y Holanda se extendió el uso de la levadura comprimida. Sin embargo, la fabricación industrial de levadura comprimida no se desarrolló hasta la segunda mitad del siglo XIX a partir de la industria cervecera.

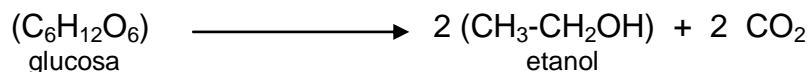


*Figura 15.2.- Proceso simplificado de la fabricación del pan.*

Las levaduras, en condiciones naturales, pueden aislarse especialmente del suelo de los viñedos y huertos, de las superficies de uvas, manzanas y de la mayoría de los frutos dulces, de los limones y de las hojas y otras partes de muchas plantas. Son arrastradas por el aire juntamente con el polvo, y los insectos las llevan sobre sus cuerpos, contribuyendo de esta forma a su diseminación. Actualmente las levaduras para la panificación se obtienen como un subproducto en la fabricación de la cerveza.

La **fermentación alcohólica** producida por las levaduras es el paso esencial en la producción del pan; este proceso se conoce como “subida de la masa” y las levaduras utilizadas son ***Saccharomyces cerevisiae***<sup>5</sup>.

La subida de la masa se debe a la producción de CO<sub>2</sub>. También se produce alcohol etílico que se evapora durante el proceso de cocción. La ecuación global de la degradación incompleta de la glucosa para dar etanol y CO<sub>2</sub> es:

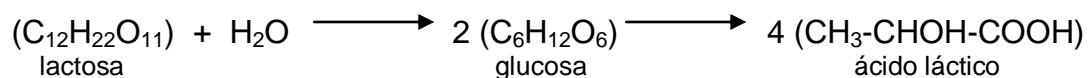


- **Fabricación del yogur:**

La fabricación de productos lácteos como mantequilla, queso, yogur o kéfir, requieren el uso de microorganismos, entre los cuales tienen particular importancia las **bacterias del ácido láctico**. Muchas bacterias del ácido láctico se encuentran normalmente en la leche y son responsables de su agriamiento espontáneo. El agriamiento de la leche proporciona un medio para conservar este alimento, de otro modo tan inestable, y la fabricación del queso y de otros productos lácteos fermentados se iniciaron indudablemente como medios de conservación.

Existe un número bastante elevado de bacterias y algunos hongos capaces de formar cantidades significativas de ácido láctico a partir de glúcidos. Son especialmente importantes en las industrias alimentarias y de fermentación los géneros *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Leuconostoc*.

Para fabricar yogur se fermenta leche entera con una mezcla de las bacterias ***Lactobacillus bulgaricus*** y ***Streptococcus thermophilus***. El ácido láctico es producido degradando la lactosa según la siguiente reacción global que corresponde a la fermentación láctica:



El ácido láctico es el responsable de la coagulación de las proteínas de la leche.

El característico aroma del yogur se debe al ácido láctico y al ácido acetaldehído, que se forman básicamente por la acción de *L. bulgaricus*. Para suprimir el aroma y la acidez, los yogures se suelen aromatizar con distintos sabores o se incorporan fragmentos de frutas.

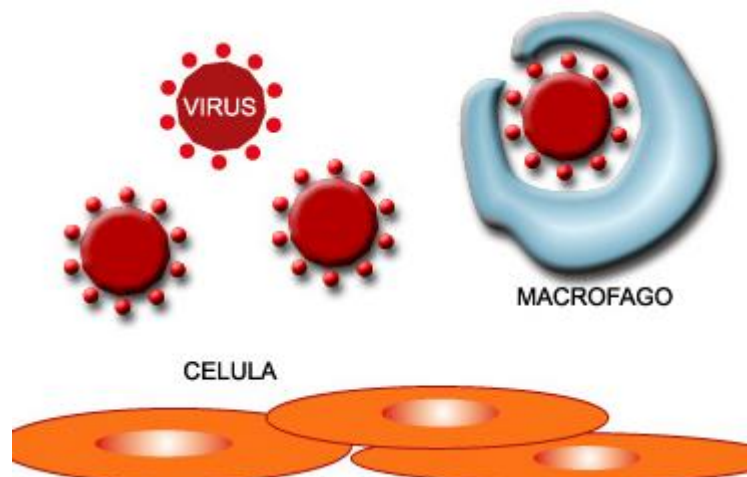
---

<sup>5</sup> La especie *Saccharomyces cerevisiae* interviene en la fabricación del pan, del vino y de la cerveza.

# Biología

## Tema 16

### Mecanismos de defensa orgánica



## 1. CONCEPTO DE INMUNIDAD. MECANISMOS DE DEFENSA ORGÁNICA

**E**n la lucha por la existencia, los organismos están expuestos a una legión de invasores que no se ven a simple vista y que en ocasiones son más peligrosos que los animales a los que sirven de alimento, puesto que actúan desde dentro y van matando lentamente: los **microorganismos** como los virus, las bacterias, los protozoos y los hongos o las **moléculas tóxicas** producidas por ellos.

Para impedir los efectos tóxicos de los microorganismos o de sus moléculas, los animales han desarrollado a lo largo de la evolución una serie de mecanismos de defensa. Aunque los invertebrados tienen también sistemas de defensa, éstos son muy primitivos y es en los vertebrados donde podemos encontrar los mecanismos más sofisticados, como los que representa el denominado **sistema inmunitario**. La **Inmunología** comprende un conjunto de conocimientos relativos al sistema inmunitario, los fenómenos de inmunidad, sus causas y sus aplicaciones.

La **inmunidad** es un estado de protección o capacidad de resistencia frente a determinadas enfermedades que se adquiere gracias a un conjunto de reacciones de defensa realizadas por el sistema inmunitario de un organismo cuando se expone a la acción de agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y de sus productos metabólicos, a células tumorales, o a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos.

La **respuesta inmunitaria** es un proceso global y coordinado que se desarrolla frente a la presencia de sustancias extrañas (**antígenos**) y protege al organismo mediante una estrategia de barreras de defensa sucesivas, cada una más específica que la anterior.

Existen dos clases de respuestas inmunitarias: innata y adaptativa.

- La **respuesta inmunitaria innata** (también llamada **inmunidad natural** o **inespecífica**). Constituye la primera línea de defensa contra las infecciones. Defiende contra todo tipo de invasiones, no dependiendo de la naturaleza del agente infeccioso. Depende de mecanismos existentes antes de que se produzca el encuentro con el agente patógeno, que se ponen en marcha inmediatamente después de la infección. **Carece de memoria**, es decir que responde del mismo modo frente a infecciones repetidas.
- La **respuesta inmunitaria adaptativa** (también llamada **inmunidad adquirida** o **específica**). Constituye la segunda línea de defensa contra las infecciones. Comprende mecanismos de defensa que se activan tras la exposición a un agente infeccioso. Reconocen a un invasor determinado y luchan exclusivamente contra él. Se caracteriza por una especificidad extraordinaria, capaz de reconocer detalles estructurales de moléculas microbianas y no microbianas (antígenos) y por **poseer memoria**, es decir, que su intensidad y capacidad defensiva aumentan en la segunda y posteriores exposiciones al mismo antígeno.

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, la **humoral** y la **celular**, en las que participan los linfocitos B y T. Sin embargo, es preciso aclarar que, en el organismo, estos dos tipos de defensa actúan conjuntamente y que la separación se hace con un carácter didáctico.

## 2. MECANISMOS DE DEFENSA INESPECÍFICOS

Son los propios de la respuesta inmunitaria innata. Entre estos mecanismos se encuentran:

- **Externos (barreras primarias):** piel, mucosas de aberturas naturales y revestimientos de tractos interiores.
- **Internos (barreras secundarias):**
  - **Defensa celular inespecífica:** glóbulos blancos (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y células cebadas o mastocitos.
  - **Defensa humoral inespecífica:** sistema del complemento e interferón.

Con estos componentes se llevan a cabo procesos como la **fagocitosis** y la **respuesta inflamatoria**.

### 2.1 Mecanismos inespecíficos externos (Barreras primarias)

Son un conjunto de **barreras físicas y químicas** constituidas por el revestimiento exterior del cuerpo y de las entradas a conductos o tractos interiores, así como las existentes en dichos tractos.

- **La piel.** Es el órgano más externo del cuerpo y constituye la primera barrera que han de franquear los microorganismos invasores. Cuando está intacta, es impermeable a la mayoría de los gérmenes; por eso, cuando se pierde la piel, por ejemplo en los quemados, las infecciones se convierten en el problema principal. Además, está protegida por un conjunto de **secreciones** que impiden que la mayor parte de los patógenos puedan sobrevivir mucho tiempo sobre ella: por ejemplo, el **bajo pH (5,5)** que generan el ácido láctico y los ácidos grasos del **sudor** y de las **secreciones sebáceas**.
- **Mucosas de algunas aberturas naturales.** La piel se modifica en las aberturas naturales (boca, nariz, ojos y los tractos digestivo, respiratorio y urogenital) para dar lugar a las **mucosas**, que son epitelios muy humedecidos<sup>6</sup>. Esto las convierte en lugares idóneos para la penetración de gérmenes, por lo que están protegidas con mecanismos de defensa propios, como la secreción de **saliva** y de **lágrimas** (ambas secreciones contienen **lisozima**, una enzima que destruye la pared de las bacterias) o de **mucus** que, además de contener **inmunoglobulina A (Ig A)** y péptidos antimicrobianos con función antibiótica natural, llamados **defensinas**, atrapa a los microbios y otras partículas extrañas y así pueden ser eliminados mediante el movimiento ciliar, la tos o los estornudos.

---

<sup>6</sup> La **mucosa** es una membrana húmeda que reviste una cavidad fisiológica que tiene contacto con el exterior. Una **mucosa** es una capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo subyacente, que reviste las paredes internas de aquéllos órganos que están en comunicación con el exterior del cuerpo. Suele estar asociada a numerosas glándulas secretoras de mucus. En general, presenta funciones de protección, secreción y absorción.

- **Revestimientos de tractos interiores.** Presentan las siguientes defensas:

- **Las vías respiratorias** están protegidas por una secreción mucosa donde quedan atrapados los gérmenes; los cilios del epitelio que recubre estas vías barren este mucus hacia la cavidad digestiva.
- **La cavidad digestiva** está protegida en el estómago por la fuerte acidez reinante y en el intestino se albergan una serie de bacterias simbiotas, que segregan sustancias antibióticas que inhiben la proliferación de otras bacterias competitivas que hubiesen llegado hasta allí.
- **El tracto génito-urinario** está protegido principalmente por la orina, que, además de tener un pH ácido, actúa como eficaz mecanismo de arrastre.

## 2.2 Mecanismos inespecíficos internos (Barreras secundarias)

### 2.2.1 Fagocitosis

Las células implicadas en la defensa por fagocitosis son algunos tipos de leucocitos llamados, en general, **fagocitos**, células muy eficaces en fagocitar y destruir microorganismos, células alteradas y restos celulares. A este grupo pertenecen, entre otros:

- Los **monocitos** son leucocitos que tras permanecer varios días en el torrente circulatorio, pueden migrar a diversos órganos como los pulmones, médula ósea, ganglios, bazo o hígado, y allí se transforman en **macrófagos**.
- Los **neutrófilos**<sup>7</sup> son leucocitos más abundantes en sangre que los monocitos, pero viven menos, son más pequeños y tienen un núcleo lobulado. Los tejidos infectados liberan sustancias que los atraen, y son capaces de abandonar los vasos sanguíneos a través de los espacios existentes entre las células endoteliales (diapédesis) y desplazarse con movimiento ameboide hacia las zonas donde se ha producido la infección.



La **fagocitosis** es un proceso en el que los fagocitos, que tienen una membrana fina y deformable, emiten pseudópodos que engloban a los microorganismos, formando vacuolas fagocíticas (fagosomas) a las que luego vierten las enzimas de sus lisosomas (fig. 16.2). Las enzimas digieren los gérmenes y así se aprovechan de sus componentes moleculares. Los restos no digeridos son expulsados al exterior.

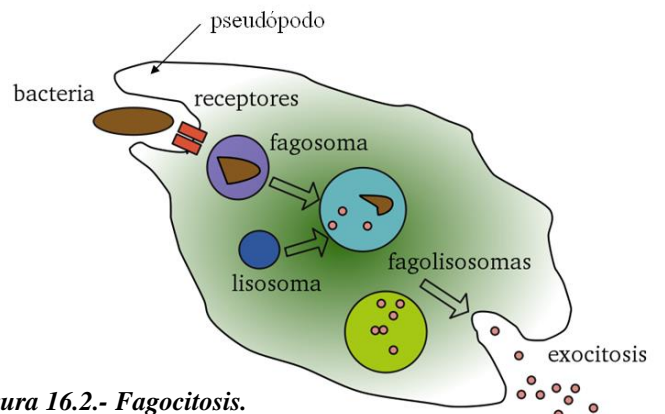


Figura 16.2.- Fagocitosis.

<sup>7</sup> Los neutrófilos pertenecen a un grupo de leucocitos denominados **granulocitos**, caracterizados por tener numerosos gránulos en el citoplasma, que no son otra cosa que lisosomas. Se clasifican los granulocitos en función de su respuesta a los colorantes. Si se tiñen con colorantes neutros se les denominan neutrófilos, si lo hacen con colorantes ácidos se les denomina acidófilos o eosinófilos y si lo hacen con colorantes básicos, basófilos.

Hay moléculas, como las **opsoninas** (que normalmente son anticuerpos), que actúan fijándose a las paredes de las bacterias, señalándolas y facilitando su unión con la célula fagocítica (fig. 16.3). Tras este proceso, los macrófagos suelen sobrevivir, pero no así los neutrófilos. Los dos tipos de células actúan indiscriminadamente ante cualquier tipo de germen, y repiten el proceso de la misma manera siempre que se produce una infección.

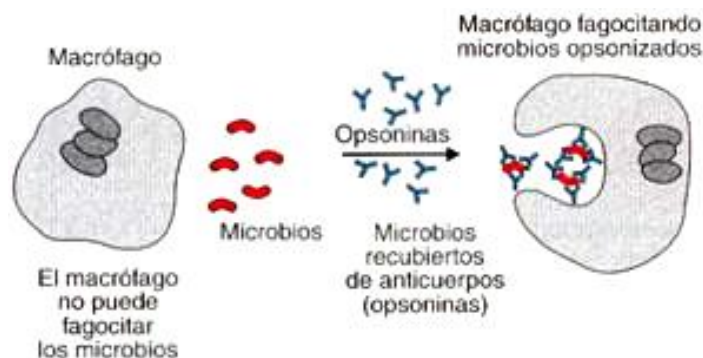


Figura 16.3.-

## 2.2.2 Respuesta inflamatoria

Cuando la piel y los vasos sanguíneos superficiales se rompen y los gérmenes llegan a las células internas del organismo; éstas liberan una serie de sustancias químicas, llamadas **mediadoras** que van a poner en marcha a la vez dos procesos íntimamente relacionados como son la **coagulación sanguínea** y una **reacción inflamatoria**.

- Las **células cebadas** o **mastocitos** son células que se encuentran en el tejido conjuntivo procedentes de la sangre. En contacto con los gérmenes externos segregan **histamina** y **mediadores**<sup>8</sup> (fig. 16.4). La histamina aumenta el flujo sanguíneo a la zona, mediante la dilatación de los capilares, lo que produce una **hinchazón** de la misma, y un **enrojecimiento**.

- Los **macrófagos** son un tipo de leucocitos capaces de fagocitar los gérmenes extraños. Salen de los capilares mediante diapédesis y muchos mueren reventados por la cantidad de gérmenes fagocitados, constituyendo lo que llamamos vulgarmente "**pus**".

- Como consecuencia del aporte sanguíneo hay también un **aumento de la temperatura** en esa zona, aunque, si la infección es fuerte se pueden producir sustancias pirogénicas que hacen aumentar la temperatura corporal, para crear un ambiente desfavorable a la multiplicación de los microorganismos, causando fiebre general.

- Al mismo tiempo se comienza la **coagulación** por efecto de las **plaquetas** o **trombocitos**, para evitar que, a través del flujo sanguíneo, la infección se propague a otras zonas corporales. Las plaquetas liberan **serotonina**, que contribuye a la reacción inflamatoria. Luego comienza ya el proceso de **cicatrización**.

Cuatro, pues, son los síntomas de la respuesta inflamatoria: **hinchazón**, **rubor** o **enrojecimiento**, **calor** y **dolor**, provocado éste último por la excitación continua de las fibras nerviosas libres receptoras y transmisoras de este estímulo, debido a otro mediador, la **prostaglandina**, liberada por las células dañadas.

<sup>8</sup> La histamina también es liberada por **leucocitos basófilos**, los cuales fagocitan y juegan un papel parecido al de los mastocitos.



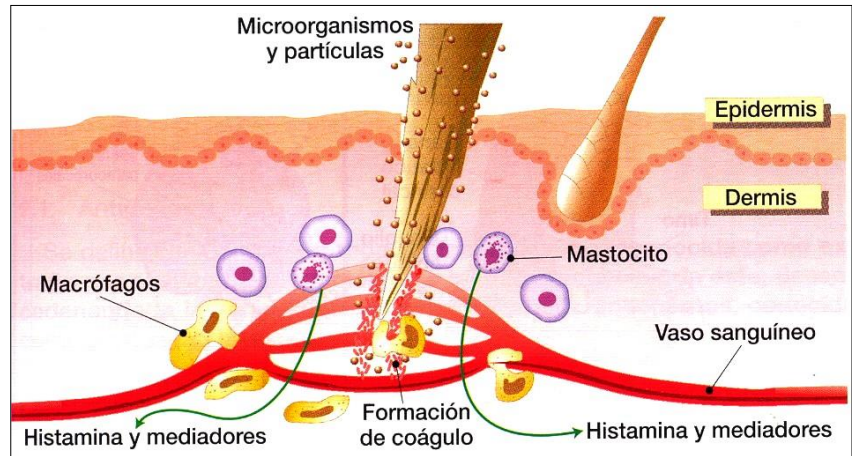


Figura 16.4.- La respuesta inflamatoria.

### 2.2.3 El interferón

Cuando se produce una invasión por virus, las células infectadas y algunos leucocitos, sintetizan unas pequeñas proteínas, conocidas como interferón, que difunden a las células de su alrededor (fig. 16.5). En las superficies celulares hay unos receptores que, al captar el interferón, inducen a la célula a sintetizar enzimas antivíricas que impiden la proliferación del virus, mediante la inhibición de síntesis de proteínas víricas. Así, si otro virión llegase a estas células alteradas por el interferón, aunque penetre, no puede multiplicarse en ellas y cesa la infección. El interferón también alerta a los leucocitos, provocando bien respuestas inflamatorias o específicas de inmunidad. Como vemos, es difícil en ocasiones separar totalmente los procesos inmunológicos específicos de los inespecíficos. Cabe reseñar que el interferón:

- Sólo es activo en infecciones víricas.
- No actúa directamente contra los virus, sino que estimula en las células la resistencia a la infección vírica.
- También inhibe la proliferación celular, por lo cual se pensó que podría ser un remedio eficaz contra el cáncer, aunque la experimentación no ha corroborado estas expectativas, de momento.

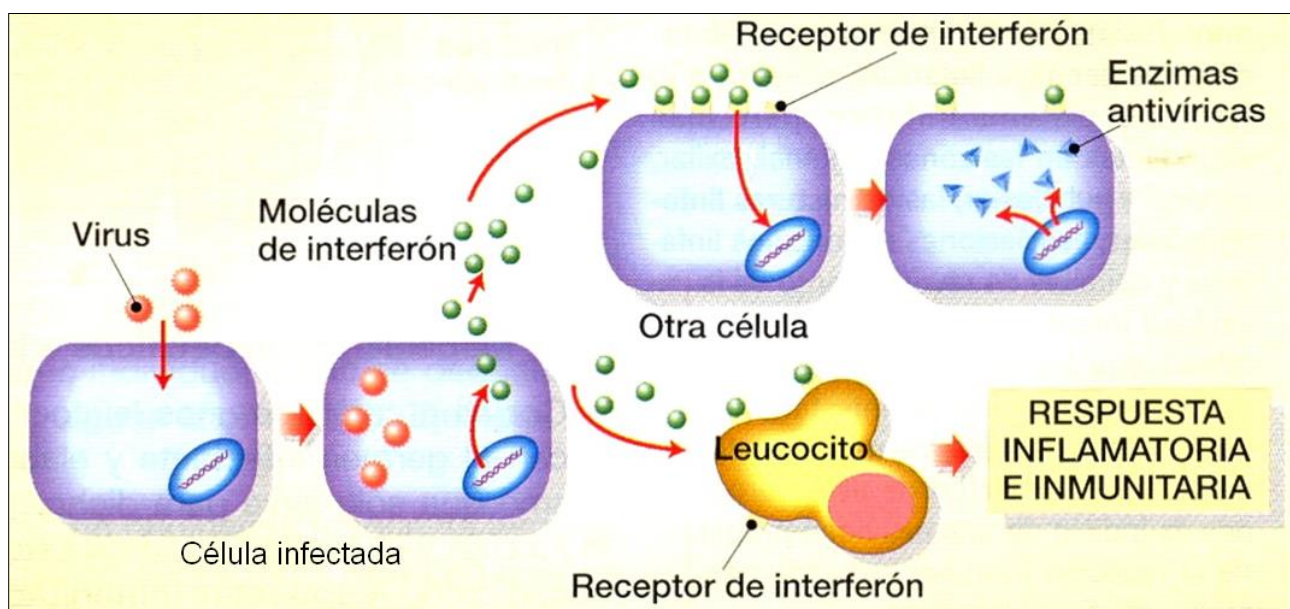


Figura 16.5.- Mecanismo de acción del interferón.

#### 2.2.4. El complemento

El sistema del complemento<sup>9</sup> está constituido por más de **20 proteínas plasmáticas** (C1, C2, C3, etc.) que se sintetizan en el hígado y están siempre presentes en el plasma en estado inactivo mientras que no haya antígenos.

En presencia de moléculas antigénicas de la superficie bacteriana o de los anticuerpos<sup>10</sup> unidos a los antígenos de la bacteria, las proteínas del complemento entran en acción mediante un mecanismo de **activación secuencial en cascada**, de manera que unas proteínas activan a otras, que a su vez activan las siguientes y así sucesivamente.

Esta «**cascada del complemento**» amplifica la señal inicial y permite incrementar la velocidad de la respuesta, cuya finalidad es destruir al patógeno. La activación del complemento puede tener lugar por dos vías diferentes:

- La **vía alternativa**, que forma parte de la respuesta inmunitaria innata, en la que el sistema del complemento es activado directamente por moléculas antigénicas de las superficies celulares microbianas (polisacáridos antigénicos) en ausencia de anticuerpos.
- La **vía clásica**, que forma parte de la respuesta inmunitaria adaptativa, en la que la activación del complemento es iniciada por anticuerpos que recubren la superficie de los microorganismos (figs. 16.6 y 16.7).

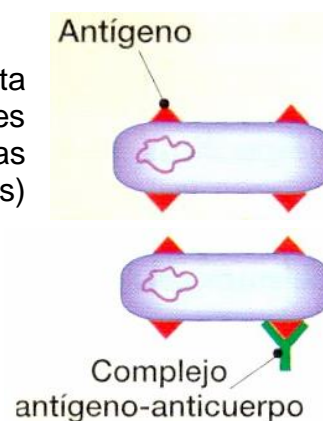


Figura 16.6.-

Ambas vías se diferencian en los componentes iniciales (componentes tempranos del complemento), y conducen a la escisión de la **proteína C3** del complemento en dos fragmentos (componentes centrales): **C3a** y **C3b**:

- El **fragmento C3a** queda libre y, junto a otros componentes del complemento, actúa sobre los **mastocitos** para que liberen sustancias, como la **histamina**, que inicia la **reacción inflamatoria**, con el fin de atraer a los fagocitos al punto de infección.
- El **fragmento C3b** permanece unido a las superficies microbianas y produce dos efectos importantes:
  - **Opsonización** de los microorganismos patógenos, es decir, recubre su superficie y facilita su reconocimiento por las células fagocíticas, activando la fagocitosis.
  - **Citolisis**, ya que activa a los componentes tardíos del complemento (C5, C6, C7, C8 y C9) que se insertan en la membrana plasmática de los patógenos y forman **poros**, llamados **complejos de ataque a la membrana (MAC)**, a través de los cuales entra agua y sustancias iónicas al citoplasma, lo que conduce a la lisis celular (fig. 16.8).

<sup>9</sup> Se denomina así porque complementa y amplifica la acción de los anticuerpos.

<sup>10</sup> Los **anticuerpos** son proteínas fabricadas por un tipo de glóbulo blanco, los linfocitos B, capaces de reconocer y unirse a los antígenos y destruirlos.

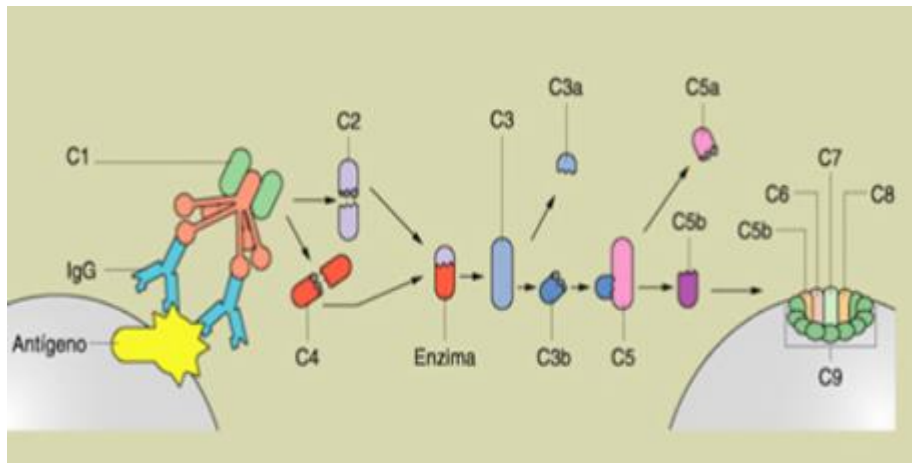


Figura 16.7.- Vía clásica del complemento.



Figura 16.8.- Poro o complejo de ataque a la membrana (MAC).

### 3. MECANISMOS DE DEFENSA ESPECÍFICOS. EL SISTEMA INMUNE

Cuando se sobrepasa la barrera de la fagocitosis, se pone en marcha el **sistema inmunitario**, que es el conjunto de moléculas, células, tejidos y órganos implicados en la respuesta inmune adaptativa propiamente dicha.

Las moléculas que ponen en acción el sistema inmune son los **antígenos**. En principio, cualquier macromolécula ajena al organismo es reconocida por el sistema inmunitario.

La actuación de este sistema proporciona una **respuesta inmune adaptativa** que es el conjunto de fenómenos mediante los que un antígeno condiciona la formación de **células** o **anticuerpos** capaces de unirse específicamente a él para su neutralización.

Ya sean mediados por células o por anticuerpos, todos los procesos inmunes están relacionados con un tipo de leucocitos o glóbulos blancos, los **linfocitos**.

**El sistema inmune o inmunitario lo constituyen todos aquellos órganos o estructuras donde se forman, maduran o se acumulan los linfocitos.**

Aunque normalmente tiene lugar conjuntamente la formación de células y anticuerpos específicos frente a un agente extraño, se suelen distinguir dos tipos de respuesta inmune:

- **Respuesta humoral específica:** implica la síntesis de anticuerpos por parte de los *linfocitos B*. Esto ocurre cuando la infección es “extracelular”, es decir, el agente infeccioso se propaga en el plasma sanguíneo o en el espacio intercelular.
- **Respuesta celular específica:** llevada a cabo por los *linfocitos T*. Ocurre cuando la infección es “endocelular”, es decir, el agente patógeno se reproduce dentro de células, como es el caso de los virus.

- La **respuesta inmune**, considerada globalmente (humoral y celular), presenta las siguientes **características**:

- **Especificidad.** Existe una respuesta inmune específica para cada tipo de antígeno. Los linfocitos T (concretamente un tipo de ellos, los Tc o citotóxicos) no son como los fagocitos de la respuesta innata inespecífica que actúan con algo de “miopía” frente al patógeno invasor, sino que reconocen específicamente a las células infectadas y las destruyen. Por otro lado, los linfocitos B al transformarse en células plasmáticas liberarán anticuerpos que se unen específicamente con el antígeno. Las zonas del antígeno que son reconocidas específicamente por los linfocitos, mediante sus receptores de membrana, se denominan *determinantes antigénicos* o *epítomos*.



*Figura 16.9.-*

- **Diversidad.** Los linfocitos de los mamíferos son capaces de reconocer una gran diversidad de antígenos. Se calcula que su sistema inmunitario es capaz de reconocer no menos de  $10^9$  epítomos distintos.
- **Memoria.** Tras la primera exposición y respuesta del sistema inmunitario a un antígeno (respuesta primaria), se diferencian unos **linfocitos B y T de memoria** que guardan el recuerdo del antígeno; de este modo, ante el supuesto de un segundo contagio, son capaces de intervenir mucho más rápidamente y originar una respuesta secundaria intensa capaz de impedir el desarrollo de la infección. Son responsables del estado de inmunidad del individuo, que puede durar más o menos, en función del tiempo de vida de estos linfocitos, desde unos meses o años hasta toda la vida.
- **Tolerancia: reconocimiento de lo propio/no propio.** El hecho de que los componentes moleculares propios no desencadenen la respuesta inmunitaria se explica (según la **hipótesis** de la **selección clonal**), porque durante la etapa embrionaria todos los linfocitos que producen anticuerpos frente a los antígenos propios son destruidos, y solo sobreviven aquellos que no reconocen los antígenos presentes en esta etapa del desarrollo.

De esta manera, el sistema inmunitario se hace tolerante frente a los antígenos propios y no reacciona frente a ellos; solo actúa cuando reconoce lo no propio. Una alteración del sistema de reconocimiento ocasionada por una mutación puede dar lugar a la aparición de enfermedades autoinmunitarias.

- En los seres humanos, cada célula está recubierta de un conjunto de moléculas que actúan como **marcadores de lo propio**, que son reconocidas por el sistema inmunitario de cada individuo y no desencadenan respuesta inmunitaria (excepto en los casos de enfermedades autoinmunes). Se trata de las moléculas del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC, de major histocompatibility complex)**, que son glucoproteínas y glucolípidos de la membrana plasmática reconocidas por el sistema inmunitario como las “huellas dactilares” de esa célula que acredita su pertenencia al mismo individuo (que es de los suyos). En los seres humanos existen dos clases de moléculas MHC (fig. 16.10):

- **MHC-I:** presentes en todas las células del organismo y sirven para presentar antígenos peptídicos de células propias alteradas (cancerosas o infectadas por virus) a los linfocitos T citotóxicos (Tc).

- **MHC-II:** que solo se encuentran en ciertas células especializadas, las células presentadoras de antígeno (CPA) como los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B. Sirven para presentar antígenos peptídicos exógenos (del agente infeccioso) a linfocitos T colaboradores ( $T_H$ ).

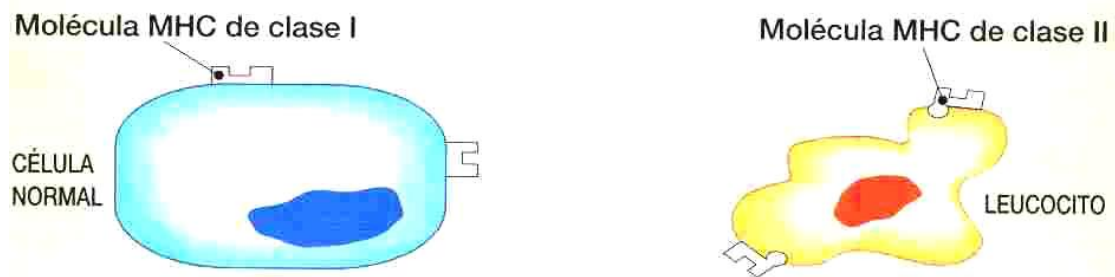


Figura 16.10.-

### 3.1 Organización del sistema inmunitario

El sistema inmunitario está formado por:

- **Elementos celulares**, los *linfocitos* y las *células presentadoras de antígeno o CPA* (macrófagos y células dendríticas).
- **Moléculas solubles secretadas por los linfocitos**, los *anticuerpos*.

Ambos se sirven del **aparato circulatorio** y del **sistema linfático** para su difusión y transporte por el organismo.

#### 3.1.1 El sistema linfático

El sistema linfático es un sistema secundario de transporte formado por un conjunto de **vasos linfáticos** por donde circula la **linfa**. Facilita el drenaje de los espacios intercelulares e impide el encharcamiento de los tejidos; además, forma parte del sistema de defensa o inmunitario del organismo, ya que alberga a un **grupo de células**, como los **linfocitos** y las **células presentadoras de antígenos (CPA)** (macrófagos<sup>11</sup> y células dendríticas) distribuidas por los **órganos linfoides primarios** y **secundarios**, responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa (fig. 16.11).

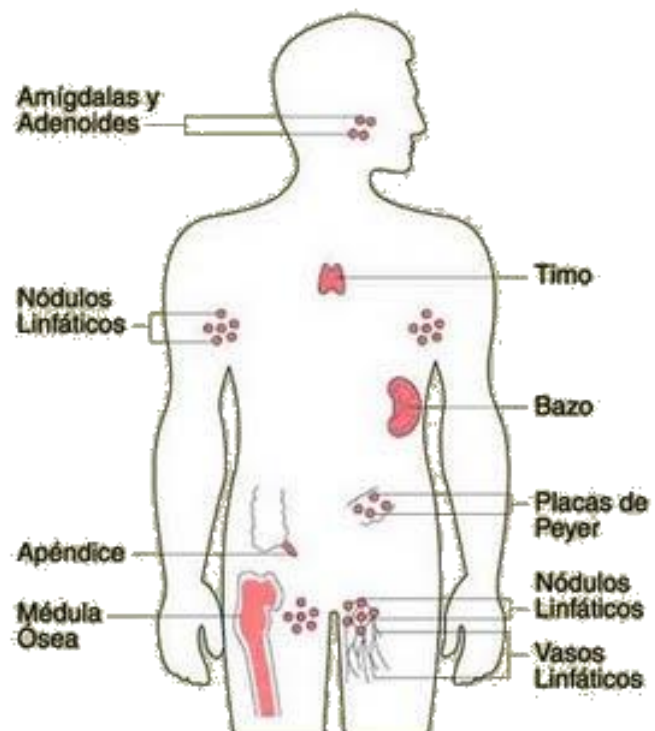


Figura 16.11.- Principales órganos linfoides primarios y secundarios.

<sup>11</sup> Cuando un antígeno logra penetrar en el cuerpo, es detectado por los macrófagos, que lo fagocitan por un mecanismo de endocitosis. Después, los lisosomas fabrican enzimas hidrolíticas, que deshacen las proteínas del antígeno, transformándolas en pequeños péptidos que son expuestos en la superficie del macrófago gracias a los receptores MHC-II.

**Todos los linfocitos se han formado** a partir de **células madres hematopoyéticas** localizadas en la **médula ósea roja** de los huesos (y también en el hígado fetal), a partir de las cuales, se originan todas las células de la sangre (fig. 16.12). En los mamíferos, la médula roja ósea se localiza en las *epífisis de los huesos largos*, como el fémur, y en los *intersticios de los huesos esponjosos*, como el esternón, vértebras o la pelvis.

Posteriormente, los linfocitos experimentan un proceso de diferenciación celular en los órganos linfoides primarios y de ahí, pasan a los órganos linfoides secundarios.

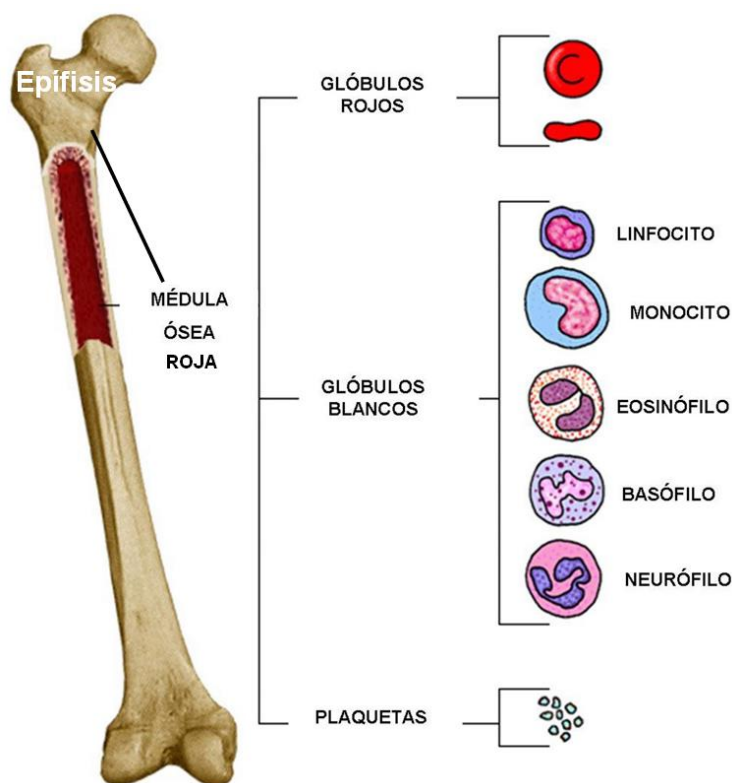


Figura 16.12.- Células sanguíneas que se forman en la médula ósea roja de los huesos.

- **Órganos linfoides primarios o centrales.** Proporcionan ambientes microquímicos específicos para la **maduración** o **especialización de los linfocitos** y están formados por:
  - El **timo**, donde maduran los *linfocitos T*. El timo aumenta de tamaño hasta la pubertad, pero, una vez alcanzada la madurez sexual, comienza su involución progresiva y queda reducido a algunos islotes activos; de ahí que la respuesta inmunitaria frente a la infección disminuye su eficacia con la vejez.
  - La **médula ósea roja** y el **hígado fetal**, donde maduran los *linfocitos B* (en las aves maduran en un órgano denominado **bolsa de Fabricio**, y de ahí que se llamen B, pues fue el primer lugar donde se descubrieron).

- **Órganos linfoides secundarios o periféricos.** Proporcionan el entorno adecuado para que los linfocitos **se acumulen e interaccionen entre sí y se pongan en contacto** por primera vez **con el antígeno** mostrado por las células presentadoras de antígenos (CPA), lo que desencadena la respuesta inmunitaria adaptativa, celular y humoral, que conduce a la producción de células citotóxicas y a la liberación masiva de anticuerpos con el fin de destruir al patógeno o a sus toxinas. Los órganos secundarios del sistema linfoide son:
  - El **bazo**, órgano filtrador de sangre donde se destruyen las células sanguíneas defectuosas.
  - **Los ganglios linfáticos**, pequeñas masas encapsuladas de tejido linfoide intercaladas en los vasos capilares linfáticos. Filtran y depuran la linfa, y son especialmente abundantes en las zonas de pliegues anatómicos como las axilas, las ingles o el cuello. Su inflamación evidencia una infección microbiana y el desencadenamiento de la respuesta inmune, ya que son centros en los que las células fagocíticas filtran y atrapan las partículas antigénicas.
  - Las **estructuras linfoepiteliales**, masas difusas de tejido linfoide asociadas a los epitelios de las mucosas que aparecen en diferentes partes del tubo digestivo. Las **amígdalas** linguales y palatinas, diversos acúmulos de **paredes faríngeas** o el **istmo de las fauces**, las **placas de Peyer** en el intestino delgado y el **apéndice vermiforme** son estructuras de este tipo en las que se acumulan linfocitos.

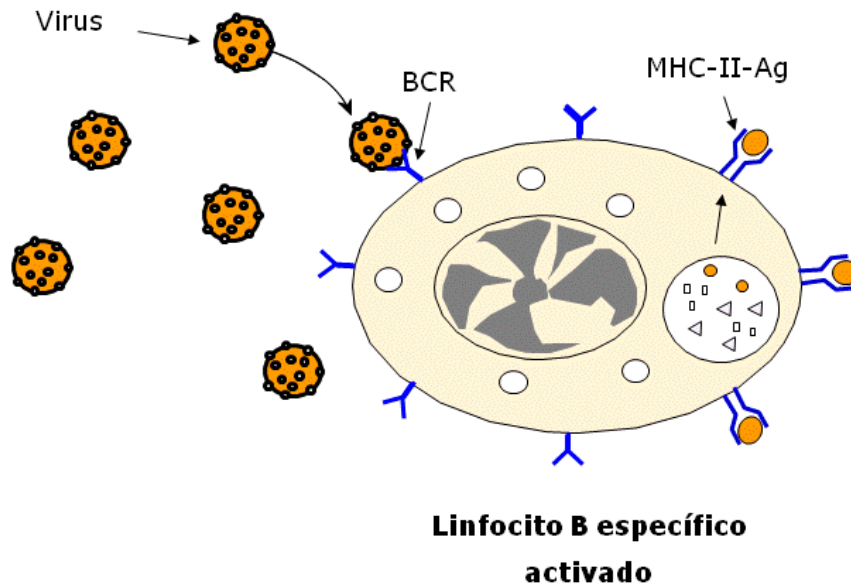
### 3.1.2 Componentes celulares. Linfocitos

Son las principales células del sistema inmune. Son células que se encuentran en la sangre y en la linfa, tienen el núcleo grande y redondeado y escaso citoplasma. Se denominan **células inmunocompetentes** porque son la base de los dos tipos de respuesta inmune, la **humoral** y la **celular**.

Existen dos tipos de linfocitos:

- Los **linfocitos B**, que en mamíferos maduran en la médula ósea roja (en el hígado durante su desarrollo fetal) y en las aves en la bolsa de Fabricio. Son los responsables de la **respuesta inmune humoral**.

Estos linfocitos tienen unos **receptores BCR (B Cell Receptor)** situados en la membrana celular, que resultan ser anticuerpos de superficie, capaces de reconocer a los antígenos y acoplarse a ellos. Una vez unido el receptor al antígeno, se produce una endocitosis, se introduce el antígeno, se fragmenta en el citoplasma y se asocia a los receptores MHC-II de superficie, formando los llamados **complejos antigénicos**, los cuales son reconocidos por linfocitos T (concretamente los linfocitos T colaboradores **T<sub>H</sub>-2**) que activarán al linfocito B generando dos estirpes celulares: células plasmáticas y células de memoria.

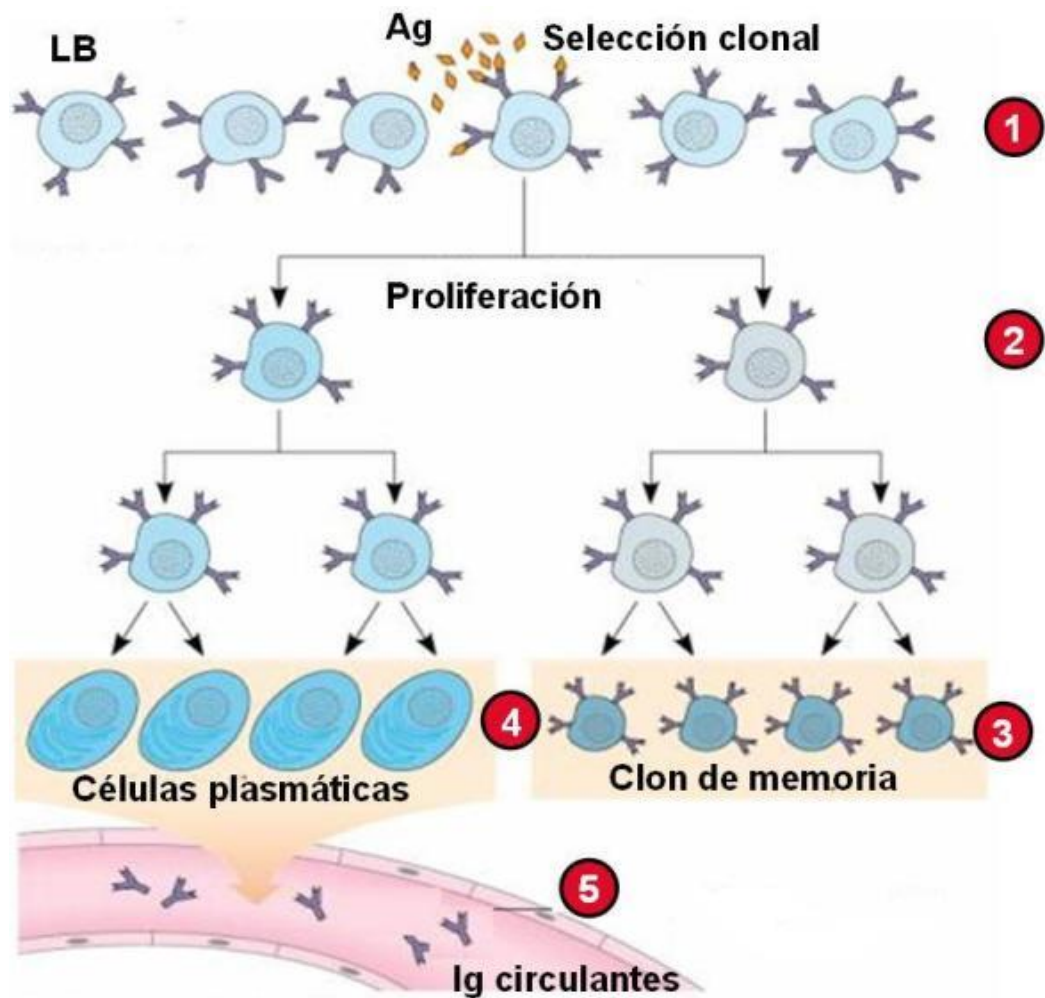


- **Células plasmáticas.** Aparecen por diferenciación de linfocitos B inmaduros, que aumentan mucho de tamaño y desarrollan una gran masa de retículo endoplasmático rugoso (RER), que genera constantemente enormes cantidades de **anticuerpo** (concretamente Ig M).

Las células plasmáticas se sitúan en la corteza de los ganglios linfáticos y no salen de ellos. En cambio, sí lo hacen los anticuerpos que producen, que acceden a la zona infectada a través de la linfa (fig. 16.10).

- **Células de memoria.** No todos los linfocitos B se transforman en células plasmáticas, algunos se convierten en células de memoria que permanecen en la sangre y continúan fabricando pequeñas cantidades de anticuerpos durante mucho tiempo. Así, una vez superada la infección, si el organismo vuelve a encontrarse con el mismo patógeno, lo que es bastante probable, este dispone de cierta cantidad de anticuerpos específicos contra él (fig. 16.13).





**Figura 16.13.-** 1) Según la teoría de la selección clonal, de todos los clones de linfocitos presentes en el organismo formados en la médula ósea roja, solo los que tengan receptores BCR (anticuerpos de superficie) complementarios al antígeno presente se unirán a él. 2) El linfocito B (LB) se activa y prolifera. 3) Algunos linfocitos B se diferencian a células de memoria. 4) Otros linfocitos B se diferencian a células plasmáticas. 5) Las células plasmáticas secretan anticuerpos (concretamente Ig M) a la circulación.

- Los **linfocitos T**, que maduran en el timo y no son capaces de producir anticuerpos libres. Son los responsables de la **respuesta inmune celular**. Presentan en su membrana **receptores TCR (T Cell Receptor)**, los cuales detectan antígenos unidos a moléculas del MHC presentes en la membrana de determinadas células (en unos casos en la de células tumorales o infectados por virus y en otros casos en la de células presentadoras de antígeno –CPA-). Los linfocitos T se dividen en tres tipos según que presenten en su membrana plasmática receptores denominados CD4 o CD8:

- **Linfocitos T colaboradores (T<sub>H</sub>)**. En sus membranas presentan el **receptor CD4**. Se activan cuando una **célula presentadora de antígeno (CPA -macrófago, célula dendrítica y linfocitos B-)** les muestra el antígeno procedente del agente infeccioso expuesto sobre el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (**MHC-II**) –fig. 16.14-. Se diferencian dos subpoblaciones:

- Los **T<sub>H</sub>-1** (o inflamatorios), que activan a los linfocitos Tc citotóxicos y a los macrófagos mediante la secreción de unas moléculas llamadas linfoquinas.

- Los  $T_H-2$  (o cooperativos), mediante linfoquinas, se encargan de activar a los linfocitos B para que se transformen en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

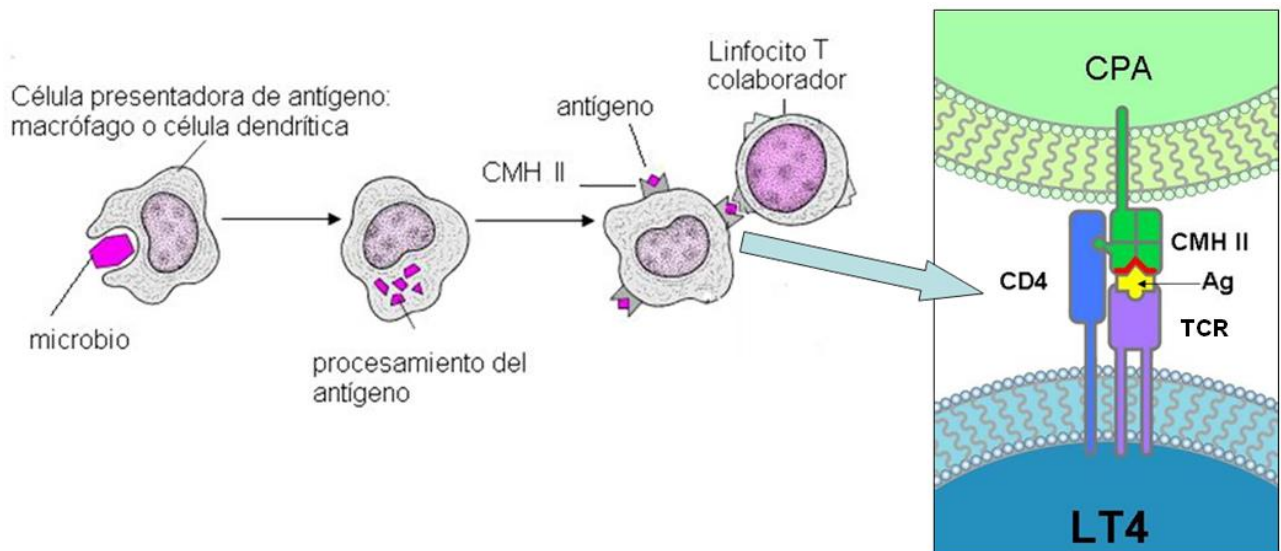


Figura 16.14.- Presentación del antígeno por parte de una CPA al linfocito T.

- **Linfocitos T citotóxicos (Tc).** En sus membranas presentan el **receptor CD8**. Matan directamente células cancerosas o infectadas, especialmente por virus. La muerte celular se produce por contacto directo entre los **receptores TCR** de la membrana de los linfocitos Tc y los antígenos presentes en las moléculas del tipo **MHC-I** de la membrana de la célula tumoral o infectada por virus (fig. 16.15).

Esta unión (el llamado *beso de la muerte*) provoca la formación de poros transmembranales a través de los cuales introducen enzimas hidrolíticas y otras sustancias citotóxicas, lo que ocasiona la destrucción de la célula por lisis directa o por inducción de la **apoptosis** (muerte programada).

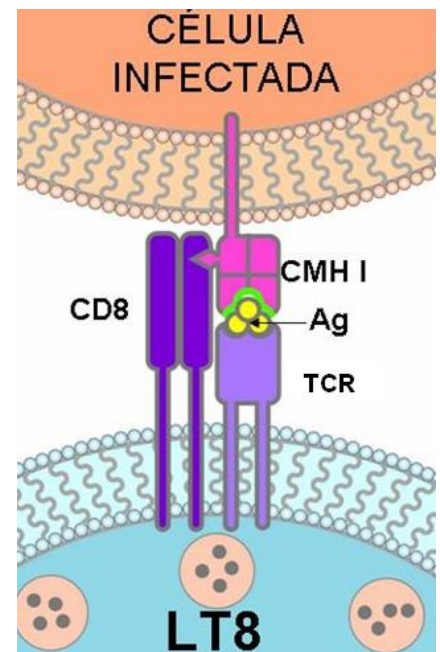


Figura 16.15.-

- **Linfocitos T supresores (Ts).** Proceden de los linfocitos  $T_H$  colaboradores a los cuales inhibe su actividad e indirectamente provoca que cese la producción de anticuerpos, es decir, están implicados en el fin de la reacción inmune. También presentan los **receptores CD8**.

Cuando los linfocitos T se activan, algunos permanecen en el tejido linfático como **células de memoria**. Estas células continúan dividiéndose durante años, esperando que el patógeno vuelva a invadir el organismo. Cuando esto ocurre, se dividen rápidamente y lo destruyen antes de que pueda ocasionar la infección.

### 3.1.3 Componentes moleculares. Antígenos y anticuerpos

Los linfocitos B son los responsables de la respuesta inmune humoral, en la cual intervienen antígenos y anticuerpos.

- Los **antígenos** son *todas aquellas sustancias capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria*. En principio, cualquier proteína extraña, e incluso la mayoría de los polisacáridos, pueden actuar como tales.

Aunque los antígenos son fundamentalmente proteínas, muchos son polisacáridos y lípidos complejos que tienen también **capacidad antigénica**, esto es, desencadenan la formación de anticuerpos. Esta característica es responsabilidad exclusiva de una pequeña parte de la estructura de estas macromoléculas, mediante la cual se unen a los anticuerpos o a los receptores antigénicos de los linfocitos. Un **epítipo** o **determinante antigénico** es la porción de la molécula del antígeno que es reconocida por el sistema inmunitario y que se une a los anticuerpos.

Los **haptenos** son moléculas pequeñas sin capacidad por sí mismas de estimular la producción de anticuerpos; sin embargo, cuando se unen a proteínas transportadoras (como por ejemplo la albúmina), son capaces de provocar una respuesta inmune.

- Los **anticuerpos** son *moléculas proteicas del tipo globulinas producidas por los linfocitos B que están destinadas a unirse específicamente a los antígenos*.

Los anticuerpos pueden permanecer adheridos a las membranas de los linfocitos B actuando como receptores de superficie (receptores BCR), o bien ser liberados hacia la sangre donde forman parte de las proteínas plasmáticas, la linfa o las secreciones corporales.

Los anticuerpos son proteínas de conformación globular que, debido a sus propiedades, reciben el nombre de **inmunoglobulinas (Ig)**. Las inmunoglobulinas están formadas por cuatro cadenas de aminoácidos (fig. 16.16):

- **Dos cadenas H (pesadas)** iguales entre sí, y de gran tamaño (contienen alrededor de 400 aminoácidos).
- **Dos cadenas L (ligeras)** más cortas que las H (unos 200 aminoácidos) y también idénticas entre sí.

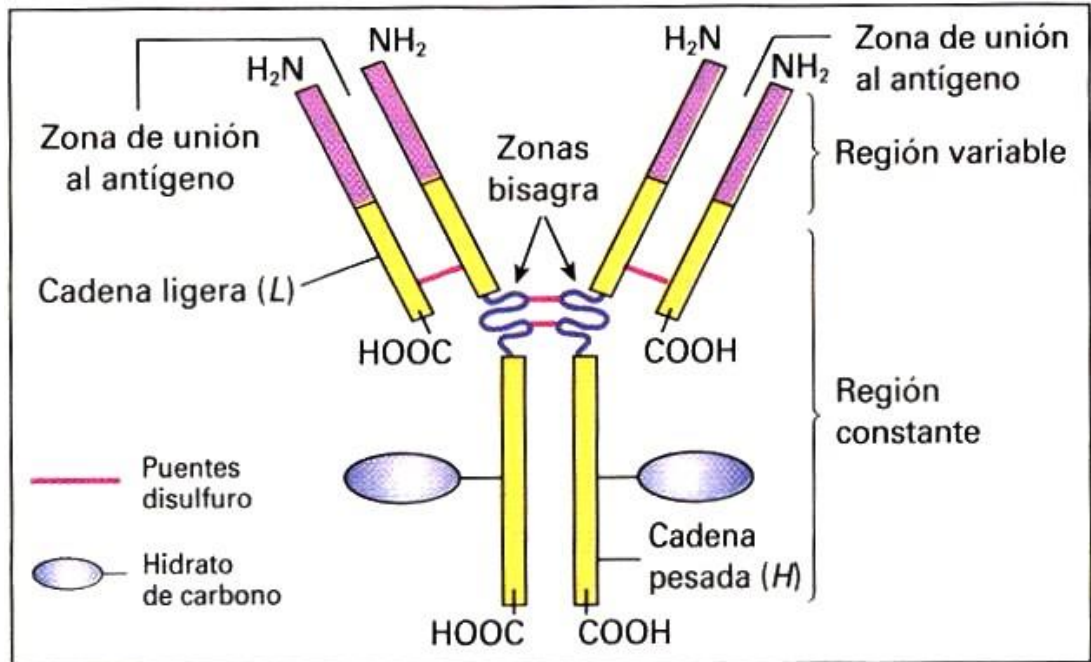


Figura 16.16.- Estructura esquemática de un anticuerpo, concretamente de una Ig E.

Ligadas a las cadenas H hay moléculas de oligosacáridos cuya función aún no se conoce. Las cadenas H y L están unidas entre sí por puentes disulfuro. Se combinan dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras para formar una molécula tridimensional en forma de Y, compuesta por un **tallo** constituido por parte de las dos cadenas pesadas con los radicales ácido (-COOH) terminales y por dos **brazos** formados por el resto de las cadenas pesadas y por las dos cadenas ligeras, todas ellas con los radicales amino (-NH<sub>2</sub>) terminales.

En la base de los brazos de las cadenas H hay una zona llamada **bisagra** constituida por unos pocos aminoácidos por donde los brazos pueden moverse libremente respecto al resto de la molécula, lo que facilita la unión a antígenos con diferentes determinantes antigénicos. Los extremos aminados de las cadenas H y L se denominan **porción variable** de la Ig, puesto que cada tipo de anticuerpo tiene esta zona de las cadenas con una secuencia diferente de aminoácidos: los dos extremos de la Y de los anticuerpos son los centros de unión a los antígenos y se les denomina **parátopo**, y permite la unión de, al menos, dos moléculas de un mismo antígeno (se dice que la molécula de anticuerpo es bivalente). Como las inmunoglobulinas forman dímeros o pentámeros, el número de antígenos que pueden fijar puede aumentar hasta 4 o 10, respectivamente.

El lugar de unión con cada antígeno se puede considerar como un hueco entre las porciones variables de una cadena H y otra L en el que encaja el determinante antigénico del antígeno específico. El resto de las cadenas H y L se llama **porción constante** y carece de la propiedad de unirse a los antígenos.

Se conocen cinco tipos diferentes de inmunoglobulinas: **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgD** e **IgE**, las cuales se diferencian entre sí por el tipo de las cadenas H.

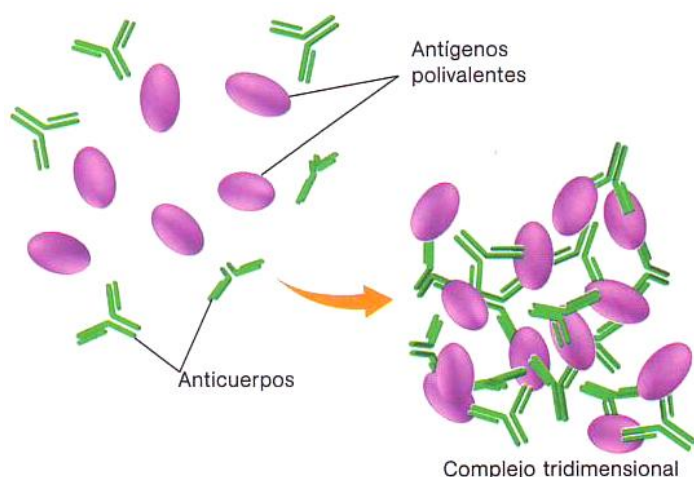
### 3.1.4 La reacción antígeno-anticuerpo

Los anticuerpos, al reconocer a los antígenos, se unen a ellos mediante enlaces de Van der Waals, fuerzas hidrofóbicas o iónicas, en una reacción denominada **antígeno-anticuerpo**. En esta unión, que se lleva a cabo entre las porciones variables de las cadenas H y L del anticuerpo y los determinantes antigénicos, no se establece ningún enlace covalente entre antígeno y anticuerpo, por lo que **la reacción es reversible**.

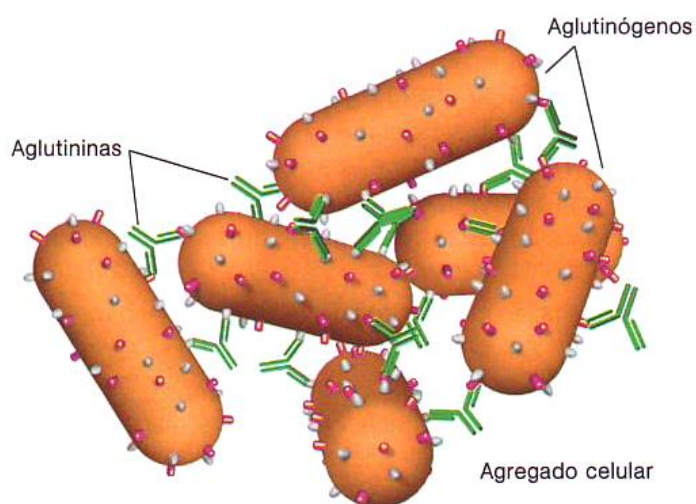
La reacción antígeno-anticuerpo es extraordinariamente **específica**: un anticuerpo puede reconocer entre una multitud de determinantes antigénicos únicamente aquellos que le son complementarios.

**Existen diferentes tipos de reacción antígeno-anticuerpo:**

- **Reacción de precipitación.** Cuando los antígenos son macromoléculas solubles con varios determinantes (antígenos polivalentes), los anticuerpos libres en el plasma sanguíneo, al unirse a ellos, forman **complejos tridimensionales insolubles** que precipitan (fig. 16.17). La precipitación es máxima cuando las concentraciones del antígeno y del anticuerpo son iguales.
- **Reacción de aglutinación.** Se produce al reaccionar los anticuerpos con moléculas de antígenos situados en la superficie de bacterias u otras células. Como resultado de esta reacción, las células forman agregados que sedimentan con facilidad (fig. 16.18). Los antígenos de la superficie de las células que provocan aglutinación se denominan **aglutinógenos**, mientras que sus anticuerpos específicos se llaman **aglutininas**. Esto también puede ocurrir en transfusiones con sangres de distinto grupo sanguíneo.



*Figura 16.17.- Mecanismos de precipitación.*



*Figura 16.18.- Mecanismos de aglutinación.*

- **Reacción de neutralización:** los anticuerpos tienen la propiedad de unirse a bacterias y sobre todo a virus con lo que impiden su unión a los receptores de membrana de las células diana, y la posterior penetración en el citoplasma (fig. 16.19). Los anticuerpos se comportan pues como **antitoxinas**.

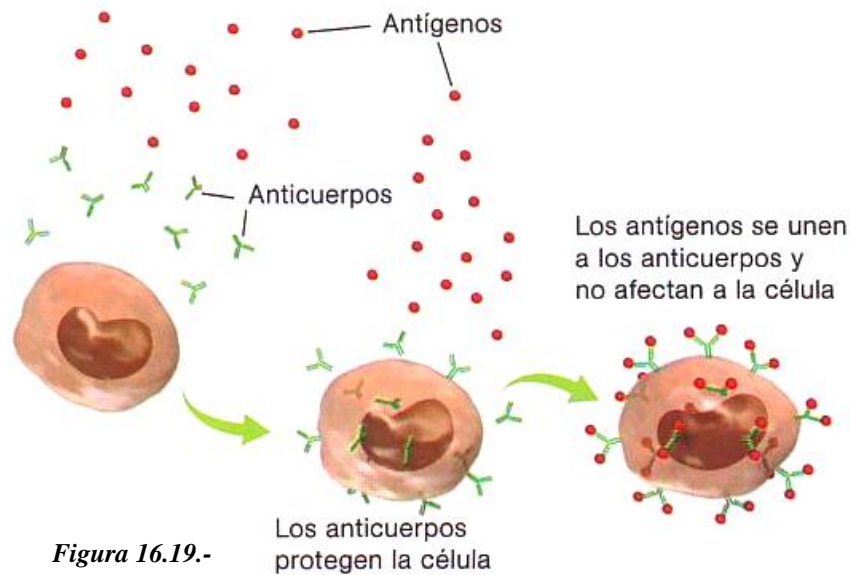


Figura 16.19.-

- **Opsonización.** Las **opsoninas** son anticuerpos que se fijan en la superficie de los microorganismos, marcándolos para que las células fagocíticas los localicen mejor y los fagociten (fig. 16.20).

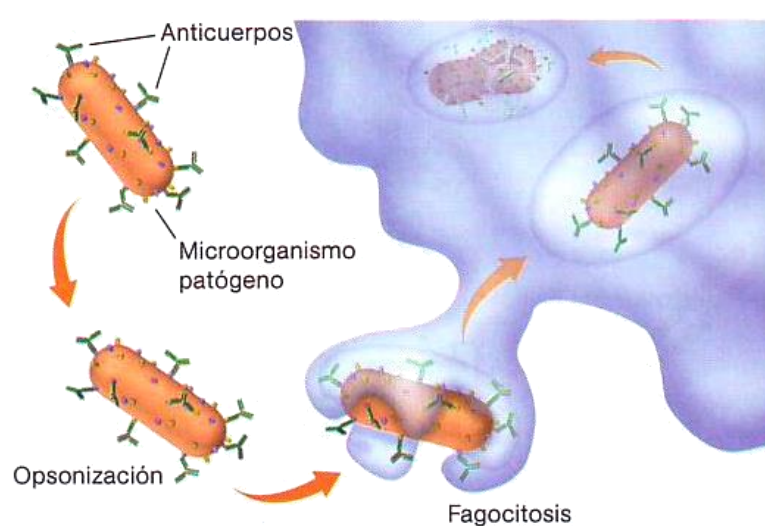


Figura 16.20.-

### 3.2 Respuesta primaria y secundaria. Memoria inmunológica

Como hemos visto, la detección de moléculas extrañas de tipo inmunogénico, como muchas de las que poseen los microorganismos patógenos, pone en marcha todo el complejo mecanismo de proliferación y maduración de células inmunocompetentes, los linfocitos, y de producción de anticuerpos, lo que hemos denominado respuesta inmune.

Podemos distinguir dos tipos de respuesta inmune:

- **Respuesta primaria.** Es la que se produce ante el primer contacto con un determinado antígeno. En ella se lleva a cabo la cooperación celular entre células presentadoras de antígeno (CPA), linfocitos T<sub>H</sub> colaboradores, linfocitos T<sub>c</sub> citotóxicos y los linfocitos B. Esta respuesta consta de tres fases sucesivas (fig. 16.21):

- **Fase de latencia.** Tiene una duración de una a dos semanas, durante la cual el antígeno es identificado y tiene lugar la proliferación de los linfocitos.
- **Fase logarítmica.** Dura varios días, y en ella, la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas del tipo IgM) aumenta hasta un máximo.
- **Fase de declinación.** En ella, la concentración de anticuerpos va disminuyendo progresivamente hasta alcanzar niveles muy bajos o anularse. Cuando esto ocurre, la respuesta inmune primaria ha eliminado la infección.

- **Respuesta inmune secundaria.** Cuando el antígeno accede por segunda vez al organismo, y sin que importe el tiempo transcurrido desde el primer contacto, se produce la respuesta inmune secundaria de características muy distintas a la primaria:

- **La fase de latencia** es mucho más corta, ya que existen células de memoria (linfocitos B y T) que reconocen al antígeno, y rápidamente proliferan.
- **La producción de anticuerpos**, que en esta segunda respuesta son inmunoglobulinas IgG, es más rápida y de mayor intensidad. Las IgG pueden perdurar largo tiempo en la sangre. Los virus del sarampión, la varicela o la rubéola, por ejemplo, crean un estado inmune permanente en el individuo. Pero el virus de la gripe, que dispone de componentes antigénicos sensibles a las mutaciones, solo provoca una inmunidad temporal.

La respuesta inmune secundaria es tan rápida y efectiva que, gracias a la **memoria inmunológica**, el antígeno es eliminado sin que llegue a producirse ningún síntoma de la enfermedad, de modo que muchas veces el individuo no es consciente de haberla padecido. La memoria inmune, como los recuerdos, se alarga con los años a medida que se establecen más contactos con diferentes patógenos.

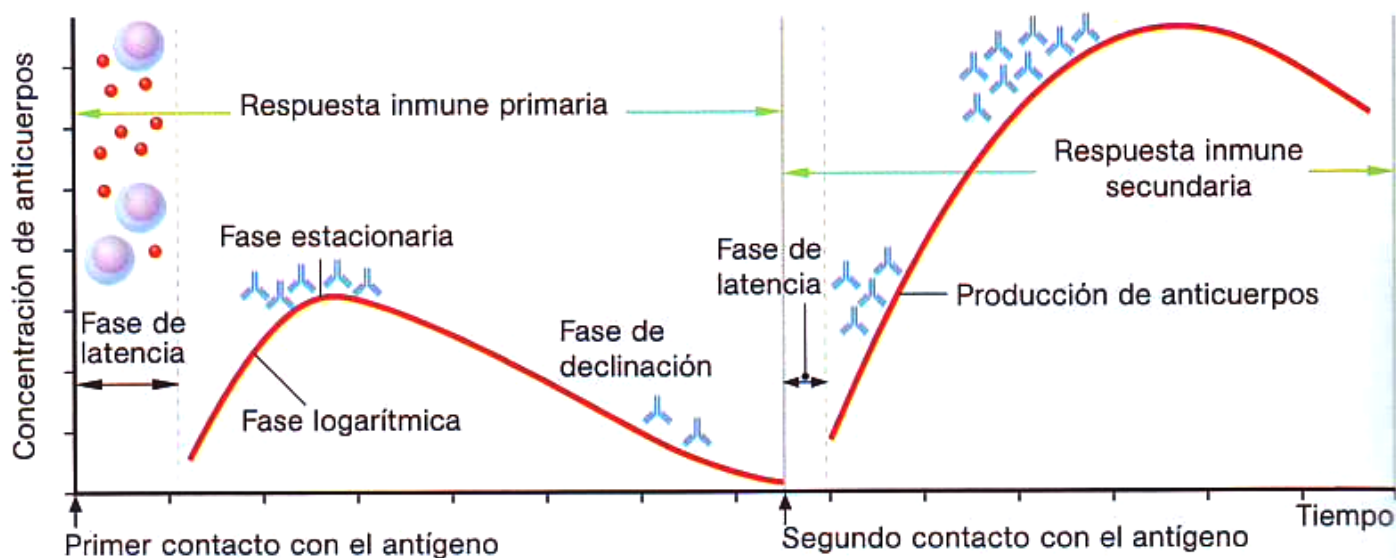


Figura 16.21.- Características de las reacciones inmunes primaria y secundaria.

### 3.3 Inmunidad natural y artificial. Activa y pasiva

Como hemos visto anteriormente, la **inmunidad** es un estado de protección o capacidad de resistencia frente a determinadas enfermedades que se adquiere gracias a un conjunto de reacciones de defensa realizadas por el sistema inmunitario de un organismo cuando se expone a la acción de agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y de sus productos metabólicos, a células tumorales, o a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos.

Dependiendo de qué tipos de mecanismos desencadenan y consiguen este estado de inmunidad, naturales o bajo la acción humana, se habla de **inmunidad natural** e **inmunidad artificial**, respectivamente. A su vez, dependiendo de si es el organismo el que sintetiza sus propios anticuerpos o bien los recibe de otro, se habla también de **inmunidad activa** o **pasiva**, respectivamente.

#### 3.3.1 La inmunidad natural

Se da este nombre a la **inmunidad desarrollada por procesos naturales o habituales del organismo**.

- **Inmunidad natural activa.** Se da cuando la inmunidad es obtenida por los propios mecanismos del individuo, cuando de forma ocasional y aleatoria penetra un germen en su organismo, tal como hemos descrito en apartados anteriores.
- **Inmunidad natural pasiva.** Se da cuando los anticuerpos son recibidos en estado embrionario a través de la placenta. Se ha comprobado también que, en la mayoría de los mamíferos, la primera leche materna –llamada calostro-, es rica en inmunoglobulinas A y G, que actúan hasta que el bebé va desarrollando sus mecanismos inmunológicos. Es de destacar que, sin embargo, esta forma de adquisición de inmunidad en la especie humana, no es relevante.

#### 3.3.2 La inmunidad artificial

Se da este nombre a la inmunidad desarrollada por mecanismos no naturales, es decir, que obedecen a acciones humanas estudiadas y realizadas como técnicas sanitarias.

- **Inmunidad artificial activa.** El principal método de adquisición de este tipo de inmunidad es la **vacunación** o administración de vacunas. Consiste en la introducción de gérmenes muertos o atenuados, incapaces de desarrollar la enfermedad, pero que inducen al sistema inmunitario a producir anticuerpos (fig. 16.22).

Como los antígenos carecen de poder patógeno, pero conservan sus características antigénicas intactas, no se sufren los efectos de la enfermedad, pero tiene lugar una respuesta primaria donde se crean **anticuerpos específicos** y clones de **células de memoria** (linfocitos B y T). En el momento en que el organismo se expone de nuevo al antígeno se produce una respuesta secundaria más rápida y eficaz que la respuesta primaria (fig. 16.23).



Figura 16.22.-



La duración de esta inmunidad es perpetua, es decir, para toda la vida del individuo en cuestión, o bien temporal, con lo cual es necesario administrar **dosis de recuerdo**, con concentraciones de antígeno muy pequeñas que provocan una respuesta inmune secundaria. Nótese que la finalidad de la vacunación es **profiláctica**, es decir, prevenir una enfermedad.

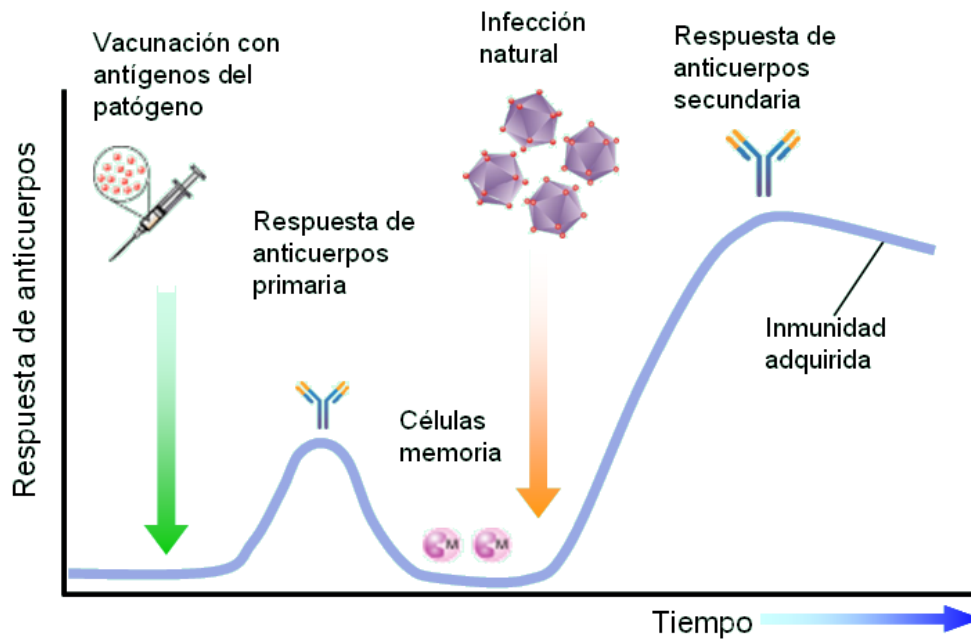


Figura 16.23.-

Las vacunas pueden ser de varios tipos:

- **Formas atenuadas del microorganismo patógeno.** Las vacunas atenuadas están formadas por microorganismos inoos obtenidos a partir de los patógenos naturales tratados para reducir su virulencia. Estas vacunas crean una inmunidad permanente en el individuo que las recibe, debido a lo estable del antígeno. No ocurre así en el caso de la gripe que, a causa de la elevada tasa de mutación que presenta, obliga a inyectar un conjunto de virus que incluye las últimas cepas conocidas, pero no asegura la inmunidad frente a otras nuevas.
- **Microorganismos muertos.** Estas vacunas son las que se utilizan contra algunas enfermedades víricas, como la polio o la rabia, y algunas bacterias como el cólera, la fiebre tifoidea o la tos ferina. Dado que los patógenos están muertos, no se reproducen en el organismo, por lo que su acción antigénica es muy baja; para inducir memoria inmunológica eficaz requieren la administración de dosis de recuerdo.
- **Toxinas bacterianas modificadas químicamente.** Son los llamados **toxoides** o **toxinas inactivas**. No se pueden utilizar toxinas activas porque la cantidad de antígeno necesaria para provocar la respuesta inmune es letal. Son vacunas de este tipo la antitetánica o la antidiftérica.
- **Antígenos purificados.** Son moléculas aisladas (polisacáridos o péptidos) de otros componentes del germen. Por ejemplo, se ha clonado en una levadura el gen responsable de la formación de una glucoproteína del virus de la hepatitis B que, aislada, es la actual vacuna contra esa enfermedad.

- **Inmunidad artificial pasiva.** El principal método para conseguirla es la **sueroterapia**. Consiste en inyectar al individuo que sufre una infección un **siero**<sup>12</sup> con los **anticuerpos** específicos del germen causante, sin que haya que esperar la respuesta de inmunidad del individuo. De esta manera, se proporcionan anticuerpos de forma inmediata, y la inmunización es efectiva a las pocas horas de su administración (fig. 16.24).



*Figura 16.24.-*

Pero, dado que el sistema inmunitario no trabaja produciendo anticuerpos, la resistencia que otorga es **poco duradera y no genera memoria**. Esta es una práctica que se lleva a cabo cuando un individuo ya está enfermo y no es posible esperar a que una vacuna haga efecto, o cuando su sistema inmunitario está debilitado y no sintetiza correctamente anticuerpos.

A principios del siglo xx, se utilizaban con frecuencia sueros extraídos de animales domésticos (caballos, cabras, etc.) a los que se les había inoculado el germen. A pesar de que estos sueros eran normalmente eficaces, dado que las inmunoglobulinas de los mamíferos son universales, a veces se desencadenaban **procesos alérgicos**. En la actualidad, las inyecciones de anticuerpos contienen solo inmunoglobulinas humanas y proceden de sueros de individuos hiperinmunes que disponen de grandes cantidades de ese anticuerpo concreto.

Se utilizan sueros como tratamiento contra enfermedades que se desarrollan con gran actividad –rabia, tétanos o difteria- o, en el caso de enfermedades para las que no existe una vacuna eficaz, como en el caso de las hepatitis A y B.

Otro método utilizado es la **quimioterapia**; consiste en la administración de los fármacos o medicamentos que o bien colaboran en la destrucción del agente patógeno, o bien previenen contra un posible contagio en personas con un sistema inmunológico poco eficaz como los enfermos de SIDA.

Los **antibióticos**, son los fármacos más utilizados para combatir las enfermedades infecciosas de tipo bacteriano. Las **sulfamidas** son también sustancias que atacan a los microorganismos patógenos, en especial a las bacterias, por lo que se denominan bactericidas.

<sup>12</sup> El **siero sanguíneo** o **siero hemático** es el componente de la sangre resultante tras permitir la coagulación de ésta y eliminar el coagulo resultante..

Para terminar, indicar que la finalidad de la sueroterapia y quimioterapia es **terapéutica** y no profiláctica (como lo es en la vacunación), ya que se utilizan sustancias para curar a una persona enferma y no para prevenir una enfermedad.

#### 4. ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

Una gran diversidad de causas puede hacer que se produzca una reacción desproporcionada del sistema inmunitario (**hipersensibilidad**), que éste no funcione (**inmunodeficiencia**) o que se produzca una pérdida de capacidad de distinguir lo propio de lo extraño (**reacción autoinmune**).

##### 4.1. Fenómenos de hipersensibilidad

La **hipersensibilidad** es una respuesta inmunitaria específica que se produce de forma exagerada y causa inflamaciones y lesiones en los tejidos. Este tipo de reacciones se produce tras haber sido sensibilizado el organismo en una primera exposición al antígeno. Se han descrito cuatro tipos principales de hipersensibilidad, dependiendo del efecto que se genera, el proceso inmunitario que lo desencadena y el tiempo que tarda en manifestarse. Entre estas modalidades se encuentra la **hipersensibilidad inmediata o de tipo I (alergias)**.

**Las alergias o reacciones alérgicas** se llevan a cabo por medio de anticuerpos del tipo IgE que se producen frente a antígenos inocuos, llamados **alérgenos**. Pueden ser alérgenos los pólenes, los hongos, los ácaros del polvo, el pelo, algunos fármacos, venenos de insectos, sustancias presentes en algunos alimentos como los frutos secos, los mariscos, los huevos, etc.

1. **Fase de sensibilización.** Cuando el organismo entra en contacto por primera vez con el alérgeno, los macrófagos lo captan, lo fagocitan y muestran sus fragmentos en superficie gracias a las proteínas del MHC-II. Los linfocitos T colaboradores ( $T_H$ ) los reconocen, se anclan a ellos y liberan linfocinas que causan la maduración de los linfocitos B vecinos. Estos se transforman en células plasmáticas y liberan grandes cantidades de inmunoglobulinas de tipo E. Las IgE se unen y recubren la superficie de los mastocitos de los tejidos (células cebadas del tejido conjuntivo) y de los basófilos de la sangre. Esta fase transcurre sin síntomas (fig. 16.25).

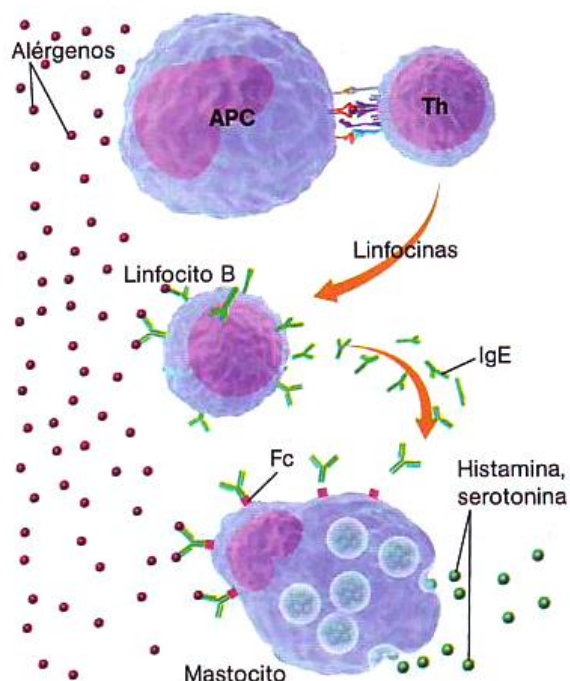


Figura 16.25.-

2. **Fase de activación de los mastocitos.** Tiene lugar a partir del segundo contacto, cuando las moléculas del alérgeno se unen a las IgE de estas células y de los basófilos. Se produce una liberación de mediadores químicos como la histamina, la serotonina o las prostaglandinas.

3. **Fase de alergia.** La liberación de mediadores químicos provoca los síntomas de la alergia, que pueden ser: inflamación de párpados, ojos y mucosas; congestión nasal y estornudos; afecciones como el asma cuando inciden en el árbol bronquial (constricción de bronquios y bronquiolos); vómitos, náuseas y espasmos abdominales en el tracto gastrointestinal.

Como tratamiento, se usan **antihistamínicos** (compiten por la histamina con las IgE), pero que no causan sus efectos. También se somete al paciente a **procesos de desensibilización**, que son similares a la administración de una vacuna; ante dosis crecientes de alérgeno, el sistema inmune genera grandes cantidades de IgG que se unen a él, impidiendo su acceso a las IgE.

#### 4.2. Síndromes de inmunodeficiencia

Con este nombre se designan unas **alteraciones del sistema inmunitario donde las reacciones inmunológicas son insuficientes ante las infecciones de todo tipo o bien no existen.**

Las consecuencias de las inmunodeficiencias son, principalmente:

- **Propensión a padecer múltiples infecciones.** Si la inmunodeficiencia afecta sólo al sistema humoral (deficiencias en los linfocitos y anticuerpos), se presentarán infecciones bacterianas en general. Si la inmunodeficiencia es esencialmente celular (deficiencias en los linfocitos T), las infecciones específicas serán las de crecimiento intracelular, es decir, virus y rickettsias. Las rickettsias son bacterias Gram negativas con forma de cocos, pero que, al igual que los virus, son parásitos intracelulares obligados.
- **Aumento de la aparición de tumores** ya que están controlados por el sistema inmunológico.

Existen inmunodeficiencias congénitas o primarias y adquiridas o secundarias.

##### 4.2.1. Síndrome de inmunodeficiencia congénita

En este caso, las personas nacen con un gen defectuoso situado en el cromosoma X que impide la formación y diferenciación de células inmunocompetentes (linfocitos), como causa más generalizada. Los llamados “niños burbuja” padecen una inmunodeficiencia combinada severa (llamada en inglés **SCID**, *severe combined immunodeficiency*), ya que deben vivir en una habitación estéril y evitar el contacto con persona, animal y objeto portadores de gérmenes. Una de las soluciones viables para remediar este déficit, es el **injerto de médula ósea roja** capaz de formar células inmunocompetentes.

Dado que el trasplante no siempre es eficaz y a veces es complicado encontrar al donante compatible, como alternativa se está utilizando la **terapia génica**. Gracias a esta técnica, se introduce una copia normal del gen defectuoso en células indiferenciadas de la médula ósea del paciente. Estas células infectadas se reimplantarán en la médula roja; allí proliferarán, recuperando la respuesta inmune.

##### 4.2.2. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

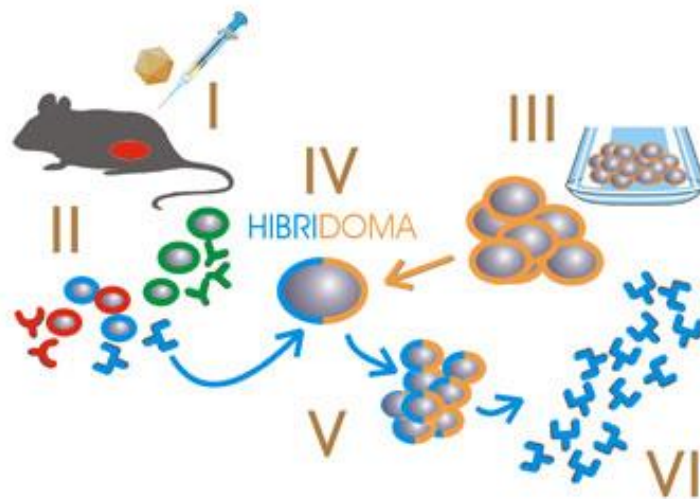
En este caso, la deficiencia inmunológica viene causada por el **virus VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana) que infecta los linfocitos T colaboradores (T<sub>H</sub>) y los destruye.

Ver todo lo relacionado con esta inmunodeficiencia en el **apartado 4.3 del tema 14.**

# Biología

## Tema 17

### Inmunología aplicada



## 1. TEORÍA DE LA SELECCIÓN CLONAL. ANTICUERPOS MONOCLONALES

La **teoría de la selección clonal** postula que la llegada de un determinado antígeno al organismo, estimula la proliferación selectiva de aquellos linfocitos que tienen en su membrana anticuerpos específicos para ese antígeno, esto es, se origina un clon específico de linfocitos. El antígeno es finalmente el responsable de la formación del clon de linfocitos encargado de rechazarlo, y esto ocurre gracias a la enorme cantidad de anticuerpos del mismo tipo que el clon es capaz de producir.

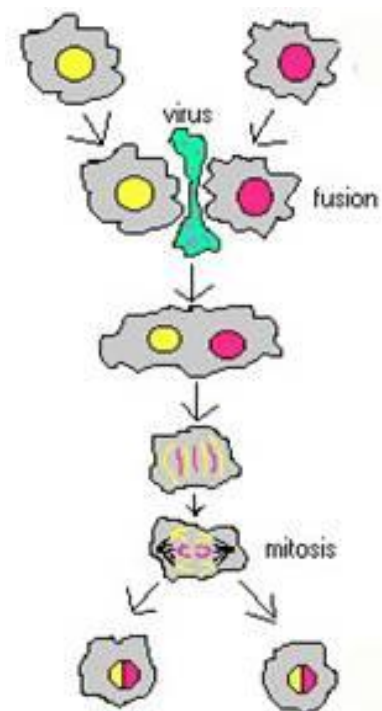
El sistema inmunitario está formado por miles de clones de linfocitos que se adquieren a lo largo de la vida a medida que el organismo se va encontrando con los patógenos. Todos los linfocitos del mismo clon han surgido de un antecesor común.

Los anticuerpos, además de servir para nuestra defensa autónoma contra infecciones y sustancias extrañas, son herramientas muy valiosas en la curación de enfermos que no son capaces de producirlos y para el estudio de moléculas biológicas. Los anticuerpos presentes en el suero de animales (generalmente se usan caballos) que han sido expuestos deliberadamente a ciertos antígenos extraños, se encuentran formando una mezcla compleja con diferentes anticuerpos lo que limita su utilización.

La técnica de los anticuerpos monoclonales superó estas limitaciones y permite preparar cantidades ilimitadas de anticuerpos homogéneos. Está basada en el hecho de que cada linfocito B forma solamente un único y específico anticuerpo.

La esencia de esta técnica consiste en immortalizar las células maduras responsables de la producción de anticuerpos (células plasmáticas como producto maduro obtenido por activación de linfocitos B), consiguiendo que se multipliquen indefinidamente. Esta inmortalidad se consigue hibridando las células plasmáticas y células tumorales, como las de los mielomas<sup>13</sup>, con capacidad de multiplicación indefinida. Las células hijas resultantes se denominan **hibridomas** (fig. 17.1), las cuales son heterocariotas (con dos núcleos diferentes) y se pueden clonar haciendo que se dividan, y producirán anticuerpos homogéneos o monoclonales (fig. 17.2).

No obstante, el anticuerpo ideal para la terapia humana sería el anticuerpo totalmente humano; pero los humanos no pueden ser inmunizados para suministrar células capaces de sintetizar anticuerpos, y los híbridos entre mielomas de ratón y células humanas sintetizadoras de anticuerpos no son estables. La solución está en crear ratones transgénicos que produzcan inmunoglobulinas humanas.



**Figura 17.1.-** La fusión celular es un procedimiento que permite que dos células se fusionen entre sí al poner en contacto sus membranas externas citoplasmáticas. En el esquema que sigue se muestra el caso de la fusión celular mediada por un virus, pero también se puede producir la fusión por otros métodos utilizando algunos reactivos químicos. A los efectos de entender el procedimiento vale tanto un virus como una sustancia química. Como vemos hay dos células cuyos diferentes ADN nucleares se pintaron en amarillo y rojo para diferenciarlos. La fusión de las membranas permite la obtención de una célula con dos núcleos. Cuando se produce la mitosis algunas de las células hijas van a heredar los cromosomas de ambos padres, estos son los hibridomas.

<sup>13</sup> El mieloma o mieloma múltiple es un tipo de cáncer de la médula ósea, en el que existe una proliferación anormal de células plasmáticas productoras de anticuerpos.

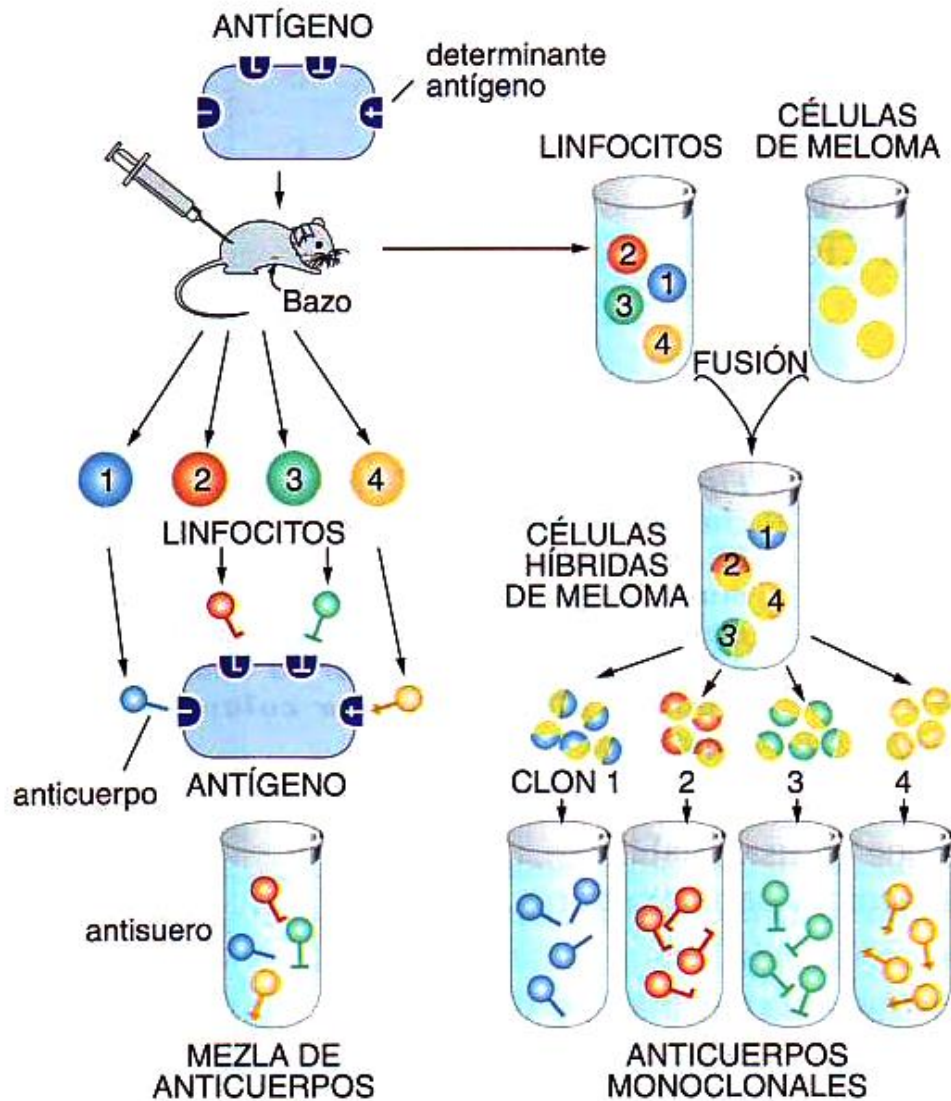


Figura 17.2.-

## 2. TRASPLANTES E INMUNIDAD

**S**e entiende por **trasplante**, en cirugía, la **sustitución de un órgano o parte de él, dañado o enfermo, por otro sano.**

La técnica del trasplante consiste en la extracción de un órgano (o tejido y, en ocasiones, células) de un individuo sano (**donante**), y su implantación en el cuerpo del mismo o de otro organismo (**receptor**) que presenta deficiencias en el funcionamiento o enfermedad en ese órgano. Para realizar trasplantes de órganos vitales, es necesario que el donante se encuentre en situación de "muerte cerebral"<sup>14</sup>. Según la relación que existe entre el donante y el receptor, los trasplantes se denominan.

<sup>14</sup> La *muerte encefálica* implica el cese irreversible de la actividad vital de todo el encéfalo incluido el tallo cerebral (estructura más baja del encéfalo encargada de la gran mayoría de las funciones vitales), comprobada mediante protocolos clínicos neurológicos bien definidos y apoyada por pruebas especializadas.

- **Autotrasplante** o **autoinjerto**: proceden de la misma persona que recibe el trasplante.
- **Isoinjerto**: procede de un gemelo univitelino, es decir, con la misma constitución genética que el receptor.
- **Alotrasplante** o **aloinjerto**: procede de otro individuo de la misma especie.
- **Xenotrasplante** o **xenoinjerto**: proceden de individuos de distinta especie.

## 2.1 Actuación inmunitaria en el rechazo

Las proteínas del **MHC de clase I** de la superficie de las células transplantadas son las que actúan como antígenos. Si es del mismo organismo, como sucede en los dos primeros casos citados arriba, los linfocitos reconocen esas proteínas como propias. Si no es así, los **linfocitos T<sub>H</sub>** son activados por las células presentadoras de antígenos (CPA) y segregan **citoquinas**, las cuales activan a los **linfocitos T<sub>c</sub>**, a los **linfocitos B** que producen **anticuerpos** y a los **macrófagos**. La acción de estas células, junto con la del **complemento**, producen la lisis celular, las hemorragias y otras lesiones que son características del rechazo de un trasplante (fig. 17.3).

Para evitar el rechazo se recomienda:

- **Elegir el donante apropiado**: cuando el parentesco entre donante y receptor sea mayor, la posibilidad de que el sistema de antígenos de la membrana celular de ambos sea más parecido, aumenta también.
- **Utilizar compuestos que inhiban la respuesta inmune**: como tales inmunodepresores se utilizan en los trasplantes los **corticoides**, y los agentes citostáticos, entre los cuales merece citarse la **ciclosporina**, antibiótico de origen fúngico que actúa selectivamente contra las células T implicadas en el rechazo mediante el bloqueo de la síntesis de citoquinas; de esta forma, el resto del sistema inmune queda intacto y no es necesario acudir a otros fármacos que frenen las posibles infecciones al dañarse todo el sistema inmune, y que además producen efectos secundarios.

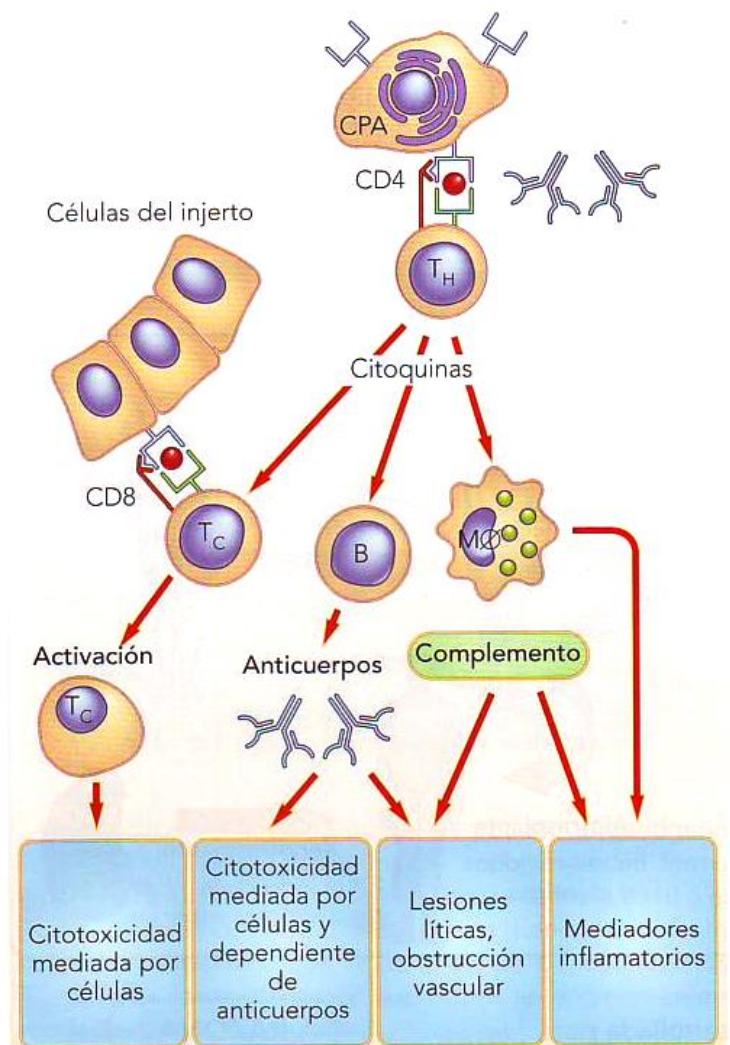


Figura 17.3.-



## 2.2 Las transfusiones de sangre y la inmunidad

Considerando la sangre como un tejido cuyas células están libres en el plasma, podemos aceptar que una transfusión es un auténtico trasplante. Entre los varios **antígenos** detectados en la superficie de los glóbulos rojos, tienen importancia los empleados para clasificar la sangre en los grupos del **sistema AB0**, así como el **factor Rh**.

- **Sistema AB0:**

Su caracterización viene determinada por la presencia o ausencia de antígenos A y B (glucoproteínas) en la membrana de los eritrocitos o glóbulos rojos, y la presencia o ausencia en el plasma de anticuerpos anti A y anti B. Los antígenos se llaman **aglutinógenos** y los anticuerpos **aglutininas**. Distinguimos entre (fig. 17.4):

- **Personas de tipo A:** tienen en sus glóbulos rojos antígenos o aglutinógenos de tipo A y en su plasma tienen anticuerpos o aglutininas de tipo anti B. No tienen anti A pues reaccionarían con los antígenos de tipo A.
- **Personas de tipo B:** tienen antígenos B y anticuerpos anti A.
- **Personas de tipo AB:** tienen antígenos A y B. No tienen anticuerpos anti A ni anti B.
- **Personas de tipo 0** (se lee cero): no tienen antígenos en sus eritrocitos y tienen en su plasma anticuerpos anti A y anti B.








		FENOTIPOS Y GENOTIPOS			
		GRUPO A (AA - AO)	GRUPO B (BB - BO)	GRUPO AB (AB)	GRUPO O (OO)
ANTÍGENOS	 <p>Antígeno A</p>	 <p>Antígeno B</p>	 <p>Antígeno A y B</p>	 <p>Sin antígenos</p>	
	ANTICUERPOS	 <p>anti-B</p>	 <p>anti-A</p>	<p>sin anticuerpos</p>	 <p>anti-a y anti-B</p>

Figura 17.4.-

Para que la transfusión sea posible, la persona que la recibe no ha de tener en su plasma los anticuerpos de los glóbulos rojos que recibe, ya que si esto no ocurre, los anticuerpos de su plasma reaccionarían con los glóbulos transfundidos, originándose una aglutinación<sup>15</sup>. Ello acarrearía la presencia de trombos, con los trastornos derivables (cuadro I). **Es decir, hay que tener en cuenta los antígenos del donante y los anticuerpos del receptor.**

Tiene poca importancia el fenómeno inverso, es decir, la reacción entre los anticuerpos de la sangre del donante y los antígenos de los eritrocitos del receptor, pues los anticuerpos del donante se diluyen en la sangre del receptor antes de producir la aglutinación. Por ello, las **personas AB** son **receptoras universales**, pueden recibir sangre del tipo A, B AB y 0 y las de **tipo 0** son los **donantes universales**, pues al no tener antígenos en sus eritrocitos, éstos no reaccionarán con anticuerpos del receptor.

		Origen del plasma (RECEPTOR)			
		A	B	AB	0
Origen de los glóbulos rojos (DONANTE)	A	-	+	-	+
	B	+	-	-	+
	AB	+	+	-	+
	0	-	-	-	-

- = no hay aglutinación; transfusión posible.  
+ = hay aglutinación; no es posible la transfusión.

*CUADRO I.- Compatibilidad de los grupos sanguíneos AB0.*

- **El factor Rh:**

Es otro antígeno que puede estar en la membrana de los eritrocitos. Su presencia determina el grupo sanguíneo Rh<sup>+</sup>, y su ausencia el Rh<sup>-</sup>. Los que tienen este último grupo, al recibir sangre Rh<sup>+</sup>, reaccionan inmunitariamente formando anticuerpos anti Rh.

<sup>15</sup> Ver apartado 3.1.4. del tema 16.  
Javier Pérez



