

**FG UD 6. LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL ORGANISMO.  
PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO II**

**III. LA INMUNIDAD ESPECÍFICA Ó ADQUIRIDA**

**A. CARACTERÍSTICAS DE LA I. ESPECÍFICA.**

- **CONCEPTO DE ANTÍGENO, PROPIEDADES. HAPTENO.  
DETERMINANTE ANTIGÉNICO**
- **ANTÍGENOS HLA Ó MOLÉCULAS CMH**

**B. LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA**

**1. LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL**

**2. LA RESPUESTA INMUNE CELULAR**

**3. LA INMUNIZACIÓN**

**4. LA INMUNORREGULACIÓN**

**5. ANATOMÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO**

**5.1 ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS Ó CENTRALES**

**5.2 ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS**

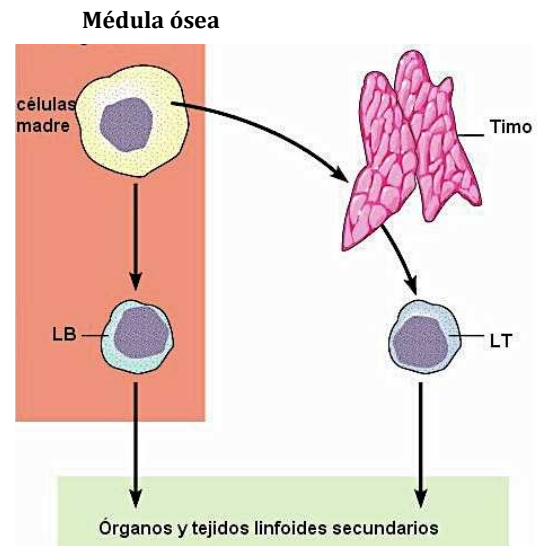
### III. LA INMUNIDAD ESPECÍFICA Ó ADQUIRIDA

#### La RESPUESTA INMUNE ó INMUNIDAD ESPECÍFICA

para cada sustancia extraña, **antígeno**, que entra en contacto con nuestro organismo también se conoce como **INMUNIDAD ADQUIRIDA**. Se denomina así porque es una protección específica para un antígeno y se adquiere mediante un primer contacto con él.

Tiene lugar **en los órganos linfoides secundarios ó periféricos** y comprende dos modalidades:

- Respuesta inmune celular mediada por linfocitos T ó Timo-dependientes**, adquieren su competencia en el Timo.
- Respuesta inmune humoral mediada por linfocitos B ó Burso-dependientes**, llamados así porque en las aves adquieren su competencia inmune específica en la Bolsa de Fabricio, función que en la especie humana tiene lugar en la médula ósea.



#### CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNIDAD ESPECÍFICA:

- **Es antígeno- específica** ó antígeno-dependiente, las células inmunes reconocen un antígeno específico y responden solo a él; se activa el “clon” de células que poseen receptor específico para dicho antígeno. Los anticuerpos y células efectoras que se generan en la respuesta inmune reaccionan igualmente de forma específica con el antígeno estimulante.
- **Es Adquirida**, necesita un primer contacto con el antígeno (R.I. primaria) para adquirir la protección y ya es eficaz en un 2º ó posterior contacto.
- Presenta un periodo de **latencia**, la protección no es inmediata en el primer contacto
- Tiene **memoria inmunológica**, los linfocitos guardan “memoria” del antígeno estimulante (basada en la ampliación que se ha producido del clon específico para el Ag) y en cada contacto con él la respuesta es más eficaz: más rápida, más intensa, con más afinidad y más duradera (R.I. secundaria)

➤ **ANTÍGENO (Ag): Sustancia capaz de producir una respuesta inmune en un organismo y de reaccionar con los Anticuerpos o células formados en dicha respuesta.**

Las dos **PROPIEDADES fundamentales de un antígeno son:**

- (1) **Inmunogenicidad ó poder inmunógeno (PI):** capacidad que presenta una molécula para generar una respuesta inmune en un organismo dado
- (2) **Antigenicidad especificidad antigénica:** capacidad del antígeno de ser reconocido y reaccionar específicamente con un determinado anticuerpo ó receptor celular (ej. TCR)

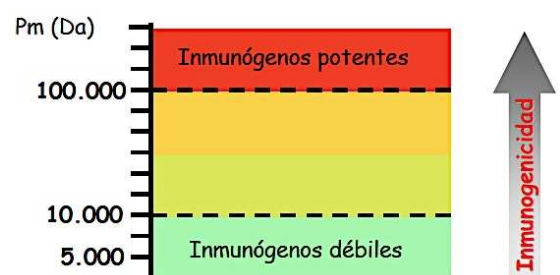
Antígeno completo (inmunógeno)= inmunogenicidad + antigenicidad

\*Si una molécula tiene inmunogenicidad decimos que es inmunogénica ó uninmunógena y tiene también siempre antigenicidad, es antigénica. Sin embargo la inversa no siempre se da. Una molécula puede tener antigenicidad, ser antigénica, pero no tener poder inmunógeno, es decir que no es capaz de inducir una respuesta inmune específica. En sentido estricto, *antígeno* sería la sustancia que posee esta propiedad, antigenicidad, e *inmunógeno* la sustancia que tiene poder inmunógeno y antigenicidad, pero en esta exposición consideramos el concepto **ANTÍGENO** como se usa de forma extensa y práctica, la molécula que posee las dos propiedades según hemos expresado en el concepto.

#### (1) INMUNOGENICIDAD Ó PI. FACTORES QUE LO DETERMINAN:

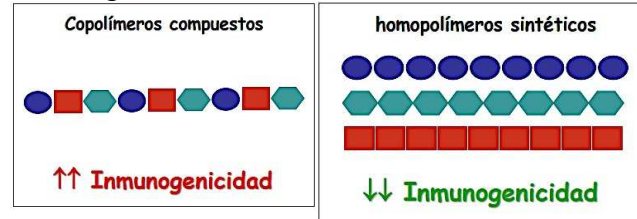
- **Peso molecular:** Las sustancias tienen mayor PI cuanto mayor sea su peso molecular. Los buenos Ag son generalmente macromoléculas
- **Naturaleza química:** en general las **Proteínas** son los mejores inmunógenos. Los polisacáridos tienen menor capacidad inmunogénica.

Moléculas con Pm < 10.000 dalton son débilmente inmunogénicas. Los mejores inmunógenos presentan un peso molecular de unos 100.000Da



Los lípidos y los ácidos nucleicos son débiles o malos inmunógenos.

- **Complejidad molecular:** Para tener PI es necesario que la sustancia tenga una cierta complejidad molecular interna, su estructura debe contener pequeños constituyentes diferentes. Por ejemplo, las proteínas diversos aminoácidos.



Grandes polímeros sintéticos homogéneos, muy repetitivos, son malos inmunógenos También aporta complejidad la variedad en su estructura espacial, pliegues, flexiones, etc.

- **Carácter extraño al organismo:** Las sustancias tiene más P.I. cuanto mas extraño sea su origen para el organismo receptor. Los xenoAg son los que mayor P.I. tienen. Clasificación de los Ag según su origen (carácter extraño al receptor):

**Xenoantígeno ó Heteroantígeno:** Ag procedente de otra especie distinta al individuo receptor ej. de una bacteria , virus, animal...

**Aloantígeno:** Ag procedente de otro individuo de la misma especie (IsoAg si están relacionados ej. madre e hijo)

**Autoantígeno:** Ag procedente del mismo individuo.

- **Factores dependientes del huésped:** la edad y el genotipo influyen en el tipo y grado de respuesta, la principal variación reside en genes que codifican para el CMH.

- **Dosis de antígeno,** hay una dosis óptima y **vía de administración,** digestiva, respiratoria, i.v... influyen en la naturaleza de la respuesta inmune

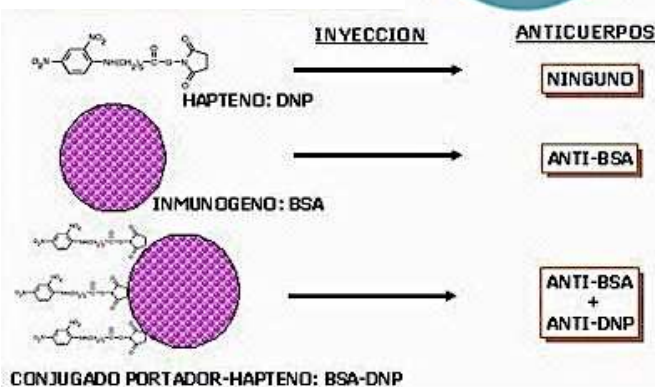
**HAPTENO** es una **molécula de bajo peso molecular que no es capaz de inducir una respuesta inmune por sí misma,** pero que es capaz de reaccionar con los productos de una respuesta inmune específica (anticuerpos). Pueden ser moléculas existentes en la naturaleza o fabricadas (p. ej., medicamentos)

**Posee antigenicidad ó especificidad pero no posee inmunogenicidad, por si sola no puede producir RI.** Para adquirir poder inmunógeno debe unirse a una molécula de mayor peso molecular denominada **molécula transportadora ó "carrier"** que **generalmente es una proteína.**

El conjunto hapteno + carrier es capaz de inducir una respuesta inmune en la que se producen anticuerpos frente al hapteno y el hapteno **reacciona** con los Ac formados. Los anticuerpos pueden unirse al hapteno en solitario, en ausencia de carrier, ya que el hapteno **tiene antigenicidad** y puede unirse a los anticuerpos específicos. Ej. fármacos que se unen a proteínas de células, metales u otras moléculas pequeñas que se unen a proteínas de la piel, etc.



- Moléculas ↓ PM
- No inmunogénicas
- Complejidad estructural ↓



El Dinitrofenol(DNP) es una sustancia de bajo Pm que se comporta como hapteno, tiene antigenicidad pero no tiene poder inmunógeno, así que cuando se administra en el organismo no produce anticuerpos anti DNP.

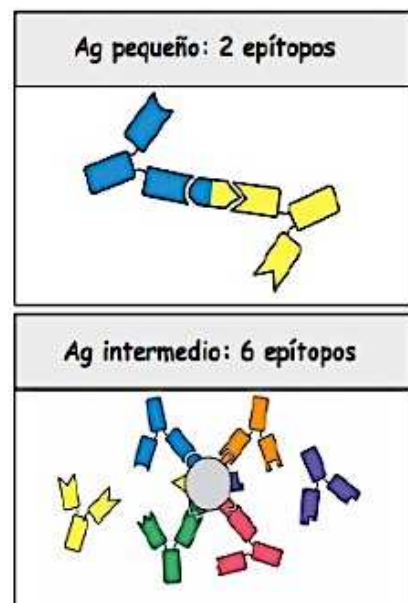
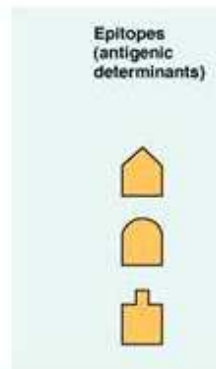
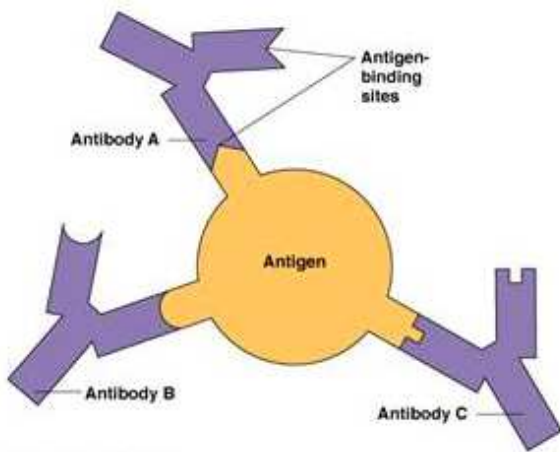
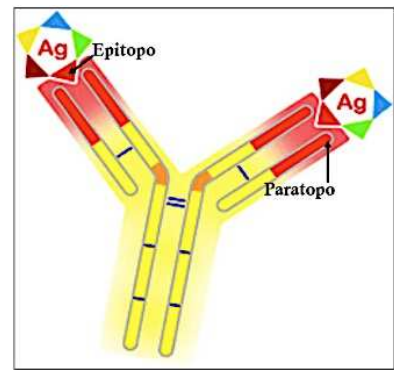
Pero si se administra conjuntamente con albúmina (BSA seroalbúmina bovina) que actúa como proteína carrier, el conjugado de hapteno + carrier sí desencadena producción de anticuerpos (además de anti albúmina) anti DNP

**(2) ESPECIFICIDAD: DETERMINANTE ANTIGÉNICO, EPÍTOPO Ó EPÍTOPE**

El epítipo es la zona del Ag que **determina la especificidad**: Es la **parte de la molécula del antígeno que es reconocida por el sistema inmune, la parte que reacciona específicamente con los anticuerpos y con los receptores de linfocitos.**

Un Ag puede tener un número variable de epítipos, cada uno es reconocido por un anticuerpo concreto (ó receptor)(Valencia del Ag: nº de epítipos que posee, valencia funcional nº de epítipos que se unen realmente a anticuerpos, motivos espaciales)

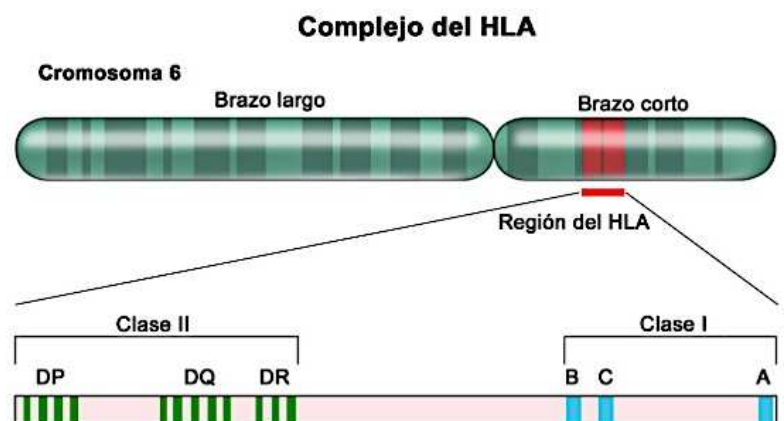
El epítipo **reacciona con un Ac específico** de forma que la **unión Ag- Ac** se produce entre el **epítipo del Ag y el parátipo del Anticuerpo** (Paratopo: sitio de unión al antígeno, antigen binding site)



**ANTÍGENOS HLA Ó MOLÉCULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD CMH (MHC Mayor Histocompatibility Complex)**

El sistema HLA (*human leucocyte antigens*, antígenos leucocitarios humanos porque se describió inicialmente en leucocitos) constituye el principal determinante de histocompatibilidad humana, y por eso también se le conoce como complejo mayor de histocompatibilidad (CMH ó MHC). **Dausset** recibió el Premio Nobel (1980) por su identificación. Está constituido por proteínas (glucoproteínas) asimismo denominadas antígenos o moléculas de histocompatibilidad presentes en las membranas celulares.

Las proteínas HLA están codificadas por un sistema de genes situados en el brazo corto del cromosoma 6. El conjunto de genes se denomina **Complejo HLA ó Complejo mayor de histocompatibilidad CMH(MHC)** Las moléculas de HLA de clase I y las de clase II se codifican en *loci* del citado cromosoma llamados D, B, C y A (D más cercano y A alejado respecto al centrómero)



## TIPOS Ag HLA ó moléculas CMH

**HLA Clase I:** Codificados por los loci A, B y C. Se expresan en la superficie de las **células nucleadas del organismo y en las plaquetas.**

En este sistema existe una gran variedad alélica, un alto grado de polimorfismo, cada locus puede ser ocupado por una variedad grande de alelos (alelos=variedades de un gen) Ej.: Locus A presentará 1 de 300 alelos posibles A1, A2, A3..etc.)

**HLA clase II:** Codificados por el locus D (DP, DQ, DR) Se expresan solamente en algunas células del sistema inmunitario, en las **células presentadoras de Ag profesionales**, principalmente: Monocitos-macrófagos, células dendríticas y Linfocitos B

CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENOS		
PROFESIONALES	NO PROFESIONALES	
DCs	Fibroblastos (piel)	Células epiteliales (timo)
MCFs	Células gliales (SNC)	Células epiteliales (tiroides)
LB	Células β del páncreas	Células endoteliales (vasos)

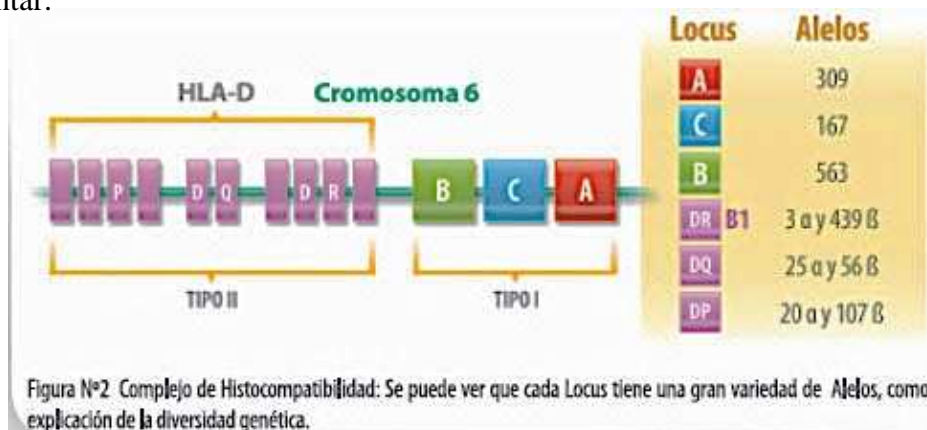
	Moléculas HLA de clase I	Moléculas HLA de clase II
<i>Locí</i>	HLA-A, -B, -C	HLA-DR, -DP, -DQ
<i>Distribución</i>	Células nucleadas y plaquetas	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, endotelio
<i>Interacción</i>	Linfocitos T CD8 <sup>+</sup> , receptor KIR de células NK	Linfocitos T CD4 <sup>+</sup>
<i>Presentación de antígenos</i>	Antígenos intracelulares	Antígenos extracelulares

(Hay una región de moléculas clase III que codifica moléculas solubles, no antígenos de membrana, como por ej. proteínas del complemento)

### HERENCIA

Se llama CMH al conjunto de genes que codifican las moléculas CMH ó antígenos HLA. Un individuo hereda una combinación particular de estos genes, por lo cual el CMH es diferente en cada individuo

Los antígenos se identifican por un número y pueden ser enormemente variados, se dice que el sistema HLA tiene un **alto grado de polimorfismo: presencia de múltiples alelos en un locus**. Se conocen más de 300 para el lugar A (A1, A2...), alrededor de 500 para B, más de 150 para C, 400 para DR y más de 50 para DQ. Como la investigación es permanente (Talleres HLA ó Workshop) esos números se pueden acrecentar.



Los genes se heredan **en bloque**, un haplotipo (conjunto de genes) materno y otro paterno y la herencia es **codominante**, así que las células de una persona expresan por cada locus dos alelos uno de procedencia de cada progenitor por lo tanto presentan en su superficie dos Antígenos de cada locus

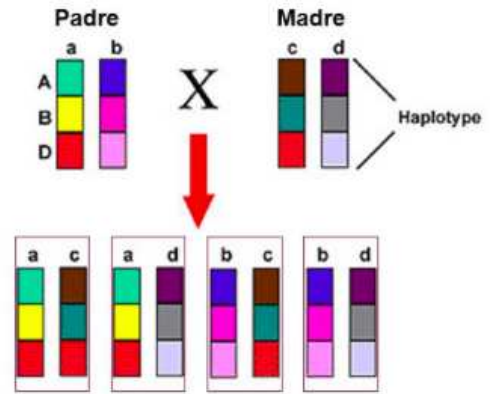


Fig. Ejemplo de herencia HLA simplificada

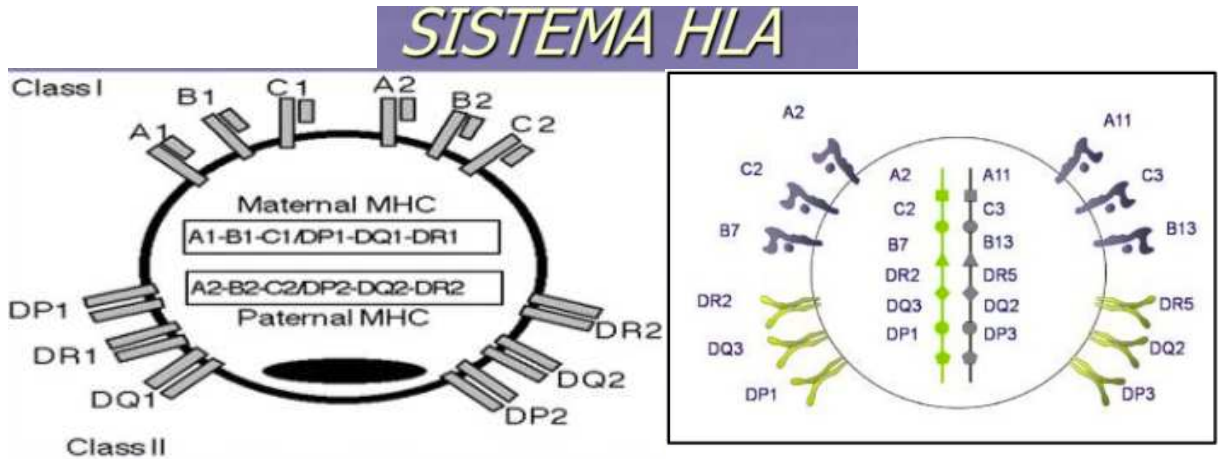


Fig. Fenotipos HLA: las células expresan los Ag HLA en su membrana

Actualmente se hacen con técnicas moleculares estudios del genotipo muy detallados

Cada persona tiene una combinación particular de estos Ag que le caracteriza (es conocida la comparación del sistema HLA de una persona con su "DNI" celular)



Entre los familiares es más probable una coincidencia HLA. Los hermanos tienen 25% posibilidades de ser HLA idénticos, 50% de ser semiidénticos, coincidir en un haplotipo (conjunto de genes de un progenitor) ó haploidénticos y 25% de ser diferentes

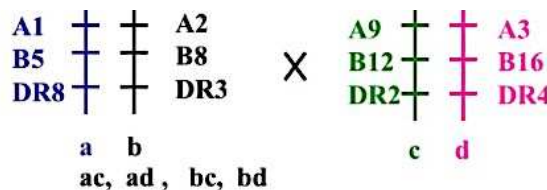


Fig. Ejemplo de herencia HLA simplificada

- HLA-A1,B5,DR8/ A9,B12,DR2
- A1,B5,DR8/ A3,B16,DR4
- A2,B8,DR3/ A9,B12,DR2
- A2,B8,DR3/ A3,B16,DR4

25% idénticos  
25% 0 match  
50% semiidénticos

## FUNCIONES del sistema HLA

- **Histocompatibilidad:** son las moléculas responsables del rechazo de Aloiinjertos, tejidos y órganos trasplantados a una persona procedentes de otra donante (sistema HLA de una persona , su “DNI” celular)
- **Relación de HLA y Respuesta Inmune (RI) específica:** Las moléculas del MHC tienen un papel fundamental en la RI específica ya que hacen posible el **reconocimiento de los Antígenos por los linfocitos T** y la posterior **activación linfocitaria**. La relación entre CMH y respuesta inmune es tal que **las células T CD4+ y CD8+ solo pueden reconocer a un antígeno cuando se le presenta con una molécula propia del CMH**, una cualidad conocida como **restricción CMH**. La restricción se ejerce por las moléculas Clase II frente a las células T CD4+ (recordar  $II \times 4 = 8$ ) y por las moléculas Clase I frente a las células T CD8+ ( $I \times 8 = 8$ ). Los descubridores de estas restricciones (Doherty y Zinkernagel) recibieron el Premio Nóbel (1996) por su “contribución al conocimiento del papel del CMH en la inmunidad mediada por células”.
- **Relación de HLA y Enfermedades:** La presencia de determinadas moléculas HLA en una persona está relacionada con la predisposición al desarrollo de ciertas Patologías. Un ejemplo característico: es bien conocida la relación entre la presencia del Ag HLA denominado B27 y el desarrollo de la patología denominada Espondilitis anquilosante. Hay muchas otras relaciones.

## B. LA RESPUESTA INMUNE

La llevan a cabo los **Linfocitos B y T**, hay una **cooperación entre ellos**.

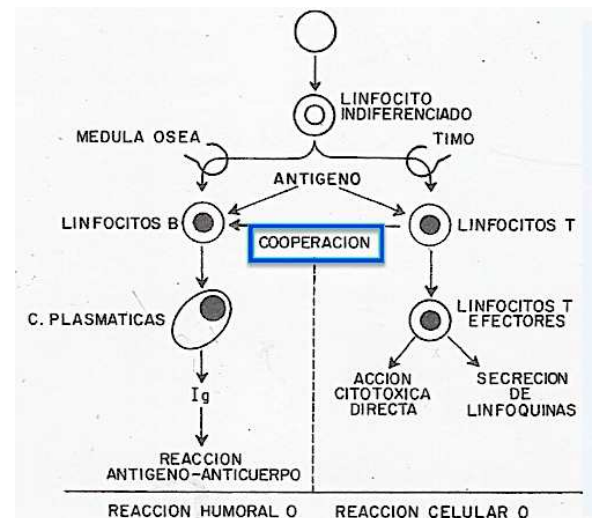
### 1. LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Los linfocitos B maduran en la médula ósea y ejercen su acción contra los antígenos con la **Respuesta inmune humoral mediante la secreción de inmunoglobulinas (Ig) ó anticuerpos (Ac)**

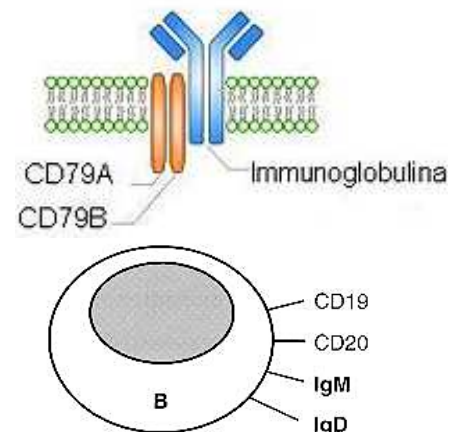
Se denomina humoral porque los Ac son proteínas, **moléculas solubles en los “humores”** del organismo; Humores = **las secreciones orgánicas** como sangre, linfa, el líquido intersticial.

Los linfocitos B maduros poseen en su membrana:

- un receptor para el Ag denominado **BCR** (Receptor de células B) formado por una **Ig ó Inmunoglobulina de membrana** (M y D en linfocitos “vírgenes” que no han tenido contacto con Ag, posteriormente hay un reordenamiento y cambio de clase de Ig, se especializan y producen también G, A, E) y dos moléculas para transducción de señal al interior celular **CD79A y B**
- otras moléculas, destacando **CD 19, CD 20 y CD22** como marcadores para su identificación. **CD19** es el mejor marcador de células B. (Se identifica y recuenta la población de células B de una persona mediante Citometría de flujo con Ac monoclonales contra **CD19** marcados con un fluorocromo)



B-cell Receptor (BCR)



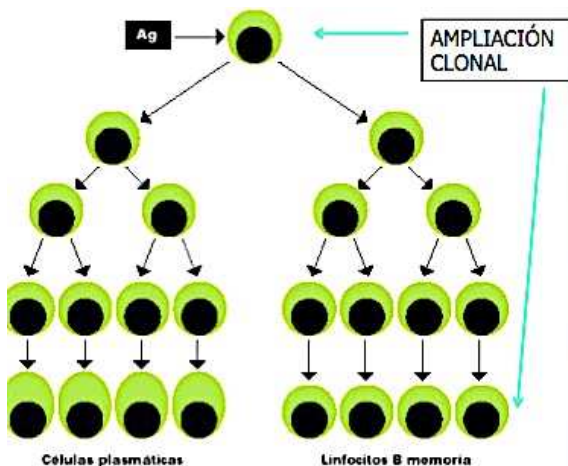
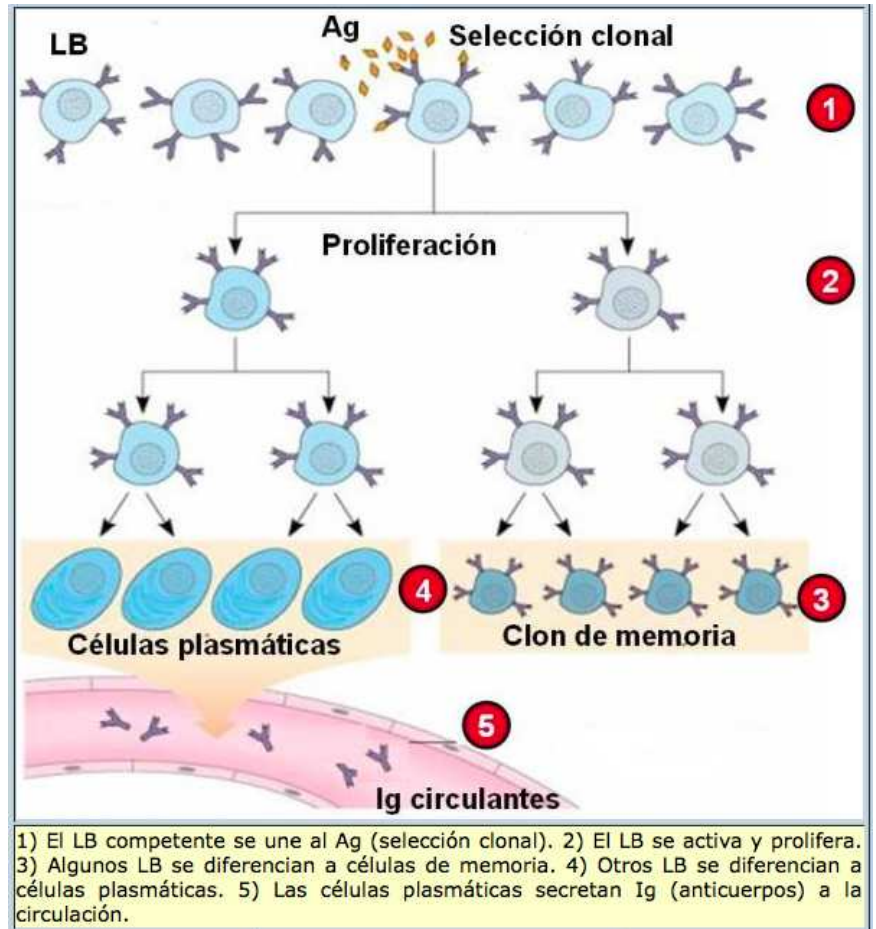
## RI HUMORAL:

Al contacto de un Ag extraño con el receptor del linfocito B tiene lugar:

**RECONOCIMIENTO del antígeno** por el clon de linfocitos que tienen el receptor (BCR) específico  
**ACTIVACIÓN del linfocito que entra en PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN:**

- Algunos linfocitos se diferencian hasta formar **CÉLULAS PLASMÁTICAS**, que son los elementos diferenciados finales del linfocito B especializados en la síntesis de Ig ó Ac específicos para el antígeno ( es una “fábrica de Ig”, produce copias idénticas de moléculas de Ac específicas a un ritmo asombroso-hasta 10 millones de copias por hora)

- Otros se diferencian para formar **LINFOCITOS B MEMORIA**, que son iguales al linfocito del que proceden, guardan **memoria del Ag estimulante**, y permanecen en la población linfocitaria **AMPLIANDO EL CLON** de linfocitos específicos para ese Ag. La **Ampliación clonal** es la base de la Respuesta Inmune secundaria más eficaz, más rápida, más intensa, más duradera.



(RI 2<sup>a</sup>): la que se produce en un 2º ó posterior contacto con el antígeno es una **respuesta de Ac reforzada** porque la **activación del clon de linfocitos memoria preformados** da lugar a una producción de Ac mucho **más rápida sin periodo de latencia**, **más intensa** alcanzando un título más alto, **más duradera** y con mayor **predominio de IgG** y de Ac de mayor afinidad



## DINÁMICA DE LA RI HUMORAL

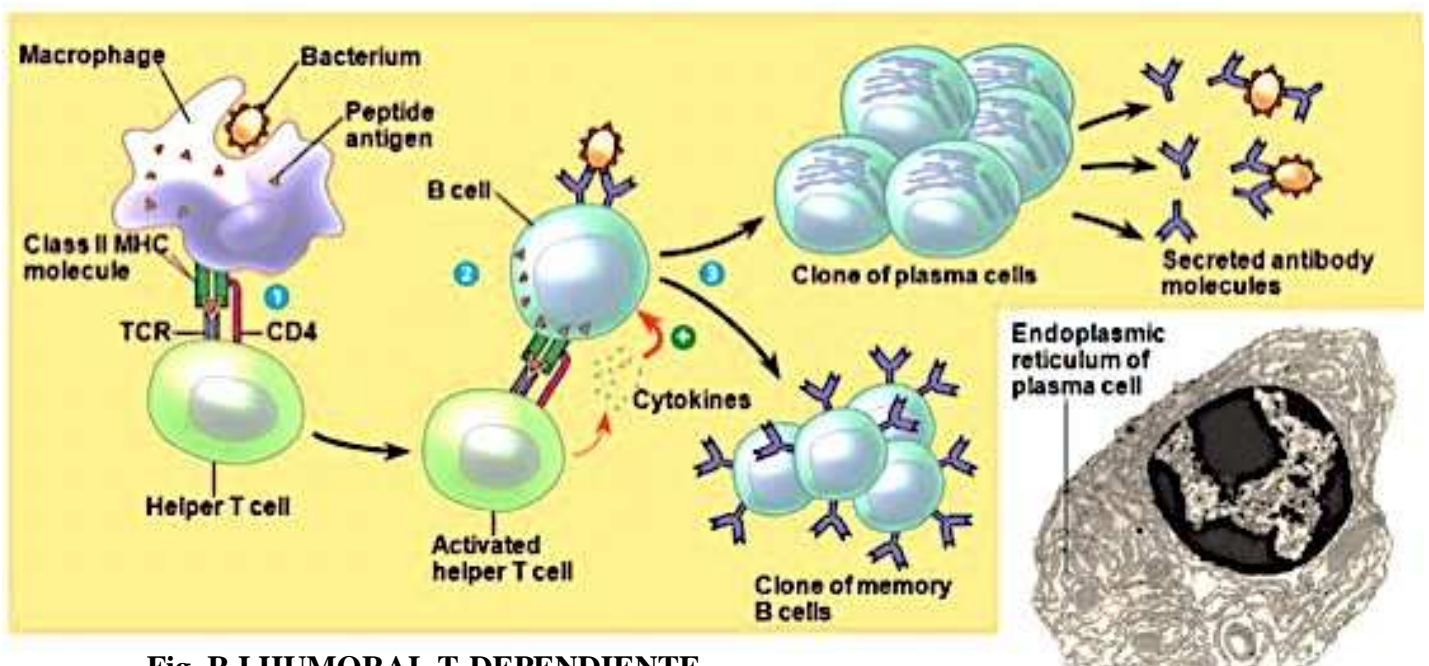
**RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO:** Los linfocitos reconocen el antígeno a través del **receptor antigénico de célula B ó BCR**, constituido por **inmunoglobulinas expresadas en la membrana celular**.

**Los linfocitos B son capaces de reconocer un antígeno intacto**(a diferencia de los linfocitos T que sólo reconocen péptidos antigénicos resultantes del procesamiento del antígeno en el interior de una CPA. Además, dichos péptidos deben presentarse en la membrana de dicha célula unidos a moléculas de clase I o de clase II del sistema HLA)

## ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE B

La activación del linfocito B puede precisar, o no, la ayuda de linfocitos T cooperadores, CD 4 ó T helper TH, dependiendo de la naturaleza del antígeno.

- Los antígenos de naturaleza proteica son generalmente **antígenos T-dependientes**, lo que significa que los linfocitos B requieren la colaboración de linfocitos T cooperadores: **RIH T DEPENDIENTE**
- Los denominados **antígenos T-independientes** son antígenos no proteicos, como polisacáridos de la membrana de microorganismos o glucolípidos, que se unen con el linfocito B y esto ya es suficiente para que se active y en consecuencia, prolifere y secrete anticuerpos: **RIH T INDEPENDIENTE**. Como no intervienen linfocitos T cooperadores, no hay citoquinas y no se produce una RI tan eficaz, por ej. no se produce la maduración de la afinidad de Ac o la memoria inmunológica.



**Fig. RI HUMORAL T-DEPENDIENTE**

**Presentación del antígeno a linfocitos T cooperadores:** (2) para ello el linfocito B endocita el antígeno(Aunque la célula B no es una célula fagocítica, puede internalizar antígenos) y, tras procesarlo, actúa como célula presentadora profesional, mostrando el péptido antigénico unido a una molécula HLA de clase II a linfocitos T cooperadores, **Activación del linfocito T cooperador:**(2) se produce como consecuencia de una 1ª señal que es la interacción entre el receptor antigénico de la célula T y el complejo formado por el **péptido antigénico y la molécula HLA de clase II**, que se expresa en la membrana de la célula B formándose un **conjugado T<sub>H</sub>: B ó cooperación T-B**, la molécula HLA de clase II también interacciona con la molécula CD4 del linfocito TH. Hay también una interacción entre la **molécula coestimuladora B7** expresada en la

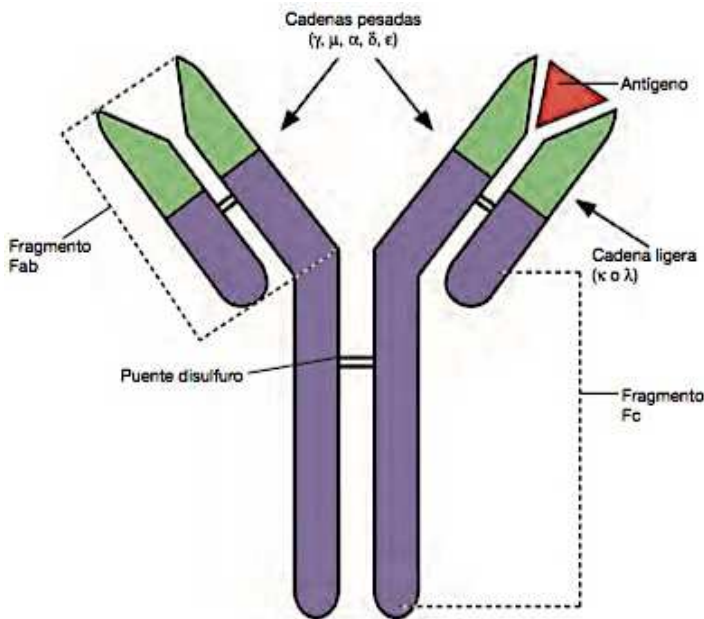
membrana del linfocito B y su correspondiente ligando CD28 de la membrana del linfocito T) La activación del linfocito T cooperador conduce a la síntesis y secreción de *citocinas ó citoquinas para la activación del Linfocito B* (también tiene lugar la expresión en su membrana de la molécula CD40L, ligando de la molécula CD40 del linfocito B)

En el proceso de activación del linfocito T también pueden colaborar otras células presentadoras profesionales (macrófagos y células dendríticas), que muestran en su membrana el mismo antígeno que el linfocito B (1 en la imagen)

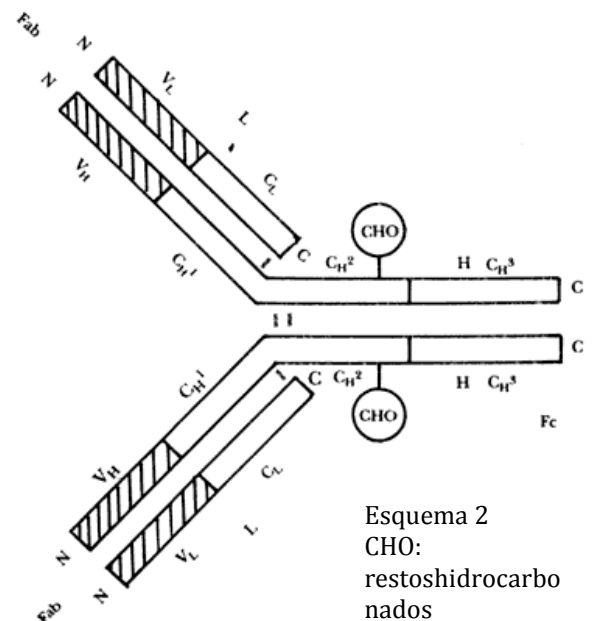
**Activación del linfocito B:** (3) La señal química de las citocinas del Th (llamadas de patrón Th2 fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) y la interacción de otras moléculas (como CD40-CD40L) contribuyen a activar el linfocito B y tiene lugar la génesis de señales intracelulares que inducen la proliferación y diferenciación clonal. Se formaran: un clon de células plasmáticas secretoras de Ac contra el Ag y un clon de células B memoria.

### ACCIÓN DE ANTICUERPOS Ó MECANISMOS EFECTORES DE LA RIH ESTRUCTURA de Ac ó Ig

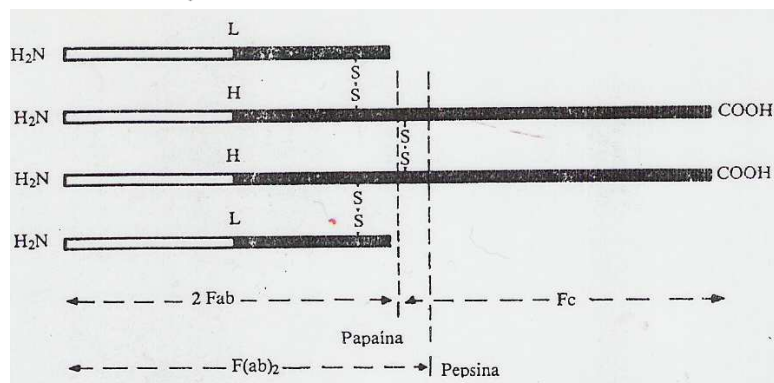
La **estructura básica** (unidad monomérica) de una inmunoglobulina es un tetrámero formado por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas H(Heavy) y dos cadenas ligeras L(Light), unidas por puentes disulfuro;



Esquema 1



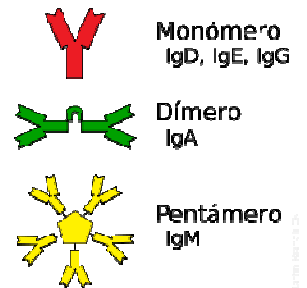
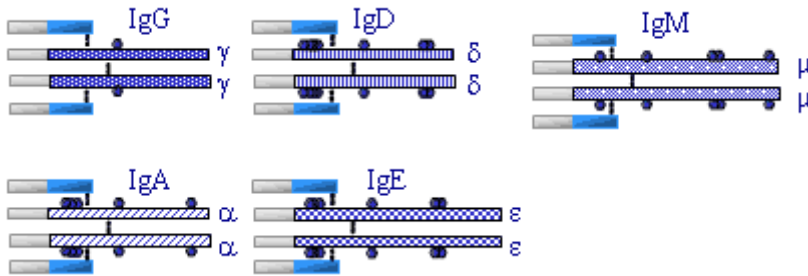
Esquema 2  
CHO:  
restos de hidratos de carbono



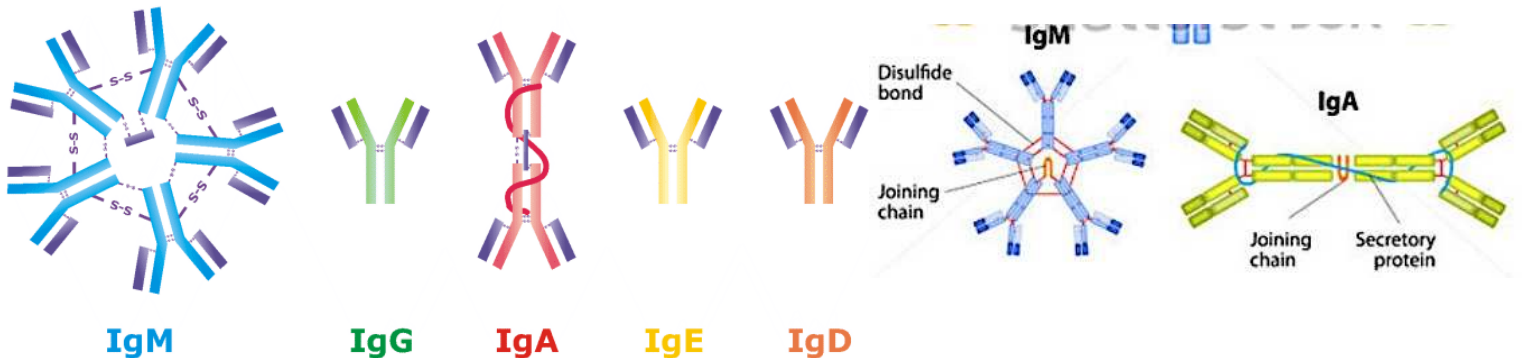
### Regiones

En cada cadena se distingue una **región constante** (esquema 1 en color lila ó esq. 2 color claro ó esq. 3 oscuro) con una secuencia de aa bastante estable y otra **región variable** (esquema 1 en color verde ó clara ó esquema 2 rayada), situada en el extremo amino-terminal de la cadena y con una secuencia de aa de gran variabilidad cuyas características moleculares confieren especificidad de reconocimiento y de actuación frente a un determinado antígeno.

La secuencia de los aminoácidos que configuran la región constante de las cadenas pesadas presenta algunas variaciones lo que determina **5 clases** diferentes de inmunoglobulina que, ordenadas de acuerdo con su concentración sérica, son IgG (con 4 subclases G1, G2..), IgA (con 2 subclases A1 y A2), IgM, IgD e IgE; sus cadenas pesadas se denominan, respectivamente, g, a, m, d y ó cadenas pesadas  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ . Las cadenas ligeras de cualquiera de las inmunoglobulinas citadas pueden ser de dos tipos: o bien k, Kappa, o bien  $\lambda$  Lambda. Estas variaciones se llaman **isotípicas** ó **isotipos de Ig**

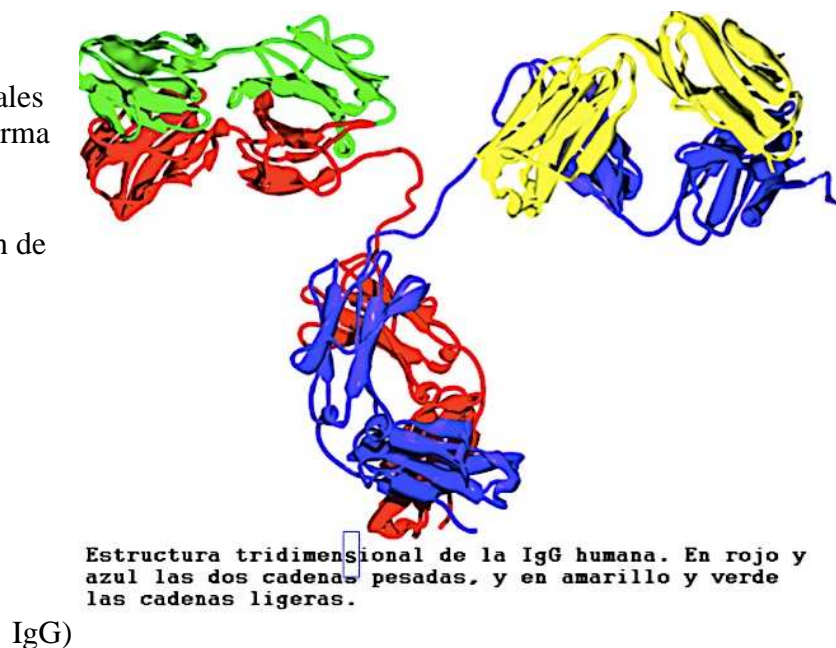
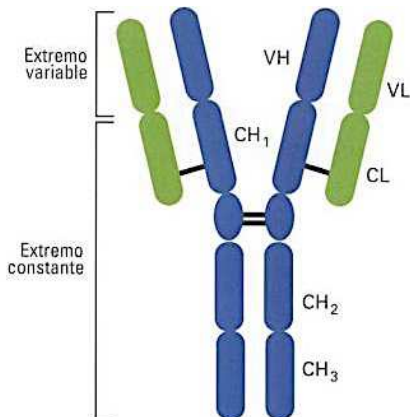


Algunas clases de Ig son siempre monoméricas: IgG, IgD e IgE; otras son poliméricas, están formadas por la unión de unidades monoméricas: IgA es un dímero en las secreciones e IgM sérica es un pentámero de 5 unidades básicas. Estas formas incorporan para la unión entre las unidades, además de puentes disulfuro, una cadena de unión llamada J (“Joining Chain”)



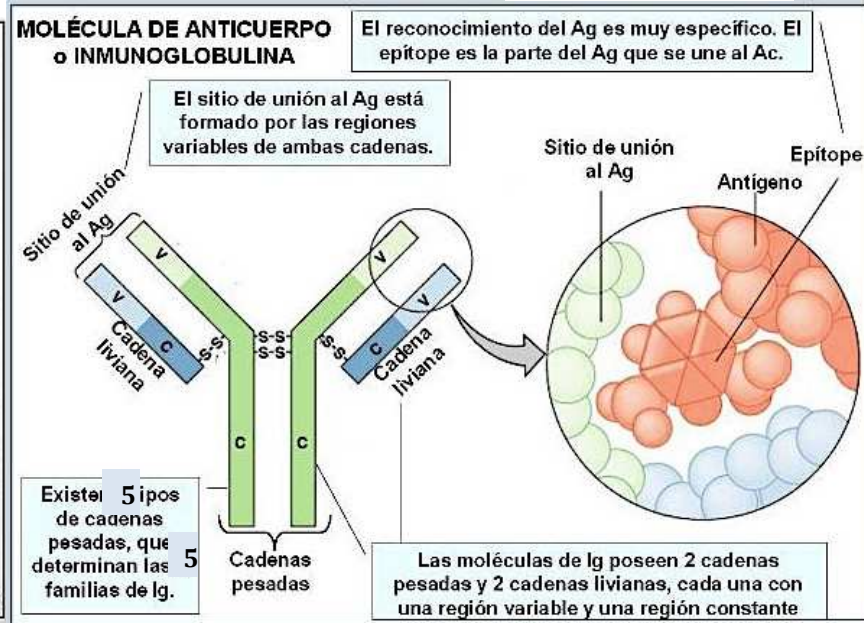
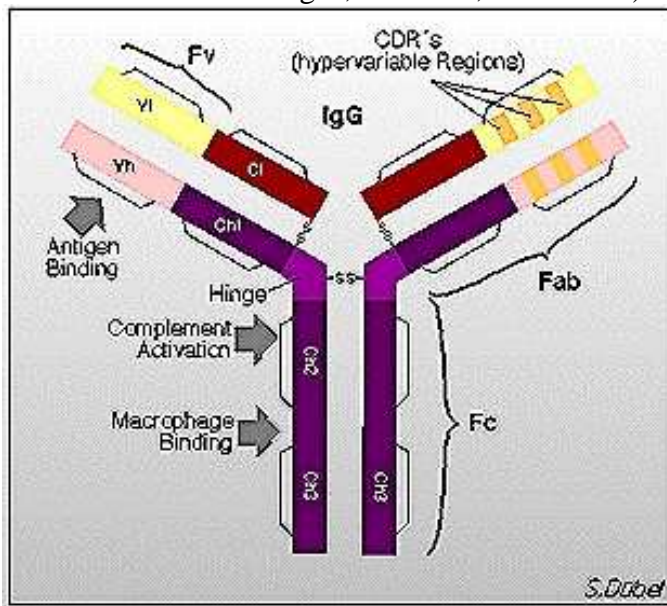
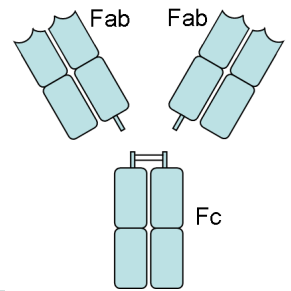
**Dominios**

En cada cadena H y L, tanto en las regiones constantes como variables, la cadena de aa presenta flexiones espaciales que dan lugar zonas estructurales de forma globular mantenidas por un puente disulfuro intracatenario ó **DOMINIOS** (coloreados en la imagen de



- En las cadenas L hay dos dominios llamados VL (coincide con Región variable de cadena L) y CL (coincide con región constante de cadena L)
- En las cadenas H hay cuatro dominios: VH (Región variable) y CH1, CH2 y CH3 (todos en la Región constante) (en la IgE hay uno más, CH4 porque la cadena H de IgE es más larga)

**Fragmentos.** Digerida con papaína (por encima de puentes disulfuro entre cadenas H), la estructura global de una Ig consta de tres fragmentos: dos fragmentos Fab (*antigen binding*= fijador del antígeno), cuya función es la **unión al Ag**, contiene el paratopo, a través de él la Ig se fija al Ag, y un fragmento Fc (**propiedad cristalizable**), cuya función es la **unión a** el sistema del **complemento** ó determinadas **células** (fagocitos como macrófagos, basófilos, eosinófilos)



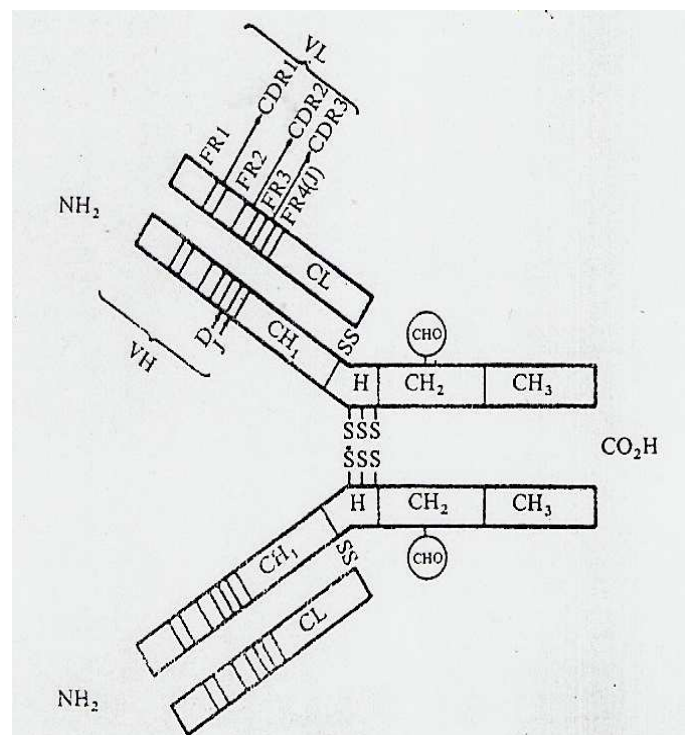
Fab= VH y VL + CH1 y CL

Fc= CH2 y CH3

H=Región Bisagra (Hinge) con los puentes disulfuro entre cadenas H. Permite que los Fab ó “brazos de la Ig” se abran ó cierren para adaptarse mejor al Ag

En Fab está el **PARATOPO** del Ac: está formado por **VH y VL**, regiones ó dominios variables de cadena pesada y ligera. En cada dominio variable, tanto VH como VL, hay:

- **ZONAS HIPERVARIABLES Ó CDR** (Región Determinante Complementaria) tres zonas (CDR1, CDR2, CDR3) con una **secuencia de aminoácidos altamente variable de un Ig a otra** porque es la **complementaria para un determinado epítipo**. La combinatoria de estas secuencias puede producir más de un billón de secuencias diferentes, específicas para el antígeno.
- **ZONAS MARCO Ó SOSTÉN FR**



Cuatro **zonas que aportan la estructura ó conformación espacial** adecuada para el epítipo.

La variación en la secuencia de las regiones variables se llama **variación idiotípica ó idiotipo** de la Ig

ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS: DOS NIVELES DE ACCIÓN

- **1º. Reacción Ag-Ac: Anular el efecto de los Ag.** De tres formas:

**Neutralización:** Mediante la reacción Ag Ac se puede producir la **Neutralización del antígeno** que es una acción defensiva directa **impidiendo su acción**, por ej. anular la acción de una toxina, impedir la acción de un microorganismo sobre sus receptores celulares etc.

**Precipitación:** formación de un complejo de Anticuerpos con **Antígenos solubles, moléculas**, por ej. los Ag son proteínas. El complejo Ag-Ac es **una red de moléculas de Ag y de Ac** que pierde solubilidad y precipita

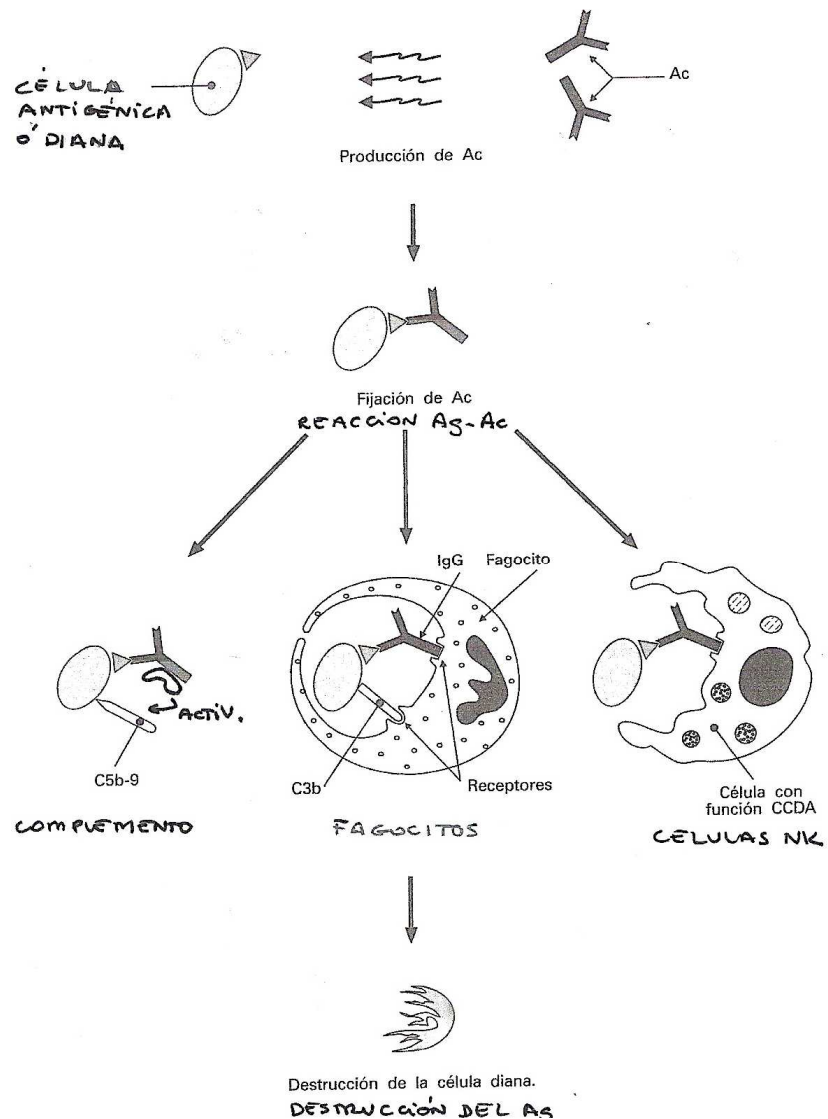
**Aglutinación:** formación de un complejo de Anticuerpos y **Antígenos particulados, partículas**, por ej. los Ag son células como hematíes. El complejo Ag-Ac es **un agregado ó aglutinado de partículas.**

- **2º. Destrucción del Ag** Producir la destrucción del Ag indirectamente con la activación de tres mecanismos:

**Activación del sistema del complemento:** Ig G e Ig M fijan el complemento y se genera el MAC, complejo de ataque a membranas.

**Acción opsonizante de los propios anticuerpos:** la poseen fundamentalmente las inmunoglobulinas IgG, y la ejercen uniéndose al antígeno través del fragmento Fab, y a los correspondientes receptores de los macrófagos o de los leucocitos polinucleares mediante el fragmento Fc.

**Citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos (ADCC):** en este modelo la IgG y la IgE se unen, por un lado, a una célula diana y, por otro lado, a una célula efectora dotada de un receptor para el fragmento Fc de la inmunoglobulina. Como resultado de estas interacciones, la célula efectora se activa y ejerce una acción destructiva sobre la célula diana. La IgG se acopla con una célula efectora *natural killer*, que desarrolla los mecanismos citotóxicos descritos en la inmunidad innata. La IgE se une con polinucleares eosinófilos ejercen citotoxicidad contra parásitos fundamentalmente.



**Ig M:** se denomina **macroglobulina** porque forma un pentámero integrado por 5 monómeros. Su múltiple valencia(10) facilita la **aglutinación**, precipitación y la fagocitosis, es la más destacada en la **aglutinación** y tiene capacidad de activar el **complemento**; todo esto es importante en las primeras fases de la RI específica.

Es la **primera Ig que se produce en la RI**, alcanza un pico a los 7-10 días y se mantiene algunas semanas para ir disminuyendo posteriormente. Su presencia se usa como **indicador de Infección aguda ó proceso agudo**



**Ig G:** Proporciona resistencia a largo plazo. Es la **única Ig que atraviesa la placenta** proporcionando inmunidad pasiva al feto y al recién nacido.

Tiene capacidad de fijación del complemento y destaca su función de **precipitación** y de **opsonización**. Son malos Ac para la aglutinación

Aparece algo más tarde que la IgM en la RI pero **persiste durante mucho tiempo, incluso de forma indefinida**. La presencia de IgG indica que ha habido **contacto con el Ag**. Se usa como indicador de **infección pasada ó crónica**

**IgA:** Existen dos formas, **IgA sérica**, presente en suero y parecida a la IgG, e **IgA secretora**, un dímero que se acumula en las **secreciones corporales**,

lágrimas, saliva, leche materna(principal Ig en la lactancia) y secreciones de los tractos respiratorio, digestivo y genitourinario, protege en las superficies mucosas y proporciona inmunidad pasiva al lactante. Incorpora un componente llamado pieza ó componente secretor (SC) para protegerla de las enzimas en secreciones

**IgE:** Está distribuida principalmente en la piel y mucosas. Interviene en la **alergia, Hipersensibilidad tipo I o anafilaxia**; Se fija a basófilos y mastocitos provocando su degranulación, esto esta en la base de este tipo de alergia ó Hipersensibilidad. Proporciona protección frente a **parásitos**.

**IgD:** Se encuentra en pequeña concentración en suero, se localiza como Ig de membrana, en células B.

TABLE 1-3 Major Properties of Immunoglobulins

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molecular structure	$\gamma_2L_2$	$\alpha_2L_2$ ( $\alpha_2L_2$ ) <sub>2</sub> ( $\alpha_2L_2$ ) <sub>2</sub> SC	$\mu_5L_5$ ( $\mu_5L_5$ ) <sub>5</sub>	$\delta_1L_2$	$\epsilon_3L_2$
Molecular weight (kDa)	150	180	900	150 210 380	195
Complement fixation	+	-	+	-	-
Placental transfer	+	-	-	-	-
Distribution					
Blood	+++	++	+++	±	±
Interstitial	+++	++	+	±	±
Ext. secretion	±	+++	++	±	±
Serum T/2 (D)	20	<4	<4	<4	<4
Cell binding					
PMNs	+	±	-	-	-
Macrophages	+	-	-	-	-
Basophils	±	-	-	-	+
Mast cells	±	-	-	-	+

Heavy chains are  $\gamma$  (IgG),  $\alpha$  (IgA),  $\mu$  (IgM),  $\delta$  (IgD), and  $\epsilon$  (IgE).  
SC = Secretory component  
L = Light chains

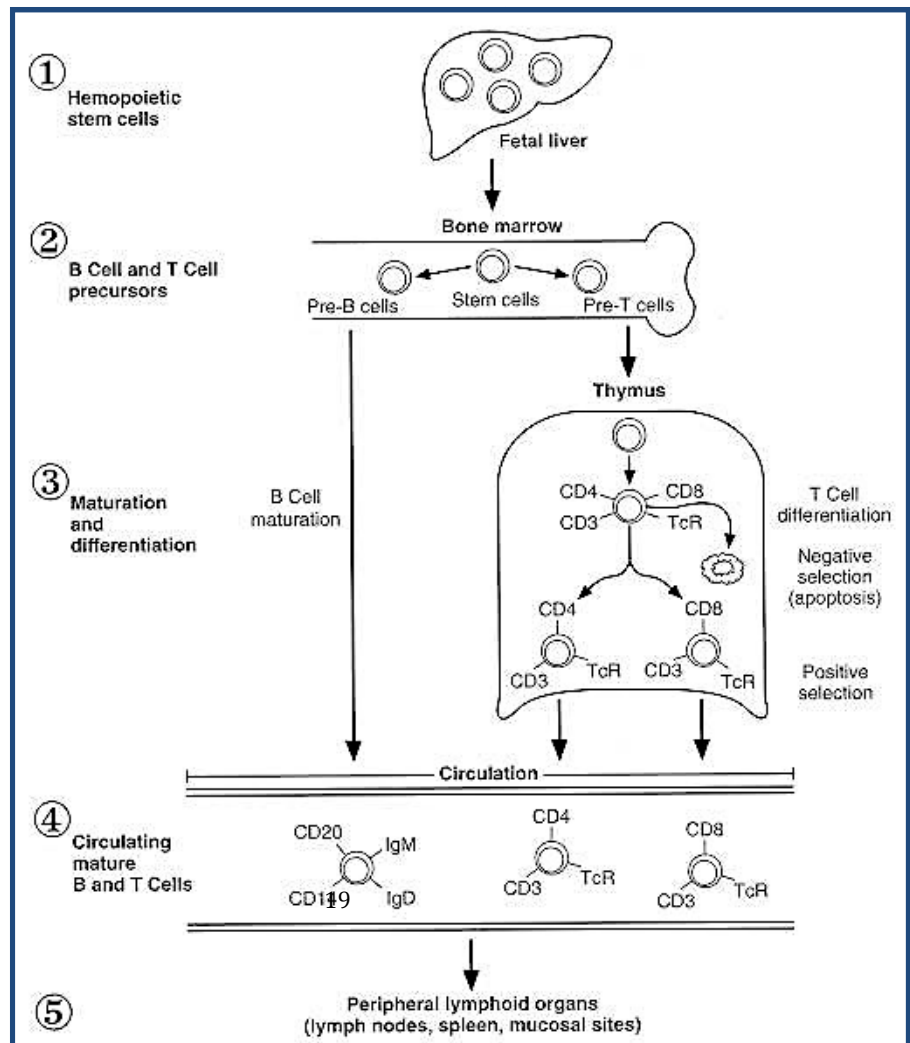
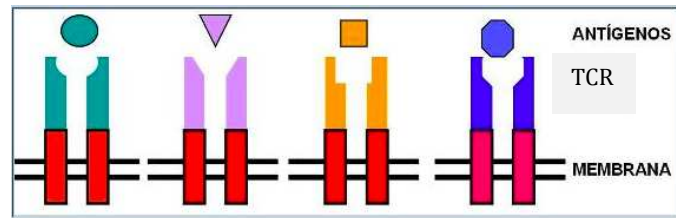
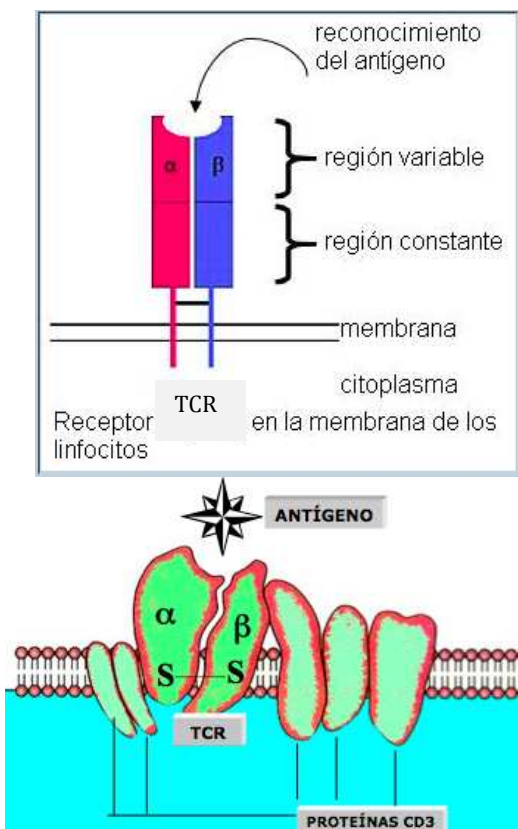
## RI CELULAR

Los **linfocitos T** son los efectores de un tipo de inmunidad adquirida denominada **inmunidad celular o inmunidad mediada por células**.

Durante la adquisición en el timo de la competencia inmune de los linfocitos T adquieren en su membrana:

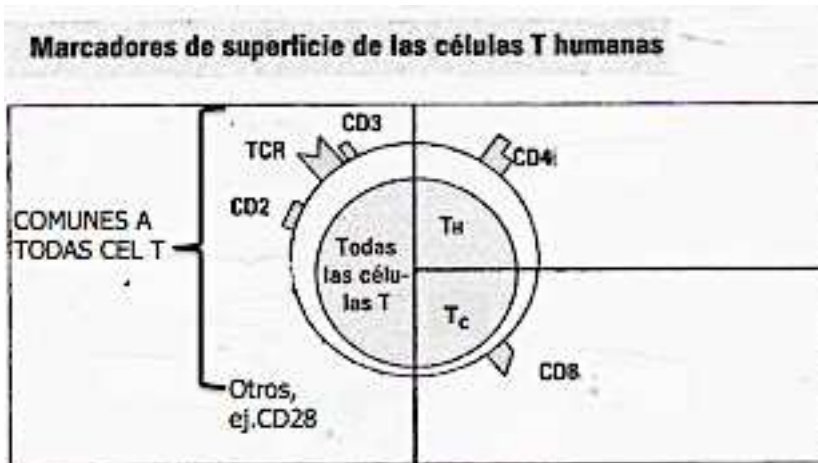
- Un receptor para el antígeno denominado **TCR, Receptor antigénico de célula T (T-cell Receptor)**. En la mayoría de los linfocitos T (95%) el receptor está formado por dos cadenas polipeptídicas denominadas  $\alpha$  y  $\beta$ : **alpha/beta T-cell Receptor ó  $\alpha\beta$ -TCR**; (sólo en una minoritaria subpoblación linfoide T las cadenas del receptor son  $\gamma$  y  $\delta$ , parece que responden a algunos tipos de Ag por ej. Ag lipídicos de microorganismos)

Una parte de este receptor es siempre igual (**región constante**). Otra parte del receptor es la **región variable**. La región variable presenta una **enorme diversidad** en distintas poblaciones de linfocitos T. Esta región es la encargada de reconocer al antígeno. La diversidad de TCR es tan grande, que existen en el organismo poblaciones de linfocitos T para reconocer específicamente a millones de Ag distintos



Las diferentes poblaciones de LT se diferencian en el timo y se eliminan (selección negativa) aquellas cuyos receptores podrían reconocer a moléculas propias, evitando la RI celular contra el propio organismo (**autotolerancia**)

- La diferenciación también determina cambios en otras moléculas de la membrana celular, de manera que, finalmente:
  - todos los linfocitos T supervivientes expresan la molécula denominada **CD3**, conjunto de proteínas que se halla **junto al receptor antigénico, asociadas a él para estabilizarlo y para la transmisión de la señal antigénica al interior celular** (CD es la sigla de la expresión inglesa *cluster of differentiation*, que significa «grupos de diferenciación» en referencia al grupo de anticuerpos monoclonales que permiten identificar y diferenciar en el laboratorio las diferentes moléculas de la membrana de una célula.) **CD3 + es el mejor marcador de linaje T lo poseen todos los linfocitos T maduros.**
  - Los LT pueden expresar la molécula CD4 o la molécula CD8, pero no las dos; ello permite diferenciar dos grandes **subpoblaciones linfoides T**:
    - **Linfocitos T CD8+ o linfocitos T citotóxicos Tc ó CTL (Citotoxic T cell) ó LINFOCITOS CD8[CD3+/CD8+]**: su TCR sólo reconoce péptidos antigénicos procedentes del procesamiento de *antígenos intracelulares*, presentados junto con una molécula HLA de clase I. El marcador CD8 es un **co-receptor que interacciona con la molécula CMH ó HLA** cuando el TCR interacciona con el Antígeno  
**Su función es la Destrucción de células antigénicas por contacto y citotoxicidad**  
 En esta subpoblación se incluyen también Linfocitos T reguladores (antes llamados supresores), que *frenanó disminuyen la RI*.
    - **Linfocitos T CD4+ o linfocitos T cooperadores ó Th: T helper ó LINFOCITOS CD4 [CD3+/CD4+]**: su receptor antigénico sólo reconoce péptidos antigénicos derivados de *antígenos extracelulares* a condición de que se presenten unidos con moléculas HLA de clase II. El marcador CD4 es un **co-receptor que interacciona con la molécula CMH ó HLA** cuando el TCR interacciona con el Antígeno  
**Su función es favorecer la RI colaborando con linfocitos B y T**. Tienen una **importante actividad productora de Interleucinas IL ó Citoquinas**.  
 Hay dos tipos **Th1 y Th2** según las citoquinas que producen.

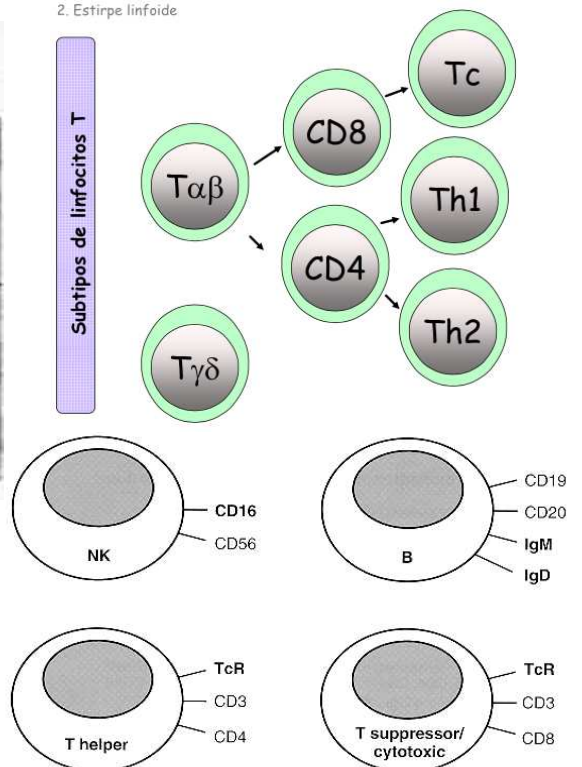


**Marcadores de poblaciones de Linfocitos.** Se identifica y recuenta las poblaciones y subpoblaciones de células T mediante Citometría de flujo con Ac monoclonales

**Marcadores de células T.**

A la izquierda los principales marcadores presentes en todos los linfocitos T, son comunes a toda la población de células T. A la derecha los que presentan de forma característica las subpoblaciones. Cada subpoblación tiene el marcador característico añadido a los que son comunes.

2. Estirpe linfóide





## DINÁMICA DE LA RI CELULAR

### A. PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA A LINFOCITOS T

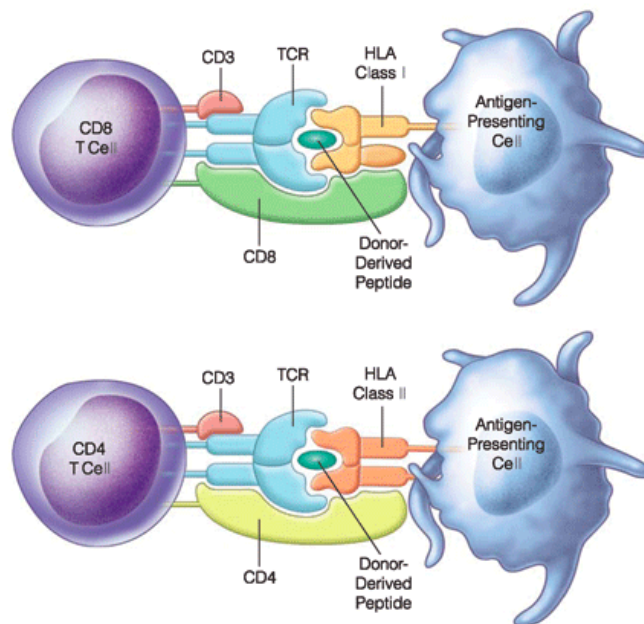
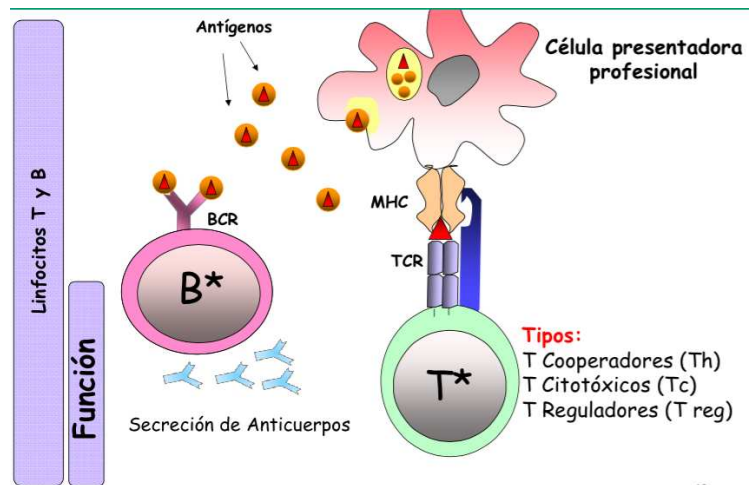
Mientras que los linfocitos B son capaces de reconocer un antígeno intacto, los linfocitos T sólo reconocen péptidos antigénicos resultantes del procesamiento del antígeno en el interior de una célula llamada presentadora de antígenos. Además, dichos péptidos deben presentarse en la membrana de dicha célula unidos a moléculas de clase I o de clase II del sistema HLA

- Las células T CD4+ y CD8+ solo pueden reconocer a **un antígeno cuando se le presenta con una molécula propia del CMH**, una

cualidad conocida como restricción CMH. El reconocimiento es:

- Ag + **HLA clase I si es un Tc T citotóxico ó CD8**
- Ag + **HLA clase II si es un Th T helper ó CD4**

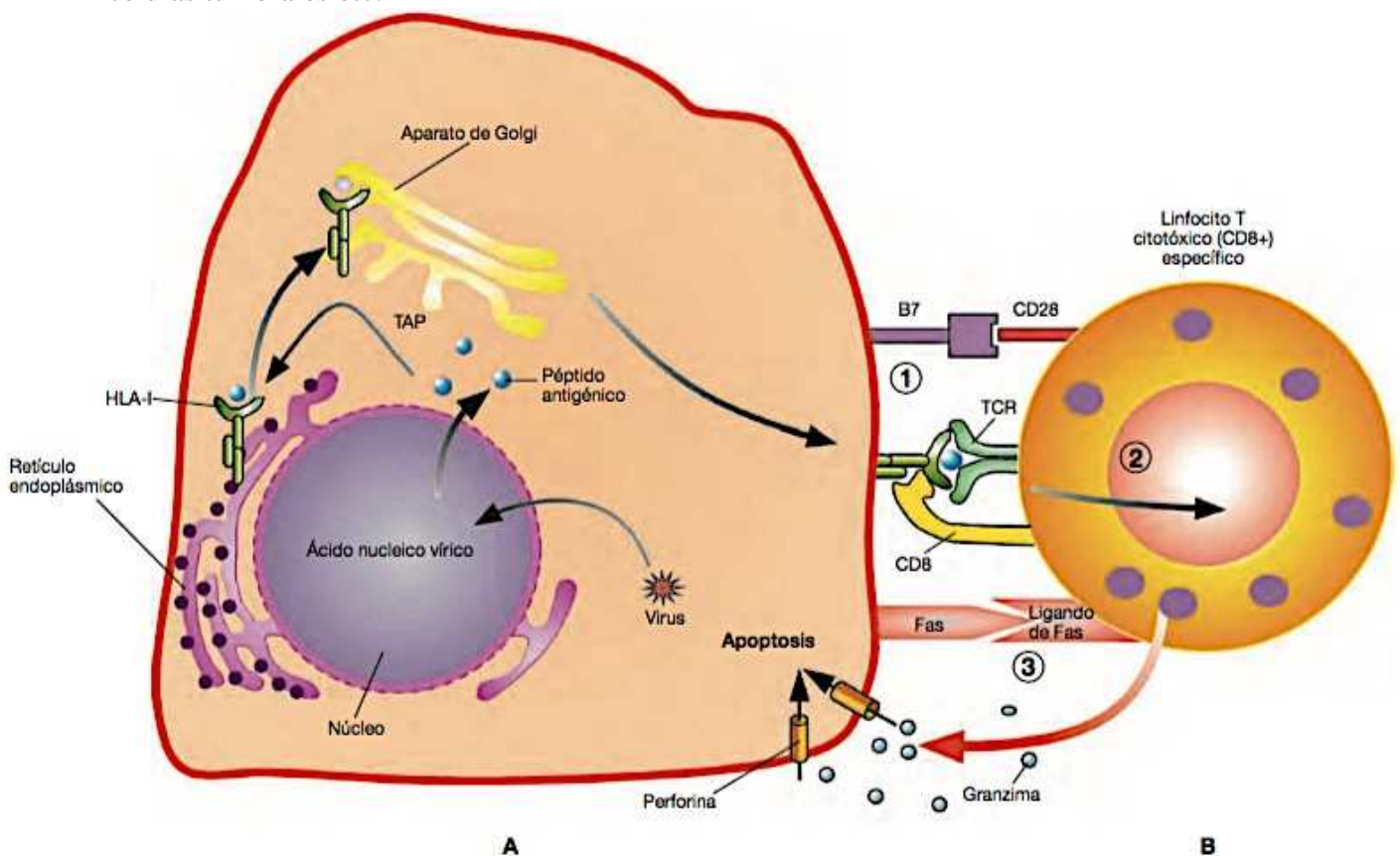
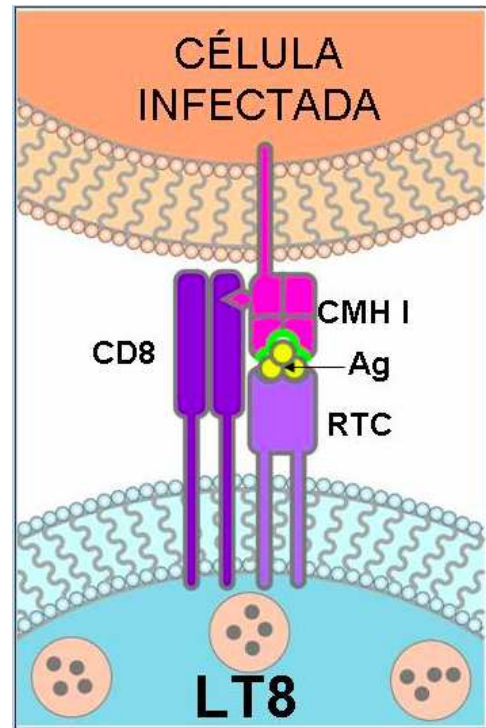
- Se dice que el Ag se presenta en el contexto de moléculas HLA ó CMH ó que **hay restricción CMH**. La restricción se ejerce por las moléculas Clase II frente a las células T CD4+ y por las moléculas Clase I frente a las células T CD8+ (regla nemotécnica 4xII=8 y 8xI=8)
- Este arreglo complicado asegura que las células T actúen solamente sobre blancos precisos.



**Vía HLA-I de presentación antigénica ó de Antígenos intracelulares ó vía citosólica** es la apropiada para presentar a los linfocitos T Antígenos intracelulares principalmente: antígenos **tumorales** o antígenos pertenecientes a **virus**, que han sido sintetizados en el interior de la propia célula. Las proteínas antigénicas se procesan en la célula presentadora de antígenos que no será profesional sino que para esta vía es **cualquier célula nucleada**, ej. transformada en neoplásica ó infectada por virus

**Los péptidos antigénicos en la célula** (ej. proteínas sintetizadas por el virus, sintetizadas a partir del ARNm del virus que infecta la célula nucleada ó por la transformación tumoral (antígenos intracelulares), se degradan en un proteasoma y **pasan al retículo endoplásmico** (transportados por las proteínas TAP) y **allí se unen con moléculas HLA de clase I**; el complejo **péptido antigénico-molécula HLA ó CMH de clase I es transportado hasta la membrana celular**, donde es reconocido por un clon de *linfocitos T citotóxicos* específico para el antígeno.

El marcador CD8 es un **co-receptor que interacciona con la molécula CMH ó HLA I**. La mayoría de las células del organismo expresan moléculas CMH clase I y pueden presentar péptidos a las células T por lo que, en un sentido estricto, todas son células presentadoras. Sin embargo, se denominan CPAs ó CPAs profesionales a las que expresan de forma constitutiva moléculas clase II que presentan péptidos y activan a las células T CD4+, mientras que las que los presentan con clase I a las T CD8+ (Tc) se prefiere denominarlas “células diana o células blanco” y es este caso de las células infectadas, células tumorales etc.



**Fig. Vía HLA-I de presentación de antígenos (A) y respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos (B).**

### Vía HLA-II de presentación antigénica ó de Ag extracelulares ó vía endocítica

Es la adecuada para la presentación de *antígenos extracelulares* (p. ej., bacterias que crecen en el medio extracelular una vez que han sido captados por CPA células presentadoras «profesionales» de antígenos: células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Las proteínas antigénicas se procesan en los lisosomas, en vesículas de endocitosis de dichas células, generándose péptidos que se unen con moléculas HLA de clase II;

El complejo péptido antigénico-molécula HLA de clase II se presenta en la membrana celular, donde es reconocido por un clon de *linfocitos T cooperadores* específicos para el antígeno, los cuales, como se verá más adelante, colaboran con el macrófago o los linfocitos B en la respuesta inmune específica. Junto al TCR los linfocitos T colaboradores presentan un correceptor, el CD4, que reconoce al CMH de clase II

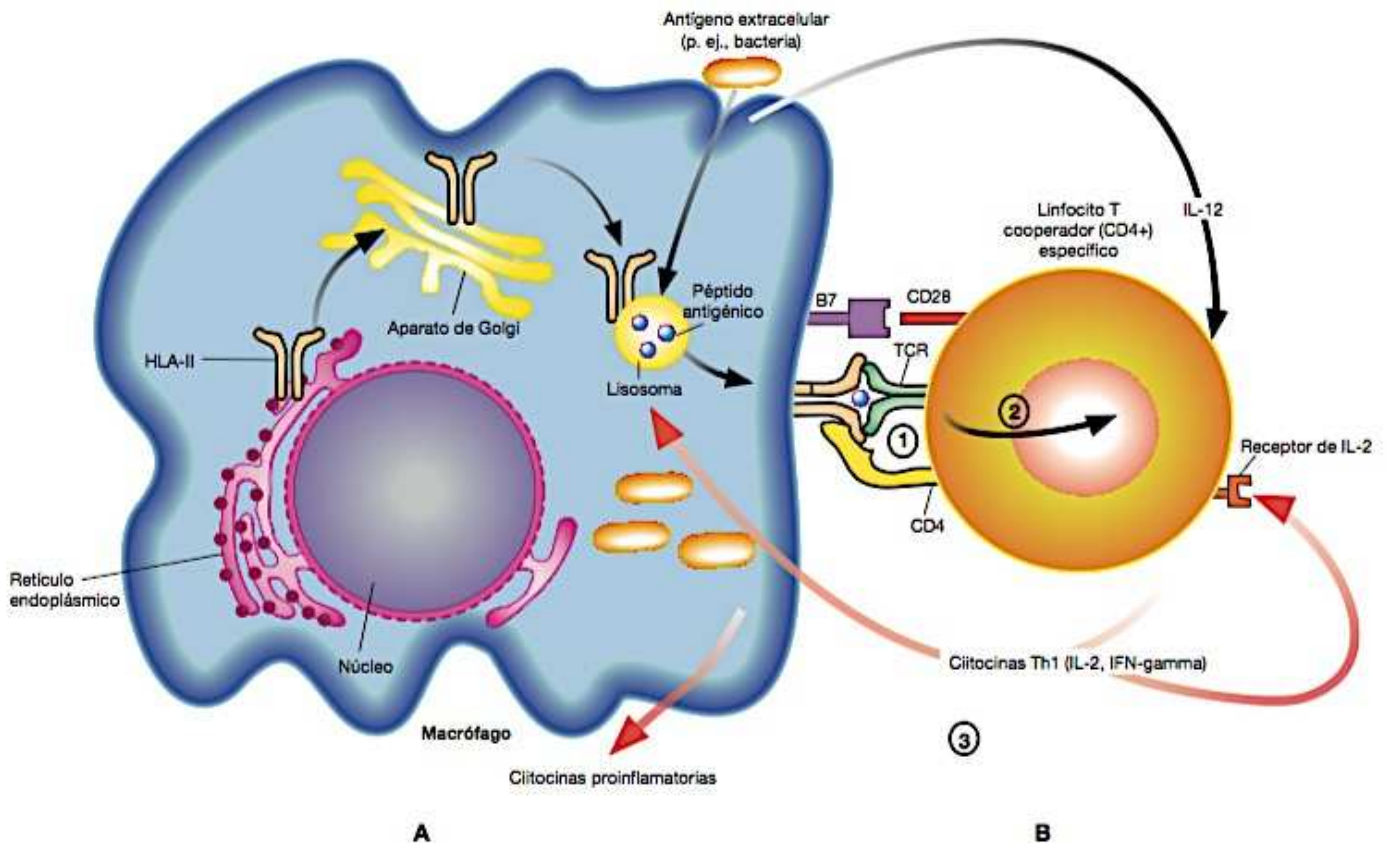
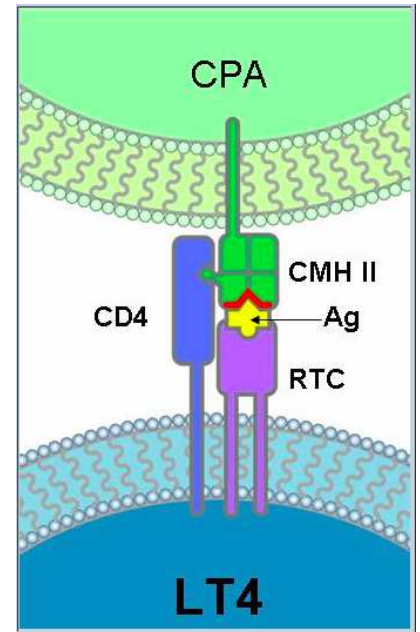
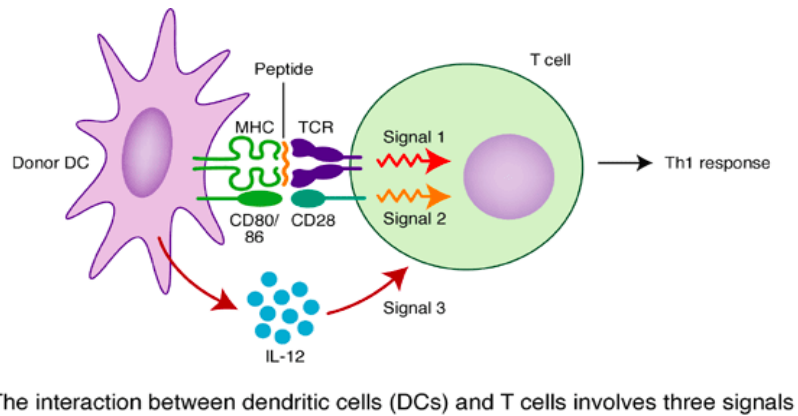
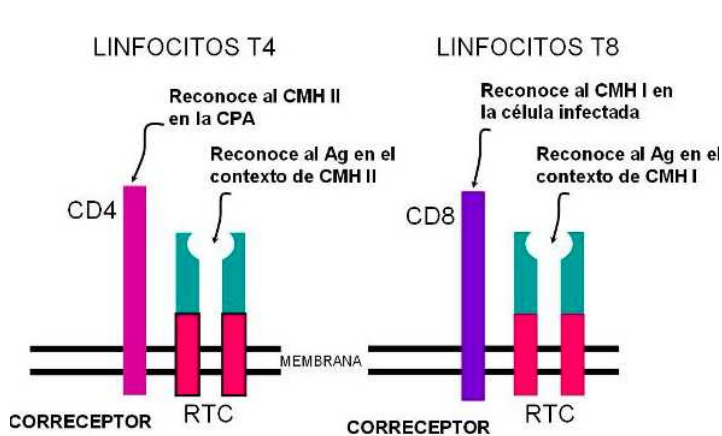


Fig. Vía HLA II de presentación de antígenos (A) y respuesta inmune mediada por linfocitos T cooperadores (B).

### B. RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

**DOBLE RECONOCIMIENTO:** tanto los linfocitos CD4 como los CD8 efectúan un doble reconocimiento. El TCR interacciona con el Ag, mientras que el correceptor CD4 Ó CD8 interacciona con una molécula del MHC.



The interaction between dendritic cells (DCs) and T cells involves three signals

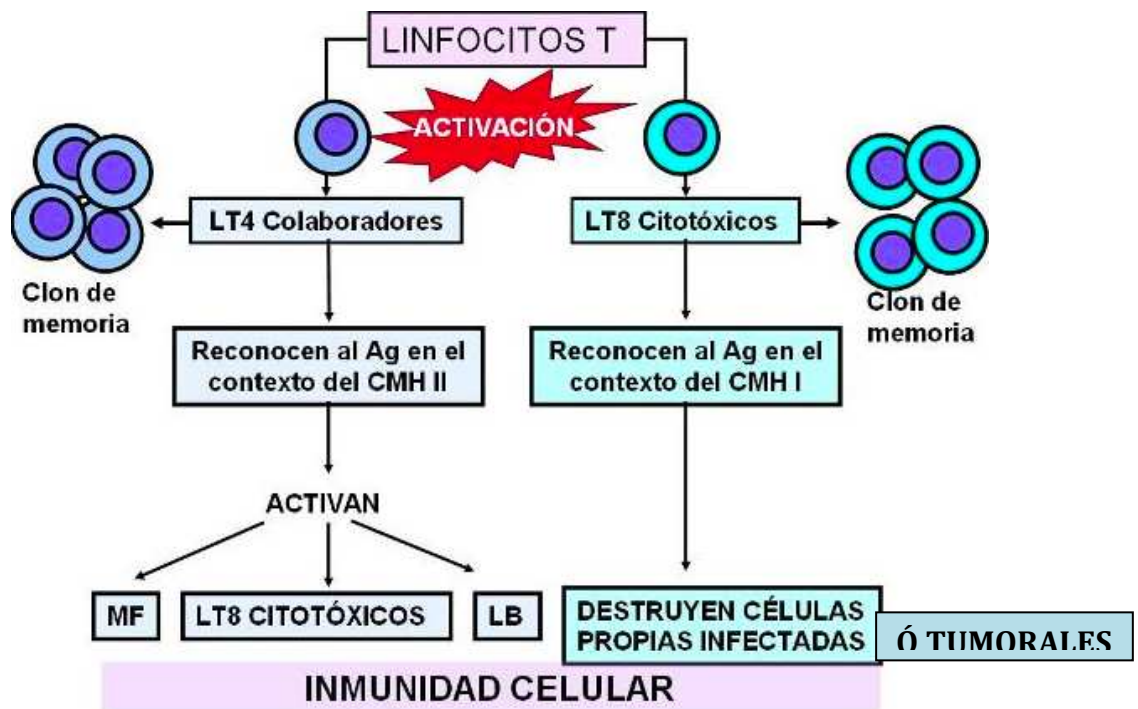
### C. ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE T

La activación del linfocito T **requiere varias interacciones celulares.**

- 1ª señal: del antígeno ó péptido antigénico y la molécula CMH con TCR y CD4/8
- 2ª señal: Además se requieren **moléculas coestimuladoras**(expresadas en la membrana de la célula presentadora del antígeno, como la molécula B7, y sus correspondientes ligandos, como el CD28, expresados en la membrana del linfocito T)
- Una 3ª señal sería química de IL (ej. IL 12 de macrófago ó célula dendrítica)

La activación del linfocito T promueve la génesis de una serie de señales intracelulares que, inducen factores de transcripción promotores de la proliferación linfoide T. El resultado final es el desarrollo de un **clon linfoide T específico para el antígeno**, y en los linfocitos T cooperadores, además, la **secreción de las denominadas citoquinas**

Algunos linfocitos T activados permanecen quiescentes tras la desaparición del estímulo antigénico, pero poseen «memoria» de dicho acontecimiento: **clones de Linfocitos T citotóxicos o T cooperadores de memoria**, de forma que cuando se repite el contacto con el mismo antígeno la respuesta inmune es más rápida e intensa.

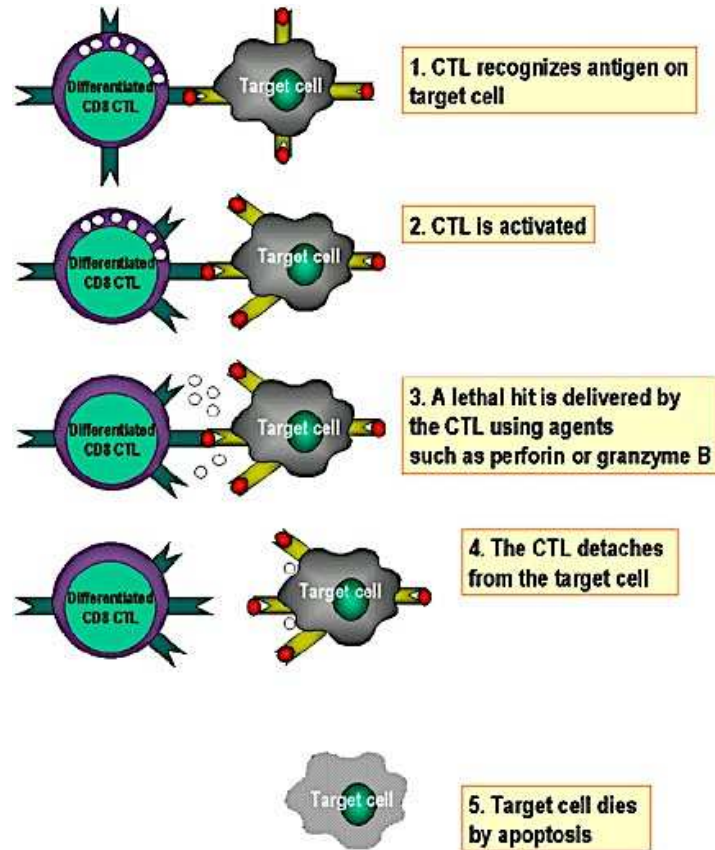
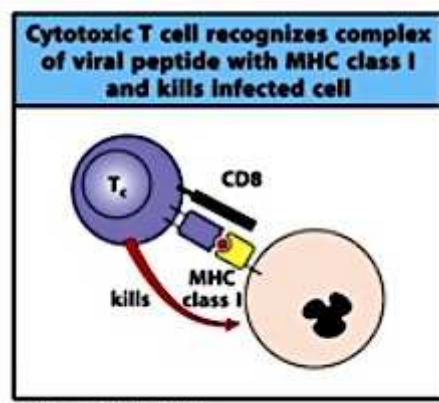


#### D. MECANISMOS EFECTORES

- El clon de **linfocitos T citotóxicos (CD8+) CTL**: actúa provocando la *apoptosis* de la célula que le presenta el péptido antigénico. Son **efectores directos contra el Ag, células antigénicas** por ejemplo **células infectadas por virus, células tumorales**. Su *función es la Destrucción de estas células antigénicas por citotoxicidad*

Para ello, el linfocito **libera perforinas y granzimas contenidas en sus gránulos**; las **perforinas se insertan en la membrana celular, formando poros** (forman un canal semejante al que produce el sistema del complemento) **que ya median lisis osmótica** y a través de ellos **se introducen en la célula diana granzimas que activan caspasas inductoras de la apoptosis** de la célula. Otra posibilidad es que la apoptosis sea la consecuencia de la unión de la molécula Fas de la célula diana con su ligando correspondiente (FasL) del linfocito citotóxico.

(Ver Fig. Vía HLA-I de presentación de Ag)



- El clon de **linfocitos T cooperadores (CD4+)** no actúa directamente, sino **mediante la secreción de las citocinas**

**Th1: citocinas de patrón Th1: principalmente Interleucina 2 [IL-2] e interferón  $\gamma$  [IFN  $\gamma$ ]: activan respuestas celulares** (ver Fig. Vía HLA II de presentación de Ag)

Activan macrófagos (IFN), ejercen su acción sobre el macrófago que ha presentado el antígeno al linfocito T cooperador, intensificando sus mecanismos microbicidas.

Activan linfocitos T(IL-2), incluso de forma autocrina, lleva a la proliferación linfocitaria

**También producen TNF** ó Factor de Necrosis Tumoral, acción proinflamatoria

- Th1=Activa macrófagos e Inflamación

**Inducen principalmente respuestas celulares**

**Th2: citocinas de patrón Th2: fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10: regulan respuestas humorales**

Las citocinas de patrón Th2 intervienen en la Activación del linfocito B, participan fundamentalmente en la modulación de la síntesis de inmunoglobulinas.

- Th2=Activan células B. También están implicadas en reacciones alérgicas (ya que la IL-4 activa la producción de IgE y la IL-5 activa a eosinófilos).

El resultado de la RI depende en buena medida de los niveles relativos de TH1 y TH2 (en una respuesta a patógenos intracelulares existe un aumento de citoquinas de TH1, mientras que en respuestas alérgicas y ante helmintos es superior el nivel de las de TH2)

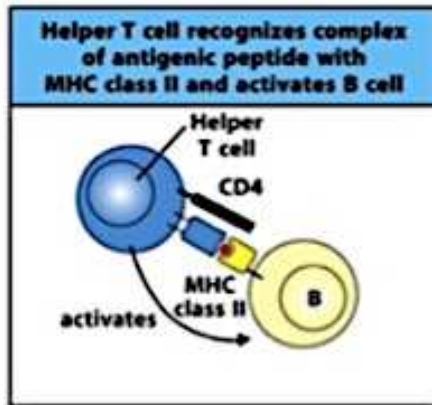
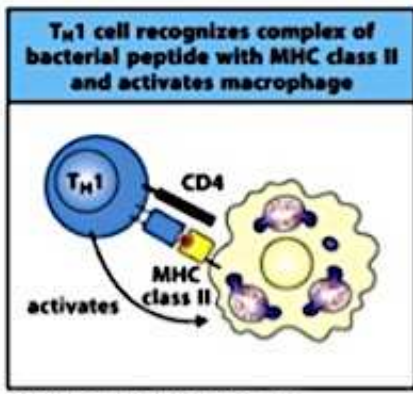
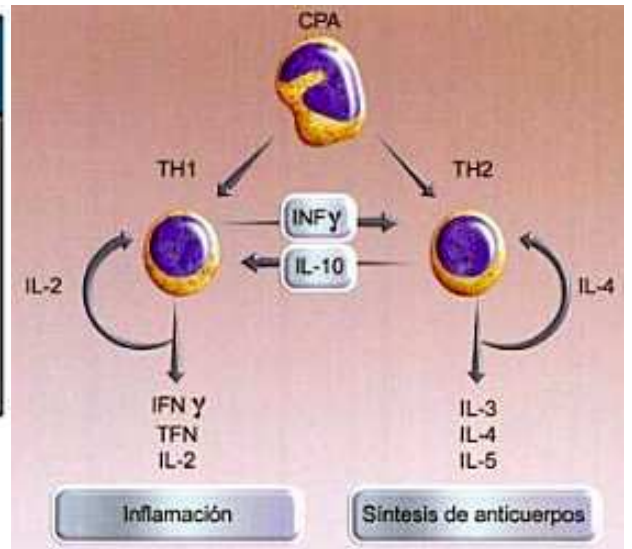


Figure 1.23 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

**Los linfocitos T colaboradores activados se convierten en efectores con diversas funciones:**

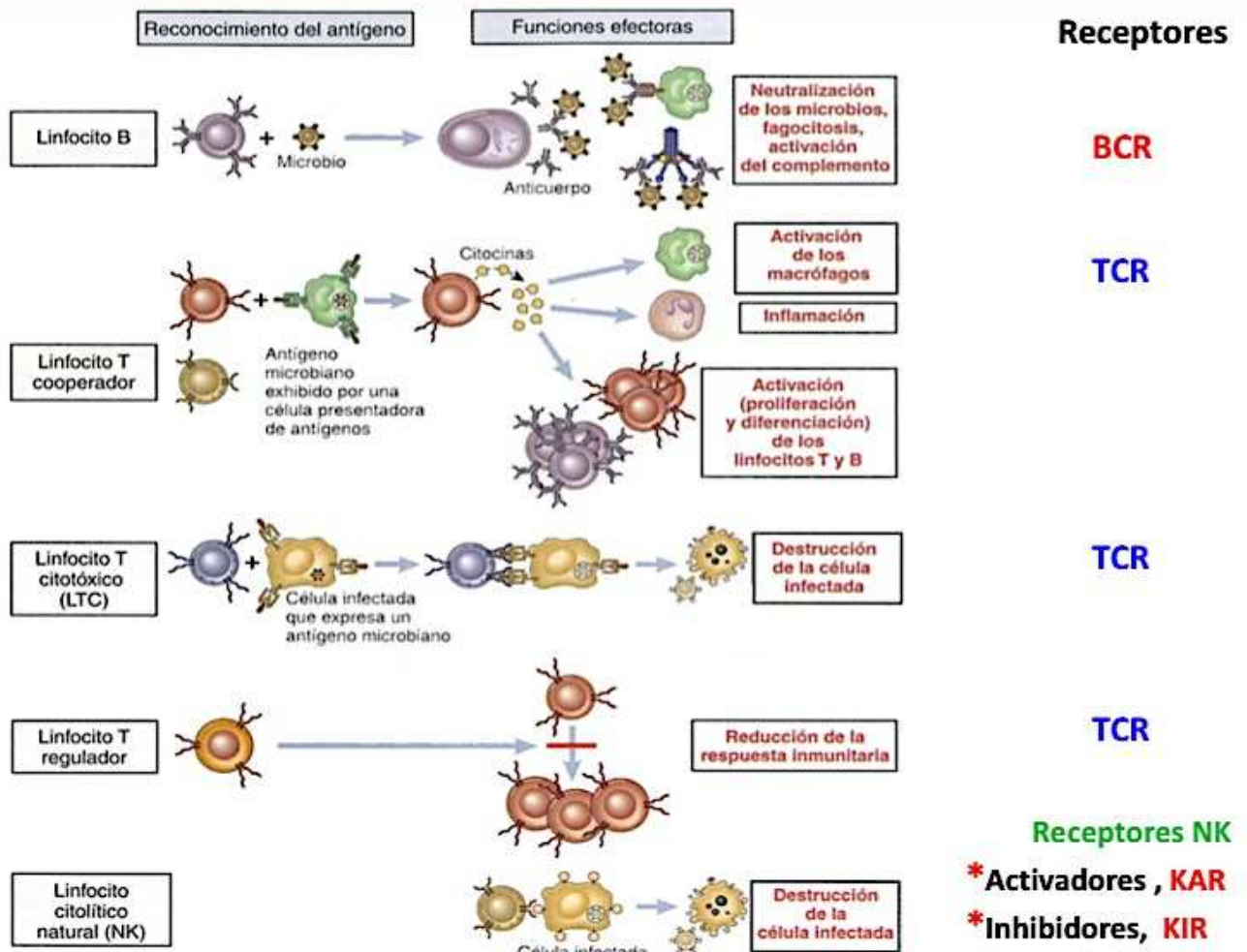
- Activan a los macrófagos para que resulten más efectivos en la destrucción de microorganismos intracelulares.
- Colaboran con los linfocitos T citotóxicos.
- Colaboran con los linfocitos B.



Un punto importante en todo esto es la existencia de una regulación cruzada negativa entre TH1 y TH2, se regulan entre sí.

- Algunos linfocitos T activados permanecen quiescentes tras la desaparición del estímulo antigénico, pero poseen «memoria» de dicho acontecimiento: **T citotóxicos o T cooperadores de memoria**, de forma que cuando se repite el contacto con el mismo antígeno la respuesta inmune es más rápida e intensa.

## CÉLULAS DEL SI: Linfocitos



### 3. LA INMUNIZACIÓN

La Inmunidad adquirida a través de una Respuesta inmune, según la forma de adquisición puede ser clasificada en activa y pasiva:

**Inmunidad activa** es la que se adquiere por el desarrollo de una respuesta inmune de la propia persona, que produce sus propios anticuerpos; su organismo tiene una primera exposición al antígeno y produce una respuesta inmune primaria. Es una inmunidad **duradera** y genera **memoria**. A su vez puede ser dividida en dos: natural y artificial

**Natural:** Se adquiere por **exposición a un patógeno** ambiental. Ej. por contacto con un microorganismo (antígeno) y pasando la infección.

**Artificial:** Se adquiere mediante la inoculación del antígeno mediante una **vacuna**.

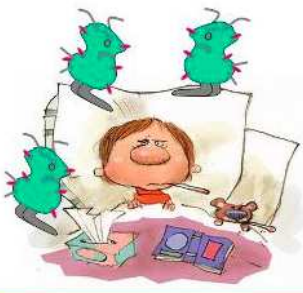

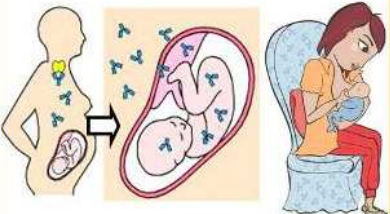

**Inmunidad pasiva** es aquella que se adquiere sin que la persona desarrolle una respuesta inmune, se adquiere mediante una transferencia de anticuerpos obtenidos a partir de la respuesta que ha tenido lugar en otro organismo. También puede ser dividida en natural y artificial

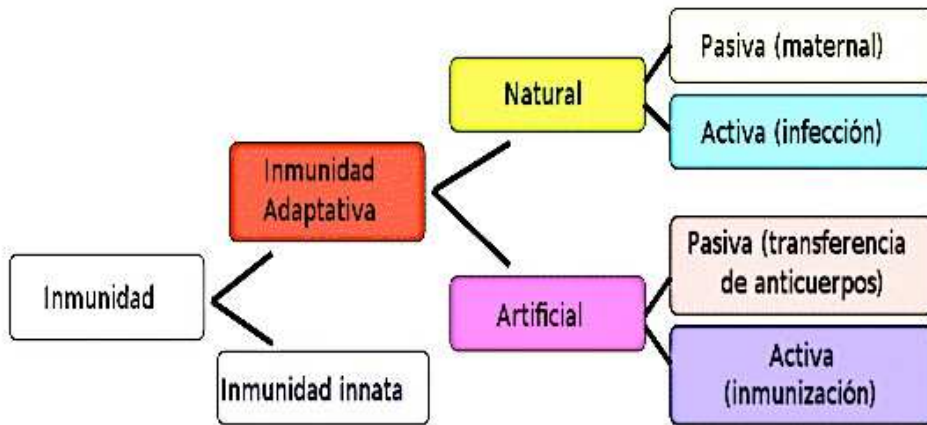
**Natural:** La adquieren el feto o el recién nacido mediante el **paso ó transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta o de la lactancia**.

**Artificial:** Se adquiere mediante la administración de un **suero inmune rico en anticuerpos ó preparado de Inmunoglobulinas ó Gammaglobulinas**

Inmunidad adquirida	Natural	Artificial
<b>Activa:</b> el organismo tiene una primera exposición al antígeno y produce una respuesta inmune primaria. Es duradera y genera memoria.	Se adquiere por exposición a un patógeno ambiental.	Se adquiere mediante la inoculación del antígeno (vacuna).
<b>Pasiva:</b> el organismo recibe anticuerpos. No hay respuesta primaria. Es inmediata, fugaz y no genera memoria.	La adquieren el feto o el recién nacido mediante el pasaje de anticuerpos maternos a través de la placenta o de la lactancia.	Se adquiere mediante la administración de un suero rico en anticuerpos.



	Natural	Artificial
Activa		
Pasiva		

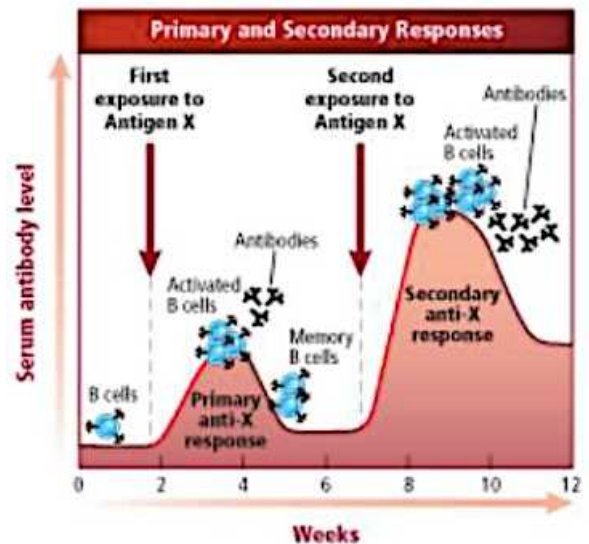


**La inmunización artificial** es la que se consigue:

- mediante la **Inmunización con vacunas** y
  - mediante la **administración de sueros inmunes con transferencia de Ac.**
- La inmunidad alcanzada a través de **vacunación es activa**, la conferida por **los sueros es pasiva**.

## VACUNAS

Una vacuna consiste en una preparación de antígenos que han sido modificados para que pierdan patogenicidad (poder patógeno, capacidad de causar enfermedad) pero conserven su poder inmunógeno ó de estimular la respuesta inmune. Esto se logra con microorganismos muertos o atenuados, o bien separando ó seleccionando de los patógenos determinadas moléculas, fracciones ó componentes que funcionan como antígenos; esto da lugar a los distintos tipos de vacunas. La vacuna produce en el individuo una respuesta inmune primaria, sin causar enfermedad. Después de un tiempo, el individuo ha generado células de memoria que han ampliado el clon para ese Ag. Si tiene una exposición posterior al antígeno “real”, desarrolla la respuesta inmune secundaria, sin llegar a enfermar.



Hay distintos tipos de vacunas: Las más difundidas son Vacunas víricas y bacterianas, que se clasifican en:

- **Vacunas de microorganismos completos**
  - **Vacunas vivas atenuadas:** con microorganismos vivos pero atenuados, cultivados bajo ciertas condiciones que anulan su poder patógeno. A pesar de ello, no se recomienda su uso en personas inmunodeprimidas. Ej.:
    - Triple vírica: sarampión, rubéola, parotiditis.
    - Bacterianas: la única es la actual vacuna de Tuberculosis ó BCG (Bacilo de Calmette y Guerin, científicos que cultivaron una cepa de *Mycobacterium* realizando en un medio de cultivo más de 200 resiembras hasta conseguir la atenuación de la misma que es la que se usa para la vacunación. Hay científicos españoles trabajando en el diseño de una nueva vacuna para tuberculosis con cepas atenuadas por modificación genética, alterando genes determinantes de patogenicidad)
  - **Vacunas inactivadas:** contienen microorganismos muertos, que han sido inactivados por procedimientos químicos ó físicos como el calor y que ya no son infecciosos. Ej.: Vacuna contra la Gripe ó influenza, Vacuna frente a Hepatitis A etc.



- **Vacunas de fracciones de microorganismos:**

**Vacunas de toxoides:** Son vacunas elaboradas con toxoides ó anatoxinas que son toxinas bacterianas (exotoxinas, proteínas) que han sido tratadas con calor y formol para quitarles su poder patógeno pero conservando su poder inmunógeno. Ej.:

- La vacuna contra el tétanos contiene toxoide tetánico
- La vacuna contra la Difteria contiene toxoide diftérico
- La actual vacuna triple bacteriana ó DTP es una vacuna combinada contra Difteria, Tétanos y Pertussis ó Tosferina, que contiene los dos toxoides, tetánico y diftérico, así como una fracción proteica de *Bordetella pertussis* la bacteria causante de la Tosferina (vacuna Pertussis acelular)

**Vacunas de polisacáridos capsulares:** Son vacunas elaboradas con polisacáridos que forman parte de la cápsula de algunas bacterias capsuladas; estos polisacáridos son buenos antígenos y generan Ac protectores frente a la infección por esas bacterias. Ej.:

- Vacuna frente al neumococo ó *Streptococo pneumoniae* (Prevenar 11- Valente)
- Vacuna frente al meningococo ó *Neisseria meningitidis*
- Vacuna Hib frente a *Haemophilus influenzae tipo b*.

**Vacunas de subunidades virales:** contienen fragmentos virales que resultan antigénicos Ej.: vacuna frente a Hepatitis B que contiene Ag de superficie del virus de Hepatitis B.

**Vacunas sintéticas:** Elaboradas con Antígenos microbianos puros, como péptidos ó proteínas inmunizantes, obtenidos mediante síntesis por métodos químicos ó mediante técnicas de ingeniería genética ó ADN recombinante.

Ej.: la vacuna actual de hepatitis B contiene Antígeno de superficie recombinante del VHB obtenido por técnicas de ingeniería genética.

Otras:

- Vacuna de malaria, no es una vacuna vírica ni bacteriana sino frente a un protozoo, *Plasmodium*. (Hay un programa actual de vacunación en África dirigido por un científico español. La vacuna está patrocinada por la Fundación Bill y Melinda Gates, que también está interesada en la vacuna de tuberculosis antes mencionada en diseño)
- Vacunas frente a Ag no infecciosos como Vacunas frente a alérgenos.
- Nuevas vacunas, ejemplo: vacunas de ADN, con plásmidos de ADN bacterianos que llevan insertados genes codificadores del inmunógeno de interés

## SUEROS INMUNES Ó PREPARADOS DE INMUNOGLOBULINAS

**La inmunización mediante sueros es pasiva**, pues quien la recibe no desarrolla ninguna respuesta inmune y no forma células de memoria. Además, la protección es más fugaz, ya que después de un breve lapso los anticuerpos son degradados. La ventaja de los sueros es que actúan **inmediatamente**, por lo que se los usa cuando la infección ya ocurrió o el riesgo de la misma es alto.

Los **preparados de Ig** actualmente son **homólogos**, es decir son de procedencia humana (se obtienen de suero de personas convalecientes ó inmunizadas; los sueros heterólogos, de animales, son muy alergénicos). Hay dos tipos de Ig:

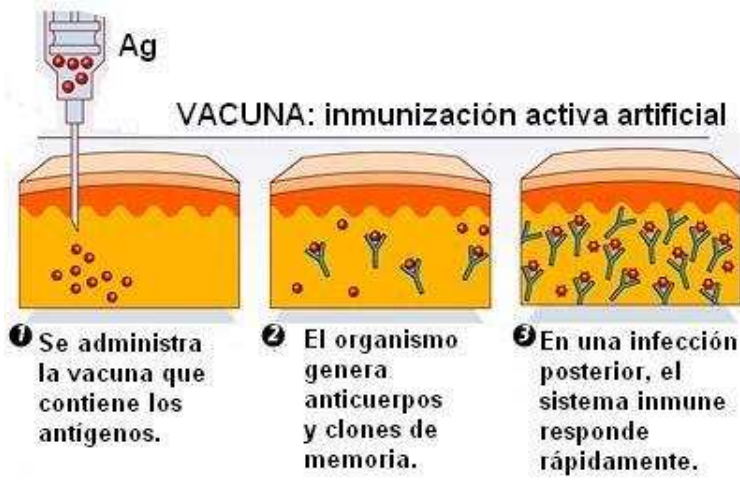
**Ig inespecíficas**, preparados con una mezcla de diferentes tipos de Ac. Ej. Preparados de Ig para niños con una Inmunodeficiencia transitoria.

**Ig específicas**, (llamadas también Sueros hiperinmunes) con una alta tasa de Ac frente a una enfermedad Ej. Ig antitetánica, Ig de Hepatitis B, Ig antivaricela etc.

Otras Ig no infecciosas: una de las más estacadas es la **Inmunoglobulina anti-Rh** ó anti-D para prevención ó profilaxis de la Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) por incompatibilidad Rh materno-fetal. Popularmente se conoce como “vacuna

del Rh” pero NO es una vacuna sino un suero, un preparado de Inmunoglobulinas anti-Rh ó anti-D que administrado a la madre Rh- tras el parto (y a las 28 semanas) si el niño es Rh+, destruye los hematíes Rh+ (ó D+) que han podido pasar del niño a la madre evitando así que la inmunicen. Se evita la inmunización de la madre Rh- (que es la 1ª fase de la EHRN)

Las vacunas contienen antígenos  
 Los sueros contienen anticuerpos



Latencia  
 Memoria  
 Duradera



Protección Inmediata  
 No memoria  
 Temporal

#### 4. LA INMUNORREGULACIÓN Ó REGULACIÓN DE LA R. INMUNE

Puede afirmarse que una respuesta inmune es la apropiada cuando reúne las siguientes condiciones:

- 1. Sólo se dirige contra antígenos extraños, no contra los autoantígenos: **Tolerancia inmunológica.** □
- 2. Se desarrolla de forma «proporcionada» ante una agresión externa y con las menores consecuencias lesivas para el individuo

##### 1. TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Se establece tanto en los órganos linfoides centrales, durante el proceso de maduración y diferenciación de los linfocitos T y B (tolerancia central), como en los órganos linfoides periféricos y los tejidos (tolerancia periférica).

##### Tolerancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

El mecanismo fundamental de la **tolerancia central** de la respuesta inmune por linfocitos T es la eliminación en el timo, mediante apoptosis, de los linfocitos T autorreactivos, es decir, los que disponen de un receptor de célula T capaz de reconocer complejos formados por péptidos antigénicos propios y moléculas HLA (*eliminación clonal T*). También es posible la sustitución de dichos receptores por otros incapaces de reconocer dichos complejos, mediante un nuevo proceso de reordenamiento genético (*reedición o rectificación del receptor antigénico de célula T*).

La plena eficacia de los mecanismos descritos requeriría la presencia en el timo de todos los autoantígenos del individuo; por ello es lógico que, tras la selección central, aún abandonen el timo clones de linfocitos autorreactivos. Para que éstos no respondan frente a los antígenos propios, deben actuar mecanismos de **tolerancia periférica**, entre los que destacan:

**Ignorancia clonal T:** los linfocitos T ignoran la existencia de antígenos propios contra los cuales podrían reaccionar porque no les resultan accesibles al existir una barrera anatómica que los aísla (p. ej., antígenos de tejidos «inmunológicamente privilegiados», como los de la cámara anterior del ojo o el sistema nervioso central). La ignorancia también puede ser el resultado de una presentación inadecuada de los antígenos por parte de células de los parénquimas.

**Anergia clonal T:** Anergia significa falta de respuesta, consiste en una falta de respuesta del clon autorreactivo, por no expresarse en la membrana de las células propias las moléculas coestimuladoras necesarias para la activación linfoide T.

**Supresión T:** la activación del clon autorreactivo puede estar inhibida por clones de **linfocitos T reguladores**, entre los que se incluyen determinadas subpoblaciones de linfocitos T CD8+ (también células T CD4+ que expresan unos marcadores denominados CD25 y otras células que se han identificado como NK T porque comparten características fenotípicas de las células NK y de los linfocitos T)

#### Tolerancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos B

Los mecanismos de tolerancia linfoide B son similares a los descritos en el epígrafe anterior. Sin embargo, en condiciones normales, el número de linfocitos B autorreactivos productores de autoanticuerpos es bastante más alto que el de linfocitos T autorreactivos y, sin embargo, es muy frecuente la presencia de autoanticuerpos circulantes sin significado patológico. La tolerancia se explica por la **falta de colaboración T-B:** los linfocitos B autorreactivos no pueden activarse y producir autoanticuerpos porque para ello necesitan la contribución de linfocitos T cooperadores que reconozcan el mismo autoantígeno, y esta población T autorreactiva está habitualmente anulada por alguno de los mecanismos de tolerancia antes mencionados.

## 2. RESPUESTA INMUNE PROPORCIONADA

Se dispone de mecanismos de autocontrol tanto de la respuesta específica como de la inespecífica (inflamación). Los principales mecanismos son:

**Secreción de citocinas inhibitoras:** la IL-4, la IL-10 y el factor  $\beta$  transformante de crecimiento [TGF  $\beta$ ] (producido por Linfocitos T y macrófagos) ejercen una acción antiinflamatoria al inhibir la activación de los macrófagos y la liberación desde estas células de citocinas proinflamatorias; TGF  $\beta$ , además, es un potente inhibidor de la proliferación linfoide T y B.

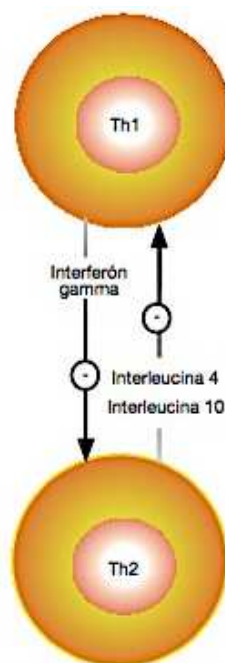
**Regulación del sistema del complemento:** por ejemplo, el inhibidor del C1q bloquea tanto el sistema del complemento como el sistema de la calicreína.

**Retroalimentación neuroendocrina:** la IL-1, una citocina proinflamatoria, promueve la secreción de la hormona liberadora de corticotropina, lo que se traduce en un aumento de la síntesis corticosuprarrenal de *glucocorticoides*, que ejercen un acción antiinflamatoria al inhibir la

transcripción de mediadores de la inflamación

**Autorregulación del patrón secretor Th1/Th2:**

por ejemplo, el IFN  $\gamma$  (citocina Th1) inhibe la secreción de citocinas de patrón Th2; y, por el contrario, la IL-4 y la IL-10 (citocinas Th2) inhiben la secreción de citocinas de patrón Th1.



Regulación del patrón secretor de citocinas por los linfocitos T cooperadores. Th1: linfocito T secretor de citocinas de patrón Th1; Th2: linfocito T secretor de citocinas de patrón Th2.

**Autorregulación por anticuerpos:** a medida que se secretan anticuerpos Ig G, ellos mismos frenan su secreción, probablemente porque se interponen entre el antígeno y el linfocito B, impidiendo el contacto entre ambos; también es probable que los anticuerpos IgG generen señales inhibitorias en el linfocito B, al unirse a éste a través de los receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina.

**Eliminación de inmunocomplejos circulantes:** interviene el fragmento C3b del complemento, que une los inmunocomplejos al receptor CR1 de la membrana de los hematíes; esto determina que, al pasar los hematíes por el bazo, los macrófagos esplénicos también fagociten los inmunocomplejos.

## 5. ANATOMÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO

### 5.1 ÓRGANOS LINFOIDES PRIMARIOS Ó CENTRALES

### 5.2 ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS

El sistema linfóide comprende el conjunto de células organizadas en tejido y órganos que se denominan linfoides por estar relacionados con los linfocitos que realizan la respuesta inmune. Los órganos están formados por **tejido linfóide**, tejido conjuntivo especial con una red de **fibras y células reticulares** entre las que se disponen los **Linfocitos** así como **macrófagos y células dendríticas**, que son las principales células presentadoras de antígenos CPA

Los Órganos linfoides se dividen en dos grupos:

- **5.1 Órganos linfoides primarios ó centrales.**

- LA MÉDULA ÓSEA

- EL TIMO

Se produce en ellos la **1ª maduración de los linfocitos, independiente de los antígenos (Ag)**. Los linfocitos T en el Timo y los B en la MO (equivalente Bolsa de Fabricio de las aves)

- **5.2 Órganos linfoides secundarios ó periféricos**

- BAZO

- GANGLIOS ó NÓDULOS LINFÁTICOS

- **TEJIDO LINFOIDE DISPERSO ASOCIADO A MUCOSAS ó MALT, en mucosas de:**

- o aparato respiratorio (también llamado BALM ó tejido linfóide asociado a bronquios)

- o aparato digestivo (también llamado GALT ó tejido linfóide gastrointestinal) destacan **las amígdalas (amígdalas palatinas y faríngeas ó adenoides) el apéndice ileocecal y las placas de Peyer del íleon**

- o aparato genitourinario.

Se produce en ellos la **2ª maduración de linfocitos dependiente de los antígenos**.

Estos órganos recogen Ag de la sangre, la linfa y las mucosas. Se establece el contacto Ag, CPA y linfocitos y se **produce la Respuesta inmune específica**. Los productos de la respuesta, Anticuerpos y células, se diseminan al organismo por la circulación linfática y sanguínea.



## SISTEMA LINFOIDE

Es el conjunto de células organizadas en tejidos y órganos

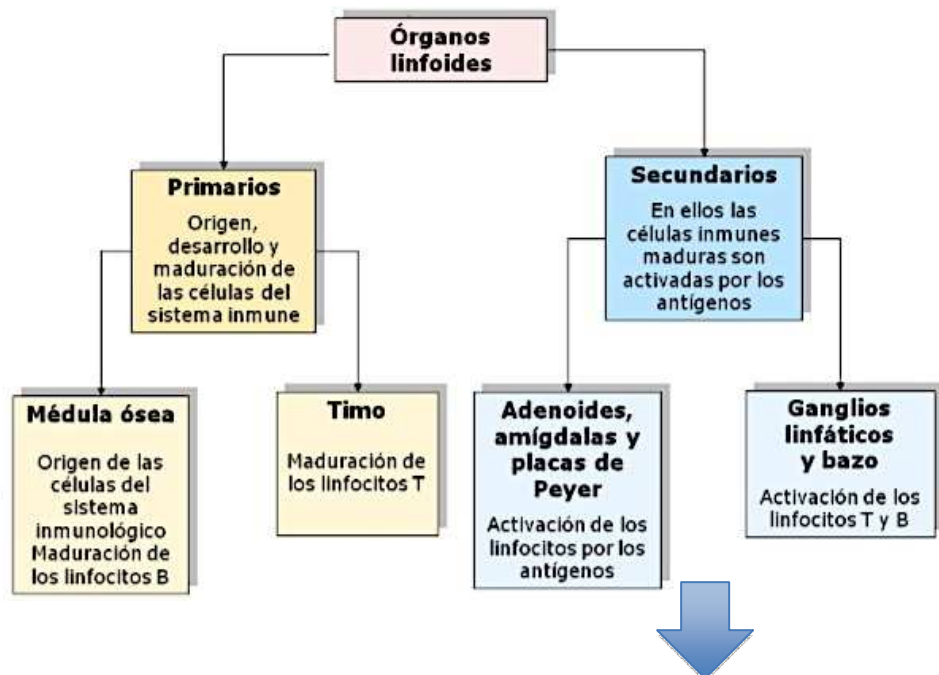
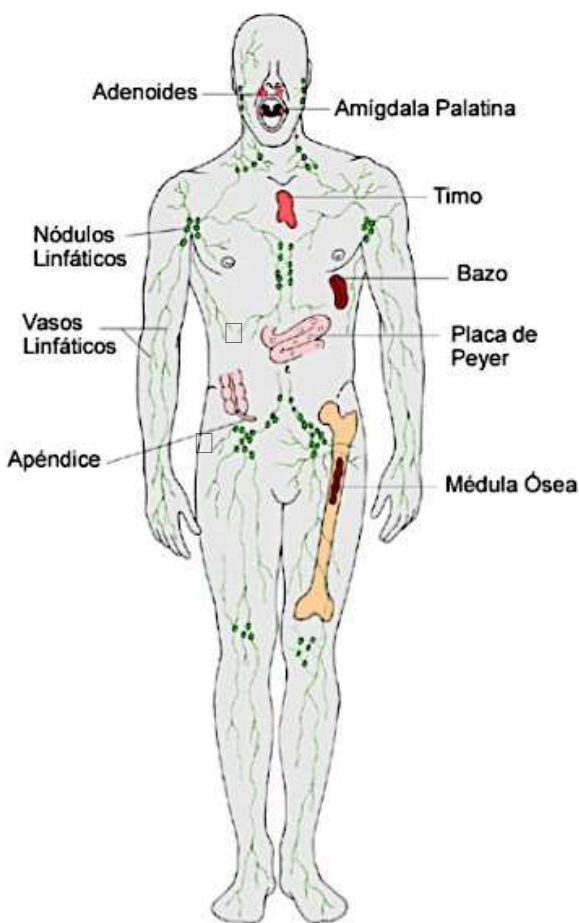
**PRIMARIOS**

**SECUNDARIOS**

Suministran el ambiente para la maduración de los linfocitos

Se encargan de capturar el microorganismo o antígeno, para la interacción con los linfocitos

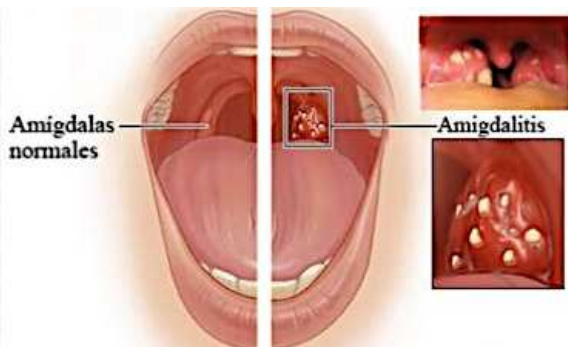
Los distintos órganos linfoides están interconectados por vasos sanguíneos y vasos linfáticos, de modo que se constituye un sistema unitario, entrelazado y bien comunicado.



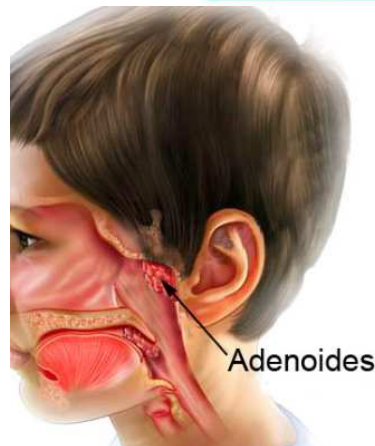
Los **ganglios linfáticos**, que recogen Ag de los tejidos

El **bazo**, que recoge Ag de la sangre

**Tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT)**, que recogen Ag de las mucosas



**Amígdalas palatinas**, tejido linfóide en la orofaringe, en los pilares del velo del paladar



**Adenoides** ó **amígdala faríngea**, tejido linfóide en la parte posterior de la nasofaringe  
Su hipertrofia se conoce como "vegetaciones"  
Las adenoides junto con las amígdalas palatinas, forman el anillo linfático de Waldeyer.