

## TEMA 23. GLÓBULOS BLANCOS O LEUCOCITOS

### 23.1. INTRODUCCIÓN

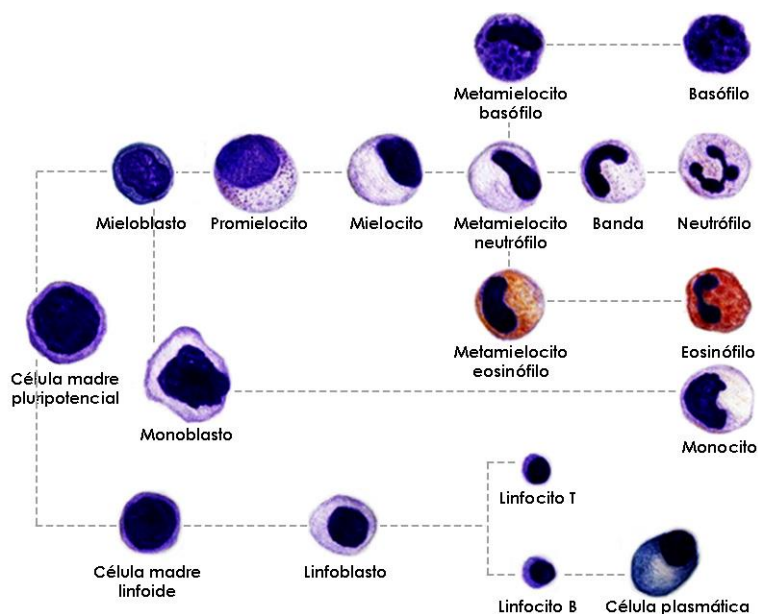
Hay varios tipos de glóbulos blancos o leucocitos, clasificados según la presencia o ausencia de gránulos y las características tintóreas de su citoplasma. Los **granulocitos** presentan grandes gránulos en su citoplasma y el núcleo segmentado en varios lóbulos, por ello reciben el nombre de **polimorfonucleares**. Se subdividen en **neutrófilos**, **eosinófilos** y **basófilos**. Existen dos tipos de agranulocitos (*leucocitos sin gránulos en el citoplasma*): **linfocitos** y **monocitos**.

Los granulocitos y los monocitos protegen al organismo frente a los microorganismos invasores de forma inespecífica, principalmente mediante la ingestión por fagocitosis. Los linfocitos son las células efectoras de las respuestas inmunitarias específicas frente a las sustancias reconocidas como extrañas, generando reacciones destinadas a neutralizarlo o destruirlo.

### 23.2. FORMACIÓN DE LOS LEUCOCITOS

Se dividen, disminuyen de tamaño, condensan el núcleo y adquieren las propiedades para realizar su función de defensa:

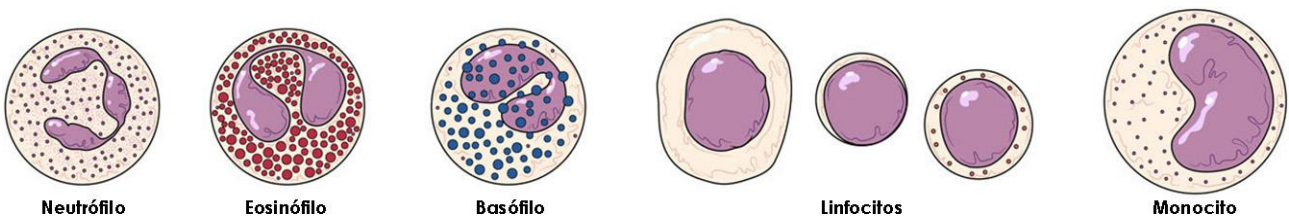
- Gránulos inespecíficos y específicos de cada tipo celular (*granulocitos*): Contienen agentes bactericidas y enzimas para destruir a agentes patógenos (peroxidasa, lisozima, colagenasa, hidrolasa, elastasa, lipasas, etc.), citoquinas y quimioquinas (*mediadores de la inflamación*).
- propiedades para la quimiotaxis: secretan factores y tienen receptores.
- Expresan receptores para reconocer partículas marcadas con inmunoglobulinas y factores del complemento.
- Expresan antígenos de membrana para distinguir lo propio de lo extraño (*sistema HLA "Human Leucocyte Antigen" o CMH*).



### 23.3. TIPOS CELULARES. ÓRGANOS LINFÁTICOS

Los leucocitos son células de aspecto blanquecino, con núcleo y características específicas para realizar funciones de defensa. En condiciones normales hay unos 4.000 – 11.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. Tienen una vida media variable (días – años).

Fórmula leucocitaria		
Grupo	Tipo	Porcentaje
Granulocitos o polimorfonucleares	Neutrófilos	60 – 70%
	Basófilos	0,5 – 1%
	Eosinófilos	2 – 4%
Agranulocitos	Linfocitos	20 – 25%
	Monocitos	3 – 7%



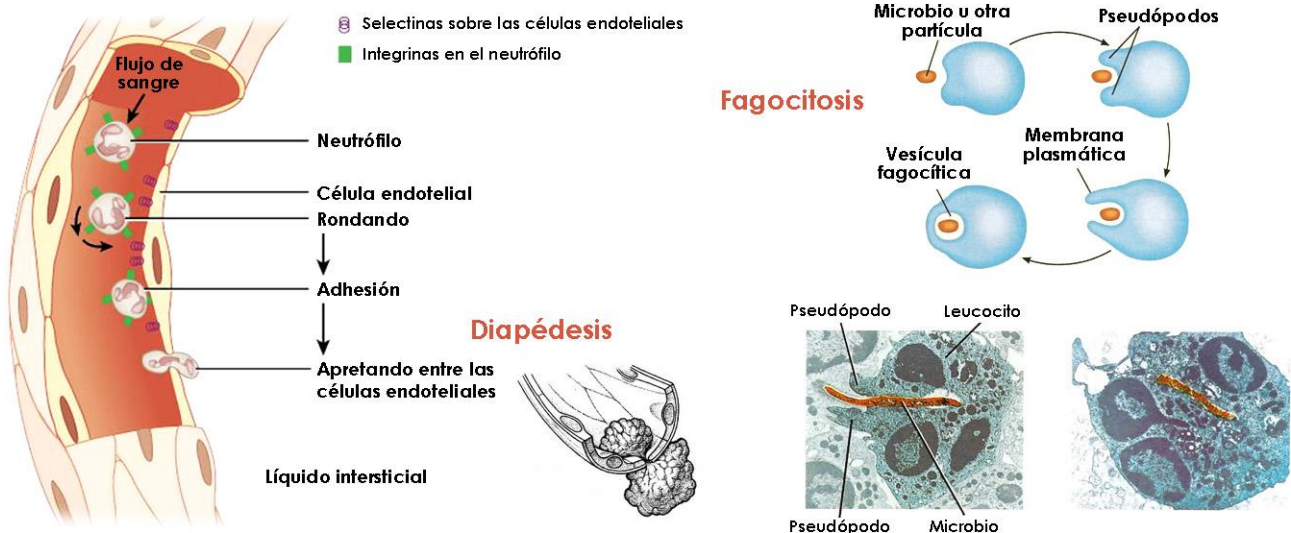
#### CIRCULACIÓN DE LOS LEUCOCITOS

Los leucocitos nacen en la médula ósea o en el tejido linfoide, desde aquí pasan a la sangre. Una vez en la sangre pueden alcanzar los tejidos y pasar a la linfa y tejido linfoide, y de aquí de vuelta a la sangre.



### 23.4. PROPIEDADES O CARACTERÍSTICAS GENERALES

- **Quimiotaxis.** Movimiento hacia una sustancia química. Es la atracción química de los fagocitos por los microorganismos. Entre las sustancias químicas que atraen a los fagocitos se encuentran los productos microbianos, los componentes de los leucocitos y de las células tisulares dañadas.
- **Diapédesis:** en respuesta a su contacto con los factores quimiotácticos, las células endoteliales y las células fagocíticas incrementan la síntesis de sus proteínas de adhesión y se vuelven más “pegajosas” entre sí. Esto propicia que los fagocitos se adhieran a las superficies de los endotelios y rueden sobre ellos hasta procurarse una salida entre las uniones de las células endoteliales.
- **Movimientos ameboides.** Es un movimiento característico de las amebas. Se produce por la formación de pseudópodos que se extienden y se retraen para desplazar la célula.
- **Fagocitosis:** los neutrófilos y macrófagos participan en la fagocitosis, pueden ingerir bacterias y desechos de materia inanimada.



### 23.5. FUNCIÓN DE LOS LEUCOCITOS: INMUNIDAD. TIPOS DE INMUNIDAD

La inmunidad es la capacidad que tiene el cuerpo humano de resistir las agresiones que puedan proceder del medio ambiente externo (*microorganismos* o *sus toxinas*), o del propio medio interno (*células neoplásicas*). El sistema inmunitario es el encargado de proteger al individuo de estas agresiones. Este sistema no sigue la estructura órganosaparatos-sistemas, se trata, más bien, de una red de células perfectamente coordinadas y distribuidas por todo el organismo con una gran movilidad. Estas células pueden organizarse en órganos como el ganglio, en tejidos como la pulpa blanca del bazo, o bien encontrarse dispersas en el seno de los tejidos pertenecientes a otros órganos o aparatos, como los linfocitos localizados en el tejido conjuntivo.

El sistema inmunitario precisa, para su correcto funcionamiento, de un alto grado de regulación interna. Ésta se basa en el hecho de que el sistema está compuesto por células con funciones muy diversas, incluso contrapuestas (*linfocitos T colaboradores* y *T supresores*), cuya interacción permite la existencia de un estado de equilibrio autorregulado.

Funcionalmente, el sistema inmunitario es capaz de desarrollar dos tipos de actitudes o mecanismos defensivos frente a los agentes extraños potencialmente patógenos: **inmunidad innata o inespecífica**, **inmunidad adquirida o específica**.

Tipos de inmunidad: colaboran y actúan de forma conjunta	
Inmunidad inespecífica o innata	Inmunidad específica o adquirida
Granulocitos y macrófagos	Linfocitos T y B
No requiere de conocimiento previo del agente agresor	Requiere un contacto previo con el agente agresor
Es innata	Es adquirida.
Es inmediata	Tiempo entre agresión – respuesta
No crea memoria	Crea memoria inmunológica específica para ese agente
	Rechazo de órganos
Linfocitos No T, No B o células NK (Natural Killer). 15%	Inmunidad humoral (linfocitos B, 15%) Inmunidad celular (linfocitos T, 70%)

- **Antígeno (Ag):** Sustancia, por lo general, extraña al organismo capaz de estimular al sistema inmune y provocar una respuesta inmune. Ej. Bacterias, Virus, Toxinas, proteínas estructurales.
- **Anticuerpos (Ac) inmunoglobulinas (Ig) o gammaglobulinas:** Moléculas proteicas que se unen específicamente al antígeno.

## 23.6. RESPUESTA INMUNE INESPECÍFICA O INNATA

La inmunidad innata se posee desde el nacimiento y no requiere un conocimiento previo de la sustancia extraña. Es una primera activación de urgencia que se pone en marcha inmediatamente, sin requerir tiempo de latencia entre la detección del invasor y el desencadenamiento de las acciones defensivas. Constituye una respuesta inmunitaria inespecífica y no inducible, es decir, no está programada o dirigida contra un agente patógeno en concreto, ni se amplifica como resultado de exposiciones previas a dicho agente. Además no crea **memoria inmunológica**. Aunque las características de la inmunidad innata y las de la adquirida difieren, para un funcionamiento óptimo cada sistema depende de los elementos del otro.

Los elementos del sistema inmunitario innato o natural, comprenden:

- 1) **Barreras externas mecánicas** (*piel y mucosas*) y **químicas** (*secreciones: saliva, sudor, moco, lágrimas*). Enzimas, anticuerpos, pH.
- 2) **Reacción de Inflamación**. (1º *macrófagos*, 2º *neutrófilos*, 3º *monocitos*). Conexión con inmunidad adquirida (*linfocitos*).
- 3) **Células fagocíticas**. Granulocitos y macrófagos. Tejidos.
- 4) **Células NK** (*del inglés Natural Killers, agresoras naturales*). Linfocitos no T no B (15%). Contienen gránulos (*granzimas y perforinas*). Células invadidas por virus y células tumorales (*extrañas*).
- 5) **Interferón**: Interferón a (*leucocitos*), b (*no leucocitos*) g (*linfocitos T*). Inhibe la replicación vírica y activa a células NK.
- 6) **Complemento**.
- 7) **Fiebre** o aumento de temperatura corporal. IL-1, PGE<sub>2</sub>.

### 23.6.1. PROCESO INFLAMATORIO O INFLAMACIÓN

Cuando se lesiona un tejido, ya sea por bacterias, un traumatismo, sustancias químicas, calor u otros fenómenos, éste libera múltiples sustancias que producen una serie de cambios secundarios en los tejidos (*agentes inflamatorios y citoquinas*). Este complejo número de cambios tisulares se denomina **inflamación**. La finalidad de la inflamación es eliminar al agente patógeno y reparar daños.

La inflamación va acompañada de una serie de síntomas o manifestaciones locales que varían según el lugar de la lesión y el agente que la provocó. Estos síntomas incluyen:

- Calor.
  - Eritema o enrojecimiento de la piel (*rubor*)
  - Dolor.
  - Hinchazón del tejido afectado (*tumor*).
  - Limitación de la función.
- } Vasodilatación
- } Aumento de la permeabilidad

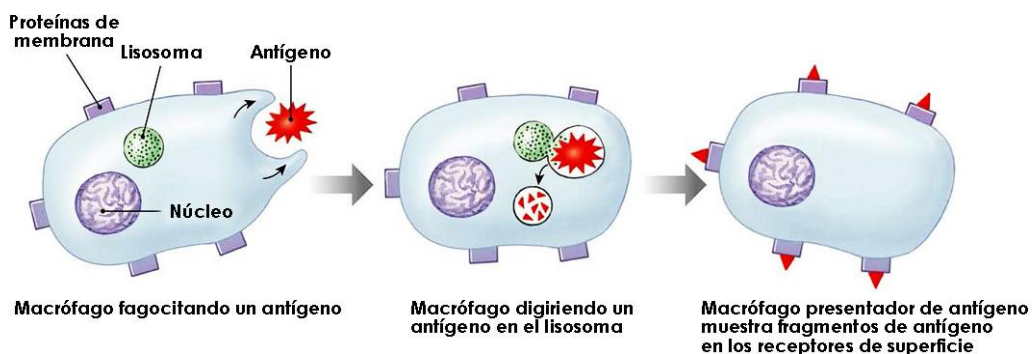
Tras producirse la lesión tisular, los vasos sanguíneos de la zona lesionada aumentan de calibre, fenómeno que se conoce como **vasodilatación**, lo que incrementa el flujo sanguíneo a la zona dañada. De esta forma aumenta el aporte de proteínas plasmáticas y células fagocíticas que se **marginan**, es decir, que se adhieren al endotelio de los vasos y los atraviesan por diapédesis para acceder a las zonas dañadas del tejido. En el sitio de la lesión son liberadas sustancias como histamina, bradichinina, serotonina y prostaglandinas que activan enérgicamente a los macrófagos tisulares que en pocas horas comienzan a fagocitar los tejidos destruidos. Estas sustancias también favorecen la vasodilatación y tienen efectos quimiotácticos, atrayendo a más células fagocíticas hacia el lugar de la lesión. Uno de los primeros resultados de la inflamación es la "tabicación" del área de la lesión mediante coágulos de fibrinógeno, de forma que las bacterias o los productos tóxicos no se diseminen.

En la inflamación aguda, inicialmente los neutrófilos y luego los macrófagos se acumulan en el tejido inflamado. En las primeras horas del proceso inflamatorio, el número de neutrófilos en la sangre puede aumentar hasta 4 o 5 veces sobre su número normal. La acumulación de macrófagos en la zona lesionada es menor, debido a que el número de monocitos almacenados en la médula también es menor y a que además necesitan varias horas para madurar y convertirse en macrófagos.

La reacción inflamatoria, como se ha descrito, genera potentes agentes citolíticos que pueden determinar la aparición de muchos efectos indeseables, entre los que se incluyen la lesión tisular extensa, la hinchazón y el dolor. Esto ha llevado a la búsqueda de distintos tipos de **agentes antiinflamatorios** para controlar dichos efectos. Estos agentes intentan bloquear algunas de las consecuencias de la respuesta inflamatoria sin restar su eficacia antimicrobiana. Actúan neutralizando algunas de esas sustancias mediadoras de la inflamación o evitando que las células inflamatorias liberen o respondan a los mediadores de la inflamación.

### 23.6.2. CÉLULAS FAGOCÍTICAS O FAGOCITOS

Son los granulocitos y los macrófagos. Como ya se ha mencionado, son células capaces de ingerir mediante fagocitosis microorganismos o cualquier otra partícula extraña. Intervienen en la respuesta inflamatoria, y también colaboran en la inmunidad adquirida, ya que fagocitan complejos antígeno-anticuerpo, y además los macrófagos funcionan como **células presentadoras de antígenos (CPA)**. Muchos patógenos pueden ser fagocitados directamente, ya que los fagocitos reconocen ciertas estructuras de la superficie bacteriana como extrañas. En otras ocasiones, antes de ser fagocitados, los patógenos precisan ser "marcados", bien mediante la unión del fragmento C3b del sistema de complemento, o bien mediante la unión de inmunoglobulinas específicas a sus antígenos de superficie. Este proceso es conocido como **opsonización**. Los neutrófilos y los macrófagos presentan en sus membranas receptores para la fracción constante (Fc) de las inmunoglobulinas de tipo G que han reaccionado con la bacteria, receptores para el fragmento C3b del complemento. Estos receptores les permiten reconocer al patógeno como extraño y adherirse a su superficie. Tras adherirse, la membrana de los fagocitos emite **pseudópodos** (evaginaciones de la membrana) alrededor de la partícula extraña, que queda englobada en una vacuola, denominada **fagosoma** o **vacuola fagocítica**. Esta vacuola se fusionará con los lisosomas y otros gránulos específicos de estas células que destruyen y eliminan el microorganismo.



### MONOCITOS MACRÓFAGOS

Los monocitos son las células sanguíneas circulantes más grandes y las de mayor capacidad bactericida. , ingieren hasta 100 bacterias durante su vida. Su proceso de formación en la médula ósea dura unos 2 - 3 días, y permanecen en la circulación no más de 36 horas antes de emigrar hacia los tejidos, donde se diferencian en macrófagos (*histiocitos*) y forman un **sistema de macrófagos tisulares (SMF o SRE)**. Los macrófagos tisulares tienen una vida media de meses o años y un aspecto variable según el tejido en el que se instalen (*células de Kupffer en el hígado, células de glía en la retina, etc.*). Tienen capacidad de dividirse, aunque su proliferación no contribuye de forma importante a la renovación de la población tisular de

macrófagos. Ésta depende principalmente de la emigración continuada de monocitos procedentes de la circulación.

Los macrófagos son fagocitos ávidos y como miembros del sistema mononuclear fagocitan y destruyen las células muertas o envejecidas (como los eritrocitos), al igual que los complejos formados por un antígeno (elemento extraño) unido a un anticuerpo y las partículas extrañas (como bacterias). Las múltiples funciones de los macrófagos incluyen:

- Formar la primera línea de defensa tras la piel en la reacción inflamatoria.
- Actuar como células presentadoras de antígenos a otras células del sistema inmune.
- Modular la actividad de los linfocitos en la respuesta inmunitaria, mediante la liberación de citoquinas.
- Intervenir en la inflamación.

## **NEUTRÓFILOS**

Toman su nombre del hecho de que los gránulos de su citoplasma se tiñen de color púrpura claro con los colorantes neutros. Tardan en madurar en la médula ósea unos 7 días y ya maduros permanecen en ella alrededor de 3 días antes de pasar a la sangre, y abandonan ésta atravesando el endotelio capilar a través de pequeños poros (*diapédesis*), para pasar a los tejidos cuando detectan la presencia de bacterias. Son los primeros en acumularse en la inflamación aguda (*pus*).

Los neutrófilos normalmente ingieren y matan 3-20 bacterias durante su expectativa de vida (*días*). Los neutrófilos son atraídos por las bacterias, por las toxinas bacterianas y por los agentes quimiotácticos (*compuestos químicos con capacidad de atraer hacia ellos determinado tipos celulares*) liberados por los propios neutrófilos y por otras células del sistema inmunitario. Una vez allí destruyen los microorganismos por fagocitosis y descarga de enzimas hidrolíticas. También elaboran y producen leucotrienos, sustancias que ayudan a iniciar el proceso inflamatorio.

En las primeras horas del proceso inflamatorio, el número de neutrófilos en la sangre puede aumentar hasta 4 o 5 veces sobre su número normal. A este aumento se denomina **neutrofilia**.

## **BASÓFILOS**

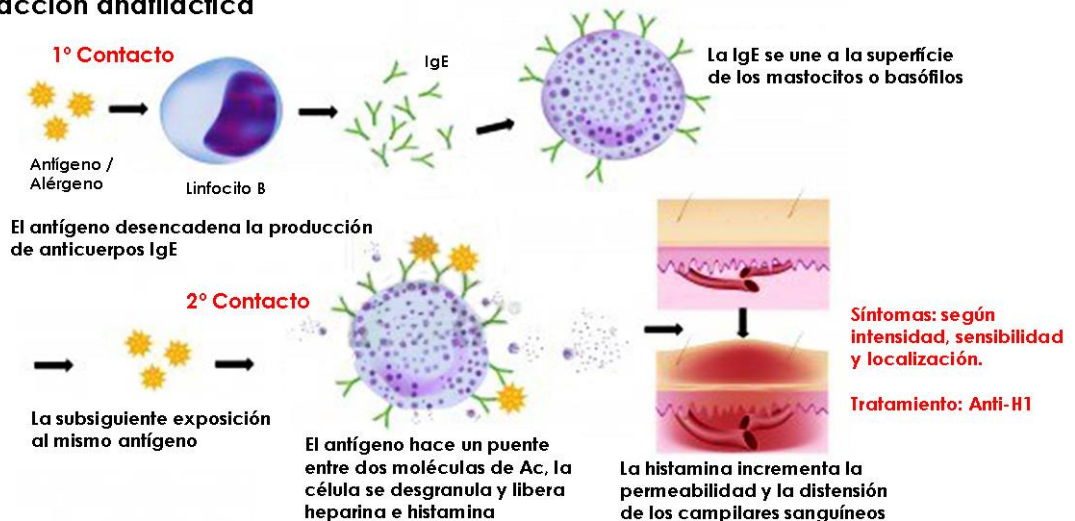
Los basófilos constituyen menos del 1% de la población total de leucocitos. Su tiempo de formación en la médula ósea es de aproximadamente 3 días, y su tiempo de permanencia en sangre de unas horas. Al igual que los otros dos tipos de polimorfonucleares, pasan a los tejidos donde ejercen su acción, aunque su destino en los tejidos no está claro. Presentan escasa fagocitosis y son poco móviles.

En su proceso de maduración los basófilos adquieren diversos receptores de superficie sobre su membrana, entre ellos **receptores para la IgE**. Poseen gránulos específicos que contienen **heparina, histamina, bradiquinina, serotonina**, y factor quimiotáctico de los eosinófilos y de los neutrófilos.

Los basófilos juegan un papel muy importante en las reacciones alérgicas agudas, en las cuales, la sustancia que provoca la reacción alérgica (*el alérgeno*) interacciona con una inmunoglobulina de tipo E unida por su fracción constante a los basófilos. Éstos se activan y liberan el contenido de sus gránulos, incluyendo la histamina, que actúa como mediadora de las **reacciones alérgicas**. La liberación masiva del contenido de sus gránulos puede causar un shock anafiláctico que puede llegar hasta la muerte si no es controlado.

Una célula vinculada a los basófilos, que se encuentra en los tejidos es el mastocito o célula cebada. Los mastocitos también derivan de una célula troncal de la médula, pero no derivan de los basófilos. Los mastocitos son abundantes en el pulmón, la piel, el tejido linfóide y las capas submucosas del aparato digestivo.

## Reacción anafiláctica



## EOSINÓFILOS

Contienen numerosos gránulos citoplasmáticos grandes que se tiñen de naranja con los colorantes ácidos, por ejemplo, la eosina. Tienen un tiempo de permanencia en sangre muy corto, siendo más abundantes en los tejidos, donde se calcula la existencia de 100 eosinófilos por cada uno circulante.

Su principal función es la detección y fagocitosis de **larvas de parásitos**. También ejercen un papel defensivo en las reacciones alérgicas. Al igual que los neutrófilos tienen capacidad quimiotáctica y fagocítica de bacterias pero en mucho menor grado.

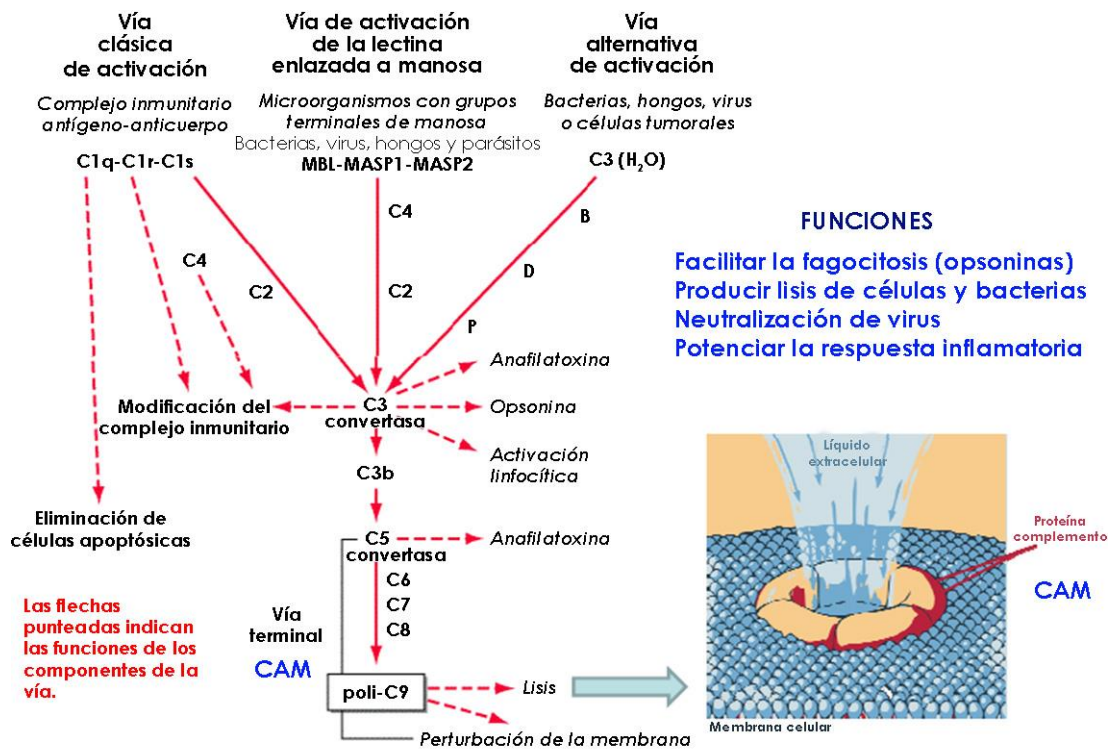
Contienen en sus gránulos específicos sustancias que paralizan y degradan las larvas, ingeridas por neutrófilos y macrófagos.

Los eosinófilos se acumulan en un elevado número en los tejidos con reacciones alérgicas, donde modulan la respuesta evitando que se exacerbe. Esto es debido a que contienen **histaminasa**, una enzima que degrada a la histamina liberada por los mastocitos y basófilos, últimos responsables de la reacción alérgica en los tejidos. Aumentan en enfermedades producidas por parásitos, en las alergias y en el asma (**eosinofilia**).

### 23.6.3. SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Consiste en un complejo sistema de proteínas (*más de 30 componentes*) algunas de ellas plasmáticas y otras de la superficie celular. Las proteínas plasmáticas son tanto enzimas, que viajan en el plasma inactivadas, como proteínas de unión. La activación de este sistema desempeña un papel central en la eliminación de los microorganismos invasores, mediante la lisis y/o su eliminación por las células del sistema fagocítico. Se han empleado tanto números como letras y distintos nombres para identificar los componentes de este sistema. El hígado es el órgano principal de síntesis de la mayoría de los componentes plasmáticos del complemento.

Se conocen dos vías para la activación del sistema de complemento: la **vía clásica** y la **vía alternativa**. Las dos vías conducen a la formación de un complejo terminal de componentes del complemento, denominado **complejo de ataque de membrana (CAM)** que lisa las membranas biológicas. Ambas vías funcionan tras su activación como un sistema de amplificación y ambas confluyen en el paso de activación de C3 y nuevamente en el paso de activación de C5.



## 23.7. RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA O ADQUIRIDA

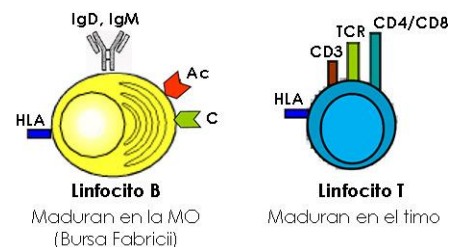
La inmunidad innata y la adquirida funcionan conjuntamente y con una gran interdependencia. Se describen de forma individualizada para facilitar su estudio, pero no se debe olvidar que están en constante conexión. La respuesta inmunitaria adquirida se caracteriza por el reconocimiento específico de un determinado **antígeno** entre un amplio espectro de agentes infecciosos y por conferir **memoria inmunológica**, que acelera y potencia las respuestas siguientes ante el mismo agente extraño. El reconocimiento específico se basa en que existen células, como los linfocitos B y los T, que tienen moléculas capaces de unirse a antígenos concretos de una forma específica, como una llave y su cerradura.

La respuesta inmunitaria adquirida puede ser de dos tipos, **humoral** y **celular**. Ambas respuestas están mediadas por linfocitos: la respuesta humoral por **linfocitos B** y la celular por **linfocitos T**. Los linfocitos T constituyen aproximadamente el 70% de los linfocitos sanguíneos. Los linfocitos B representan alrededor de un 15%. El 15% restante lo constituyen linfocitos no B no T, como por ejemplo las células NK.

### ▪ Linfocitos T (70%)

- La subpoblación de **linfocitos colaboradores** o **helper** con antígeno **CD4+**, representan el 65% de los linfocitos T.
- La subpoblación de **linfocitos citotóxicos/supresores** presentan antígeno de superficie **CD8**. Representan el 35% de los linfocitos T.

### ▪ Linfocitos B (15%).



Los linfocitos reconocen moléculas localizadas en superficies celulares extrañas a nuestro organismo:

- Células tumorales, infectadas por virus, hongos y ciertas bacterias.
- Células de otro individuo (*rechazo de trasplantes, injertos*) y células propias (*enfermedades autoinmunes*).

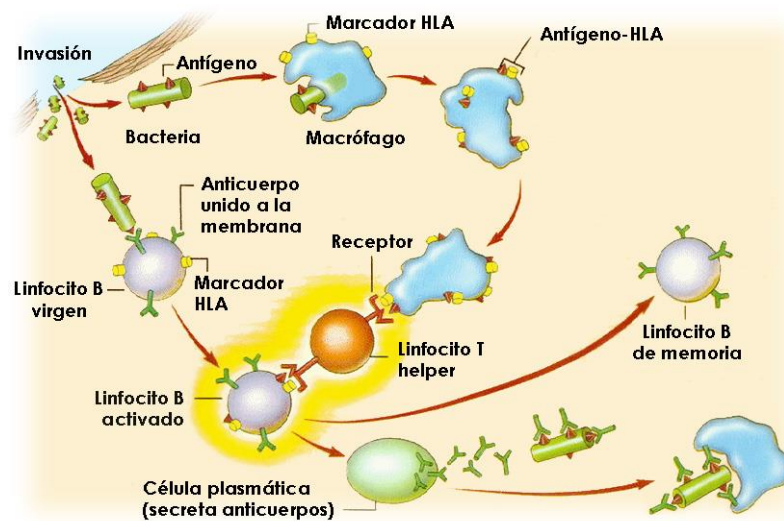


Bajo una agresión específica, se dividen y crean clones de células hijas que defienden al organismo frente a esa misma agresión de forma más potente y rápida (**memoria inmunológica**).

### 23.7.1. INMUNIDAD HUMORAL. LINFOCITOS B

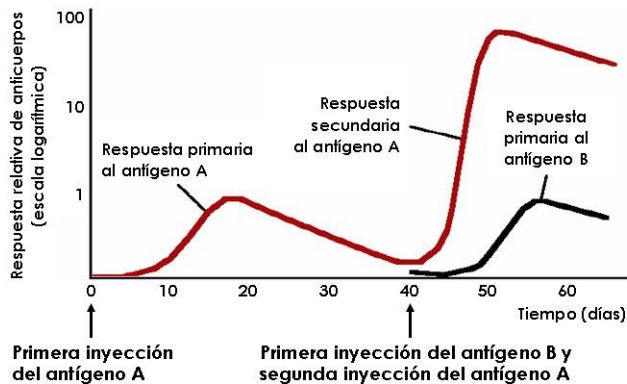
Cuando un antígeno entra en el organismo y se encuentra con un **linfocito B maduro** o **inmunocompetente**, acontecimiento que puede tener lugar en los órganos linfoides secundarios, se desencadena una respuesta inmunitaria humoral que conduce a la formación de **anticuerpos específicos** contra ese antígeno. Los linfocitos B inmunocompetentes expresan en su membrana moléculas de inmunoglobulina, capaces de reconocer sólo a un único tipo de antígeno, lo que marca a esos linfocitos como miembros de un **clon** (*familia de células idénticas que proceden de una célula única*). Existe una enorme cantidad de clones de linfocitos B, más que posibles antígenos, incluso existen clones de linfocitos B que presentan anticuerpos para antígenos que no existen.

Antes de exponerse a un antígeno específico, los clones de linfocitos B, permanecen inactivos en los órganos linfoides. Cuando entra un antígeno, los macrófagos lo fagocitan, lo procesan y después lo exponen en su superficie para presentárselo tanto a los linfocitos B adyacentes, como a los linfocitos T colaboradores. La diferencia entre linfocitos B y T, en este punto, es que los primeros no precisan que el antígeno vaya asociado a moléculas HLA de clase II para ser reconocido, mientras que los linfocitos T sí lo necesitan. La mayoría de los linfocitos B específicos necesitan la ayuda de los linfocitos T colaboradores para activarse, proliferar y diferenciarse hacia células plasmáticas. A su vez los linfocitos B tras reconocer el antígeno con su Ig de superficie lo procesan y unido a las moléculas de HLA de clase II lo presentan al linfocito T colaborador activándolo. De esta forma, colaboran la inmunidad celular y la humoral y se amplifica la respuesta inicial, produciéndose gran número de células plasmáticas.



Algunos de los linfocitos activados del clon en lugar de formar células plasmáticas, se mantienen como células de memoria, que al igual que los anticuerpos circulan por el organismo para poblar todo el tejido linfóide, aunque desde el punto de vista inmunitario permanecen inactivas hasta que son activadas de nuevo por el antígeno. Las células B de memoria no secretan anticuerpos por sí mismas, pero si más tarde se ven expuestas al antígeno que provocó su formación, se transforman en células plasmáticas y secretan anticuerpos que puedan combinarse con el antígeno iniciador. Gracias a estas células de memoria podemos diferenciar la **respuesta primaria** y la **respuesta secundaria**. Cuando un antígeno entra en contacto por primera vez con el organismo se produce una respuesta inmunitaria, que se denomina primaria. Por el contrario, cuando al cabo de un tiempo el mismo antígeno vuelve a activar el sistema inmunitario, se produce una respuesta que se denomina secundaria. Ambas respuestas son cuantitativa y cualitativamente

diferentes. La respuesta primaria se alcanza tras un largo periodo de latencia desde la exposición al antígeno, es más débil, predomina la Ig M y la duración de la acción es de sólo unos días. Mientras que la respuesta secundaria comienza rápidamente tras la exposición al antígeno, es más intensa, predomina la Ig G y la duración de la acción puede alcanzar meses.



#### Respuesta humoral primaria

- Tras el primer contacto con el antígeno es débil
- Aparece en unas dos semanas
- Dura días
- Los anticuerpos son IgM

#### Respuesta humoral secundaria

- $\geq 2^\circ$  contactos con el mismo antígeno
- Es muy intensa
- Dura meses
- Los anticuerpos son de tipo IgG

**Resumen:** Es más rápida, intensa y duradera que la primaria

Esta mayor potencia y duración de la respuesta secundaria es el fundamento de las **vacunas**. La vacunación pretende la inmunización de forma artificial mediante la administración de preparados antigénicos no virulentos de modo que puedan estimular la formación de anticuerpos específicos, pero no provoquen la aparición de la enfermedad. De esta forma, se consigue una inmunización activa. En esta primera exposición al antígeno administrado como vacuna conseguiremos generar células B de memoria, de forma que la respuesta secundaria ante una infección por el agente microbiano sea más eficaz y por tanto capaz de evitar el desarrollo de la enfermedad.

### 23.7.2. ESTRUCTURA Y TIPOS DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos son glucoproteínas que constituyen alrededor del 20% del total de las proteínas plasmáticas. Son segregadas por las células plasmáticas y tienen la capacidad de unirse al determinante antigénico que induce su secreción. Cada molécula de anticuerpo tiene forma de "Y". Está formado por cuatro cadenas polipeptídicas, dos **cadenas pesadas** idénticas entre sí y dos **cadenas ligeras**, también idénticas, unidas por puentes disulfuro; de modo que el tallo de la "Y" está compuesto sólo por cadenas pesadas, y las ramas están formadas tanto por cadenas pesadas como por ligeras. Cada cadena posee a su vez un **dominio variable (Fab)** con una secuencia de aminoácidos determinada, ya que es la porción de la inmunoglobulina que se combina específicamente al antígeno para el que ha sido diseñada.

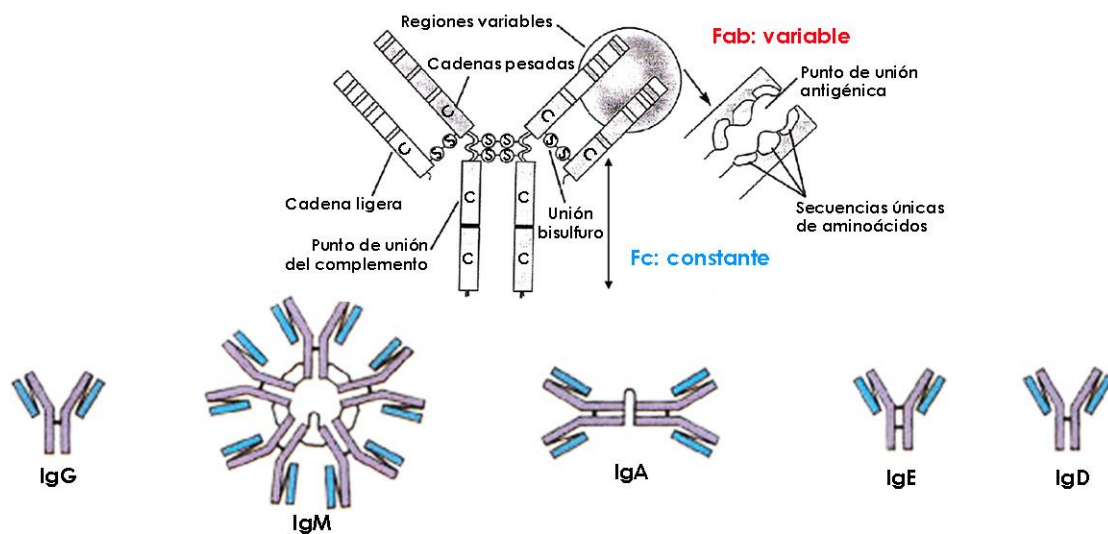
Cada molécula de anticuerpo tiene 2 puntos de unión antigénica, uno por cada extremo de la región variable. Posee asimismo una **fracción constante (Fc)**, región altamente conservada a la que debe el anticuerpo características como difusibilidad, capacidad para activar el sistema de complemento, capacidad para atravesar las membranas y otras propiedades biológicas de la inmunoglobulina.

Existen cinco clases de inmunoglobulinas (Ig):

- **Ig G:** Es el anticuerpo que se encuentra en mayor concentración en el suero. Normalmente constituye aproximadamente el 75% de todos los anticuerpos presentes en sangre. Es la inmunoglobulina predominante en la respuesta secundaria. Gracias a su capacidad de difundir a través de las membranas, atraviesa la placenta y le confiere inmunidad pasiva al recién nacido. La región Fc de esta inmunoglobulina tiene capacidad de unirse a receptores específicos presentes en macrófagos y neutrófilos favoreciendo la ingestión y la destrucción por fagocitosis de microorganismos infecciosos que han sido cubiertos por Ig G (*proceso denominado opsonización*). Esta Ig es capaz también de activar el sistema de complemento.
- **Ig M:** Es la clase de anticuerpo predominante en la respuesta primaria ante un antígeno. Es también el primer tipo de anticuerpo producido por los linfocitos B en desarrollo. Tiene una estructura

pentamérica, compuesto por 5 unidades como las descritas anteriormente, por lo que posee 10 sitios de unión para el antígeno. Esta Ig es también capaz de activar el sistema de complemento. Como desventaja, por su gran peso molecular, la Ig M no difunde fuera de los vasos, es exclusivamente intravascular. La Ig M es la aglutinina más importante.

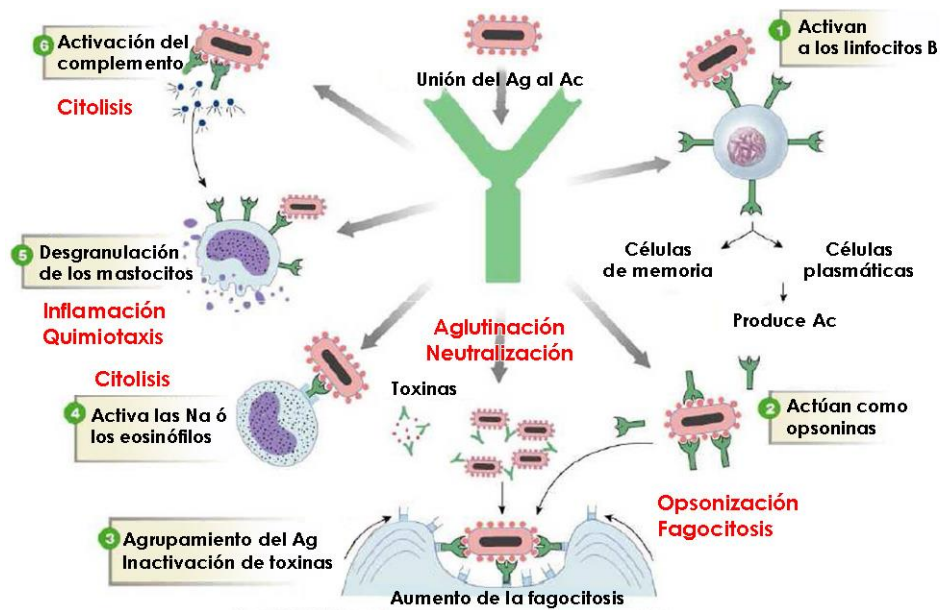
- **Ig A:** Es la principal inmunoglobulina presente en las secreciones glandulares (saliva, las lágrimas, la leche, etc.) y mucosas. Su estructura típica es dimérica.
- **Ig E:** Se caracteriza por su capacidad de unirse con gran afinidad a los receptores de la Fc, presentes en células cebadas y basófilos. La desgranulación de estas células y la liberación de estos compuestos se produce cuando la Ig E, unida a un antígeno específico por su región variable, se une a estas células por su región Fc. Los compuestos liberados son los responsables en gran medida de las manifestaciones clínicas de la mayoría de las reacciones alérgicas. Se ha propuesto que esta clase de Ig sea importante en el desarrollo de inmunidad contra parásitos helmintos.
- **Ig D:** Es la inmunoglobulina de menor concentración sérica. Generalmente se encuentra en la superficie de los linfocitos B. Su función exacta en el suero todavía no se conoce.



## FUNCIÓN DE LOS ANTICUERPOS

Tras la formación de los anticuerpos, éstos se unen a los antígenos a los que son complementarios desencadenándose cualquiera de las siguientes reacciones destinadas a inactivar el agente invasor mediante cualquiera de estos mecanismos:

- **Agglutinación:** Debido a la naturaleza bivalente de los anticuerpos y a los múltiples lugares antigénicos de la mayor parte de los agentes invasores, los anticuerpos pueden unirse a varios antígenos aglutinándolos. La Ig M es la aglutinina más importante, ya que, recordemos que es pentamérica y tiene por tanto no solo dos sino diez sitios de unión con el antígeno.
- **Precipitación:** El complejo molecular del antígeno soluble se une al anticuerpo y se hace tan grande que se vuelve insoluble y precipita.
- **Neutralización:** En la que los anticuerpos bloquean los lugares tóxicos del antígeno.
- **Lisis:** Como ya se ha mencionado, los anticuerpos tipo Ig G e Ig M activan el sistema de complemento, que es capaz de lizar las células.



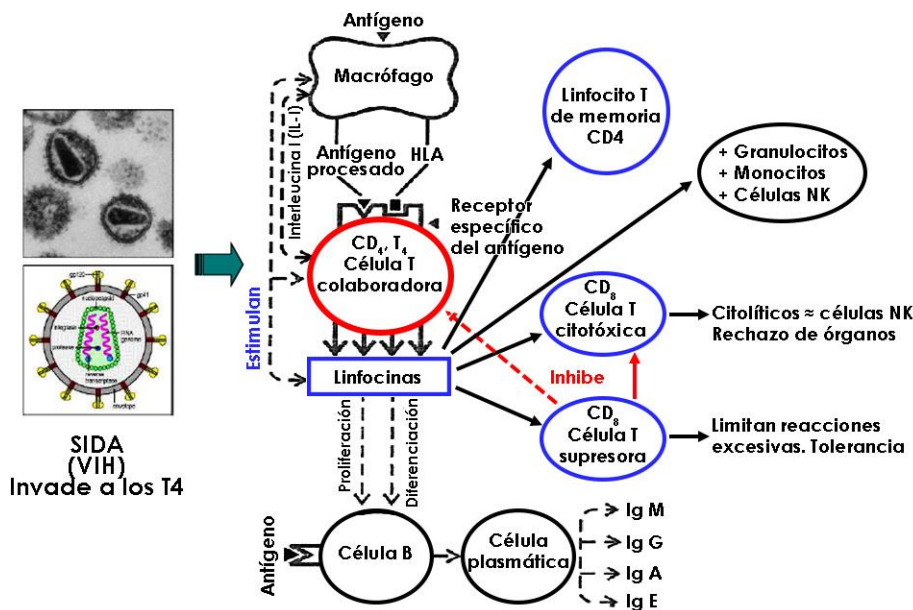
### 23.7.3. INMUNIDAD CELULAR. LINFOCITOS T

Los principales responsables de este tipo de inmunidad son los linfocitos T. Este tipo de inmunidad es más complejo, debido a los diferentes tipos y funciones de células T. Como ya se ha visto existen diferentes subpoblaciones de linfocitos T con funciones inmunorreguladoras y efectoras:

- **Linfocitos T colaboradores** (*helper, T 4, CD4+*). Estos linfocitos ayudan a las células B, a otros linfocitos T, a las células NK y a los macrófagos a activarse y a proliferar. Para ello sintetizan y liberan una serie de mediadores químicos como linfocinas, FSGM (*factor estimulante de los granulocitos y los monocitos*) e interferón  $\gamma$ .
- **Linfocitos T citotóxicos** (*CD8+*). Son células de ataque directo, capaces de matar microorganismos e incluso células del propio organismo. Cuando se unen a través de su receptor específico al antígeno (*asociado a HLA de clase I*), liberan unas proteínas denominadas perforinas, que abren verdaderos agujeros en la membrana de las células atacadas. En este momento, el linfocito libera además enzimas citotóxicas y digestivas que al llegar a través de los poros a la célula atacada le producen la muerte. Estos linfocitos T pueden atacar muchas células. Los linfocitos T citotóxicos destruyen especialmente células parasitadas por virus. También desempeñan un papel importante en la destrucción de células cancerígenas, de las células del tejido trasplantado y de otros tipos de células reconocidas como "extrañas" por el organismo.
- **Linfocitos T supresores** (*CD8+*). Son distintos de los dos anteriores. Se conoce mucho menos sobre sus funciones. Parecen poder suprimir las funciones de los linfocitos T tanto citotóxicos como colaboradores. Se cree que esta función está encaminada a evitar que se produzcan reacciones inmunitarias excesivas que podrían ser lesivas para nuestro propio organismo. Es muy probable que estas células T supresoras jueguen un papel muy importante en la limitación de la capacidad del sistema inmunitario para atacar a sus propios tejidos. Ese reconocimiento de lo "propio" frente a lo ajeno se denomina **tolerancia inmunológica**. Cuando se pierde esa tolerancia a los propios tejidos aparecen enfermedades autoinmunes, en las que se generan linfocitos B y T que atacan a los tejidos propios.

Cuando un antígeno llega al organismo es fagocitado y procesado por los macrófagos para ser presentado a los linfocitos T cooperadores en presencia del HLA de clase II. Una vez que el receptor reconoce el antígeno junto con el HLA de clase II, los linfocitos T del clon seleccionado se activan. La activación del linfocito colaborador por un antígeno requiere el apoyo de una citoquina secretada por los macrófagos presentadores que es la interleucina 1 (*IL-1*). Esta IL-1 hace que las células activadas por el antígeno se transformen y desarrollen receptores para un factor de crecimiento, la interleucina 2 (*IL-2*), que

ellos mismos van a secretar. La activación de estos linfocitos conlleva la activación de los genes de las linfocinas que se han mencionado (*IL-2*, *IL-3*, etc.). El resultado final de este proceso es la proliferación y expansión del correspondiente clon de linfocitos T colaboradores. De esta forma se activan y se liberan a la sangre y a la linfa células T activadas que se distribuirán por todo el organismo durante meses o años.



SIDA (VIH)  
Invade a los T4

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, responsable del **SIDA** (*Síndrome de inmunodeficiencia adquirida*) infecta y destruye las células T colaboradoras que, como se ha visto, juegan un papel clave en el sistema inmunitario, al activar tanto la inmunidad humoral, como la celular. Como consecuencia de ello, la vida de los pacientes con SIDA se ve amenazada por innumerables infecciones, que en otras circunstancias son banales.

La activación de los linfocitos T citotóxicos, se inicia por la interacción de su receptor con el antígeno, aunque en esta ocasión necesita ser presentado junto con el HLA de clase I. Por esto cualquier célula, no sólo los macrófagos, que presente en su membrana esta molécula puede hacer interaccionar el antígeno con esta subpoblación de linfocitos T. Los linfocitos T citotóxicos activados desarrollan la capacidad lítica explicada y adquieren receptores para la IL-2. Así, el linfocito T citotóxico adquiere la capacidad de responder a la estimulación por los linfocitos T colaboradores, y por otras células, por ejemplo los macrófagos.

Al igual que para los linfocitos B, se generan también linfocitos T de memoria que están programados para reconocer al antígeno que desencadenó su formación, de manera que ante una segunda exposición al mismo, la respuesta secundaria sea mucho más eficaz.

## 23.8. INMUNIDAD ARTIFICIAL

La mayor potencia y duración de la respuesta inmunitaria secundaria es el fundamento de las vacunas. La vacunación pretende la inmunización de forma artificial mediante la administración de preparados antigénicos no virulentos de modo que puedan estimular la formación de anticuerpos específicos, pero no provoquen la aparición de la enfermedad. De esta forma, se consigue una **inmunización activa**. En esta primera exposición al antígeno administrado como vacuna conseguiremos generar células B de memoria, de forma que la respuesta secundaria ante una infección por el agente microbiano sea más eficaz y por tanto capaz de evitar el desarrollo de la enfermedad. Según su composición, las vacunas se pueden clasificar en: **atenuadas**, en las que se utilizan cepas avirulentas de microorganismos vivos; **inactivadas**, en las que se utilizan microorganismos muertos, bien completos o porciones de ellos; y los **toxoides**, que emplean una

forma alterada de toxinas bacterianas. La inyección del toxoide imparte protección frente a las toxinas, mientras que la administración de vacunas lo hace frente a los gérmenes patógenos y los virus.

Además de vacunas y toxoides se pueden administrar: también soluciones que contienen anticuerpos elaborados (*inmunoglobulinas*), obtenidas de sangre humana utilizando abundantes reservas de plasma. De esta forma se consigue una **inmunización pasiva** que no confiere inmunidad permanente. El efecto es inmediato, pero de corta duración.

### 23.9. PATOLOGÍAS. APLICACIÓN CLÍNICA

Patologías		
	Leucocitosis	Leucopenia
<b>Neutrófilos</b>	Infección bacteriana, estrés, enfermedades autoinmunes	Irradiación, fármacos
<b>Linfocitos</b>	Infección por virus e infección bacteriana crónica (TBC, Sífilis), leucemias	Anemia aplásica, inmunosupresores
<b>Monocitos</b>	Lupus, artritis reumatoide	Corticoides, Leucemias
<b>Eosinófilos</b>	Asma bronquial y parasitosis	Tifus, brucelosis, Corticoides
<b>Basófilos</b>	Alergias: polen, alimentos, fármacos, etc.	Enfermedad de Cushing, hipertiroidismo,