

LA AUTODEFENSA DE LOS ORGANISMOS. INMUNOLOGÍA Y SUS APLICACIONES

La inmunología es la parte de la biología que estudia la inmunidad, que se define como el estado de resistencia que presenta un organismo frente a las infecciones. Actualmente este concepto se ha ampliado, ya que incluye aspectos como las alergias, las enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, sensibilidad frente a órganos trasplantados, problemas de la hemaglutinación, etc.

5. 1 CONCEPTO DE INFECCIÓN.

Se denomina infección a la entrada y posterior multiplicación de un *microorganismo* patógeno en el interior de un organismo, considerado ese interior como el *medio interno* e incluso el propio *interior de las células*. Hay un gran número de microorganismos patógenos: unos, como los virus, solo se pueden reproducir dentro de las células, y otros, como bacterias, hongos, protozoos, etc., se nutren de materia orgánica provocando las consiguientes alteraciones que conocemos como **enfermedades infecciosas** (también los hay intracelulares como el plasmodio, un protozoo que produce la malaria).

Las enfermedades infecciosas son enfermedades producidas por microorganismos patógenos, entre los que se encuentran bacterias, hongos, protozoos y además por virus. En relación con estas enfermedades podemos distinguir entre: **epidemia**, que es una enfermedad infecciosa que afecta a un gran número de personas en una comunidad o en un área relativamente pequeña, **pandemia**, que es una enfermedad infecciosa que afecta a grandes zonas del planeta; **enfermedad endémica**, que es una enfermedad infecciosa que se mantiene a lo largo de mucho tiempo en una población o zona geográfica determinada, como ocurre con la malaria.

La infección es la multiplicación de un organismo patógeno en los tejidos de un hospedador. Algunas veces las infecciones son de tipo silencioso y no producen síntomas, pero la mayor parte de las veces la infección va acompañada de inflamación y de distintos síntomas.

La capacidad que tiene un microorganismo de provocar una enfermedad infecciosa se denomina *patogeneidad o virulencia*. Esta capacidad puede depender de dos factores:

- a) El poder invasor, que le permite colonizar superficies como por ejemplo las vías respiratorias, las vías genito-urinarias, el aparato digestivo, etc.
- b) La liberación o producción de toxinas.

No debemos confundir el concepto de infección (y la acción de infectar) con el de **infestación** (y la acción de **infestar**) que se refiere a una parasitosis producida por *organismos de mayor tamaño (no microbios)* y que, en general, no afectan al medio interno. Por ejemplo: estar infestado de piojos o garrapatas o tener lombrices intestinales. La triquinosis o la filariasis están producidas por diferentes tipos de gusanos que habitan el medio interno, pero al no ser microorganismos, igualmente se habla de infestación.

5.2 Tipos de inmunidad.

5.2.1. Inmunidad congénita

Es aquella que presentan los organismos por su propia naturaleza y que existe desde el momento del nacimiento. Puede ser de tres tipos:

- *Inmunidad congénita de especie*. Afecta a todos los individuos de una especie.
- *Inmunidad congénita de raza*. Sólo afecta a algunas razas de una determinada especie.
- *Inmunidad congénita de individuo*. Sólo afecta a algunos individuos de una especie. Por ejemplo hay personas que son inmunes a la lepra.

5.2.2. Inmunidad adquirida

Se alcanza en algún momento de nuestra vida. Puede ser:

A) **Inmunidad adquirida naturalmente**, que a su vez puede ser:

1. Inmunidad adquirida naturalmente de forma activa: Es la que se alcanza en algún momento de nuestra vida después de haber padecido una determinada enfermedad infecciosa y haber logrado curarnos. Está basada en la formación de células sensibilizadas frente al antígeno y también en la formación de unas proteínas específicas que se denominan anticuerpos. El grado de resistencia que se alcanza es muy variable. Para algunas enfermedades dura toda la vida (sarampión), mientras que para otras el período de inmunidad es muy corto (gripe).
2. Inmunidad adquirida naturalmente de forma pasiva: Consiste en contar con anticuerpos ya elaborados contra determinados antígenos, de modo que el individuo queda protegido sin que su sistema inmunitario tenga que actuar. Es la que se consigue por la relación entre la madre y su hijo, ya que algunos anticuerpos atraviesan la placenta y además en la leche también se encuentran otros anticuerpos.

B) **Inmunidad adquirida artificialmente**: Se alcanza por medio de técnicas que han sido ideadas por el hombre. Puede ser:

1. Inmunidad adquirida artificialmente de forma activa: se alcanza por medio de una técnica que se denomina vacunación. Es una técnica preventiva que consiste en inyectar en una persona sana microorganismos muertos, microorganismos atenuados, partes de estos microorganismos o también toxinas producidos por ellos. Todas estas sustancias no son capaces de desarrollar la enfermedad, pero son reconocidas como extrañas por nuestro sistema inmunitario, que reacciona de forma específica frente a ellas. Recibe el nombre de activa porque la persona vacunada es la que forma anticuerpos específicos frente a los antígenos, además de glóbulos blancos con memoria, de manera que, si el agente patógeno penetra, el organismo se halla preparado para acabar con él.

A veces, como ocurre con algunos virus, mutan con gran facilidad cambiando los antígenos de su cápsida (por ejemplo el virus de la gripe) por lo que la vacuna diseñada frente a uno de ellos, dejará de ser eficaz en cuanto hayan cambiado dichos antígenos.

Las vacunas han salvado y salvan cada año a millones de seres humanos de la muerte y de graves lesiones. Son uno de los grandes inventos de la humanidad si bien hoy día hay grupos de presión que están en contra de la vacunación.

2. Inmunidad adquirida artificialmente de forma pasiva: Es una técnica curativa que consiste en inyectar a un organismo enfermo, o sospechoso de contener el microorganismo que produce una determinada enfermedad, un suero purificado, que contiene los anticuerpos frente a una determinada enfermedad infecciosa y que se han obtenido de un animal (generalmente un caballo) que previamente ha sido vacunado frente a esa enfermedad. Esta técnica se denomina sueroterapia y se utiliza para tratar enfermedades muy graves como son el tétanos y el botulismo (En los dos casos, las bacterias que producen esta enfermedad liberan una toxina que provoca parálisis de los músculos respiratorios).

5.3. Mecanismos de defensa orgánica

Frente a la infección, los organismos vertebrados en general y la especie humana en particular presentan mecanismos de defensa que podemos agrupar en dos tipos:

- Mecanismos inespecíficos, que no dependen de la naturaleza o identidad del agente infectante.
- Mecanismos específicos, que dependen de la naturaleza o identidad del agente infectante.

5.3.1. Mecanismos de defensa inespecíficos.

Dentro de este grupo podemos diferenciar: las *barreras mecánicas y químicas*, las *defensas celulares inespecíficas*, la *respuesta inflamatoria* y la *defensa humoral inespecífica*.

A) Barreras mecánicas y químicas.

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

La parte externa del cuerpo está recubierta por la piel, si se encuentra intacta es prácticamente infranqueable para los microorganismos, debido a que presenta las siguientes características:

- ✓ Su grosor.
- ✓ Depósito de queratina en las capas más superficiales. Estas capas queratinizadas son impenetrables por los microorganismos.
- ✓ Las células muertas de la superficie de la piel forman una capa en la que quedan adheridos microorganismos y virus. Con la descamación de esta capa, los agentes patógenos se desprenden.

- ✓ Además la secreción de las glándulas sudoríparas y de las glándulas sebáceas proporcionan a la piel un pH ligeramente ácido, que es desfavorable para los microorganismos.

Las aberturas naturales están protegidas por mucosas, que aunque carecen de capa queratinizada, impiden la infección mediante secreciones que contienen **lisozima**, una enzima que destruye la pared de un gran número de bacterias, originando así una barrera química (la mucosa es un tejido epitelial formado por células vivas que deben ser continuamente humedecidas por un líquido que llamamos mucus).

Las secreciones, que se producen en las aberturas naturales de nuestro organismo. Son concretamente:

- La lágrima.
- La saliva.
- El cerumen del oído externo.
- Las mucosidades respiratorias.
- Las secreciones vaginales.

Los revestimientos de tractos (tubos y cavidades) interiores presentan las siguientes defensas:

- Las vías respiratorias están protegidas por una mucosidad o moco donde quedan atrapados los gérmenes; los cilios del epitelio que recubre estas vías, barren este mucus hacia la cavidad digestiva.
- La cavidad interior del tubo digestivo está protegido en el estómago por la fuerte acidez que proporciona el ácido clorhídrico y en el intestino se albergan una serie de bacterias comensales-mutualistas (flora bacteriana) que segregan sustancias antibióticas que inhiben la proliferación de otras bacterias competitivas que hubiesen llegado hasta allí.
- El tracto genito-urinario está protegido principalmente por la orina que, además de tener un pH ácido, actúa como eficaz mecanismo de arrastre. Otro mecanismo es el pH ácido de la vagina creado y mantenido por la flora bacteriana de esta cavidad.

B) Defensas celulares inespecíficas. Si por cualquier causa las barreras mecánicas y químicas son superadas y los gérmenes pueden acceder al medio interno (no olvidemos que el interior del tubo digestivo, pulmones, etc. son medio externo) pueden ser eliminados por células **fagocíticas**, ciertos tipos de leucocitos (glóbulos blancos) que de manera inespecífica ingieren y digieren cuantos agentes extraños encuentren, incluyendo células tumorales y células envejecidas del propio organismo. Estos fagocitos se desplazan por pseudópodos e igualmente mediante estas prolongaciones capturan a sus presas.

Entre estas células destacan los neutrófilos y los macrófagos.

Leucocitos neutrófilos. Se llaman así porque se tiñen con colorantes neutros. Refuerzan la acción de los macrófagos. Se dirigen desde los capilares hasta el lugar de la infección atraídos por sustancias quimiotácticas (interleucinas y citocinas).

Macrófagos. Se encuentran por todo el organismo y acuden al foco de la infección atraídos por factores quimiotácticos. Allí fagocitan a los organismos patógenos. También eliminan células tumorales y envejecidas.

Los macrófagos además de su labor como fagocitos inespecíficos, son también fundamentales en la respuesta específica pues son células presentadoras de antígenos.

Células asesinas o NK (natural killers). Comparten un progenitor común con los linfocitos T. Son originarias de la médula ósea y son grandes y granulares. No son

células fagocíticas y tienen un modo de actuación semejante a los linfocitos T citotóxicos. Son muy activos frente a células tumorales y también frente a células infectadas por virus. No tienen especificidad ni memoria.

Se cree que estas células detectan a las células tumorales o infectadas por virus por reconocimiento del glicocáliz anómalo.

Existen más tipos de leucocitos que se comentan en el apartado de las defensas celulares específicas.

C) Respuesta inflamatoria. Cuando la piel se rompe y los gérmenes llegan a las células internas del organismo, estas liberan una serie de sustancias químicas, llamadas mediadoras, responsables de la respuesta inflamatoria.

Es una reacción local que dificulta la proliferación del patógeno, favorece su destrucción por las células nk y por las células fagocíticas y estimula la reparación de los daños causados por la infección en los tejidos. Comienza con la liberación por parte de las células afectadas de una serie de sustancias como por ejemplo la histamina o la serotonina, que van a desencadenar un aumento del diámetro de los vasos sanguíneos (vasodilatación). Por tanto, llega más sangre a la zona afectada y esto provoca un aumento de la temperatura (calor) y un enrojecimiento (rubor). También se produce un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que hace que gran cantidad del plasma sanguíneo pase a los espacios intercelulares. Esto provoca un aumento del volumen del líquido intersticial, que provoca un edema o inflamación local (tumor) y también ocasiona (dolor), debido a la presión que este líquido ejerce sobre las terminaciones nerviosas.

Junto con el plasma sanguíneo, llegan a la zona una serie de proteínas, como por ejemplo el fibrinógeno, que va a tabicar la zona afectada separándola del resto de tejidos. Los macrófagos que se encuentran en la zona afectada, comienzan a fagocitar a los microbios y al mismo tiempo liberan sustancias que atraen a otros macrófagos y a los neutrófilos. Al mismo tiempo actúan sobre la médula ósea provocando la liberación al torrente sanguíneo de gran cantidad de neutrófilos que se almacenan en ella.

También actúan sobre la célula madre de neutrófilos y monocitos favoreciendo la multiplicación de esas células.

Todas las células fagocíticas continúan con la fagocitosis y destrucción de los microbios hasta que estos son totalmente eliminados. Muchos neutrófilos y algunos macrófagos mueren en esta "batalla", sus restos junto con fragmentos celulares y con restos de los microbios forman un líquido blanquecino que se denomina *pus*, que puede ser expulsado fuera del tejido o puede ser reabsorbido.

c) Si la infección es muy intensa, los macrófagos liberan unas sustancias que se denominan *pirógenos*, que juntos con otras sustancias liberadas por las células dañadas y que se llaman *prostaglandinas*, actúan sobre el "termostato" orgánico que tenemos en el hipotálamo, provocando fiebre.

D) Defensa inespecífica humoral. Depende de la producción de interferón y del sistema del complemento.

Interferón. Cuando se produce una invasión por virus, las células infectadas sintetizan unas pequeñas glucoproteínas, conocidas como interferón (hoy día sintetizado mediante técnicas de biotecnología) que difunden a las células de su alrededor. En las superficies celulares hay unos receptores que, al captar el interferón, inducen a la célula a sintetizar proteínas antivíricas que de algún modo impiden la replicación de un

virus que pudiera infectarla. Así, si otro virus llegase a estas células “avisadas” por el interferón, aunque penetre, no puede multiplicarse en ellas y cesa la infección. El interferón también alerta a los leucocitos, provocando respuestas. Cabe reseñar que el interferón:

- Solo 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. [El interferón se emplea en la terapia contra el virus de la hepatitis C y también en el tratamiento de ciertos tumores].

El sistema complemento. Se trata de un mecanismo que amplifica la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a microorganismos constituye un importantísimo proceso del sistema inmune que facilita la eliminación del antígeno y genera una respuesta inflamatoria. El sistema del complemento está constituido por más de 30 proteínas plasmáticas, sintetizadas por el hígado y también, localmente por macrófagos.

Las proteínas del complemento actúan enzimáticamente y se van activando de forma secuencial o en “cascada”, la última de ellas, es la que destruye las membranas de las células.

Algunas de estas proteínas (llamadas opsoninas) atraen a los leucocitos fagocitarios, que eliminarán por fagocitosis al conjunto Antígeno-Anticuerpo, el proceso se denomina opsonización. Otras son las que participan en la puesta en marcha de la reacción de inflamación anteriormente vista, y otras, se unen a la membrana del patógeno y originan un agujero que produce la lisis o destrucción de la célula. (Aunque la fabricación de anticuerpos entra dentro de los mecanismos de defensa específicos, el complemento se considera inespecífico, ya que se activará ante cualquier complejo Ag-Ac previamente formado).

5.3.2. Mecanismos específicos. Concepto de respuesta inmunitaria.

Actúan una vez que las barreras anteriores han sido superadas. Son por tanto, barreras internas que forman lo que se conoce como sistema inmunitario. Sus funciones son: detectar la presencia de agentes patógenos en el organismo; eliminar los patógenos de los tejidos y órganos donde se localicen; prevenir, en la mayor parte de los casos, una nueva infección por parte del mismo agente patógeno. En él se incluyen: células, moléculas inmunitarias (citocinas, linfoquinas, inmunoglobulinas...) y órganos linfoides. Todos estos componentes actúan de manera coordinada; los órganos linfoides sintetizan y almacenan las células inmunitarias, o leucocitos, que a su vez segregan las moléculas inmunitarias.

Estos mecanismos específicos dependen de un tipo de leucocitos, los **linfocitos**, que reconocen la partícula infectante y elaboran una compleja respuesta de defensa frente a la misma, que solo sirve para ese intruso.

Es preciso aclarar que en el organismo todos los mecanismos hasta ahora comentados actúan conjuntamente y así, los linfocitos, responsables de los mecanismos específicos, no pueden actuar solos.

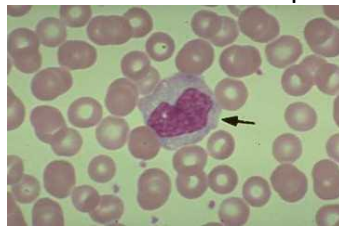
5.4 Inmunidad y Sistema inmunitario

5.4.1 Componentes del sistema inmunitario: moléculas, células y órganos.

5.4.1.1 CÉLULAS

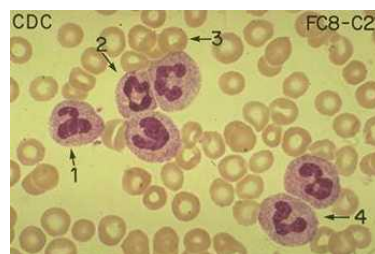
- **Las células** pertenecen al grupo de los leucocitos o glóbulos blancos. Dentro de ellas podemos distinguir:

• **Monocitos**, que son células grandes, con el núcleo arriñonado y que se forman en la médula ósea roja. Suelen pasar entre 2 y 3 días en el torrente circulatorio y después emigran al tejido conjuntivo del hígado, a los pulmones, al bazo o a los ganglios linfáticos, donde se transforman en otras células de mayor tamaño y con gran poder fagocítico, que se llaman *macrófagos*. El conjunto de todas estas células forman lo que se denomina *sistema retículoendotelial*. Representan 2 a 8% del total.



• **Granulocitos**. Son células más pequeñas con el núcleo lobulado y que se caracterizan por presentar gran cantidad de granulaciones en el citoplasma. Son de tres tipos:

a) **Los neutrófilos**: Son los glóbulos blancos más abundantes. Presentan granulaciones pequeñas y de color violeta. Al igual que los macrófagos, son células fagocíticas, que son capaces de abandonar los capilares sanguíneos y dirigirse hacia los focos de la infección atraídos por sustancias que se liberan en ellas, proceso que se denomina *diapédesis*. Representan 40 a 60% del total.



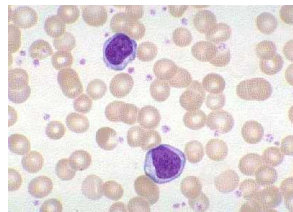
b) **Los basófilos**: Presentan granulaciones grandes y de color azul. Su núcleo generalmente con forma de S. Se encargan de liberar sustancias que atraen a las células fagocíticas a los focos de la infección. Contienen gránulos cargados de histamina y otras sustancias que contribuyen a la reacción inflamatoria. Representan 0,5 a 1% del total.

c) Los eosinófilos. Presentan granulaciones grandes y de color rojo. Su función no es del todo conocida. Suelen presentar el núcleo con dos lóbulos.



Su número aumenta en parasitosis por tenias y similares (grandes parásitos no fagocitables), liberan sustancias que provocan citotoxicidad y neurotoxicidad en el parásito; también inhiben procesos inflamatorios de origen alérgico, mediante la secreción de enzimas que destruyen a la histamina. Representan 1 a 4% del total.

• **Linfocitos.** Se caracterizan por tener un núcleo redondeado que ocupa la mayor parte del citoplasma. Representan 20 a 40 % del total.



se forman también en la médula ósea roja, pero dependiendo de donde maduren, podemos distinguir dos grupos:

a) **Los linfocitos T**, que maduran en una glándula que está situada detrás del esternón y que se llama *timo*. *No producen anticuerpos, por lo que se dice que son responsables de la inmunidad celular.* Se diferencian dos tipos:

a.1.-Linfocitos T-4 o T-auxiliares, que son células muy importantes, ya que son las que desencadenan la respuesta inmunitaria, liberando una serie de sustancias que activan al resto de las células inmunitarias.

a.2.-Linfocitos Tc o T-citotóxicos, que son células que liberan sustancias que destruyen al antígeno o a las células del organismo que hayan sido invadidas por él. Los **linfocitos Tc** actúan directamente sobre células eucariotas extrañas, como las de un trasplante, y también contra las del propio organismo si se encuentran afectadas por un agente infeccioso o se han convertido en cancerígenas, por eso se habla de la defensa celular específica.

Todas estas células infectadas o peligrosas llevan antígenos en su **CMH de tipo I** que el Tc puede reconocer. Las células Tc activas secretan perforina, que es un tipo de proteína que taladra la membrana de la célula infectada.

Las **perforinas** provocan cambios en el equilibrio osmótico, provocando la lisis celular, además las células Tc liberan enzimas hidrolíticas que inducen la **apoptosis** de la célula infectada. Una vez activada también se formarán Tc de memoria para permanecer alerta en caso de invasiones posteriores.

b) Los linfocitos B, que en nuestro caso maduran en la médula ósea roja, pero en las aves madura en una estructura que se llama *bolsa de fabricio*, que está situada en las paredes de la cloaca. Una vez maduros, se dispersan por todo el cuerpo. Son los encargados de producir anticuerpos o **inmunoglobulinas** para bloquear a los antígenos. Estos anticuerpos una vez sintetizados pasan al plasma sanguíneo, por lo cual se dice que los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral (humor = líquido corporal).

Los linfocitos B cuando entran en contacto con el antígeno se transforman en unas células de mayor tamaño, con el retículo endoplasmático muy desarrollado, que se llaman *células plasmáticas*. Estas células son las que producen los anticuerpos.

Otros tipos de linfocitos:

Linfocitos supresores, que actúan una vez que el antígeno ha sido eliminado, haciendo que las células plasmáticas dejen de producir anticuerpos.

Existe un cuarto tipo de linfocitos, no B y no T, llamados células NK (Natural Killers) o células asesinas (ya tratadas en el apartado de defensas celulares no específicas).

5.4.1.2 ÓRGANOS LINFOIDES

-**Los órganos linfoides**. Son un conjunto de estructuras relacionadas con la formación, maduración y acumulación de los linfocitos. Pueden ser:

- **Órganos linfoides primarios**: que son zonas donde se forman y maduran los linfocitos. Son concretamente: la médula ósea roja, el timo y la bolsa de Fabricio.

En la **médula ósea roja** se encuentran las células madre que originan todos los tipos de células sanguíneas incluidos los linfocitos. Allí mismo sufren las primeras etapas de diferenciación. De hecho, los linfocitos B concluyen allí el proceso.

El **timo** es una masa de tejido conjuntivo que se encuentra detrás del esternón y que al llegar a la pubertad pierde su funcionalidad. Es el lugar donde maduran los linfocitos T (de ahí el nombre). Cuando el timo deja de funcionar los linfocitos T maduran en la piel y en la mucosa intestinal.

La **bolsa de Fabricio**, es una estructura situada en la pared de la cloaca de las aves, en ella maduran los linfocitos B.

- **Órganos linfoides secundarios**: que son zonas donde se acumulan los linfocitos y donde suelen entrar en contacto con el antígeno son: los ganglios linfáticos, el bazo y las estructuras linfoepiteliales, que son acúmulos de linfocitos, células plasmáticas y células fagocíticas, asociadas al tejido epitelial que recubre algunas cavidades (amígdalas, apéndice, placas de peyer del intestino delgado...).

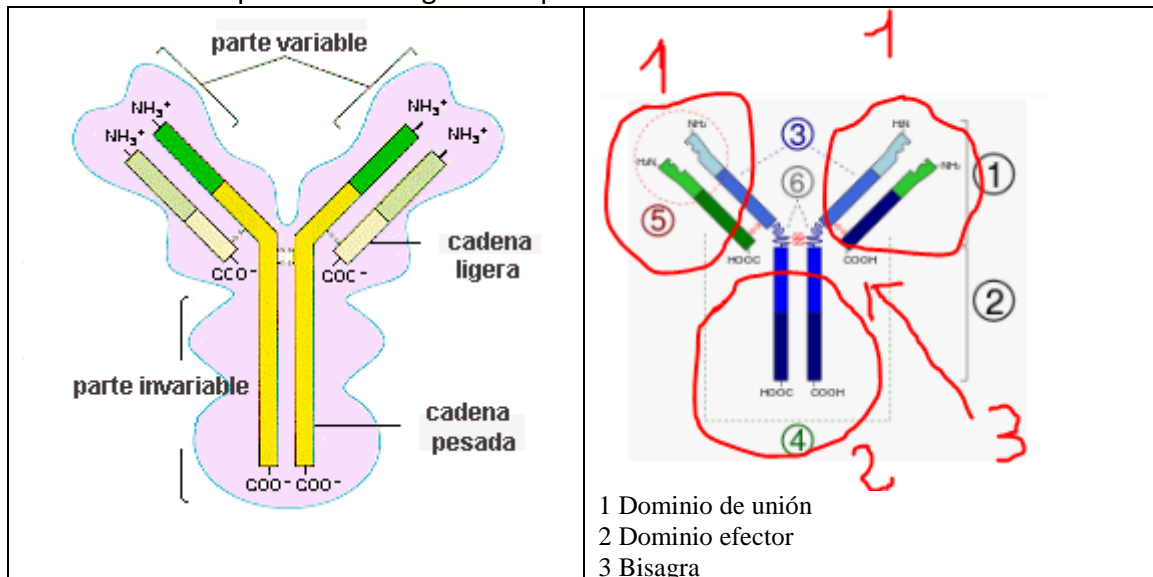
La inflamación de estos órganos es indicio de una actividad propia de la reacción inmune, asociada normalmente a una infección (ante una infección los ganglios linfáticos de la axila y la zona inguinal pueden palparse y duelen, y en un análisis sanguíneo el número de leucocitos está muy aumentado con respecto al estado normal de no infección).

5.4.1.3 MOLÉCULAS

A. anticuerpos

-**Los anticuerpos(A.C.)**. Son proteínas del grupo de las globulinas que se denominan inmunoglobulinas (Ig). Se forman en las células plasmáticas y están formados por un número variable de subunidades.

Cada subunidad presenta las siguientes partes:



- El *dominio efector* está formado por parte de las cadenas pesadas. Desempeña funciones muy importantes entre las que se encuentran: la activación del sistema del complemento y la de presentar receptores para las células fagocíticas.

- Los *dominios de unión* están formados por las cadenas ligeras y el resto de las pesadas. Son concretamente las zonas por donde las inmunoglobulinas se unen al antígeno.

- La *bisagra* es una zona que permite el movimiento relativo entre los dominios de unión y el efector. De esta forma la inmunoglobulina se puede adaptar a la estructura del antígeno.

- La *región variable* es una parte de la cadena, que presenta una secuencia de aminoácidos que es característica de cada anticuerpo, mientras que la *región constante* presenta una secuencia de aminoácidos que es compartida por todos los anticuerpos del mismo grupo.

Podemos distinguir cinco tipos de inmunoglobulinas:

- Inmunoglobulina G: Representan aprox. el 80% de todas las inmunoglobulinas. Es la característica de la respuesta secundaria. Está formada por un monómero en el que aparecen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras unidas entre sí por puentes disulfuro.

La podemos encontrar en la sangre y en pequeña proporción, al igual que el resto de la inmunoglobulinas, en la leche. Es la única molécula capaz de atravesar la placenta y pasar al feto. También es capaz de activar al sistema del complemento.

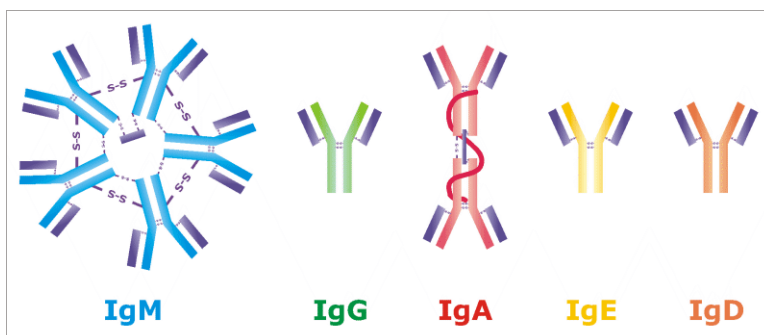
-Inmunoglobulina M: Representa aprox. el 6% del total de las inmunoglobulinas. Se encuentra en la sangre y está formada por cinco monómeros unidos por puentes disulfuro. Es la característica de la respuesta primaria y al igual que la inmunoglobulina G, es capaz de activar al sistema del complemento.

Esta inmunoglobulina tiene 10 zonas de unión con el antígeno, tiene por tanto un gran poder aglutinante.

-Inmunoglobulina A: Representa aprox. 13% del total. Puede estar formada por monómeros, dímeros o trímeros. Se puede encontrar en la sangre, aunque su localización habitual son las distintas secreciones que se producen en las aberturas naturales del cuerpo (leche, lágrimas, saliva, secreciones digestivas, respiratorias y vaginales).

- Inmunoglobulina D: Representa aprox. el 1% del total. Está formada por un solo monómero y se encuentra asociada a la membrana de los linfocitos B, donde actúa como receptor antigénico.

- Inmunoglobulina E: También está formada por un monómero y representa aprox. el 0'002% y suele estar asociada a la membrana de los basófilos y de los mastocitos del tejido conjuntivo. La proporción de esta inmunoglobulina se dispara en los fenómenos alérgicos.



La reacción de los anticuerpos sobre los antígenos produce **complejos antígeno-anticuerpo** (Ag-Ac) lo cual puede:

1. Provocar la **aglutinación de los antígenos** cuando estos se encuentran en la superficie de células, esto facilita la posterior fagocitosis, que es llevada a cabo por los leucocitos fagocitarios. (Es lo que sucede si se hace una transfusión a un paciente con una sangre no compatible: se forman aglutinaciones de glóbulos rojos).
2. **Precipitar las moléculas de los antígenos que están disueltas** en los líquidos corporales, formando complejos antígeno-anticuerpo que, al tener mayores tamaños, pierden su solubilidad y precipitan (por ejemplo, en la alergia a la penicilina).
3. **Neutralizar alguna actividad vital**, como por ejemplo bloquean los lugares de unión de los virus con las células huésped, impidiendo así la posterior penetración vírica. (Al

aglutinar bacterias, interfieren su proceso de división celular y, por lo tanto, están neutralizando una de sus funciones vitales).

4. **Fijar el sistema complemento:** la unión Ag-Ac pone en marcha la cadena de reacciones que activan dicho sistema y provocan la destrucción de las células invasoras (que son las que poseen los antígenos).

5. **Favorecen la fagocitosis** del Ag (con el Ac incluido) ya que ciertas proteínas del complemento atraen a los macrófagos (es el llamado proceso de opsonización).

(Debe quedar claro que los Ac no matan a las células o al menos no lo hacen directamente).

B. Citocinas, citoquinas o interleucinas

Con estos términos se designa una serie de sustancias proteicas sintetizadas y liberadas por leucocitos diversos y que tienen la función de favorecer la respuesta contra los antígenos. Se trata de mensajeros químicos y constituyen un mecanismo de comunicación entre glóbulos blancos.

C. Sistema HLA o CMH

Con estas iniciales (del inglés Human Leucocyte Antigen), se denomina a un conjunto de antígenos localizados en los leucocitos (de ahí el nombre) aunque posteriormente se han encontrado en la membrana de todas las células. Debido a ello, también se conoce como sistema CMH o Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Estos antígenos son de dos clases:

- Clase I: son los antígenos que se encuentran en las membranas de todas las células del cuerpo. [Es el “carné de identidad” de las células]

- Clase II: son los antígenos que se hallan en las membranas de las células del sistema inmunitario. [Es la “placa de policía”]

Estos antígenos juegan un papel importante en los fenómenos de reconocimiento de células del propio cuerpo y demás reacciones de inmunidad. (Por eso, cuando se va a realizar un trasplante de órganos, hay que estudiar los sistemas HLA de donante y receptor para minimizar el rechazo: hay que buscar un órgano compatible). [El HLA es el “DNI” de nuestras células. Si el “carné” de una célula, sustancia, etc. no coincide con el nuestro, son consideradas extrañas y atacadas por el sistema inmunitario].

5.5. Los antígenos y las reacciones antígeno-anticuerpo

5.5.1. Los antígenos.

Se dice que una sustancia es un antígeno cuando es capaz de provocar una respuesta inmunitaria específica contra sí misma. Se trata de sustancias que nuestro sistema inmunitario detecta como extrañas y contra las cuales sintetiza y libera anticuerpos.

Los antígenos suelen ser moléculas componentes de la pared o de la cápsula bacteriana, de la cápsida de ciertos virus y, en general, de las estructuras superficiales de los diferentes parásitos o de las toxinas que puedan liberar al medio interno del hospedador.

Desde el punto de vista químico los antígenos son proteínas o glucoproteínas, que presentan una fracción proteica y otra fracción de naturaleza glucídica.

Un caso particular de antígeno son los denominados haptenos, son pequeñas moléculas que en sí mismas no originan la respuesta inmune, pero que unidas a otras sustancias, normalmente proteínas, son capaces de activar las células inmunocompetentes. Son ejemplos de haptenos los átomos o moléculas de determinados metales una vez que han penetrado en el organismo y se han unido a proteínas del mismo. Estos metales pueden ser el origen de ciertas alergias (por ejemplo, la alergia al níquel).

La parte del antígeno que se une a los receptores situados en la membrana de los linfocitos se denomina determinante antigénico (son cada uno de los sitios concretos de una macromolécula que son reconocidos individualmente por un anticuerpo específico. Son las regiones inmunológicamente activas a las que se une un Ac).

Los antígenos se pueden clasificar de varias formas:

a) Según su solubilidad:

-Antígenos solubles, como por ejemplo las toxinas liberadas por algunas bacterias y también algunas sustancias que son inyectadas desde el exterior.

-Antígenos particulados, como son bacterias, hongos, virus, granos de polen, ácaros, células del propio organismo, protozoos, etc.

b) Según el grado de parentesco entre el antígeno y el organismo que reacciona frente a él:

-Autoantígenos, que son antígenos del propio organismo. Como es obvio, el carácter de autoantígeno es debido a alguna anomalía, bien de las células o bien del propio sistema de defensa.

-Isoantígenos o aloantígenos, que son los que proceden de organismos de la misma especie. Ejemplo: glóbulos rojos de otra persona en una transfusión sanguínea. Trasplante de riñón.

-Heteroantígenos o xenoantígenos, que proceden de organismos de distintas especies. Ejemplo: una bacteria que penetra en un organismo humano.

c) Según el número de determinantes antigénicos:

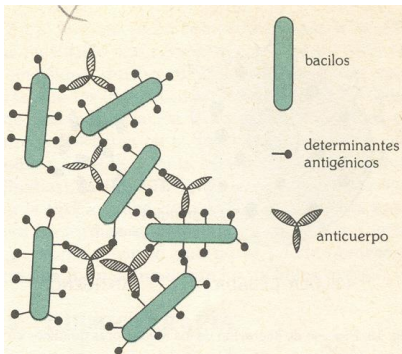
-Monovalentes, con un solo determinante.

-Polivalentes, con varios.

5.5.2. Las reacciones antígeno-anticuerpo.

Son reacciones muy específicas en las cuales el antígeno y el anticuerpo se unen por medio de enlaces no covalentes. La reacción se produce entre los determinantes antigénicos y los dominios de unión del anticuerpo. Suelen ser de cuatro tipos:

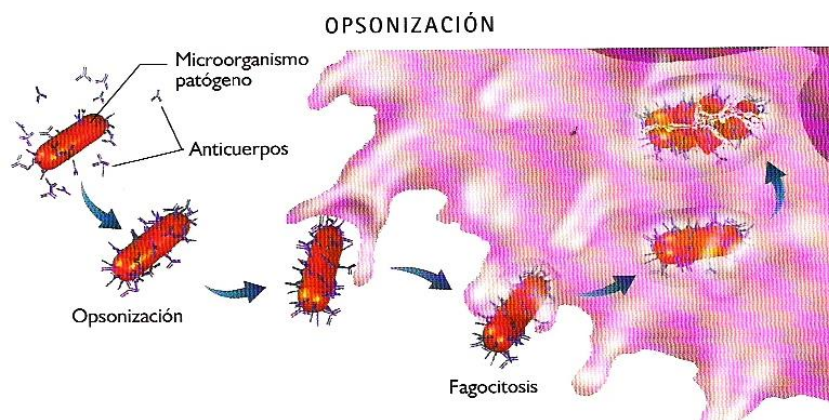
1-Reacción de precipitación: Es la reacción que se produce cuando los antígenos son solubles y polivalentes. Esto hace que cada molécula antigénica pueda unirse a varios anticuerpos., de manera que se forman unos agregados tridimensionales que dejan de ser solubles y que por tanto precipitan. Finalmente son eliminados por la acción de las células fagocíticas.



2-Reacción de aglutinación: La reacción es muy parecida a la anterior, con la diferencia de que los antígenos son de tipo celular. En este caso la unión de los anticuerpos con los determinantes antigénicos provoca un cambio en la estructura del dominio efector de los anticuerpos y este cambio estructural a su vez activa a unas proteínas del plasma sanguíneo que forman lo que se denomina *sistema del complemento*. Este está formado por enzimas, que se van activando de forma secuencial. La última de ellas es la que destruye las membranas de las células. También durante esta secuencia de activación se liberan proteínas que atraen a las células fagocíticas y que además aumentan su poder fagocítico.

3-Reacción de neutralización: En este caso los antígenos pueden ser toxinas liberadas por algunas bacterias o generalmente virus. En el primer caso los anticuerpos se unen a la parte activa de la toxina, de manera que elimina su carácter tóxico. En el segundo caso se unen a distintas zonas de la cápsida e impiden que se puedan unir a las células a las que parasitan.

4-Reacción de opsonización: Se produce en el caso de las bacterias con cápsula. Esta estructura dificulta la acción de las células fagocíticas. Para esto los anticuerpos recubren a la bacteria y a continuación, las células fagocíticas se unen a unos receptores que están situados en el dominio efector de los anticuerpos y finalmente fagocitan a la bacteria.

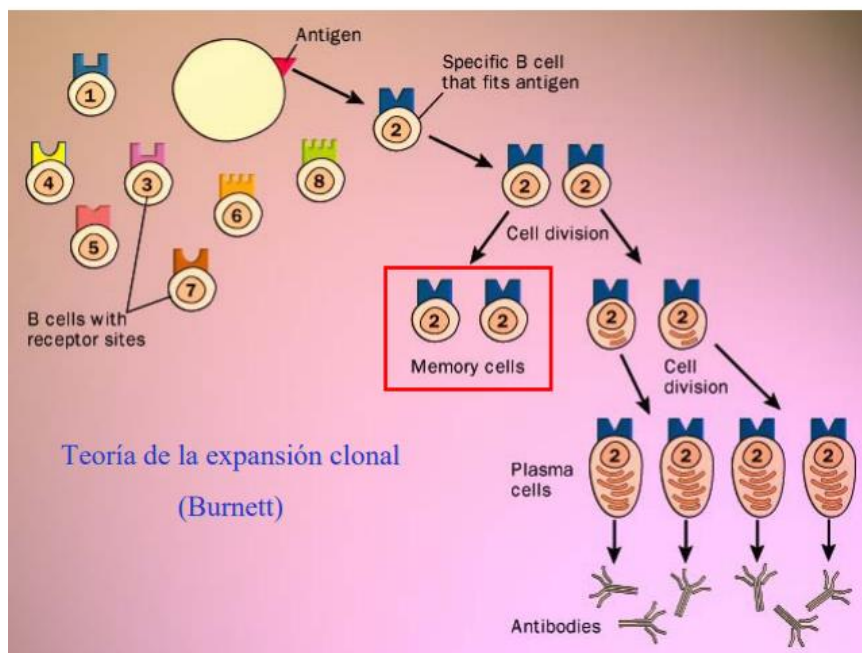


5.6. La respuesta inmunitaria.

Se puede definir como la reacción de nuestro sistema inmunitario ante la presencia en nuestro organismo de una partícula extraña. Siempre el sistema inmunitario desencadena dos tipos de respuestas: *la respuesta humoral*, que consiste en la producción por parte de los linfocitos B de anticuerpos específicos frente al antígeno y *la respuesta celular o inmunidad mediada por células*, que consiste en la activación y proliferación de distintos tipos de linfocitos T, que presentan en su membrana receptores complementarios del antígeno.

La capacidad de nuestro sistema inmunitario para reconocer antígenos es enorme. Se estima que aproximadamente somos capaces de reconocer hasta cien mil antígenos. Esta capacidad no la presentan al mismo tiempo todos los linfocitos, sino que estos forman poblaciones o clones que presentan en su membrana un solo tipo de receptor que es capaz de reconocer un solo tipo de antígeno.

La presencia en nuestro organismo de un antígeno provoca la activación y proliferación de linfocitos que presentan el receptor específico frente a ese antígeno. Esta idea de formación de linfocitos específicos se conoce como *teoría de la selección clonal* y admite que los receptores para los distintos antígenos se encuentran preformados en nuestro sistema inmunitario y que ante la presencia de un antígeno es seleccionado el clon de linfocitos que presenta el receptor adecuado.



A) LA INMUNIDAD O RESPUESTA HUMORAL

Depende de los linfocitos B y consiste en la formación de anticuerpos específicos frente al antígeno. Los linfocitos B presentan en su membrana receptores antigénicos, que tienen la misma estructura que las inmunoglobulinas, cuando estos receptores entran en contacto con un antígeno, si además reciben una sustancia que se denomina linfoquina que es liberada por un grupo de linfocitos T (linfocitos T4 o T auxiliares), se activan, aumentan de tamaño, desarrollan su retículo endoplasmático rugoso y se

transforman en unas células llamadas *células plasmáticas*, que son las que comienzan a liberar los anticuerpos (aprox. 10 millones de moléculas por minuto).

No todos los linfocitos B que entran en contacto con el antígeno se transforman en células plasmáticas, sino que algunos se transforman en células de memoria, que guardan su recuerdo molecular del contacto con el antígeno y permanecen durante la mayor parte de la vida del organismo actuando como “centinelas” en la sangre y en los órganos linfoides secundarios, de manera que si somos invadidos por el mismo antígeno, estas células desencadenan una respuesta inmunitaria muy rápida y muy intensa. Estos linfocitos B de memoria quedan en la fase de G0 (no se reproducen) y se mantienen en la sangre durante años y a veces durante toda la vida del individuo desconociéndose cómo pueden tener tan gran longevidad.

En la liberación de anticuerpos podemos distinguir dos etapas:

1º) *Respuesta primaria*. Se produce ante el primer contacto con un antígeno. Se necesita un período de retraso comprendido entre 3-14 días, para que se puedan detectar los anticuerpos. A partir de este momento la liberación de anticuerpos se produce de forma exponencial hasta alcanzar una fase estacionaria a partir de la cual la liberación de anticuerpos va disminuyendo.

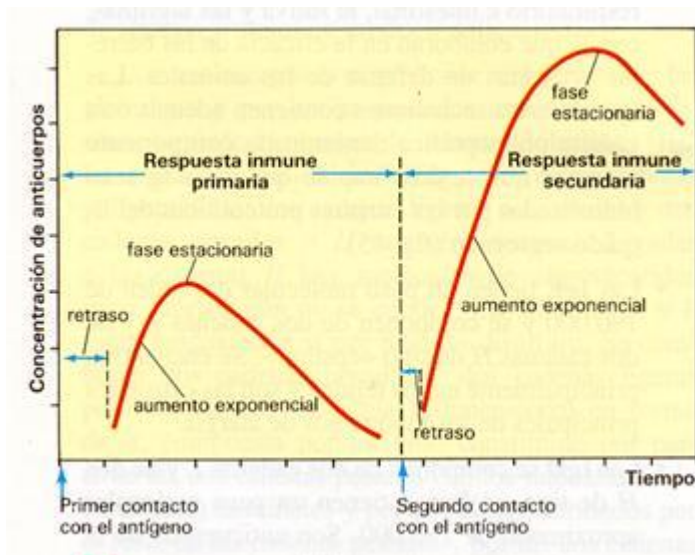
Los anticuerpos liberados suelen permanecer en la sangre entre 1-2 meses y son siempre del tipo de la inmunoglobulina M.

2º) *Respuesta secundaria*.

Si existe un segundo contagio con el mismo antígeno, se produce una **respuesta inmune secundaria**. Tras la primera respuesta se habían formado células de memoria en el organismo. Ello hace que en esta segunda respuesta la producción de Ac sea más rápida, (no existe periodo de retraso), más intensa y se mantenga durante más tiempo (se alcanza en menos de dos semanas más del doble de la concentración obtenida en la respuesta primaria y se mantiene una alta concentración en sangre por más de un mes).

La capacidad para producir una respuesta inmunitaria secundaria (todas las veces que penetre el Ag que estamos considerando) puede mantenerse durante muchos años o incluso durante toda la vida. Así, muchas enfermedades producidas por gérmenes patógenos, como el sarampión o la varicela, nunca se vuelven a padecer, a pesar de que a lo largo de la vida se entra en contacto con ellos múltiples veces. Este fenómeno se conoce como **memoria inmunológica** y es debido a la formación de linfocitos de memoria tras la respuesta primaria, los cuales tienen una larga vida (ellos o su descendencia), incluso tan larga como la del ser vivo al que pertenecen.

En la respuesta inmune secundaria los anticuerpos son del tipo de la inmunoglobulina G.



B) LA RESPUESTA CELULAR O INMUNIDAD MEDIADA POR CÉLULAS.

Es una respuesta compleja en la que participan los macrófagos y los linfocitos T. El papel de los macrófagos es muy importante, ya que después de fagocitar al antígeno y de digerir sus componentes, coloca sobre su membrana (asociados al complejo mayor de histocompatibilidad CMH) pequeños oligopéptidos que se denominan determinantes antigénicos. A continuación, se dirigen a los órganos linfoides secundarios, donde se encargan de mostrar estos determinantes a los linfocitos T, concretamente a un grupo que se denomina linfocitos T-auxiliares o T4.

Los linfocitos T4 desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria, ya que una vez reconocidos los determinantes antigénicos que se encuentran asociados a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o (HLA) de los macrófagos, se activan, proliferan y comienzan a liberar una serie de sustancias que actúan como mensajeros de la inmunidad. Entre ellas se encuentran las linfoquinas, que activan a los linfocitos B y las interleucinas, que activan a distintos grupos de linfocitos T, como son:

- Los linfocitos T-citotóxicos (Tc), que son capaces de unirse al antígeno y de liberar unas sustancias que se llaman perforinas, que destruyen su membrana. En el caso de los virus estas células son capaces de destruir a las células del propio organismo que hayan sido invadidas por ellas.

- Los linfocitos supresores: Una vez eliminada la infección, cesa la actividad de los linfocitos B y T. Cómo se produce este fenómeno es un mecanismo poco conocido aún. Se cree que un grupo de linfocitos, los **linfocitos supresores** [antes se les clasificaba como T y ahora se les considera no-B y no-T], son los reguladores del proceso. Se supone que existen clones de estas células que intervienen en ello, induciendo a los linfocitos B para que dejen de proliferar y transformarse en células plasmáticas, e induciendo asimismo a estas últimas a que dejen de sintetizar Ac. Como los Ac son moléculas de vida muy corta, sus niveles bajarán al cabo de poco tiempo (menos de 15 días) disminuyendo la respuesta humoral.

Otras células que también participan en la respuesta celular son las células NK.

5.7. Las alteraciones del sistema inmunitario.

5.7.1. Autoinmunidad.

Es la alteración del sistema inmunitario menos conocida. Como su nombre indica, consiste en la formación de anticuerpos o de células sensibilizadas frente a componentes del propio organismo. Los trastornos que provoca esta inmunidad se conocen como enfermedades autoinmunes. Tienen una sintomatología muy variable, que en los casos más graves pueden llegar a provocar la muerte. Suelen afectar al 5% de la población y aprox. el 75% de los afectados son mujeres. Entre estas enfermedades destacan:

-**La anemia hemolítica**, que provoca una destrucción de los glóbulos rojos.

-**La diabetes mellitus juvenil**, que provoca una destrucción de las células del páncreas, que producen la insulina.

-**Tiroiditis crónica** (Enfermedad de **Hashimoto**) Es una afección causada por una reacción del sistema inmunitario contra la glándula tiroides. A menudo trae como consecuencia una disminución de la función tiroidea (hipotiroidismo). Suele afectar a mujeres de mediana edad

-**La miastemia gravis**, que destruye las uniones neuromusculares.

-**La esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**, es una enfermedad degenerativa de tipo neuromuscular. Afecta a las neuronas motoras, estas células disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren, provocando una parálisis muscular progresiva de pronóstico mortal.

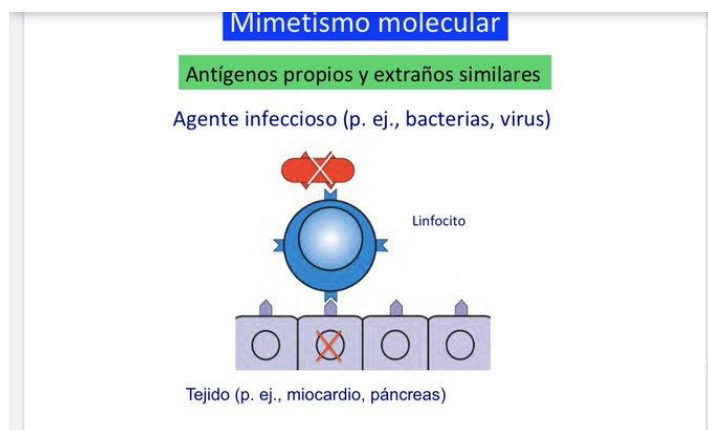
-**El lupus eritematoso**, que origina enrojecimientos en la nariz, en los pómulos y en la frente. Además, afecta gravemente al aparato circulatorio y a los riñones, aunque también puede afectar a cualquier otro órgano del cuerpo.

- **Enfermedad de Crohn**. Es una enfermedad intestinal inflamatoria que hace que se formen úlceras en el tubo digestivo en cualquier lugar desde la boca hasta el ano.

-**La esclerosis múltiple**, que afecta a la sustancia blanca del sistema nervioso central, concretamente el sistema inmunitario destruye la vaina de mielina de las células de Schwann.

Actualmente se piensa que el origen de las enfermedades autoinmunes se pueden encontrar en tres factores:ll

- ✓ Lesiones en determinadas zonas del cuerpo que provocan que proteínas que nunca habían estado en contacto con el sistema inmunitario, entren en contacto con él. Por ejemplo es el caso de las proteínas del cristalino del ojo o de las proteínas presentes en los espermatozoides.
- ✓ La formación de linfocitos que presentan receptores frente a componentes del organismo y que escapan a la destrucción que sufren en el timo y en el bazo.
- ✓ Algunos microorganismos como por ejemplo bacterias y virus, desarrollan determinantes antigénicos, que presentan un gran mimetismo molecular con componentes de nuestro organismo.



5.7.2. Hipersensibilidad.

Ante la presencia de un antígeno, nuestro sistema inmunitario desencadena una respuesta específica que termina por eliminar al antígeno sin provocar ninguna alteración en el organismo, pero a veces, ante determinados antígenos que se denominan *alérgenos*, la reacción del sistema inmunitario es tan intensa que en los casos más graves puede llegar a provocar la muerte. Esta capacidad del sistema inmunitario para desencadenar una respuesta excesiva ante antígenos poco peligrosos se denomina *hipersensibilidad*. Es un problema muy extendido en la actualidad, sobre todo en los países industrializados, en los que se alcanzan cifras de un 15 % a un 20 % de personas afectadas.

Entre otras causas productoras de las alergias se podrían citar el aumento de la contaminación, tanto atmosférica como de las aguas, el uso de multitud de aditivos alimentarios o la bajada de defensas que produce el estrés. En relación con lo dicho anteriormente, se debe insistir en que nuestra sociedad produce miles de moléculas, tanto orgánicas como inorgánicas absolutamente nuevas y para las que nuestro organismo posiblemente no se encuentra preparado. Se sabe que hay un fuerte componente genético en las alergias, puesto que si los padres son alérgicos a algo, la probabilidad de que los hijos/as también sean alérgicos es alta.

Una última teoría, sin demostrar, acerca de la causa de la hipersensibilidad propone que el gran aumento de las alergias entre los habitantes del mundo desarrollado podría deberse a la actuación de una parte del sistema inmunitario que antaño luchaba frente a las parasitosis de organismos metazoos tales como gusanos intestinales y linfáticos (lombrices, tenias, filarias), insectos (pulgas, chinches y piojos), arácnidos (garrapatas, arador de la sarna), etc. Hoy día, la higiene, la buena nutrición y la salud pública han llevado “al paro” a este sistema defensivo que, sin otra cosa mejor que hacer, ha dirigido sus esfuerzos contra casi cualquier elemento extraño que penetre.

Los principales alérgenos son: los granos de polen, las esporas de los hongos, los ácaros presentes en el polvo o sus excrementos, venenos inyectados por insectos, medicamentos como la penicilina o las sulfamidas o también, determinados alimentos como los mariscos, las nueces, las judías, los guisantes o la leche.

Las respuestas alérgicas presentan una sintomatología variada, dependiendo de las zonas de incidencia del alérgeno; así, en el tracto respiratorio superior se originan picor, congestión nasal y estornudos; en el inferior, se contrae la musculatura lisa de los bronquiolos, disminuyendo su calibre y produciendo un ahogo denominado **asma**; en el tracto gastrointestinal, a veces, aparece diarrea, náuseas, vómitos y espasmos abdominales; en la piel, pueden provocar urticaria, eccemas y enrojecimiento y en los ojos conjuntivitis y picor intenso. Finalmente, los alérgenos introducidos en el torrente sanguíneo pueden provocar **anafilaxia** o **choque anafiláctico**.



Urticaria

Eccema

En la hipersensibilidad podemos distinguir tres etapas:

1.-**Sensibilización:** Se produce el primer contacto alérgico. No va acompañada de ningún tipo de síntoma, pero sí se producen importantes cambios bioquímicos, concretamente los macrófagos presentan el alérgeno a los linfocitos Ta, estos liberan linfoquinas que activan a los linfocitos B y estos se transforman en células plasmáticas que liberan grandes cantidades de inmunoglobulina E. Finalmente esta molécula se une a receptores que están situados en la membrana de los mastocitos y de los basófilos.

2.-**Activación de los mastocitos:** Se produce si entramos de nuevo en contacto con el alérgeno. Estas moléculas se unen a la inmunoglobulina E y desencadenan una reacción intracelular que hace que las células citadas anteriormente, liberen una serie de sustancias que se denominan *mediadores alérgicos* y que están contenidos en las granulaciones presentes en su citoplasma. La más importante de estas sustancias es la histamina.

Los mediadores alérgicos provocan estos síntomas:

- ✓ Contracción de los bronquios, lo que provoca dificultades respiratorias.
- ✓ Aumento de la secreción de mucosidades en el aparato respiratorio, lo que provoca congestión de las vías respiratorias.
- ✓ Dilatación de los vasos sanguíneos, lo que produce una disminución de la presión sanguínea.
- ✓ Aumento de la permeabilidad de los capilares, que produce hinchazón en la zona donde se concentra el alérgeno.
- ✓ Estimulan las terminaciones nerviosas provocando dolores y picores.

3.-**Reacción tardía:** Durante esta etapa y debido a las sustancias que se liberan en la zona afectada por el alérgeno, son atraídas una serie de células como son: basófilos,

eosinófilos, monocitos, linfocitos o macrófagos. Estas células a su vez liberan sustancias que reproducen los síntomas de la etapa anterior. Además en algunas ocasiones los macrófagos liberan enzimas que pueden dañar los tejidos.

Una medida para evitar los síntomas alérgicos consiste en no entrar en contacto con los alérgenos, lo que en la práctica puede resultar casi imposible. El tratamiento inmediato de una reacción alérgica es administrar **antihistamínicos**, que compiten con las histaminas pero sin inducir ningún efecto, lo que evita que este vasodilatador actúe sobre células diana y produzca la reacción. No obstante, estos medicamentos no eliminan por completo las molestias de la alergia, ya que los mastocitos liberan otras sustancias que siguen actuando.

Los antihistamínicos son eficaces contra la rinitis alérgica y conjuntivitis; para las dermatitis es mejor emplear pomadas de corticoides que reducen la reacción inflamatoria y contra el asma se utilizan fármacos broncodilatadores que hacen que la musculatura lisa se relaje (también son muy empleados los corticoides, sobre todo como tratamiento preventivo de las crisis asmáticas).

Otra posibilidad, a largo plazo, es intentar la **desensibilización** del paciente; esta técnica consiste en administrar dosis gradualmente mayores de antígeno (alérgeno) a la persona alérgica, partiendo de cantidades ínfimas. Esto provoca una reacción inmune de menor intensidad que la respuesta alérgica ya que se está habituando al organismo a la presencia del antígeno. Esta terapia se conoce como “**vacuna contra la alergia**”, pero podemos entender que no se trata de una vacuna en sentido estricto, puesto que se pretende el efecto contrario: una vacuna normal sensibiliza al organismo frente a un antígeno; una vacuna para una alergia desensibiliza al organismo frente a un Ag. Lógicamente, la “vacuna” debe administrarse en una época en la que el paciente no esté en contacto con el alérgeno de modo natural (por ejemplo, las vacunas para desensibilizar al organismo frente al polen del olivo deberán administrarse al final del invierno, cuando todavía no han florecido estos árboles).

En algunas ocasiones y ante alérgenos como venenos de avispas o de abejas y también ante medicamentos como la penicilina, la reacción puede ser tan intensa y tan rápida que provoca la muerte al organismo (bajada de la presión sanguínea). Este tipo de hipersensibilidad se denomina anafilaxia, suele ser debida a que el alérgeno entra en contacto con los vasos sanguíneos, que lo reparten por todo el organismo, activando una gran cantidad de mastocitos.

5.7.3. Inmunodeficiencias.

Consisten en la incapacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones. Las personas afectadas por las inmunodeficiencias sufren frecuentes infecciones, muchas de ellas provocadas por microorganismos con bajo poder patógeno.

Pueden ser:

a) Congénitas. Se nace con ellas y son heredables. Son debidas a alteraciones genéticas que pueden afectar a los linfocitos B, al sistema del complemento o a los

linfocitos T. En el primer caso, comienzan a manifestarse a partir del sexto mes de vida. En los otros casos, los síntomas se manifiestan desde el mismo nacimiento. Los tratamientos pueden ser: el uso de agentes antimicrobianos, inyecciones periódicas de inmunoglobulinas, aislamientos en habitaciones estériles, trasplantes de médula ósea o terapia génica.

En el caso de la terapia génica, se está ensayando, con resultados esperanzadores, la extracción de células madre del paciente, la introducción (mediante vectores) del gen sano que en ellas está dañado, el cultivo de las células modificadas y finalmente la reintroducción en el organismo.

b) Inmunodeficiencia adquirida. Aparece en algún momento de la vida y puede ser la consecuencia de un *proceso cancerígeno* como por ejemplo los linfomas (cáncer de los ganglios linfáticos) o las leucemias, como la leucemia linfocítica, que afecta sobre todo a los linfocitos B, originando células de larga vida que producen muy pocos anticuerpos. En estas personas las hemorragias, las anemias y las continuas infecciones suelen provocar la muerte antes de 3 años.

También pueden ser *provocadas por virus*. La inmunodeficiencia más estudiada es el SIDA.

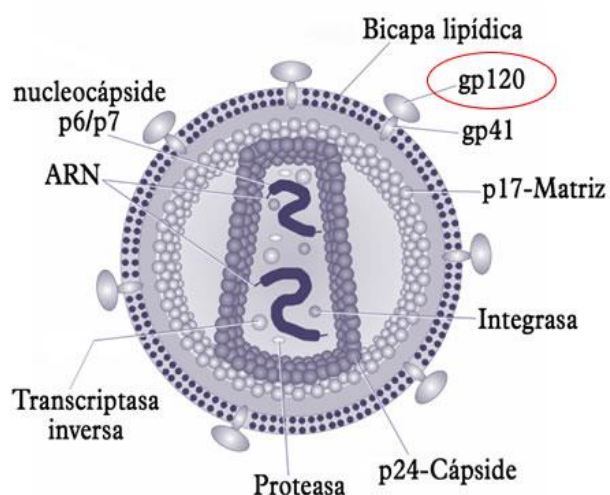
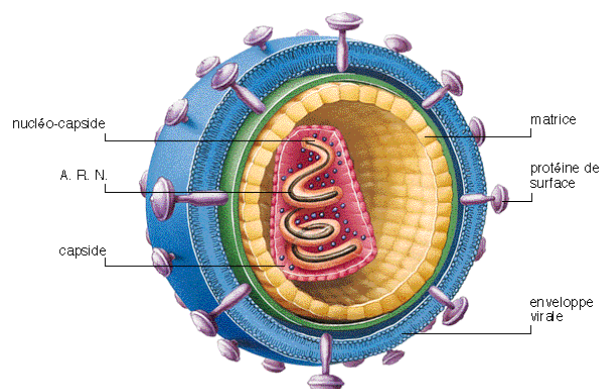
El SIDA está provocado por un virus ARN que afecta a varios tipos de células del sistema inmunitario y especialmente a los linfocitos T₄ o T₄. Se detectó por primera vez en 1981 en Los Ángeles, donde varios homosexuales padecían un tipo de neumonía poco frecuente, producida por un protozoo (*Pneumocystis carinii*). Además de otras infecciones, presentaban un tipo de cáncer de la piel también muy poco frecuente que se denomina *sarcoma de Kaposi*. Cuando se analizó la sangre de estas personas se encontró un número muy bajo de linfocitos T₄, por eso el centro de control de enfermedades de EE.UU. utilizó el término SIDA para referirse a este conjunto de enfermedades.

En 1983 en el Instituto Pasteur de París, el doctor Luc Montagnier aisló por primera vez el virus responsable de la enfermedad.

Es un retrovirus que presenta una cápsida icosaédrica formada por una proteína que se denomina P24. Rodeando a la nucleocápsida presentan una envoltura esférica, la matriz, formada por la proteína P17. A su vez, rodeando a esta estructura presentan una envoltura externa formada por una bicapa lipídica que presenta asociada dos tipos de proteínas: la GP41, que está insertada entre los fosfolípidos y la GP120, que se encuentra asociada a la anterior.

En el interior de la cápsida encontramos:

- Material genético: formado por dos moléculas idénticas de *ARN monocatenario*, (de unos 10.000 pares de bases). El ARN contiene los genes necesarios para codificar todos los componentes del virus.
- Otros: tres enzimas: la transcriptasa inversa, que permite transcribir el ARN en ADN, una integrasa, y una proteasa. Al ser un virus de ARN necesita "herramientas" propias que no poseen las células hospedadoras.



Este virus se conoce también como VIH o virus de la inmunodeficiencia humana. Se ha descubierto que existen dos cepas de este virus: el VIH1, que es el más extendido y es el que normalmente produce la enfermedad y el VIH2, que sólo se encuentra en zonas de África occidental, de países como Senegal, Gambia, Liberia, Ghana o Nigeria, es menos virulento y se diferencia del anterior en pequeños detalles estructurales de sus proteínas. Por lo general, la infección por el VIH-2 lleva más tiempo en evolucionar a un cuadro sintomático del VIH/SIDA y causa una menor tasa de mortalidad que la infección por el VIH-1. Como consecuencia del menor nivel de virus circulantes en el caso del VIH-2, la enfermedad que origina es menos agresiva y su posibilidad de transmisión es menor, lo que explica su reducida difusión.

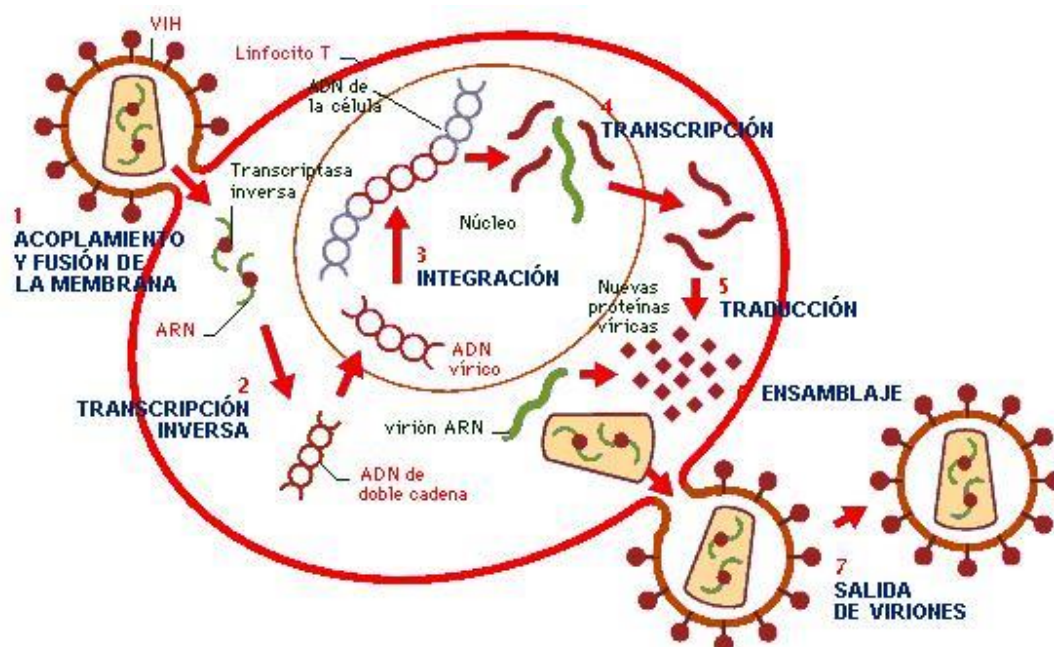
El ARN del VIH presenta una enorme capacidad para sufrir mutaciones, esto se traduce en cambios en la estructura de sus proteínas. Esta continua variabilidad hace que sea muy difícil elaborar vacunas contra él.

Este virus, como todos los demás, es un parásito que tiene que pasar al interior de una célula y utilizar su maquinaria metabólica para reproducirse. El virus tiene afinidad por los **linfocitos T-4**, los **macrófagos**, (y por muchas células nerviosas y de la mucosa digestiva).

En primer lugar el virus se asocia por la proteína GP120 a un complejo proteico situado en las membranas de las células del sistema inmunitario, especialmente de los linfocitos T4, que se denomina *complejo CD4 (etapa de adsorción)*; este contacto

permite que se fusione la bicapa lipídica del virus y la membrana plasmática de la célula y que la nucleocápsida pase al citoplasma (etapa de penetración); a continuación, se reabsorbe la cápsida y el ARN queda libre; actúa entonces la transcriptasa inversa, que forma una cadena de ADN complementaria de cada molécula de ARN. Se forma así una molécula híbrida ARN-ADN. La misma enzima elimina, junto con la ribonucleasa, elimina las moléculas de ARN y al mismo tiempo forman las cadenas complementarias del ADN.

A continuación actúa la enzima integrasa, permitiendo que las moléculas de ADN del virus se integren en el ADN de la célula, en esta fase el virus recibe el nombre de **provirus**. En el caso de este virus, puede permanecer en esta situación durante un período que puede llegar hasta unos 10 años. Llega un momento en que las moléculas de ADN del virus se liberan del genoma de la célula y sufren los procesos de la transcripción y de la traducción. Esto lleva a la formación de ARN's m que codifican a las distintas proteínas del virus. Todos estos componentes se unen formando nuevas nucleocápsidas, que se aproximan a la membrana plasmática y abandonan finalmente la célula arrastrando en su salida una parte de la membrana plasmática.



Las diferentes fases del ciclo de infección del VIH pueden resumirse en: adsorción, penetración, transcripción inversa, integración en el ADN, transcripción a ARNm, traducción de las proteínas víricas, ensamblaje de los componentes del virus y salida de los nuevos virus (gemación).

Puesto que el genoma del virus se integra en el genoma de la célula huésped, hay que considerar que el VIH posee un ciclo lisogénico, aunque muchas de las partículas virales comienzan inmediatamente el ciclo lítico. La razón del largo período que hay entre la infección y la aparición de los síntomas tiene más que ver con la capacidad de la médula ósea de ir reponiendo de modo muy eficaz las células destruidas por el ataque vírico (ciclo lítico) que porque los virus permanezcan inactivos durante mucho tiempo (ciclo lisogénico).

El VIH se transmite de tres formas:

1)**Vía sanguínea:** La principal vía de contagio es el uso compartido de jeringuillas y de agujas contaminadas por parte de los toxicómanos. En un principio también se dieron bastantes casos de contagio mediante las transfusiones sanguíneas. Hoy día el riesgo de contagio al recibir una transfusión es nulo, ya que se utilizan una serie de pruebas específicas, que detectan en la sangre la presencia de anticuerpos o la presencia del virus.

2)**Relaciones sexuales:** Actualmente es la principal vía de contagio. Tanto en el semen como en las secreciones vaginales se encuentran grandes cantidades de virus, que pasan a las personas sanas a través de las microlesiones que se producen durante la penetración vaginal o rectal. Se ha comprobado que el riesgo de contagio es mucho mayor en la penetración anal, ya que la mucosa que recubre al recto es más fina y delicada que la que recubre a la vagina.

Aunque el riesgo aumenta con el número de contactos sexuales, un solo contacto es suficiente para contagiarse.

También existe riesgo de contagio en los contactos oral-genital.

3)**Vía materno-fetal:** El contagio se puede producir de varias formas:

-Durante el embarazo el VIH puede pasar de la madre al feto a través de la placenta.

-Durante el parto se producen lesiones en la vagina y microlesiones en la piel del feto, a través de las cuales puede pasar el virus.

-Después del parto el niño se puede contagiar si es amamantado con la leche materna.

En la evolución de las personas afectadas por el virus del SIDA, podemos distinguir las siguientes etapas:

1)**Incubación.** Dura entre 1 y 6 semanas. En ella no se manifiesta ningún síntoma y se produce la respuesta inmunitaria, que trata de eliminar al virus.

2)**Infección aguda.** Suele durar entre 1 y 4 meses. Durante ella el virus se multiplica y en algunas personas pueden aparecer una serie de síntomas como son: fiebre, dolores articulares, náuseas, vómitos, diarreas, etc. Al final de esta etapa se pueden detectar en la sangre grandes concentraciones de anticuerpos específicos frente al virus. Estas personas son seropositivas.

3)**Asintomática.** Suele durar entre 1 y 10 años y durante ella la mayoría de los afectados no manifiestan ningún síntoma, aunque en algunos se puede producir una ligera pérdida de peso, inflamación de los ganglios linfáticos, fiebre, sudoraciones nocturnas y diarreas persistentes. Aunque estos síntomas sean indicios de cualquier infección, su persistencia durante mucho tiempo apunta a una infección del virus del SIDA.

4)**Sintomática o SIDA.** Su duración es variable y durante ella el sistema inmunológico está tan debilitado, que aparecen una serie de síntomas entre los que se encuentran:

a) Aparición de numerosas infecciones como son la neumonía, la meningoencefalitis, la esofagitis, lesiones del aparato digestivo y tuberculosis.

b) Aparición de tumores oportunistas como son los linfomas y sarcoma de Kaposi.

c) Trastornos del sistema nervioso, que provocan demencia, parálisis, descordinación y disminución de la agudeza visual.

d) Trastornos relacionados con el aparato digestivo, que producen gran pérdida de peso, diarreas y pérdidas del apetito.

Los tratamientos actuales contra la enfermedad consisten en antibióticos contra las enfermedades oportunistas y fármacos que frenan la capacidad replicativa del virus (“cóctel” de sustancias como el AZT). Estas medidas no curan la enfermedad pero consiguen mejorar la calidad de vida del enfermo, de modo que ya se ha conseguido que el SIDA se convierta en una **enfermedad crónica**, como sucede con muchas afecciones víricas. Esto es así en el mundo desarrollado pero no en los países pobres. El otro campo de batalla contra este virus es la prevención: se trabaja en la obtención de una **vacuna** (que después casi 30 años no llega) y se distribuye **información**, siendo esta última la única medida que actualmente está frenando el contagio en los países desarrollados.

5.8. Desarrollo histórico e implicaciones sociales de la fabricación de sueros y vacunas.

Sueros y vacunas pertenecen a lo que se denomina *inmunidad adquirida artificialmente*, ya que con estas dos técnicas ideadas por el hombre se alcanza un grado elevado de inmunidad frente a gran cantidad de microorganismos patógenos.

Las *vacunas* se engloban dentro de lo que se conoce como inmunidad artificial activa, ya que se consigue estimular al sistema inmunitario mediante la inyección de microorganismos muertos, toxoides, que son toxinas inactivas, microorganismos atenuados (están vivos, pero no producen la enfermedad), esta técnica la descubrió Pasteur en 1879, estudiando la peste aviar, se dio cuenta que las bacterias que habían permanecido durante varias semanas en el laboratorio, no eran capaces de desarrollar la enfermedad.

Finalmente, también se pueden utilizar como vacunas determinantes antigénicos de los microorganismos que se obtienen por medio de técnicas de ingeniería genética.

Los *sueros* forman parte de la inmunidad artificial pasiva y consiste en inyectar a personas enfermas sueros que contienen a los anticuerpos frente a una determinada enfermedad. Estos sueros se pueden obtener de animales vacunados previamente de la enfermedad o de personas que han superado esta enfermedad.

La técnica de la vacunación fue descubierta en 1797 por un médico inglés llamado Edwar Jenner, que observó que las personas que estaban en contacto con ganado vacuno no enfermaban de viruela, en cambio, sufrían una enfermedad denominada viruela vacuna, que se manifiesta en la aparición de pústulas en las manos.

Este médico inyectó a un niño de 8 años, líquido extraído de las pústulas. Después de 15 días inyectó al niño pus extraído de enfermos de viruela. El niño no contrajo la enfermedad.

En aquellos años era una enfermedad terrible que afectaba a la mayoría de los niños, en los que provocaba una mortandad de aprox. el 90% de los afectados.

Durante la segunda mitad del siglo XX, la Organización Mundial de la Salud (OMS), realizó un esfuerzo enorme para erradicar esta enfermedad.

En 1967 el número de afectados era de aprox. 15 millones. En 1971 la viruela se había erradicado de Sudamérica, en 1972 de Indonesia, en 1975 de la India y en 1978 de zonas de Somalia y Etiopía. Desde entonces no se ha citado ningún otro caso. De la misma forma, enfermedades como la difteria y la poliomielitis han podido ser erradicadas de muchas comunidades.

Actualmente y pese a los continuos avances de la inmunología, se calcula que anualmente mueren en el mundo unos 5 millones de niños. Estas muertes son debidas a enfermedades infecciosas, muchas de las cuales se previenen fácilmente con el uso de las vacunas. Obstáculos principalmente de índole económica, impiden que las vacunas lleguen a todas las comunidades, de ahí la importancia de encontrar nuevas metodologías que abaraten los costes de producción de vacunas.

Con algunas enfermedades como por ejemplo la malaria, enfermedades digestivas diarreicas, la enfermedad del sueño o el SIDA aún no se ha conseguido ninguna vacuna pese a los esfuerzos científicos y económicos que se están realizando.

5.9 El trasplante de órganos y los problemas de rechazo: células que actúan.

El sistema inmunológico tiene por finalidad fundamental proteger a nuestro organismo de toda sustancia extraña a él, para lo cual debe ser capaz de distinguir entre lo propio y no propio y de eliminar la sustancia considerada como extraña.

Un órgano trasplantado es considerado por el organismo humano como extraño. De este modo, el organismo produce una intensa respuesta inmunitaria contra el nuevo órgano intentando rechazarlo.

Hoy se sabe que todas las células nucleadas poseen unos marcadores de superficie que son reconocidos como extraños al inocularse o trasplantarse a otro sujeto. Estos marcadores reciben el nombre de antígenos (Ag) de histocompatibilidad o antígenos de trasplante y proporcionan a los tejidos de cada individuo unas características únicas que lo diferencian de los demás.

Tres grupos de antígenos expresados en las membranas celulares, están implicados en los mecanismos inmunológicos del rechazo:

1. Antígeno del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) Son los más poderosos en cuanto a la definición de la histocompatibilidad.
2. Antígenos de los Grupos Sanguíneos Los antígenos de los grupos eritrocitarios ABO son también unos potentes Ag de trasplante.
3. Antígenos Menores de Histocompatibilidad Se trata de moléculas que establecen diferencias entre individuos con un MHC muy parecido. La respuesta inmunitaria que producen es muy similar a la surgida frente a Ag extraños.

-Cuando se efectúa un trasplante se están introduciendo en el receptor células de donante con Ag de histocompatibilidad distintos a los del receptor.

Rechazo de trasplantes

En los trasplantes se produce la eliminación del tejido o del órgano dañado y la implantación de otro que reúna las condiciones adecuadas para la supervivencia del receptor.

- En los **autoinjertos** el trasplante procede del mismo organismo y el tejido simplemente es movido de una posición a otra. Esta situación siempre tiene éxito si las técnicas quirúrgicas y asépticas son las adecuadas.
- También tienen éxito los trasplantes en los que el donante y el receptor son gemelos genéticamente iguales.
- Otra posibilidad es entre individuos de la misma especie pero genéticamente diferentes.

- También se realizan en algunas ocasiones trasplantes entre individuos de diferente especie, **xenoinjerto**, como entre el hombre y el cerdo.

En los dos últimos casos el tejido trasplantado generará, por parte del receptor, una respuesta inmune destructiva que se denomina **rechazo**. Tiene su origen en la existencia de proteínas de superficie en las membranas (moléculas del MHC), si éstas son reconocidas como extrañas se desencadena la respuesta inmune específica. Con el fin de evitar estos problemas, los inmunólogos de trasplantes realizan pruebas previas de histocompatibilidad.

La experiencia demuestra que algunos lugares anatómicos son privilegiados y, en porcentajes elevados, no generan rechazo (córnea). Por lo general, en todas las demás intervenciones debe tratarse al paciente con inmunosupresores inespecíficos con el consiguiente riesgo de enfermedades infecciosas en el postoperatorio, o también se puede aplicar un tratamiento de inmunosupresión específica.

Una persona trasplantada tiene que tomar inmunodepresores de por vida y estará sometido a análisis periódicos para conocer el estado del trasplante.

De acuerdo con su mecanismo de acción, los inmunosupresores se clasifican como:

Fármacos que inhiben la activación de las células T, evitando que estas ataquen al órgano trasplantado.

Fármacos que inhiben la síntesis de DNA y RNA, y por lo tanto, la división celular. Inhiben la producción y el metabolismo de muchas de las células implicadas en la inmunidad.

Corticosteroides que suprimen la inflamación asociada a la reacción inmunológica.

Anticuerpos monoclonales que bloquean algunos factores implicados en el mecanismo de la reacción inmunológica como las interleucinas o el factor de necrosis tumoral.