

**TEMA 9: EL SISTEMA INMUNITARIO**

1. LA DEFENSA DEL ORGANISMO
  - a. DEFENSAS EXTERNAS
    - FÍSICAS
    - QUÍMICAS
    - BIOLÓGICAS
  - b. SISTEMA INMUNITARIO
    - RESPUESTA INNATA O INESPECÍFICA
    - RESPUESTA ADAPTATIVA O ESPECÍFICA
2. COMPOSICIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO
  - a. ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS O CENTRALES
    - LA MÉDULA ÓSEA ROJA
    - EL TIMO
  - b. ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS
    - LOS GANGLIOS LINFÁTICOS
    - EL BAZO
  - c. TEJIDOS LINFOIDES
  - d. CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES
    - LÍNEA MIELOIDE
      1. GRANULOCITOS
      2. MONOCITOS Y MACRÓFAGOS
      3. MASTOCITOS
    - LÍNEA LINFOIDE
      1. LINFOCITOS B
      2. LINFOCITOS T
      3. CÉLULAS ASESINAS
  - e. MOLÉCULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO
    - COMPONENTES DEL COMPLEMENTO
    - CITOCINAS
    - ANTICUERPOS
3. ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS
4. LA RESPUESTA INMUNITARIA INESPECÍFICA
  - a. LA REACCIÓN INFLAMATORIA
  - b. EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO
  - c. INTERFERÓN
5. LA RESPUESTA INMUNITARIA ESPECÍFICA
  - a. RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR
  - b. RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

**1.- LA DEFENSA DEL ORGANISMO**

Los seres vivos poseen diferentes mecanismos para defenderse de las infecciones con varias líneas de defensa de especificidad creciente. Las más simples son **las barreras externas**, que evitan que patógenos como bacterias y virus entren en el organismo. Si un patógeno penetra estas barreras, el **sistema inmunitario innato** ofrece una respuesta inmediata, pero no específica. El sistema inmunitario innato existe en todas las plantas y animales. Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera capa de protección, que es el **sistema inmunitario adaptativo**. Aquí el sistema inmunitario adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno.

La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aún después de que el agente patógeno es eliminado, bajo la forma de **memoria inmunológica**, y permite que el sistema inmune adaptativo desencadene ataques más rápidos y más fuertes si en el futuro el sistema inmune detecta este tipo de patógeno.

### **LAS DEFENSAS EXTERNAS**

Las barreras externas se encuentran delimitando nuestro organismo en contacto con el exterior. Son barreras físicas, químicas o biológicas. Se caracterizan por ser **inespecíficas** (actúan sobre cualquier tipo de germen) e **innatas**. Constituyen la **primera línea defensiva**. Estas barreras son:

- **Físicas:** Los **epitelios**, externos, como la **epidermis** de la piel, e internos, como los que tapizan el tubo digestivo, que funcionan como un muro, debido a lo unidas que se encuentran sus células. Las **mucosas**, que envuelven estructuras que están abiertas al exterior, como la boca, el ano o la vagina. El mucus producido en estas zonas impide la fijación de microorganismos a sus paredes.
- **Químicas:** Determinadas **secreciones** que destruyen o impiden el desarrollo de microorganismos, como el cerumen de la oreja, la saliva, el sudor, las secreciones ácidas de la vagina o del estómago, o la lisozima de las lágrimas.
- **Biológicas:** La **flora microbiana**, alojada en la boca, en el intestino o la vagina, que impide el desarrollo de hongos o bacterias ajenos a esta flora.

### **EL SISTEMA INMUNITARIO**

**La función general de sistema inmunitario es diferenciar entre lo propio y lo extraño (considerando como extraño las malformaciones de elementos propios).** El sistema inmunitario constituye la defensa interna del organismo. Si un agente patógeno consigue penetrar las defensas externas desencadenará una respuesta inmunitaria que puede ser de dos tipos:

- Innata o inespecífica
- Adaptativa o específica

Características del sistema inmunitario

<b>SISTEMA INMUNE INNATO</b>	<b>SISTEMA INMUNE ADAPTATIVO</b>
La respuesta no es específica	Respuesta específica contra patógenos y ANTÍGENOS
La exposición conduce a la respuesta máxima inmediata	Demora entre la exposición y la respuesta máxima
Inmunidad mediada por células y componentes humorales	Inmunidad mediada por células y componentes humorales
Sin memoria inmunológica	La exposición conduce a la memoria inmunológica
Presente en casi todas las formas de vida	Presente sólo en vertebrados mandibulados

### LA RESPUESTA INNATA O INESPECÍFICA

Constituye la **segunda línea defensiva** del organismo. Actúa sobre cualquier tipo de sustancia o agente extraño que penetre (es inespecífica). En ella intervienen células como los fagocitos o las NK (natural killer) y moléculas como las citocinas o los componentes del complemento.

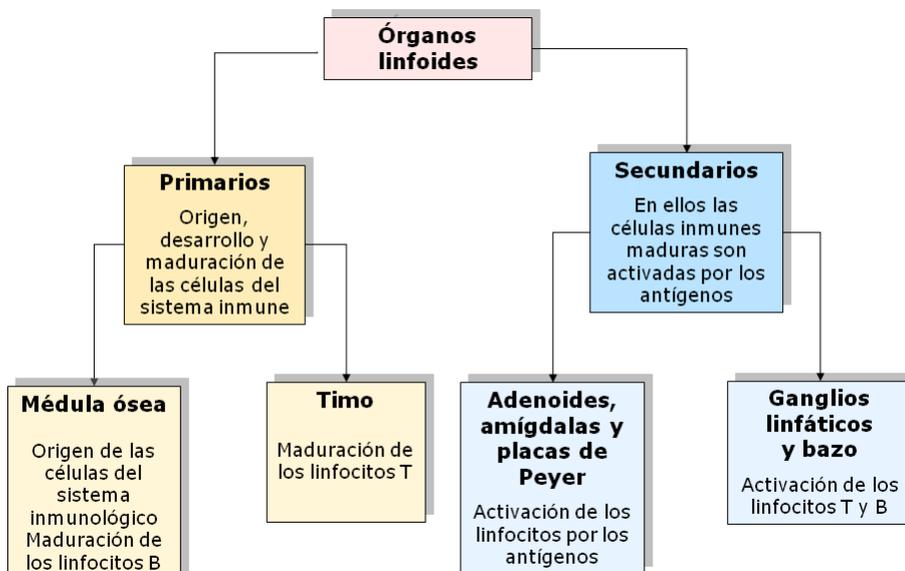
### LA RESPUESTA ADAPTATIVA O ESPECÍFICA

Constituye la **tercera línea defensiva** del organismo y sólo actúa contra el antígeno que la ha provocado (es específica). En ella intervienen células como los linfocitos y componentes humorales como los anticuerpos. Esta respuesta tiene las características siguientes:

- **Especificidad:** Cada antígeno estimula únicamente a aquellos linfocitos que poseen los receptores específicos capaces de unirse a él.
- **Clonalidad:** Los linfocitos activados proliferan y originan gran cantidad de linfocitos clónicos (idénticos genéticamente) que llevarán, por tanto, los mismos receptores.
- **Autotolerancia:** Este sistema es capaz de diferenciar lo propio de lo ajeno y, por tanto, sólo se activa ante la presencia de sustancias extrañas al organismo. Cuando esta propiedad falla se originan enfermedades autoinmunes.
- **Memoria inmunológica:** El sistema inmunitario genera linfocitos "memoria" capaces de recordar cada antígeno tras su primer contacto con él (respuesta primaria). Si se produce un contacto posterior con el mismo antígeno, la respuesta será mucho más rápida e intensa (respuesta secundaria).

## 2.- COMPOSICIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario, se encuentra diseminado por todo el organismo, por lo que se dice de él que es un sistema **difuso**. Está constituido por órganos, tejidos, células y moléculas.



### **A.- ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS O CENTRALES**

Constituyen los órganos donde se forman las células del sistema inmune. Son la **médula ósea roja** y el **timo**.

- **Médula ósea:** Se encuentra en el interior de los huesos cortos y planos y en la zona esponjosa de los huesos largos o médula ósea roja. Tiene capacidad hematopoyética, lo que significa que en su interior aparecen **células madre**, indiferenciadas y pluripotentes, capaces de originar las células sanguíneas como eritrocitos, trombocitos y leucocitos (que incluyen linfocitos, los macrófagos o los monocitos).
- **Timo:** Se encuentra en la zona superior del tórax. Es un órgano que reduce mucho su tamaño después de los 7 primeros años de vida. En él se diferencian y maduran los **linfocitos T** o células T, que migran hacia la sangre a través de los vasos linfáticos.

### **B.- ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS**

Los **órganos linfoides secundarios** forman el lugar donde las células del sistema inmunitario terminan su diferenciación o bien se activan produciendo la respuesta inmune. Son el **bazo** y los **ganglios linfáticos**.

- **Bazo:** El bazo se encuentra en la zona abdominal, por detrás del estómago. En él aparecen dos tipos de tejidos, la **pulpa roja** y la **pulpa blanca**. La función de la pulpa roja consiste en **filtrar la sangre** y capturar y destruir los eritrocitos viejos, que han perdido o mermado su función de transporte de oxígeno. La pulpa blanca contiene **tejido linfoide** en forma de una vaina, en torno a una arteriola. *Este tejido recibe el nombre de PALS (vaina arteriolar linfoide - periarteriolar lymphoid sheath)*. En él se encuentran los **linfocitos T** y los **linfocitos B**, que se activan en presencia de antígenos.
- **Ganglios linfáticos:** Se encuentran repartidos por todo el sistema circulatorio linfático. En un ganglio linfático se distingue una **corteza**, donde se sitúan los linfocitos B, una **paracorteza** por debajo, en la que se hallan los linfocitos T, y una **médula** en posición central. Los ganglios linfáticos **filtran la linfa**, presentando los **antígenos** a los linfocitos B y T, con la consiguiente activación de estas células.

### **C.- TEJIDOS LINFOIDES**

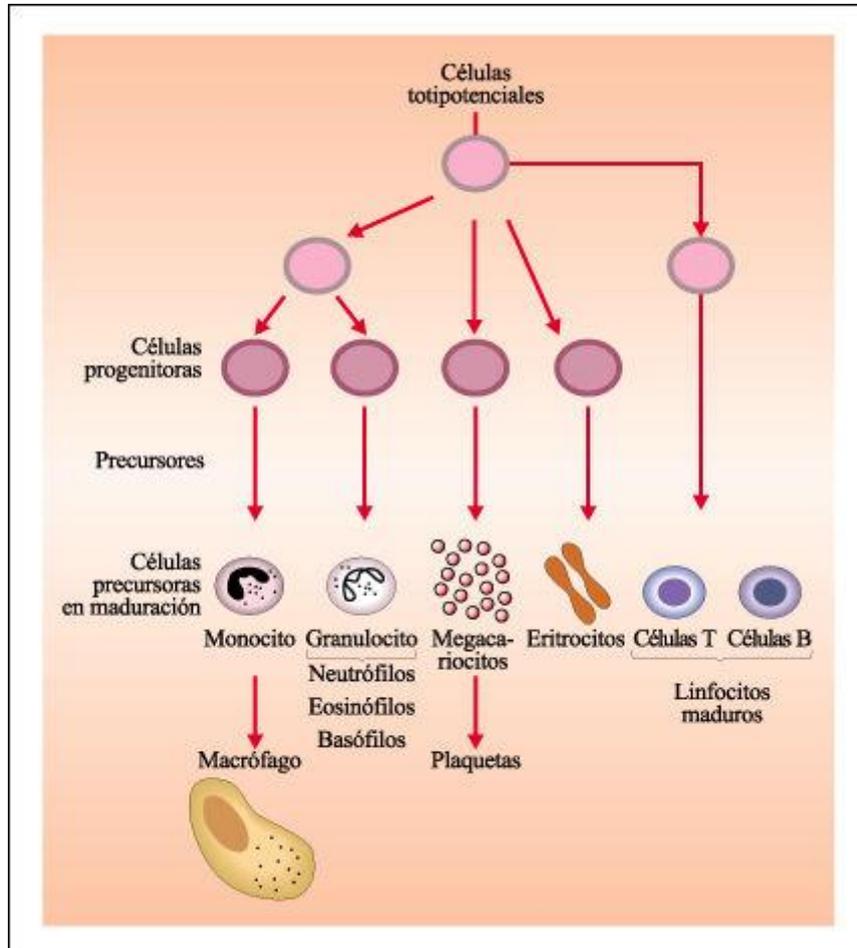
Además de los órganos propios del sistema inmune, aparecen unos tejidos linfoides asociados a otros aparatos o sistemas. Estos tejidos son:

- **GALT:** es el tejido linfoide asociado al tubo digestivo, que incluye amígdalas, apéndice vermiforme y placas de Peyer.
- **BALT:** es el tejido linfoide asociado al aparato respiratorio.
- **MALT:** es el tejido linfoide asociado a las mucosas.

En todos estos tejidos se encuentran **linfocitos T y B**, además de otros tipos celulares pertenecientes al sistema inmune. Las células T y B se activan cuando los antígenos capturados por estos tejidos son presentados a ellas.

### D.- CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES

Las células inmunocompetentes, glóbulos blancos o leucocitos son las que participan en la respuesta inmunitaria. Se diferencian dos grupos: **la línea mieloide** y **la línea linfoide**.



#### • LÍNEA MIELOIDE

Las células de la línea mieloide se forman y maduran en la médula ósea. Se incluyen en este grupo los **granulocitos**, los **monocitos** (macrófagos) y los **mastocitos**. También pertenecen a esta línea los glóbulos rojos y los megacariocitos (originan las plaquetas) aunque no intervienen en la respuesta inmunitaria.

Las células inmunocompetentes de la línea mieloide tienen la capacidad de desplazarse mediante pseudópodos y actuar como fagocitos.

1.- **GRANULOCITOS:** Son glóbulos blancos que presentan un núcleo lobulado (polimorfonucleares) y numerosas granulaciones en su citoplasma. Debido a su distinto comportamiento frente a técnicas de coloración se distinguen tres tipos: **Neutrófilos, eosinófilos y basófilos**.

1. **NEUTRÓFILOS:** Se tiñen con colorantes neutros. Son los primeros en llegar al lugar de la infección. Fagocitan restos celulares, bacterias, etc. Son las células más numerosas e importantes de la respuesta inmunitaria innata.

2. **EOSINÓFILOS:** Se tiñen con colorantes ácidos como la eosina. Intervienen en procesos de parasitosis (infestaciones) y fagocitan inmunocomplejos.
3. **BASÓFILOS:** Se tiñen con colorantes básicos. Liberan sustancias vasoactivas (**histamina**=vasodilatador y **heparina**=anticoagulante) e intervienen en procesos alérgicos.

2.- **MONOCITOS Y MACRÓFAGOS:** Los monocitos son células grandes sin granulaciones citoplasmáticas y con un núcleo en herradura. Tienen un Golgi muy desarrollado y muchos lisosomas. Cuando migran de los capilares hacia los tejidos aumentan de tamaño y de capacidad fagocítica, convirtiéndose en **macrófagos**. Los macrófagos intervienen en la respuesta inespecífica fagocitando partículas extrañas y células propias dañadas. Además tienen función secretora y producen **citocinas** que activan a otras células, e intervienen en la respuesta específica como **células presentadoras de antígenos**.

3.- **MASTOCITOS:** Células similares a los basófilos pero con un núcleo sencillo. Se encuentran en el tejido conectivo y en las mucosas, y participan en la liberación de mediadores inflamatorios (histamina y heparina).

- **LÍNEA LINFOIDE**

Comprende a los linfocitos que intervienen en los mecanismos de defensa específicos en colaboración con los macrófagos. Son células redondeadas, con un núcleo grande y sin granulaciones citoplasmáticas. No tienen actividad fagocítica. Presentan numerosos receptores en la membrana. Se desarrollan y maduran en los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) y se acumulan en los órganos linfoides secundarios (bazo y ganglios linfáticos) y en tejidos linfáticos. Pertenecen a la línea linfoide los **linfocitos B y T** y las **células asesinas naturales (NK)**.

**Los linfocitos sufren una selección clonal:**

Durante los primeros estadios de la maduración son estimulados por diferentes antígenos propios. Si el linfocito reacciona contra ellos sufrirá apoptosis (muerte celular programada). De manera que ningún linfocito autorreactivo llegará al estado maduro y funcional.

1.- **LINFOCITOS B:** Glóbulos blancos capaces de producir **anticuerpos (inmunidad específica humoral)**. Se forman en la médula ósea y se encuentran en el torrente sanguíneo, en órganos linfoides y en tejidos linfoides asociados. Si es activado por unión a su antígeno proliferará y originará dos líneas celulares: las **células plasmáticas** y los **linfocitos memoria**.

- **Células plasmáticas:** Células grandes con un retículo endoplasmático muy desarrollado (producción de anticuerpos). Pierden los receptores de membrana y se acumulan en los órganos linfoides secundarios. Viven pocos días.
- **Linfocitos memoria:** Guardan el recuerdo del antígeno y en caso de que se produzca un segundo contacto se activan. Tienen una vida indefinida.

**Apoptosis:** Muerte celular programada. Cuando una célula muere por apoptosis, empaqueta su contenido citoplasmático y sus núcleos se encogen, con frecuencia se fragmentan conformando vesículas pequeñas que contienen el material citoplasmático. De esta manera, pueden ser eficientemente englobadas por fagocitosis y, consecuentemente, sus componentes son reutilizados por macrófagos o por células del tejido adyacente.

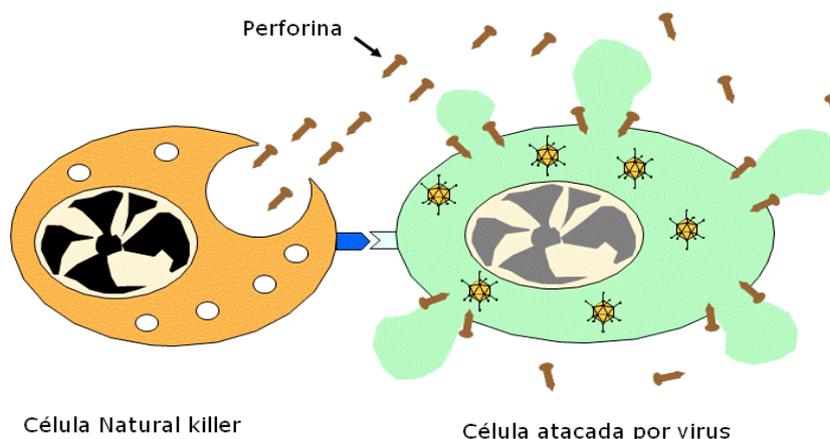
2.- **LINFOCITOS T:** Glóbulos blancos que comienzan su formación en la médula ósea y luego migran al timo (timocitos) o ganglios linfáticos en individuos maduros, donde se diferencian y maduran. Son los responsables de la **inmunidad específica celular**, aunque algunos también colaboran en la humoral. Actúan sobre células extrañas o propias que han sido alteradas, destruyéndolas o marcándolas. Existen dos tipos de linfocitos T: los **T4** o colaboradores y los **T8** o citotóxicos.

- **Linfocitos T4 o colaboradores:** Tienen en su membrana una glucoproteína receptora denominada CD4. Segregan **citocinas** que estimulan a otras células. Participan en el inicio de la respuesta inmune específica humoral y celular **activando a macrófagos, linfocitos T8 y linfocitos B**. Se diferencian dos subtipos: Los Th1 y los Th2.
- **Linfocitos T8 o citotóxicos:** Tienen en su membrana una glucoproteína receptora denominada CD8. **Destruyen células** propias infectadas (virus), células tumorales (cáncer) y células extrañas (rechazo de trasplantes).

3.- **CÉLULAS ASESINAS NATURALES O NATURAL KILLERS (NK):** Son células linfocíticas. Se caracterizan por ser células grandes y en su citoplasma presentan gránulos. Se forman en la **médula ósea**, realizando su función en cualquier tejido. Son la primera defensa contra virus y algunos tumores y ralentizan las infecciones mientras la respuesta inmunitaria se desarrolla por completo. Actúan pues en la **respuesta inmunitaria innata**, ya que no tienen especificidad por un antígeno. Estas células asesinas detectan cambios en las membranas plasmáticas de células infectadas. Esto provoca la unión de la célula asesina a la célula infectada y la liberación de **sustancias citotóxicas** que provocan la **muerte celular**.

También están implicadas en el reconocimiento y lisis de células tumorales. Este grupo celular es responsable de la **inmunidad contra el cáncer**. Si alguna célula cambia y se hace cancerosa, presenta en su membrana plasmática moléculas que las células asesinas reconocen como extrañas. Este reconocimiento produce la activación de la célula asesina y muerte de la célula cancerosa.

**Células natural killer (NK)** Son células citotóxicas; capaces de reconocer a células infectadas por virus, células recubiertas por anticuerpos tipo G (IgG) y a células tumorales a las que atacan y destruyen. Las reconocen por no tener el MHC adecuado o tenerlo dañado. Producen **perforina**, una proteína que se inserta en la membrana de las células atacadas generando agujeros por los que pasan enzimas que destruyen la célula.



## E.- MOLÉCULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las moléculas del sistema inmunitario son distintos compuestos químicos segregados por células inmunocompetentes que intervienen en la respuesta inmunitaria. Los más importantes son los **componentes del complemento**, las **citocinas** y los **anticuerpos**.

1. **COMPONENTES DEL COMPLEMENTO:** Son una serie de proteínas que favorecen la inflamación, la fagocitosis, la activación de los macrófagos y la lisis celular. Reconocen componentes básicos de las bacterias y una zona de la región constante de las anticuerpos.
2. **CITOCINAS:** Son proteínas de bajo peso molecular producidas principalmente por los macrófagos y los linfocitos T4. Se unen a receptores específicos de la célula diana. Destacan los **interferones, interleukinas**, las linfocinas, los factores de necrosis tumoral y las quimiocinas.
3. **ANTICUERPOS:** Son proteínas del tipo de las inmunoglobulinas. Los producen los linfocitos B (células plasmáticas) y reaccionan con los antígenos.

### 3.- ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS

Un **antígeno** es una molécula extraña que, introducida en un organismo, es capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria específica dirigida a su destrucción. Normalmente son proteínas simples, glucoproteínas, lipoproteínas o polisacáridos complejos.

La parte del antígeno a la que se une al anticuerpo recibe el nombre de **EPÍTOPO o determinante antigénico**, (puede haber varios en un mismo antígeno). Según el número de epítopos que posea un antígeno podemos diferenciar antígenos monovalentes, divalentes o polivalentes. Esto les permite unirse a uno o varios anticuerpos. Cuando un antígeno es capaz de unirse a un anticuerpo específico pero no desencadena la respuesta inmunitaria específica lo denominamos **HAPTENO**. Un ejemplo sería el dinitrofenol o DNP.

#### CLASIFICACIÓN DE ANTÍGENOS

Según su estructura	Según su origen
<b>Antígenos particulares:</b> Forman parte de estructuras biológicas (paredes celulares, flagelos, etc.)	<b>Xenoantígenos:</b> Moléculas que pertenecen a organismos de una especie diferente al receptor (virus, bacterias)
<b>Antígenos solubles:</b> Moléculas libres (polisacáridos, proteínas, etc)	<b>Isoantígenos:</b> Moléculas que pertenecen a individuos de la misma especie que el receptor (Ag A y B de la especie humana-grupos sanguíneos-)
<b>Haptenos</b>	<b>Autoantígenos:</b> Del propio organismo que, por deficiencias del sistema inmunitario, se comportan como antígenos.

**ANTICUERPOS**

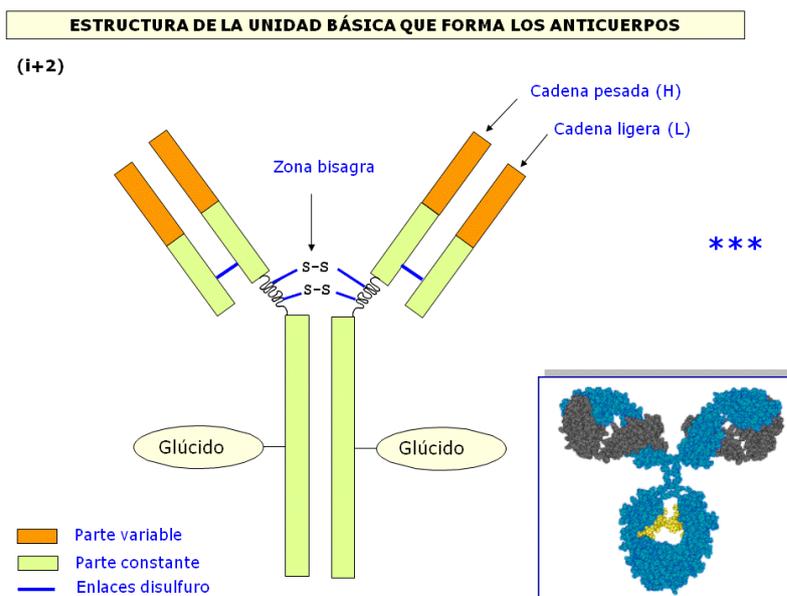
Son **glucoproteínas** plasmáticas globulares (**Inmunoglobulinas**). Se encuentran en el suero sanguíneo, en los tejidos y en la superficie de linfocitos B. Se producen en las células plasmáticas (linfocitos B activados) y son capaces de reconocer de forma específica a un antígeno, unirse a él y provocar su neutralización o destrucción presentándolo a células efectoras del sistema inmune.

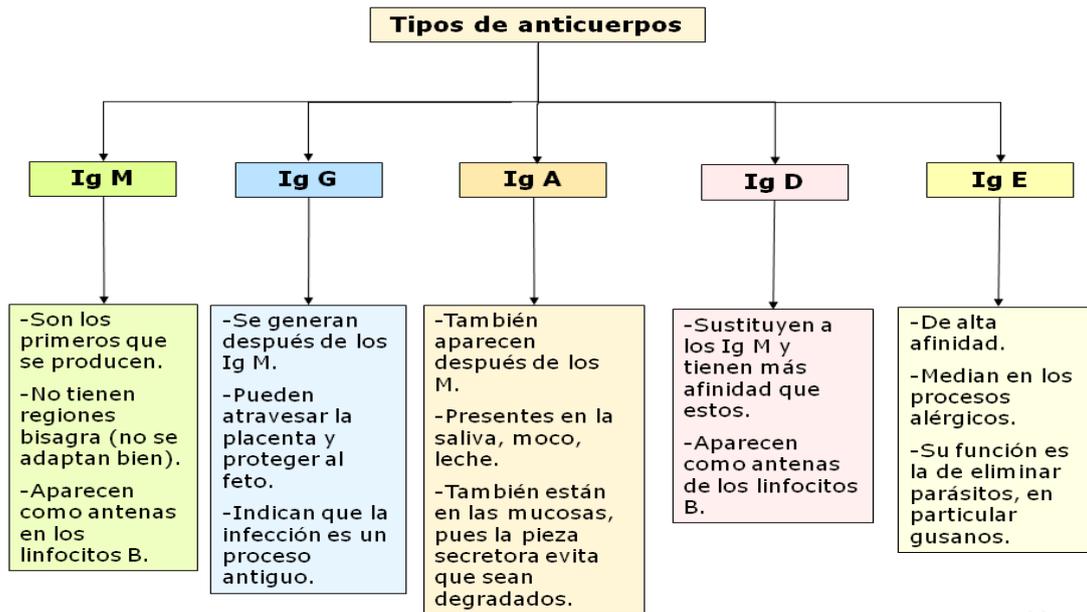
Tienen un alto Peso Molecular y están constituidos por **dos cadenas pesadas (H)** y **dos ligeras (L)** que se unen por **puentes disulfuro**. En el Ac (Ab en inglés) se reconocen dos **dominios**: uno **constante** y otro **variable**, siendo éste último el responsable de la especificidad a la hora de unirse al Ag. La gran variedad de Ac se obtiene como consecuencia de la reordenación y mutación de los genes que codifican la parte variable. (splicing alternativo)

Existen dos tipos de cadenas ligeras (kappa y lambda) y cinco tipos de cadenas pesadas lo que origina que existan inmunoglobulinas de cinco tipos distintos: A, D, E, M y G (alfa, delta, epsilon, mu y gamma).

Tipos de Anticuerpos		
G	80%	Se unen rápidamente a macrófagos y neutrófilos provocando la destrucción de microorganismos. Atraviesan la placenta y se secretan con la leche materna (inmunidad fetal y del recién nacido)
A	13%	Secreciones serosas y mucosas (leche y lágrimas). Protegen la superficie corporal y los conductos secretores. Se transfieren al bebé.
M	6%	Membrana plasmática de linfocitos B. Activación del sistema del complemento.
D	1%	(es fetal ) en adultos muy escasa (presente en de linfocitos B no activados)
E	0,002%	Aumentan su número en procesos alérgicos.

La **parte glucídica** de los Ac se localiza unida a las cadenas H en su parte constante.





28

Existe una **gran variedad de anticuerpos**, tantos como antígenos. Esta gran variedad se obtiene como consecuencia de la **reordenación** y la **mutación** de los genes que codifican la región variable.

- La **reordenación**, o **recombinación somática**, es un mecanismo que sólo ocurre en un momento temprano del desarrollo de los linfocitos B. Los genes que codifican para la región variable y constante, que se encuentran separados en todas las células, se reordenan para juntarse, en el caso de los linfocitos B. Cuando estos genes se juntan reciben el nombre de **segmentos génicos**. Los segmentos génicos pueden combinarse entre sí, llegando a generar, aproximadamente 3.400.000 regiones variables distintas. Esta gran variedad de combinaciones recibe el nombre de **diversidad combinatorial**.
- La **mutación**, o **hipermutación somática**, que se produce en esta zona del material genético corresponde a adiciones o sustracciones de bases nitrogenadas en los segmentos génicos que codifican para la región variable.

Todas estas variaciones pueden generar una inmunoglobulina no funcional. Cuando se producen este tipo de reordenaciones se habla de **reordenamiento no productivo**.

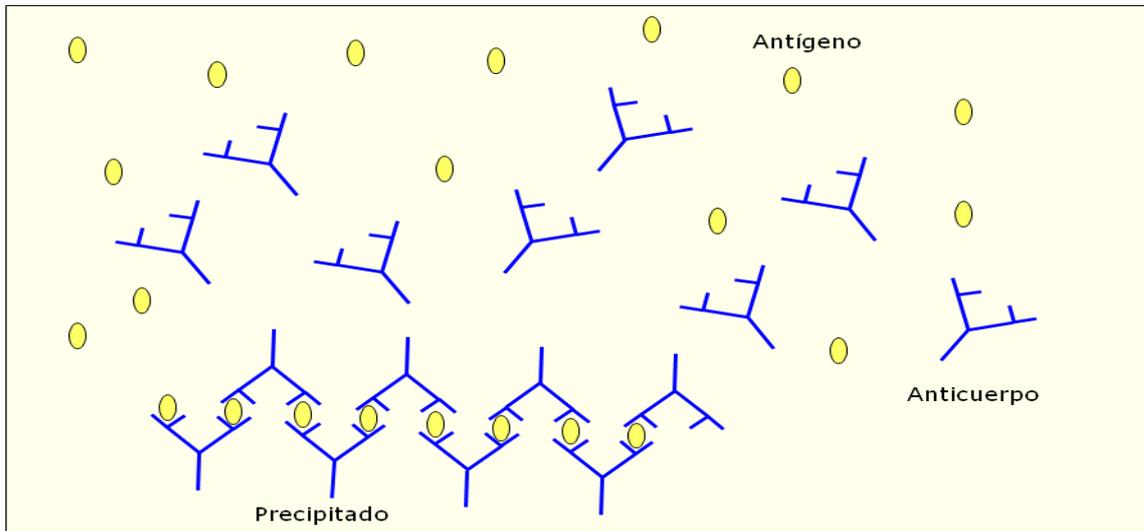
El proceso de recombinación y mutación está muy regulado, de forma que cada linfocito B **sólo expresa un gen reordenado de la cadena H y otro de la cadena L**. Así, cada linfocito produce **un único tipo de anticuerpo**.

### **LA REACCIÓN ANTÍGENO-ANTICUERPO**

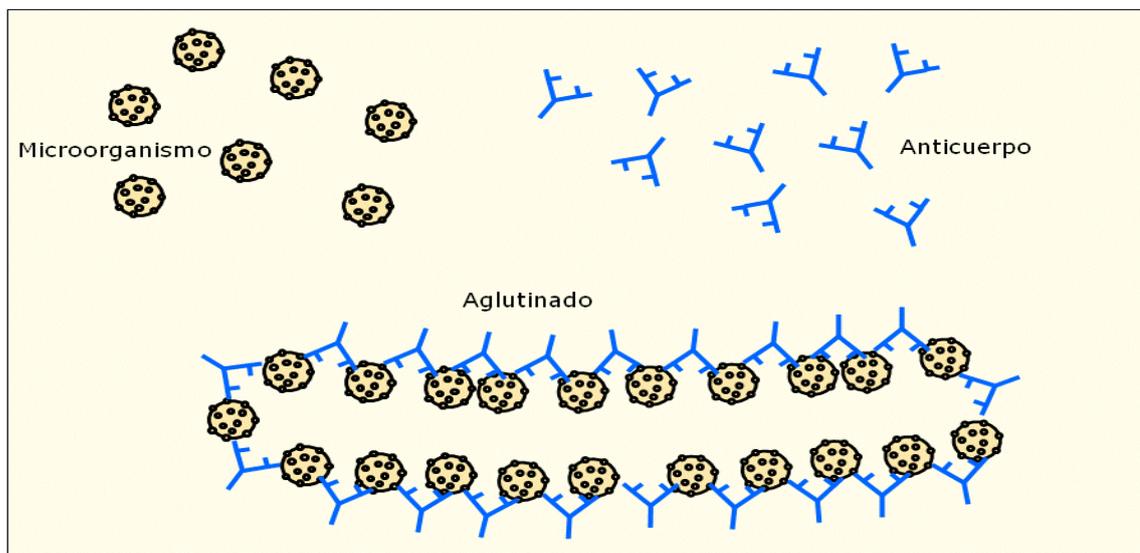
Cuando un Ac se encuentra con su Ag se une a él mediante enlaces débiles (puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, fuerzas electrostáticas) y forma el **complejo antígeno-anticuerpo**. Los Ac son **bivalentes** ya que poseen dos zonas de unión (denominadas **PARÁTOPO**) en el extremo de la parte variable.

Las reacciones más importantes entre antígenos y anticuerpos son las siguientes: **Precipitación, aglutinación, neutralización y opsonización**.

**1- Precipitación:** Al unirse antígenos y anticuerpos solubles forman agregados insolubles que precipitan, lo que inactiva a los antígenos.

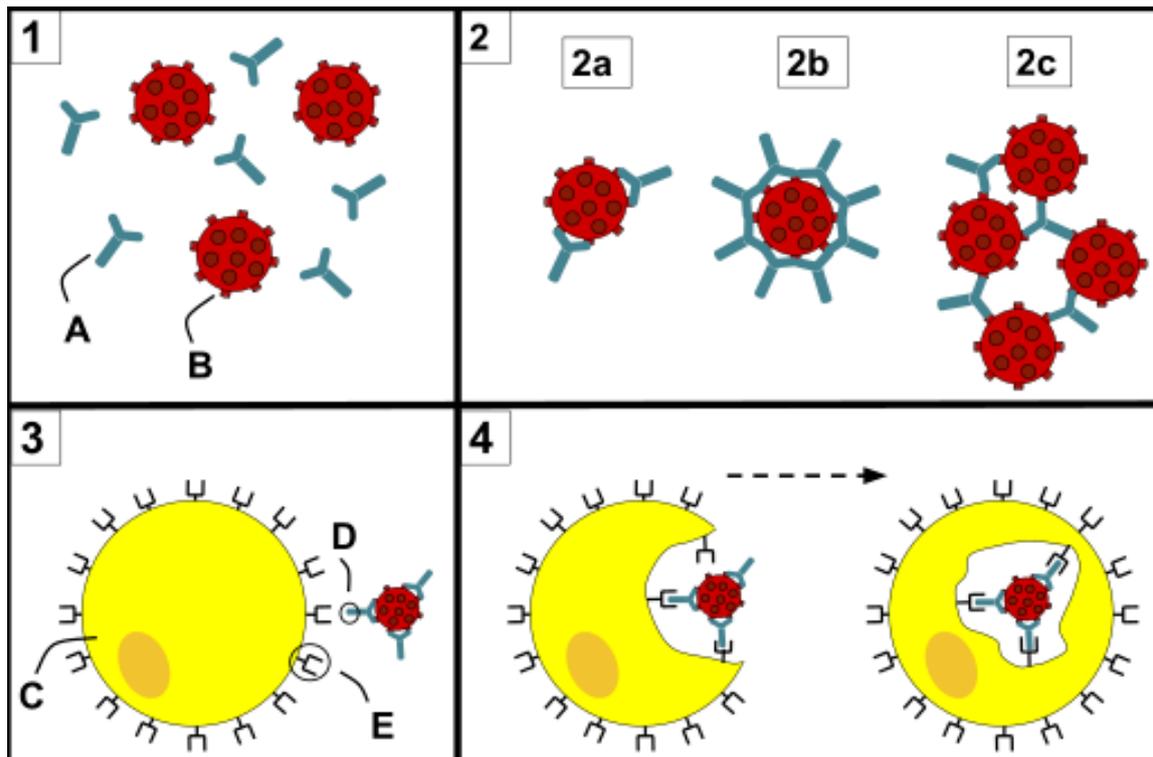


**2- Aglutinación:** Los anticuerpos se unen a antígenos situados en la superficie de los patógenos. Como los anticuerpos tienen dos puntos de unión, se forman agregados y los microorganismos ya no pueden infectar a las células.

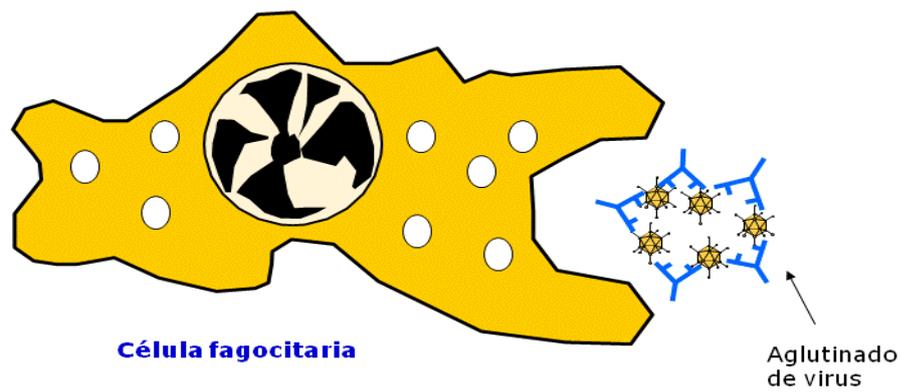


La reacción de **aglutinación** es la que se produce en las transfusiones de sangre entre grupos incompatibles.

**Neutralización:** los anticuerpos se unen a un epítipo vital para el funcionamiento de la partícula (virus bacteria toxina...) que dejan de ser funcionales. Además, gracias a su parte constante (que tiene un receptor en las células fagocíticas) el conjunto queda marcado para su fagocitosis y destrucción.



**4-Opsonización:** La unión antígeno-anticuerpo no es suficiente. Para la eliminación del agente extraño contra el que luchamos se precisa la colaboración de otros elementos (complemento, células fagocitarias y células NK). Así, el conglomerado **antígeno-anticuerpo** puede ser fagocitado por las células del Sistema Retículo Endotelial (S.R.E.) o por las Natural Killer. Las moléculas del Complemento pueden estimular, al unirse al complejo formado por antígenos y anticuerpos, la fagocitosis por parte de los macrófagos.



**4.- LA RESPUESTA INMUNITARIA**

<b>Defensas del organismo frente a la infección: Mecanismos innatos</b>		
Nacemos con ellos. Actúan de manera no específica (contra cualquier patógeno).		
<b>Mecanismos innatos externos:</b>  -Presentes en todos los organismos. -Tienen a evitar la entrada de los patógenos.	<b>Barreras Físicas</b>	-Piel, efecto barrera. La descamación evita que los microorganismos se asienten. Sólo los espirilos pueden atravesar las mucosas.
	<b>Barreras Químicas</b>	-Moco, engloba partículas extrañas, engaña a los virus. -Lágrimas y saliva, efecto de lavado, también contienen sustancias antimicrobianas.
	<b>Flora autóctona</b>	Las bacterias intestinales impiden que los patógenos se instalen.
<b>Mecanismos innatos internos:</b>  -Actúan cuando los patógenos ya han entrado. -No son específicos. - Actúan rápidamente. - No confieren inmunidad duradera. -Reconocen a los patógenos por ciertas características (presencia de manosa).	<b>Celulares</b>	<b>Neutrófilos (microcitos):</b> Los más abundantes y los que presentan mayor actividad fagocitaria. Acuden al lugar de la infección atravesando la pared de los capilares sanguíneos y fagocitar a los gérmenes patógenos.
		<b>Macrófagos (monocitos):</b> Intervienen en la defensa, destrucción de células viejas y regeneración de los tejidos. En cierto modo dirigen los complicados mecanismos destinados a acabar con la infección.
		<b>Células asesinas naturales (natural Killer).</b> Destruyen a células extrañas y a células infectadas o tumorales produciendo agujeros en ellas mediante <b>perforina</b> .
	<b>Humorales</b>	<b>Interferón:</b> Proteínas segregadas por células infectadas por virus que actúan sobre otras células haciéndolas producir sustancias que inhiben la replicación viral.  <b>Complemento:</b> Complejos macromoleculares de proteínas que provocan la lisis de las células o atraen a los fagocitos.

Si algún agente patógeno consigue atravesar las barreras externas se ponen en marcha una serie de **mecanismos específicos e inespecíficos, innatos e internos** que suelen ser bastante eficaces. En conjunto estos mecanismos se engloban en lo que denominamos **respuesta inmunitaria** y son la **respuesta inflamatoria, el sistema del complemento, el interferón y la respuesta específica mediada por linfocitos**

### 1.- LA RESPUESTA INFLAMATORIA

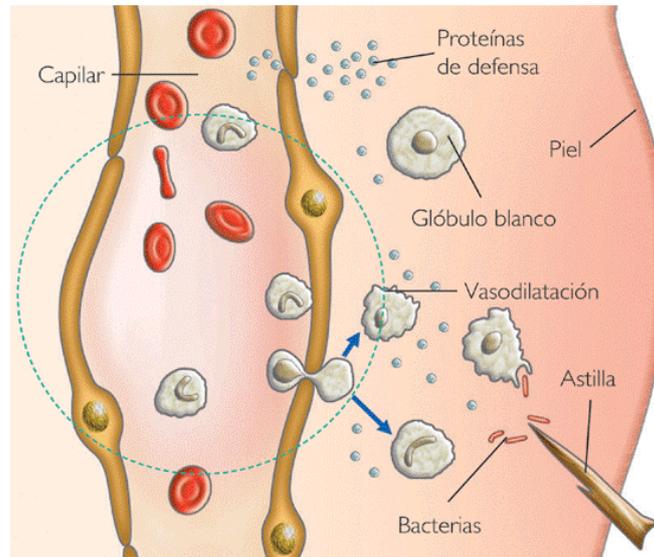
Cuando la piel o las mucosas sufren una lesión aparece enrojecimiento, hinchazón, dolor y fiebre local (rubor, tumor, dolor y calor). Este mecanismo local pretende aislar y neutralizar a los agentes patógenos y restaurar la zona dañada. Las células implicadas son fundamentalmente **fagocitos**.

- **Enrojecimiento o rubor:** Se produce por un aumento del flujo sanguíneo hacia la zona debido a la liberación de histamina (vasodilatador) por las células dañadas.
- **Hinchazón, edema o tumor:** Se produce como consecuencia del aumento de flujo sanguíneo.
- **Dolor:** Debido a la presión del edema sobre terminaciones nerviosas.
- **Fiebre local o calor:** Activa el metabolismo de los macrófagos e inhibe la división bacteriana.

**La respuesta inflamatoria es parte de la inmunidad innata y se presenta cuando los tejidos son lesionados por bacterias, traumas, toxinas, calor o cualquier otra causa.**

**Las sustancias químicas, incluyendo la histamina, bradiquinina, serotonina y otras, son liberadas por el tejido dañado y hacen que los vasos sanguíneos derramen líquido en los tejidos, lo que deriva en una inflamación localizada. Esto ayuda a delimitar y aislar la sustancia extraña del contacto con otros tejidos corporales.**

**El proceso atrae a los fagocitos hacia la zona inflamada.**



10

Las etapas de la reacción inflamatoria se pueden resumir de la siguiente forma:

1. La entrada de los gérmenes desencadena la respuesta.
2. Las sustancias liberadas por las células dañadas actúan como mediadores de la inflamación y atraen por **quimiotaxis** a fagocitos (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos).
3. Los glóbulos blancos salen de los capilares hacia la zona dañada por **diapédesis**.
4. Los macrófagos y neutrófilos fagocitan a los patógenos, proceso favorecido por mecanismos de opsonización.
5. Los macrófagos secretan sustancias que actúan sobre el hipotálamo originando **fiebre**.

La **pus** es el resultado de la batalla. Agentes patógenos y fagocitos muertos.

## **2.- EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO**

Está constituido por 21 proteínas plasmáticas sintetizadas por el hígado y por macrófagos. Se denomina así por su capacidad de complementar y de amplificar la acción de los anticuerpos.

Actúa mediante un **mecanismo en cascada**. La activación se inicia como consecuencia de una respuesta inmunitaria debida a un agente invasor y consiste en la **proteólisis de la proteína inactiva** (C3) en dos o más fragmentos que actúan sobre la proteína siguiente. Los distintos componentes proteicos se van uniendo de forma secuencial y ordenada.

El sistema del complemento se puede activar por dos vías:

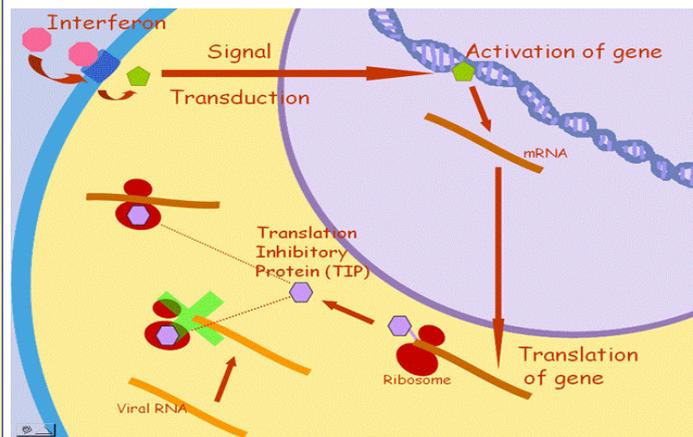
- Vía clásica: Precisa de la unión Ag-Ac (IgG o IgM)
- Vía alternativa: Se desencadena directamente por las envolturas de los microorganismos invasores. Es más antigua evolutivamente.

El resultado final es la formación de un **complejo proteico de ataque a la membrana** del microorganismo (CAM) que provoca una **perforación** que conduce a un **desequilibrio osmótico** produciendo la **lisis celular**. Además de provocar la destrucción de los microorganismos invasores, el complemento también **potencia la respuesta inflamatoria** (vasodilatación, permeabilidad de capilares, quimiotaxis de fagocitos) y produce la **opsonización** (facilitando la fagocitosis).

El sistema del complemento actúa sobre bacterias y virus con envoltura.

### 3.- EL INTERFERÓN

**Interferón: Son moléculas de naturaleza proteica segregadas por las células infectadas por virus, que captadas por las células adyacentes, las estimulan a sintetizar enzimas antivirales evitando la proliferación viral, inhibiendo la replicación del genoma vírico, inhibiendo la síntesis de proteínas o activando a las células NK para destruir a las células infectadas.**



El **interferón** es una proteína producida naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes extraños, tales como virus y células cancerígenas. El interferón pertenece a la clase de las glucoproteínas.

El interferón tiene 2 acciones básicas:

- Impide la replicación en células infectadas que aún no han sido destruidas por la acción vírica.
- Activa las NK (del inglés *natural killer*), capaces de reconocer células infectadas por virus y eliminarlas.

El interferón actúa en dos niveles: por un lado evita la replicación vírica en células aún sanas y, por otro lado, favorece la destrucción de las células ya infectadas.

Las moléculas conocidas de Interferón son **IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$** .

Los IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  son sintetizados por muchos tipos celulares en **respuesta a una infección vírica**. La síntesis de estas moléculas se induce por la presencia de ARN bicatenario. Los IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  inhiben la replicación viral y activan proteínas degradadoras del ácido nucleico del virus. También incrementan el número de proteínas presentadoras del antígeno viral, de forma que los linfocitos T8 (células citotóxicas) y las células asesinas (*natural killers*) degradan rápidamente la célula infectada.

Los interferones se unen a las membranas celulares adyacentes, aumentando la resistencia a ser infectadas de las células vecinas; así se aísla la zona infectada.

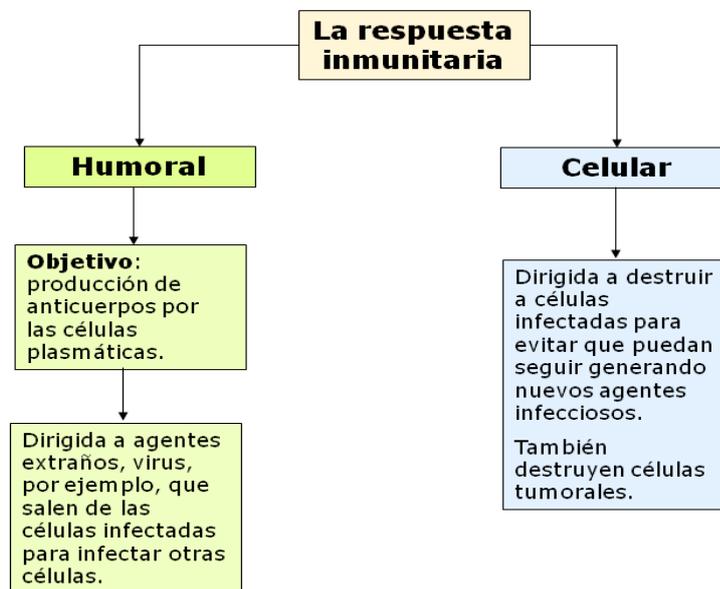
El IFN- $\gamma$  es liberado por linfocitos o por **células infectadas por bacterias**. Su presencia dispara la acción de los macrófagos, células asesinas y linfocitos T8.

### 5.- LA RESPUESTA INMUNITARIA ESPECÍFICA

La tercera línea de defensa implica una respuesta inmune que se desencadena ante la presencia de un antígeno específico. Este tipo de respuesta se caracteriza por:

- Intervención de células especializadas del sistema inmune (linfocitos)
- Es específica para cada tipo de antígeno.
- Existen gran cantidad de receptores antigénicos distintos (uno por cada Ag)
- Activa la memoria inmunológica.

Existen dos tipos de respuesta inmunitaria específica: La **CELULAR** y la **HUMORAL**.



### LA RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Esta respuesta se desencadena ante:

- Células infectadas
- Células extrañas (rechazo de trasplantes)
- Células propias tumorales

Las células inmunocompetentes relacionadas con esta respuesta son los **linfocitos T** y los **macrófagos**.

Todas las células de los vertebrados presentan en sus membranas una serie de glucoproteínas conocidas como **antígenos de histocompatibilidad**. Estas moléculas son propias de cada individuo y constituyen un carnet de identidad molecular que les permite diferenciar lo propio de lo ajeno. La función de estas moléculas es reconocer y unirse, en el interior celular, a péptidos resultantes de la degradación del antígeno para, posteriormente, transportarlos a la superficie celular y presentarlos a las células T. Así quedaría constituida una **célula presentadora de antígenos (CPA)** – generalmente son macrófagos-.

Según su estructura se diferencian dos tipos de moléculas de histocompatibilidad:

- MHC I (Complejo mayor de histocompatibilidad de clase I)
- MHC II (Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II)

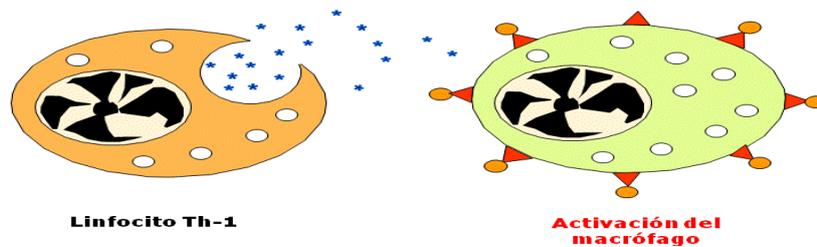
**MECANISMO DE ACCIÓN DE LA RESPUESTA CELULAR**

Los linfocitos T sólo pueden reconocer a un antígeno cuando se encuentran en una CPA (unidos al MHC).

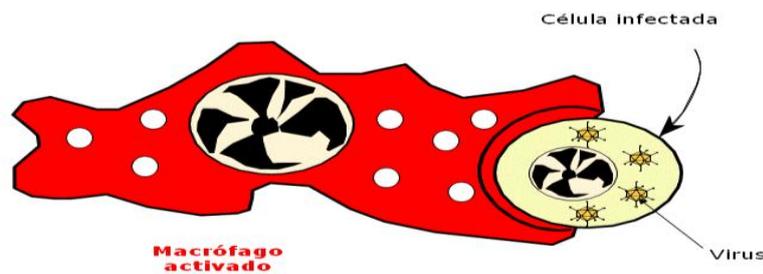
<p><b>PATÓGENO EXTRACELULAR</b> (bacterias capaces de resistir la digestión lisosomal)</p>	<p><b>PATÓGENO INTRACELULAR</b> (Virus)  (Células tumorales)</p>
<p>1.- El patógeno extracelular es detectado y fagocitado por un <b>macrófago</b>.</p>	
<p>2.- Como resultado de la degradación se obtienen péptidos de unos 10 aa procedentes de las proteínas de membrana del patógeno que se unen de forma específica al <b>MCH II</b> del macrófago, quedando constituida una célula presentadora de antígeno (CPA).</p>	<p>1.- La <b>célula infectada</b> actúa como CPA uniendo algunos de los péptidos del patógeno al <b>MHC de tipo I</b>.</p>
<p>3.- Los <b>linfocitos T4 colaboradores (Th1 o inflamatorios)</b> específicos para ese Ag son activados por la CPA (se unen al Ag que presentan) y comienzan a proliferar. Esta activación se ve potenciada por la <b>interleucina-1</b> que liberan los macrófagos.</p>	<p>2.- Los <b>linfocitos T8 citotóxicos</b> específicos son activados mediante su unión a la célula infectada (reconocen los MHC I)</p>
<p>4.- Los linfocitos Th1 activados producen <b>interleucina-2</b> que estimula la proliferación de ellos mismos originando células memoria y efectoras), de los macrófagos y de los linfocitos T8 o citotóxicos</p>	<p>3.- La proliferación de estos linfocitos se ve favorecida por la presencia de <b>interleucina-2</b> segregada por los Th1. Se originan células efectoras y de memoria.</p>
<p>5.- Como resultado se produce la destrucción del agente patógeno.</p>	<p>4.- Los linfocitos T citotóxicos segregan <b>perforinas</b> que agujerean las membranas de las células infectadas desencadenando la lisis celular</p>
	<p>5.- Los macrófagos digieren los restos celulares</p>

1) Si un **linfocito T4 (auxiliar o colaborador)** que lleve un receptor (TCR) adecuado, que se adapte al complejo MCH-II-Ag del macrófago presentador del antígeno, entra en contacto con este, se activa, se multiplica y se diferencia en dos poblaciones de linfocitos Th: la **Th-1 y la Th-2**. Los Th-1 desencadenarán la respuesta celular.

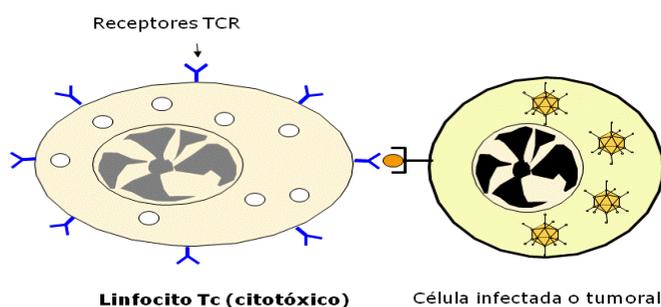
2) Estos linfocitos liberan sustancias que activan a los macrófagos para que destruyan las células infectadas.



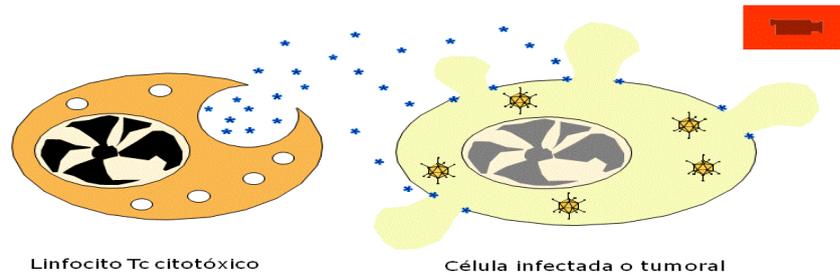
3) Los macrófagos activados tienen una gran capacidad fagocitaria. Fagocitan a las células infectadas y son refractarios al parásito intracelular no infectándose por el microorganismo.



4) Una segunda vía celular parte de los **linfocitos T citotóxicos**. Estos reconocen con sus receptores (TCR) los componentes antigénicos que les presentan las células infectadas.



5) Los linfocitos Tc (citotóxicos) actúan entonces produciendo sustancias que destruyen células infectadas por el virus y también células tumorales,



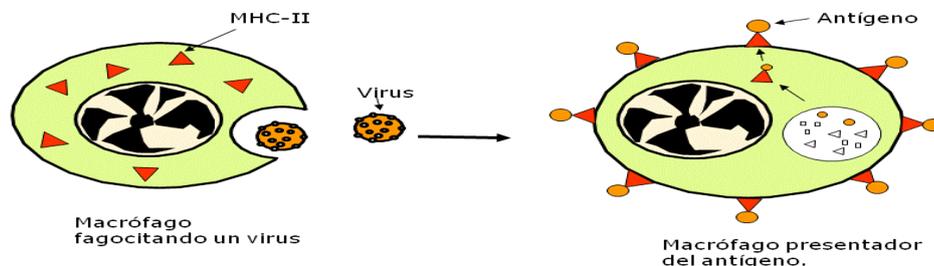
6) Después de haber destruido las células infectadas, las células citotóxicas desaparecen, pero algunas células citotóxicas de memoria permanecen durante más o menos tiempo para responder de inmediato a futuras entradas del microorganismo invasor (memoria inmunológica).

### LA RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

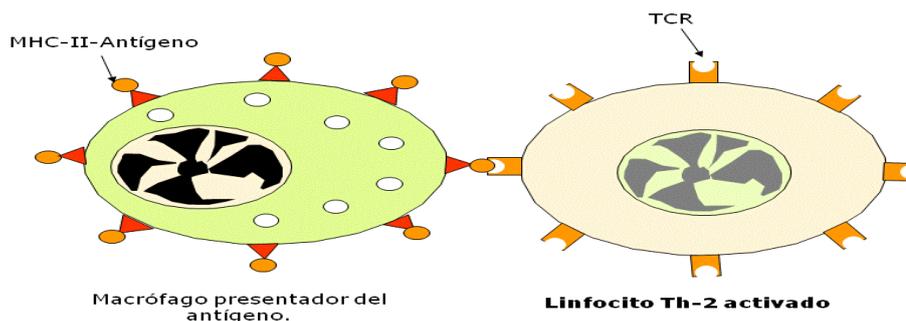
Las células no atacan directamente a los antígenos. Actúan los **anticuerpos**. En esta respuesta intervienen los **linfocitos B** y los **linfocitos Th2** (linfocitos T4 auxiliares o colaboradores). Este mecanismo suele desencadenarse ante la presencia de patógenos extracelulares y toxinas bacterianas.

### MECANISMO DE ACCIÓN HUMORAL

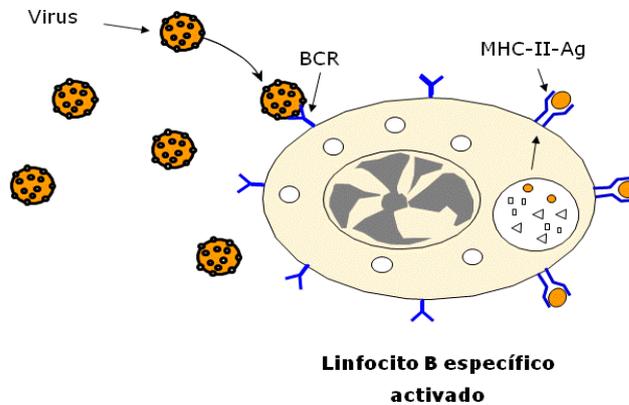
1) Si un macrófago o una célula emparentada fagocita al microorganismo lo degrada, presentando partículas del microorganismo o antígenos (Ag) en la superficie de su membrana unidos al MHC-II (complejo mayor de histocompatibilidad) del macrófago.



2) Si un linfocito Th (ayudador) que lleve un receptor (TCR) adecuado, que se adapte al complejo MCH-II-Ag, entra en contacto con el macrófago presentador del antígeno, se activa, se multiplica y se diferencia en dos poblaciones de linfocitos: la Th-1 y la Th-2. **La Th-2 será la que desencadene la respuesta humoral** y la Th-1 desencadenará la respuesta celular.

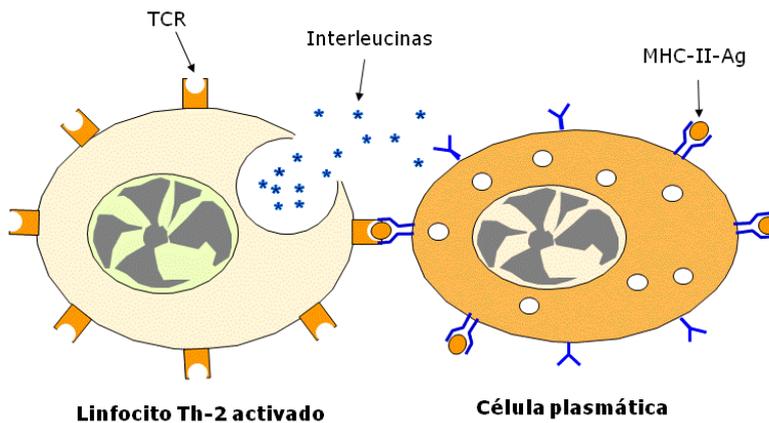


3) Si un linfocito B que lleve en su membrana un anticuerpo BCR (Receptor del antígeno) adecuado establece contacto con un antígeno, lo internaliza mediante endocitosis, lo degrada y presenta fragmentos antigénicos en su membrana unidos al MHC-II (MHC-II-Ag). El BCR es un anticuerpo unido a la membrana del linfocito B específico de cada linfocito B.



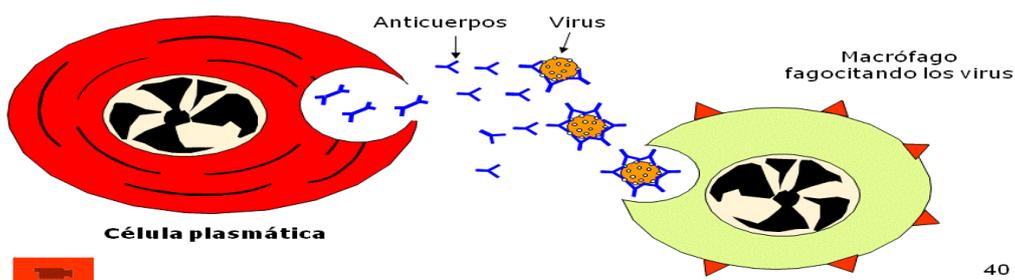
36

4) El contacto entre el linfocito Th-2 y un linfocito B que lleve el complejo MHC-II-Ag adecuado, desencadena la producción de interleucinas por parte del Th-2, lo que transformará al linfocito B en una célula plasmática.



37

5) Las células plasmáticas producen grandes cantidades de anticuerpos. Los anticuerpos se fijan al agente extraño (un virus, en este caso) de manera específica y lo marcan para que pueda ser localizado, identificado y fagocitado por los macrófagos y otras células fagocitarias.



40

Al activarse, los linfocitos B proliferan, apareciendo células de memoria y células plasmáticas. Las células plasmáticas liberarán el anticuerpo específico, que provocará la **opsonización del antígeno** y la **fijación del sistema del complemento**.

6) Después de haber destruido al agente patógeno, la mayor parte de los linfocitos Th-2 y las células plasmáticas desaparecen quedando sólo algunas pocas llamadas células B de memoria y linfocitos Th de memoria que pueden permanecer durante largo tiempo, incluso años, para responder de inmediato a futuras entradas del agente invasor (memoria inmunológica).

**Respuesta humoral primaria:** Se produce la primera vez que se entra en contacto con el antígeno (a los 7 días de la primera infección). Se generan anticuerpos IgM dosis moderadas.

**Respuesta humoral secundaria:** Si se repite el ataque, al cabo de días, incluso años, se desencadena la respuesta secundaria, más rápidamente (al cabo de unos 3 días). Esta produce de 100 a 1000 veces más anticuerpos del tipo IgG (en ciertas situaciones de los tipos IgA e IgE).

También dura más tiempo, y su declive es más lento.

