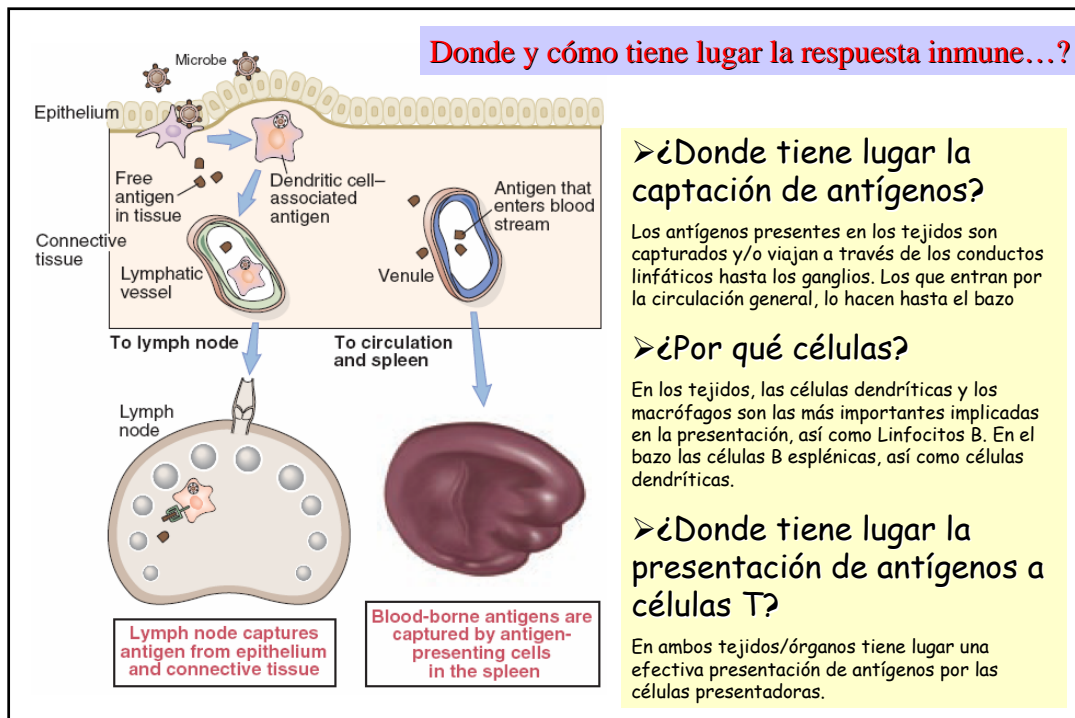
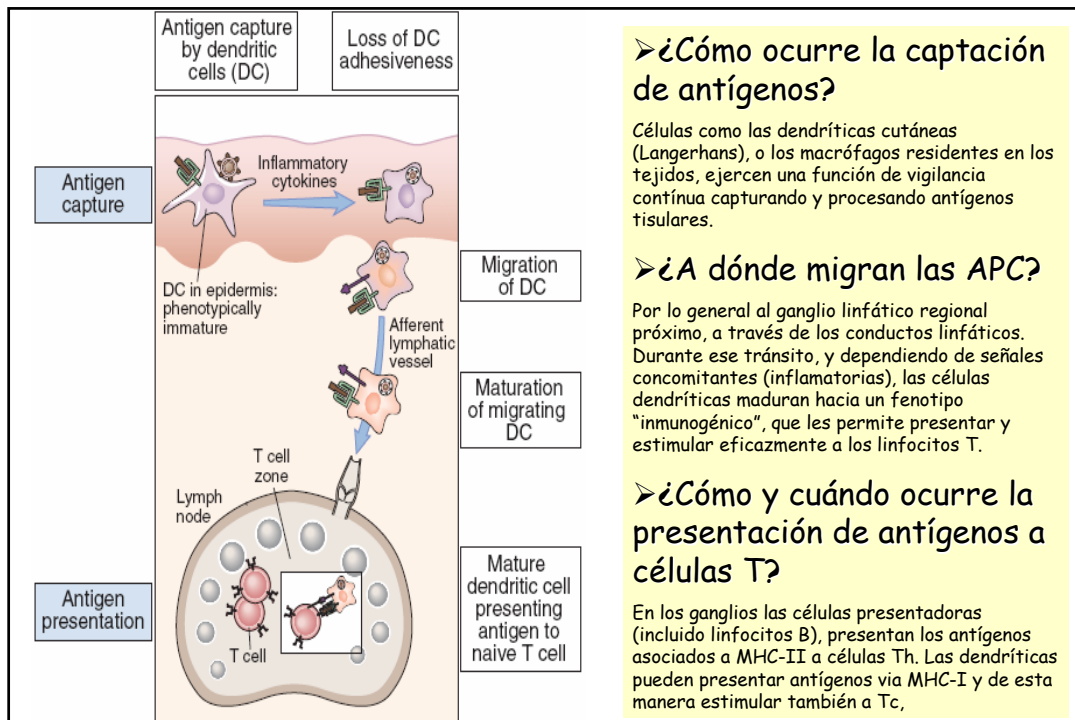


Bioquímica inmunológica

7. Respuesta del sistema inmune frente a agentes patógenos y tumores.





➤ ¿Cómo ocurre la captación de antígenos?

Células como las dendríticas cutáneas (Langerhans), o los macrófagos residentes en los tejidos, ejercen una función de vigilancia continua capturando y procesando antígenos tisulares.

➤ ¿A dónde migran las APC?

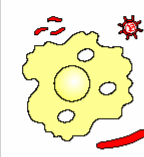
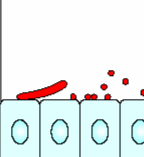
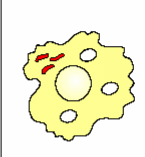
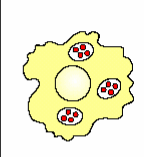
Por lo general al ganglio linfático regional próximo, a través de los conductos linfáticos. Durante ese tránsito, y dependiendo de señales concomitantes (inflamatorias), las células dendríticas maduran hacia un fenotipo "immunogénico", que les permite presentar y estimular eficazmente a los linfocitos T.

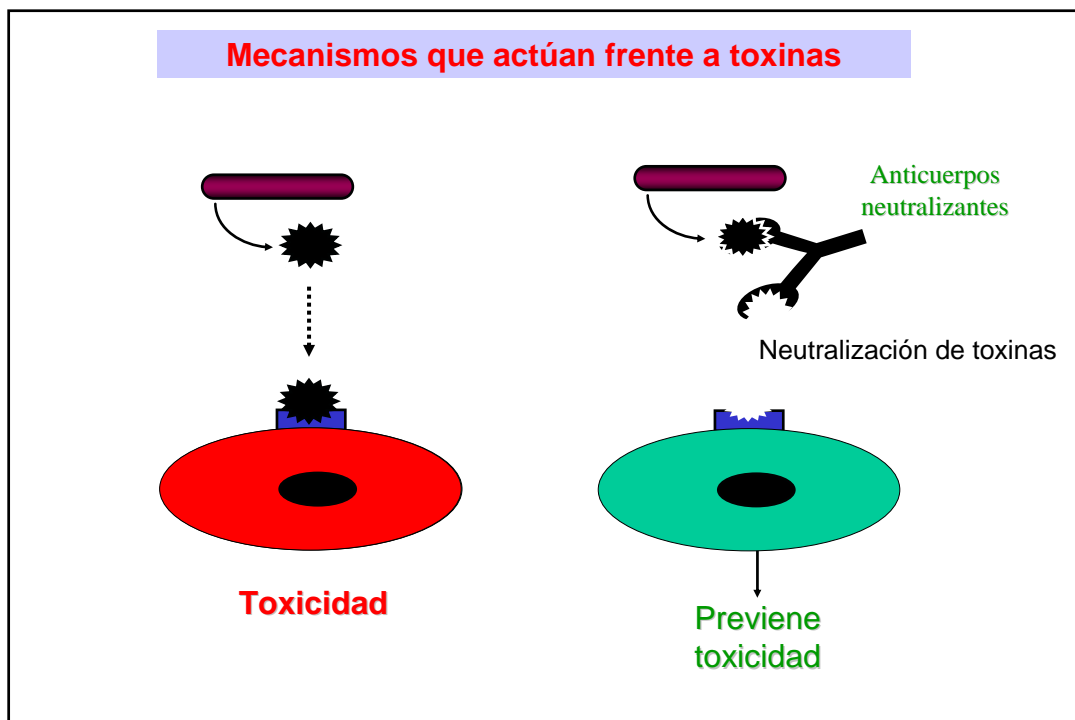
➤ ¿Cómo y cuándo ocurre la presentación de antígenos a células T?

En los ganglios las células presentadoras (incluido linfocitos B), presentan los antígenos asociados a MHC-II a células Th. Las dendríticas pueden presentar antígenos via MHC-I y de esta manera estimular también a Tc,

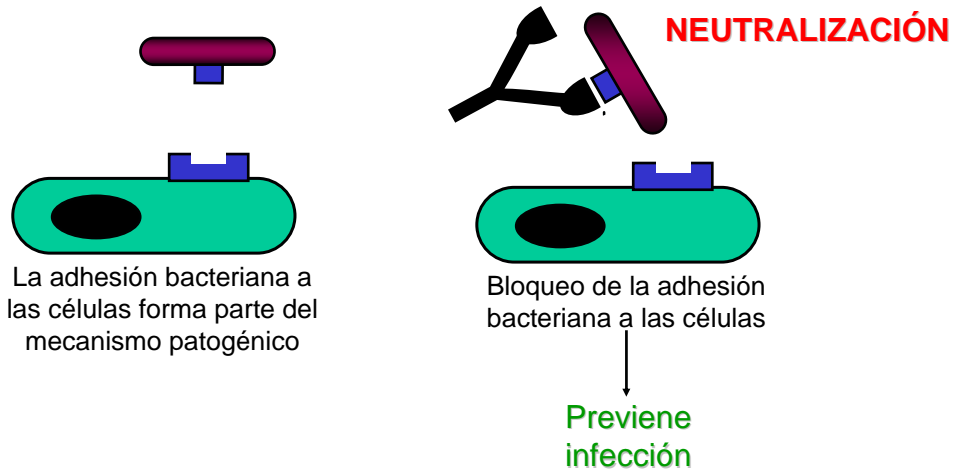
¿Qué tipos de respuesta ofrece el sistema inmune?

- Toxinas
- Bacterias extracelulares
- Bacterias intracelulares
- Virus
- Parásitos (protozoos y metazoos)
- Células de otro individuo (rechazo)
- Células cancerosas

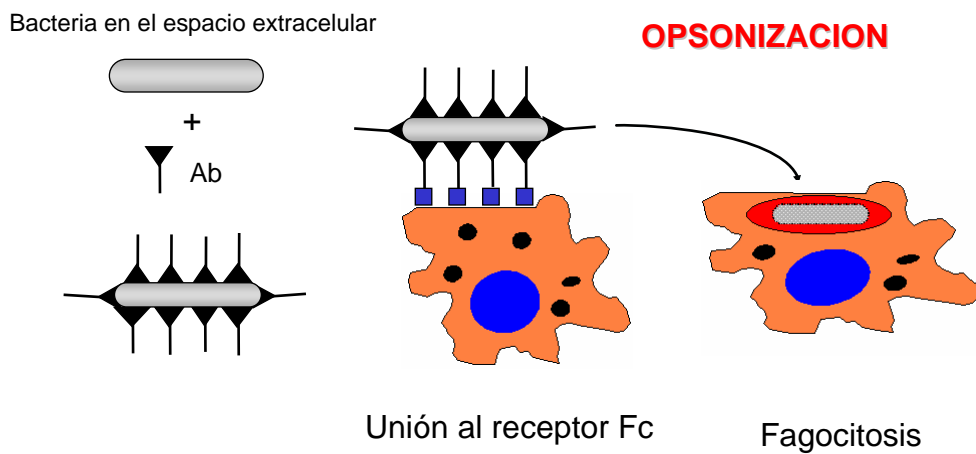
Punto de infección	Extracelular		Intracelular	
	Espacios intersticiales, sangre, linfa	Superficies epiteliales	Citoplasmático	Vesicular
				
Virus Bacterias Protozoos Hongos Gusanos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Gusanos Micoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Virus Especies de <i>Chlamydia</i> Especies de <i>Rickettsia</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoos	Micobacteria, <i>Salmonella typhimurium</i> Especies de <i>Leishmania</i> , de <i>Listeria</i> y de <i>Trypanosoma</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>	
Inmunidad protectora	Anticuerpos Complemento Fagocitosis Neutralización	Anticuerpos, especialmente IgA Péptidos antimicrobianos	Células T citotóxicas Células NK	Activación de macrófagos dependiente de células T y de células NK



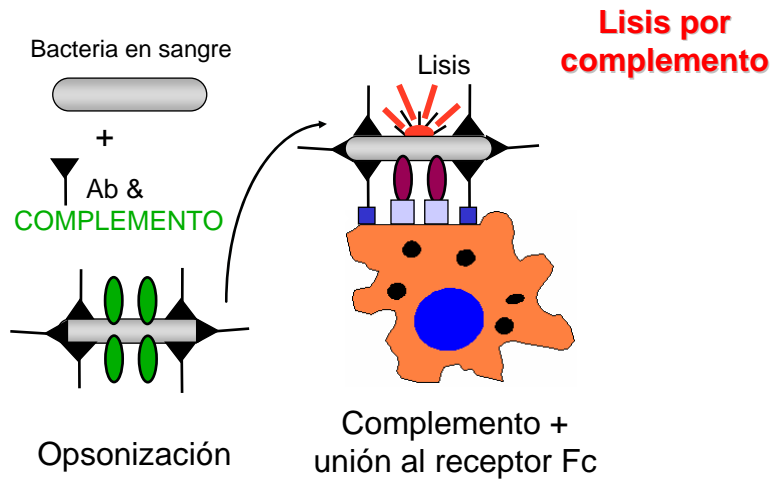
Mecanismos que actúan frente a patógenos extracelulares (bacterias) (I)



Mecanismos que actúan frente a patógenos extracelulares (bacterias) (II)

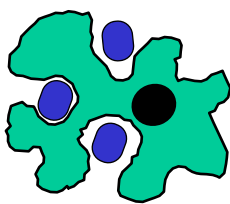


Mecanismos que actúan frente a patógenos extracelulares (bacterias) (III)



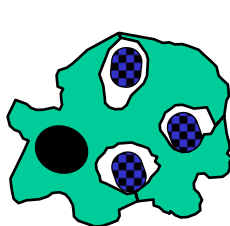
Mecanismos inmunitarios que actúan frente a patógenos intracelulares (bacterias)

1) El macrófago ha fagocitado *mycobacterium tuberculosis*



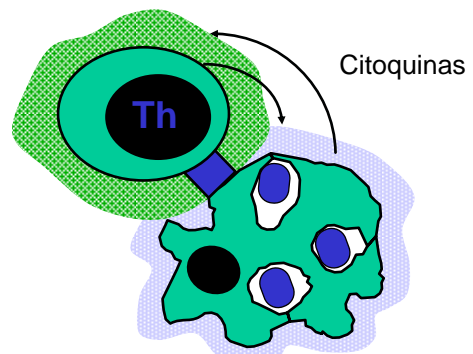
Macrófago

2) El mycobacterium ha sido fagocitado, pero no destruido



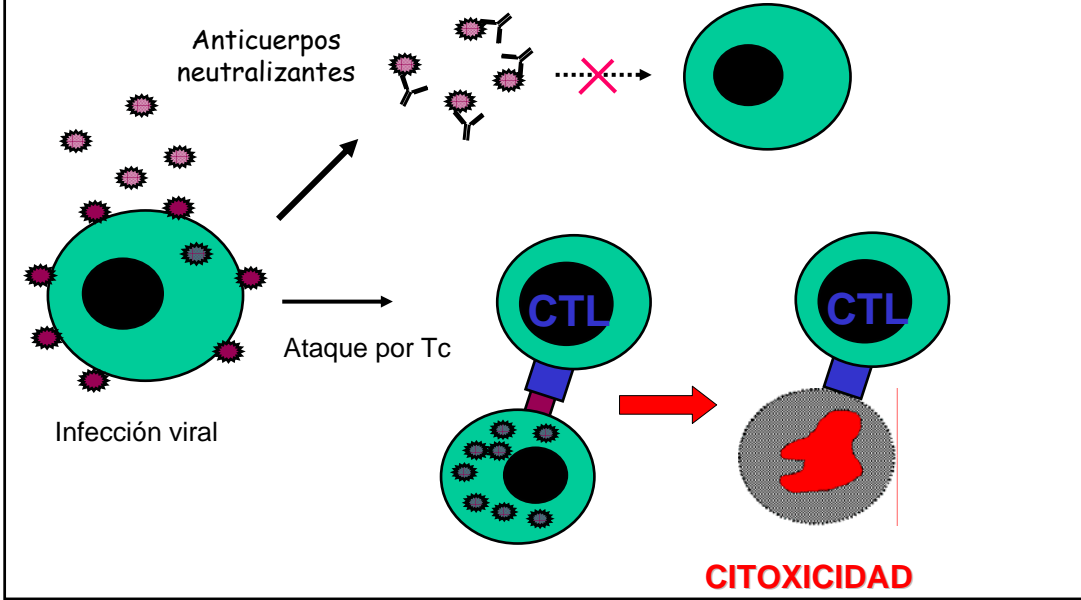
Célula Th1

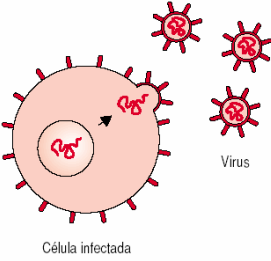
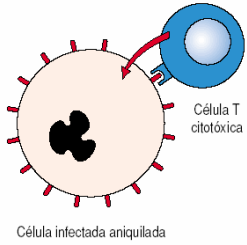
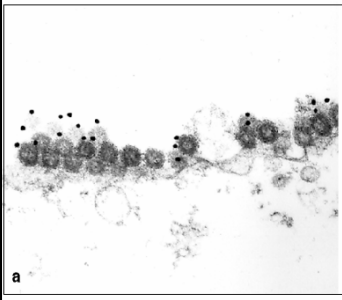
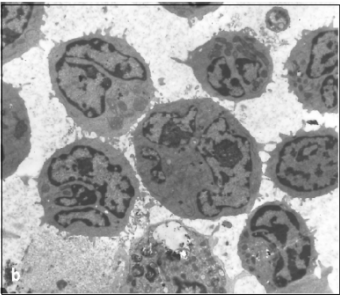
Activación del Macrófago



3) Activación de los mecanismos de destrucción intracelular

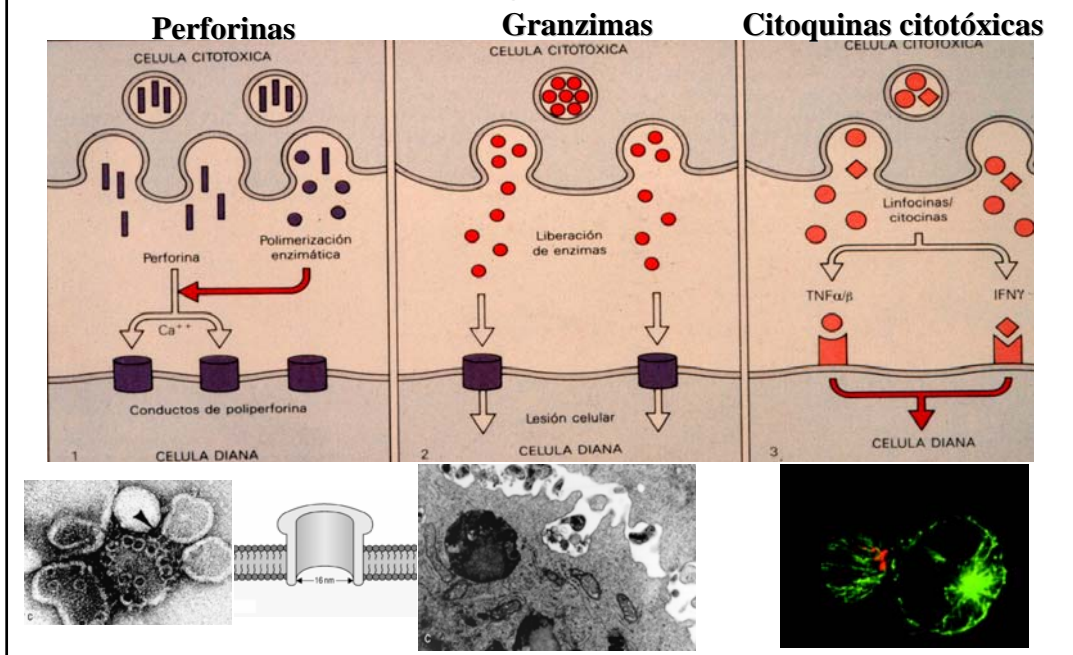
Mecanismos inmunitarios que actúan frente a virus



Célula infectada por virus	Célula T citotóxica aniquilando la célula infectada
 <p>Célula infectada</p> <p>Virus</p>	 <p>Célula T citotóxica</p> <p>Célula infectada aniquilada</p>
 <p>a</p>	 <p>b</p>

- Cuando una célula es infectada por un virus, parte de las proteínas virales presentes en el citoplasma, como consecuencia de la replicación viral, son procesadas por el proteasoma y expresadas en la membrana celular asociadas a MHC-I
- Cuando el linfocito Tc reconoce a través de su TCR un antígeno viral asociado a MHC-I, ataca a dicha célula y la destruye.

Así mata una célula T_c a una célula infectada...

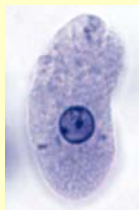


Respuestas frente a parásitos

Son agentes patógenos muy diversos y de tamaño muy superior a las células inmunes: protozoos (amebiasis, malaria, leishmaniasis, etc.) y helmintos (ascaris, oxiuros, schistosoma, etc.).

• **Respuesta frente a protozoos:** anticuerpos + complemento frente a las formas extracelulares y respuesta celular contra las formas intracelulares

• **Respuesta frente a helmintos:** IgE + respuesta inflamatoria local



Ameba



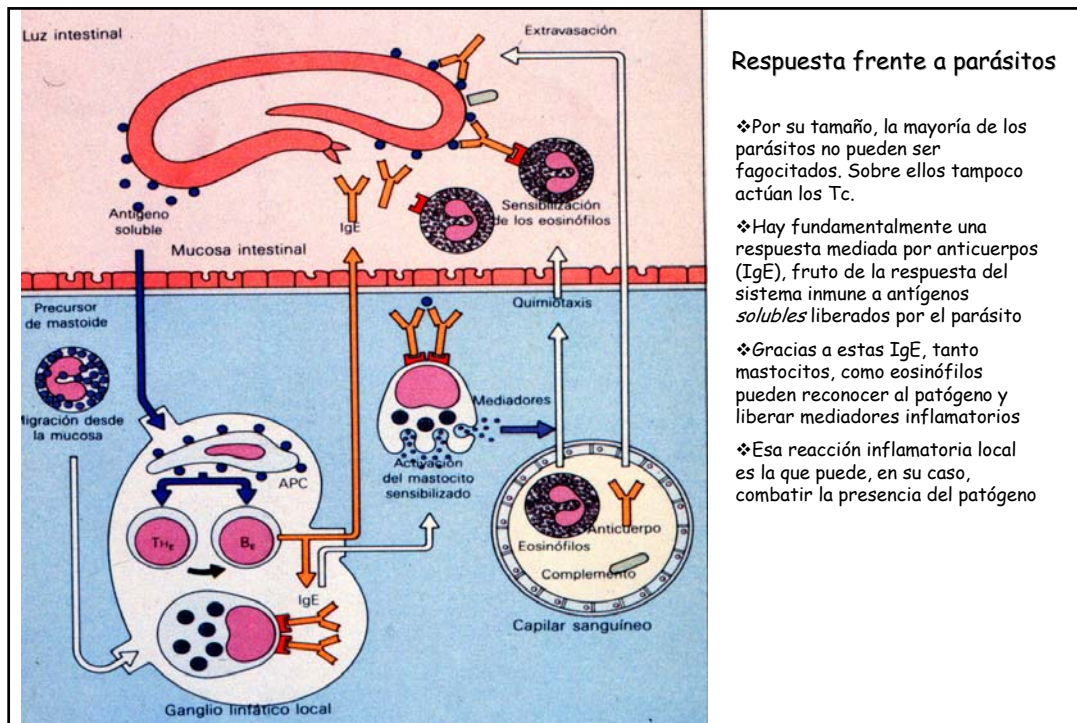
Giardia L



Trichuris



Ascaris lumbricoides



Tipos de trasplantes

TIPO DE INJERTO	DONANTE	RECEPTOR	EJEMPLOS	RESULTADO DEL INJERTO EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO
Autotrasplante El propio receptor			Piel Médula ósea Sangre	Aceptado
Isotrasplante Gemelo univitelino			Médula ósea	Aceptado
Alotrasplante Individuo de la misma especie			Huesos Médula ósea Sangre Corazón Riñón	Aceptado (sitios inmunoprivilegiados) Rechazado en horas (Ac preformados) Rechazado en semanas (linfocitos T) Rechazado en meses (linfocitos T)
Xenotrasplante Individuo de otra especie			Corazón	Rechazado en minutos por Ac naturales y complemento

El rechazo de los tejidos transplantados

- Los intentos de transplantar células/tejidos resultan infructuosos en la gran mayoría de los casos
- Si bien el primer injerto es aparentemente tolerado, a los pocos días/semanas hay un rechazo del tejido.
- El proceso es más rápido y agudo cuando se intenta transplantar tejido una segunda vez (memoria inmunológica).
- El rechazo va asociado a un proceso inflamatorio agudo con infiltración de linfocitos (CD4⁺ y CD8⁺) y monocitos.
- Hay una activa participación de linfocitos T en los mecanismos de rechazo del injerto, lo que puede evidenciarse transplantando linfocitos de un animal sensibilizado a otro no sensibilizado, irradiado, e injertado con el mismo tipo de tejido frente al que el primer animal se sensibilizó.
- El rechazo no ocurre en animales atímicos o inmunosuprimidos.
- Pueden detectarse anticuerpos circulantes contra el tejido injertado

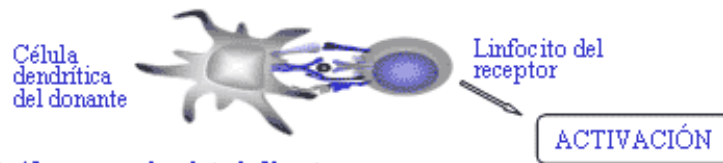
Tres fases en el proceso de rechazo:

➤ **Estimulación** del sistema inmune del receptor por parte de los antígenos provenientes del órgano trasplantado (vía directa e indirecta).

➤ **Respuesta** del Sistema Inmune del receptor, con la producción de mediadores inflamatorios y citoquinas que activan la respuesta de las distintas células implicadas en el rechazo.

➤ **Fase efectora:** el injerto es infiltrado por células del receptor que atacan y destruyen las células del injerto. Hay asimismo anticuerpos que contribuyen al daño celular del injerto.

A. Alorreconocimeinto directo.



B. Alorreconocimeinto indirecto.



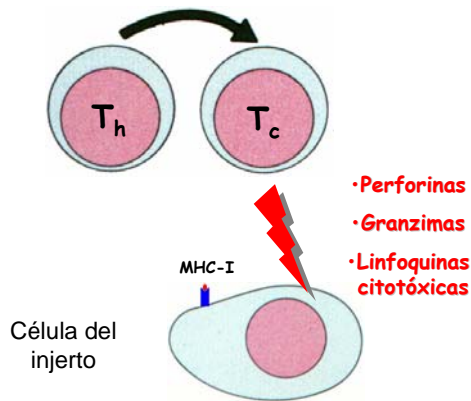
La **vía directa** implica el reconocimiento de las moléculas MHC intactas presentadas por las células presentadoras de antígenos del donante (APC) existentes en el injerto y la **vía indirecta** supone el procesamiento de las moléculas MHC del donante por parte de las APC del receptor y la presentación de los péptidos derivados de las moléculas MHC asociadas a moléculas HLA propias.

¿Cómo se activa el sistema inmune por los injertos?

1. Las moléculas MHC son potentes antígenos. Casi un 5% de los T circulantes son portadores de TCR que reconocen, de manera espontánea, a MHC no propios.
2. El fenómeno desencadenante es la activación de células Th del huésped, por antígenos MHC-II expresados por células especializadas (presentadoras) del injerto y reconocidos como extraños
3. También la recogida, procesamiento y presentación de otros antígenos (mayores y menores) del injerto por las células presentadoras del huésped, asociadas a MHC-II propios, contribuyen a poner en marcha la respuesta contra el injerto.
4. La sensibilización por antígenos "extraños" provenientes del injerto activa Th y Tc del huésped (*ataque huésped contra injerto*). Los MHC-II juegan aquí un papel fundamental, de manera que cuanto mayor es la coincidencia entre donante y receptor, tanto menor es la probabilidad de un rechazo
5. Asimismo células del injerto (Tc) pueden provocar el ataque al huésped. La enfermedad injerto contra huésped es la complicación más común del trasplante de médula ósea alogénico (*ataque injerto contra huésped*).

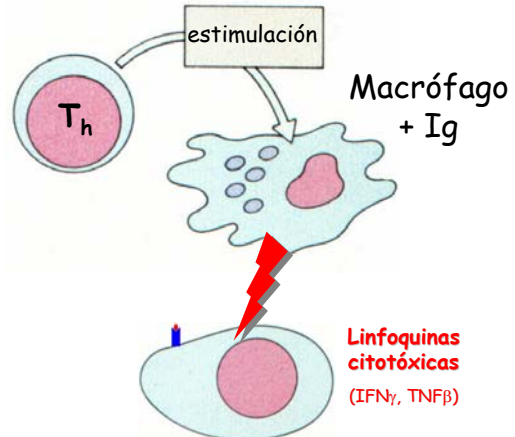
¿Cómo actúa el sistema inmune frente a injertos?

1. Células Tc



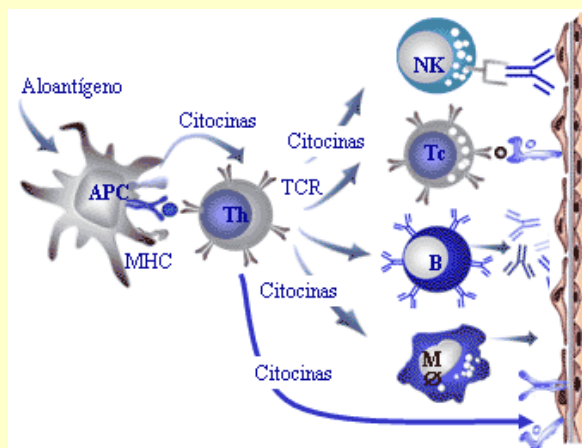
Los linfocitos que reconocen antígenos de histocompatibilidad a través de su TcR, atacan a la célula del injerto

2. Macrófagos/NK



Otras células pueden reconocer a antígenos del injerto gracias a Ig, y atacarlo

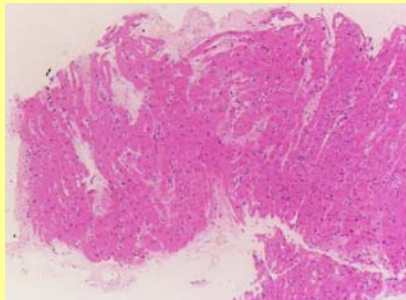
Células y mecanismos implicados en el rechazo inmunológico de tejidos



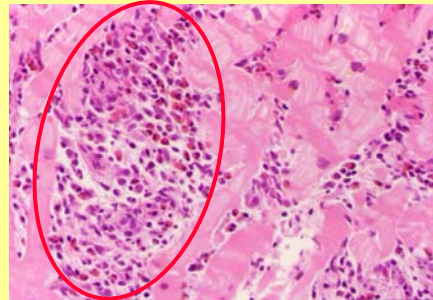
Características clínicas de las reacciones de rechazo

- Reacciones **hiperagudas**. Ocurre en pocos minutos/horas tras el trasplante. Solo se da en receptores sensibilizados. Es el resultado de la destrucción del injerto por anticuerpos preformados en una anterior ocasión frente a antígenos del MHC del injerto y por el complemento. Hay activación del complemento asociado al reconocimiento de dichos antígenos por los anticuerpos con daño endotelial, trombosis.
- Reacciones **agudas**. Ocurre en 1-2 semanas. El mecanismo del rechazo es una respuesta celular inmune mediada por linfocitos T.
- Reacciones **crónicas**. Aparecen tras meses o años de un alotrasplante. Pueden participar tanto anticuerpos como linfocitos T. Las lesiones en el injerto son de tipo inflamatorio-proliferativo y fibrosis.

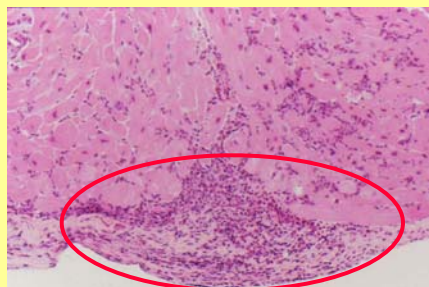
Rechazo agudo de corazón



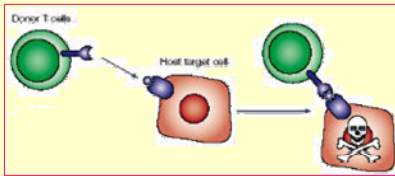
Normal



Grado I



Grado III

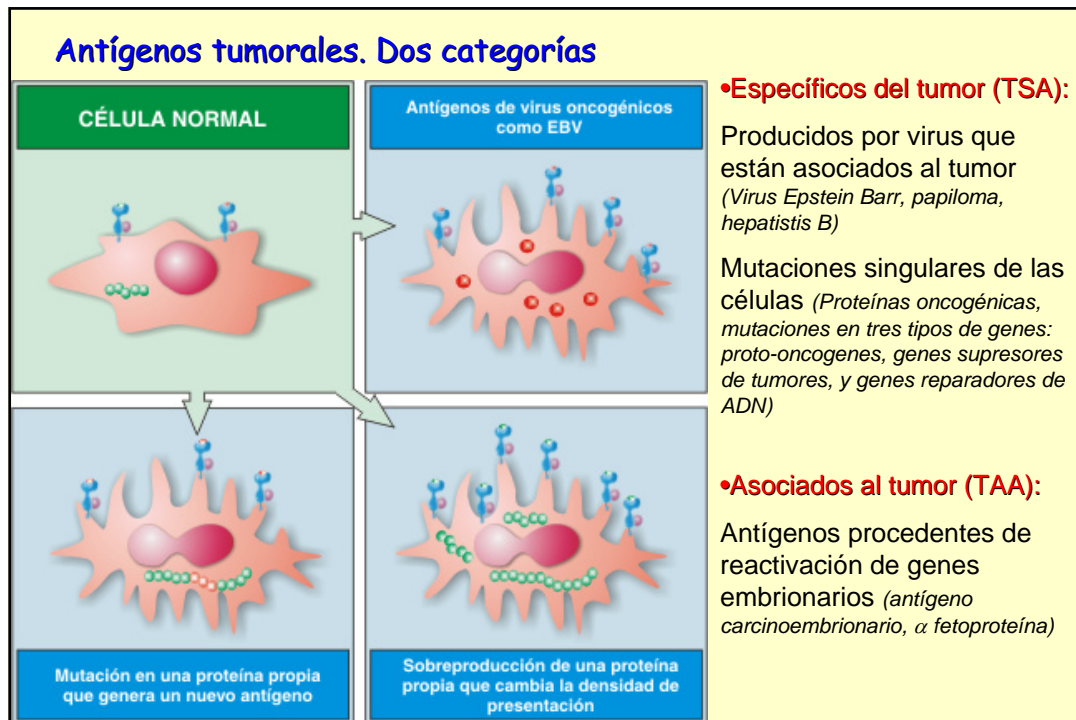


Enfermedad injerto contra huésped

- Causado por CD4+ y CD8+ maduras del injerto frente al huésped
- Es una complicación muy grave en el trasplante de médula ósea
- Ocurre cuando:
 - a) el injerto contiene células inmunológicamente competentes
 - b) antígenos de histocompatibilidad entre huésped y donante diferentes
 - c) receptor inmunodeprimido

Respuesta del sistema inmune frente a tumores

- La existencia de una respuesta inmune frente a células tumorales se basa en la existencia en ellas de antígenos singulares
- De hecho se cree que es la vigilancia permanente del sistema inmune lo que previene el desarrollo de tumores (experimentos con ratones *isogénicos*)
- Hay dos tipos de antígenos: **específicos** del tumor (TSA), y **asociados** al tumor (TAA).

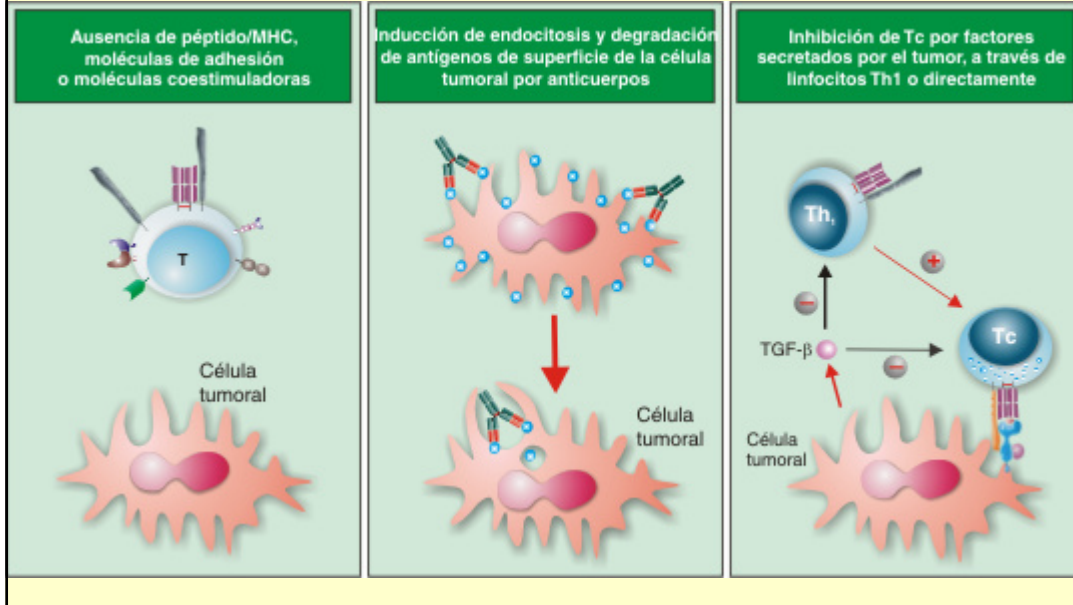


¿Cómo actúa el sistema inmune frente a tumores

Hay múltiples evidencias a favor de distintos mecanismos que actúan sobre tumores. Son:

1. Respuestas mediadas por células T citotóxicas. Destrucción de células tumorales por Tc específicas, vía MHC-I
2. Destrucción por células NK. Las células NK destruyen células tumorales que no expresan MHC-I. Las células NK poseen receptores Fc y pueden actuar a través de anticuerpos.
3. Destrucción mediada por anticuerpos. Lisis por el complemento
4. Destrucción mediada por macrófagos activados por células CD4+ (IFN- γ) y neutrófilos.

¿Por qué falla el sistema inmune...?



Terapias inmunológicas de los tumores. Vacunación

