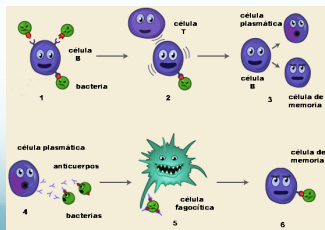


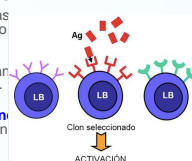
FG UD 6. LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL ORGANISMO II

LA INMUNIDAD ESPECÍFICA Ó ADQUIRIDA



CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNIDAD ESPECÍFICA

- **Es antígeno- específica** ó antígeno-dependiente, las células inmunes reconocen un antígeno específico y responden solo 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)**



RECORDAR INMUNIDAD INNATA Ó INESPECÍFICA

- Estereotipada e Independiente de la naturaleza del agente «agresor» ó Antígeno-inespecífica
- Independiente de la existencia de contactos previos
- Es inmediata
- No tiene "memoria" inmunológica

III. LA INMUNIDAD ESPECÍFICA Ó ADQUIRIDA

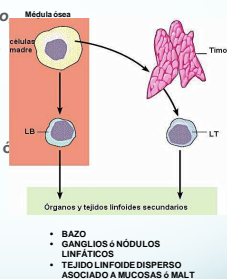
- A. CARACTERÍSTICAS DE LA I. ESPECÍFICA
 - INTRODUCCIÓN Y CARÁCTERÍSTICAS
 - CONCEPTO DE ANTÍGENO, PROPIEDADES. HAPTENO. DETERMINANTE ANTIGÉNICO
 - ANTÍGENOS HLA Ó MOLÉCULAS CMH
- B. LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA
 - 1. LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL
 - 2. LA RESPUESTA INMUNE CELULAR
 - 3. LA INMUNIZACIÓN
 - 4. LA INMUNORREGULACIÓN
 - 5. ANATOMÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO
 - 5.1 ÓRGANOS LINFÓIDES PRIMARIOS Ó CENTRALES
 - 5.2 ÓRGANOS LINFÓIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS

CONCEPTO DE ANTÍGENO

- **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 o especificidad antigénica:** capacidad del antígeno de ser reconocido y reaccionar específicamente con un determinado anticuerpo ó receptor celular (ej. TCR)
- **ANTÍGENO COMPLETO (INMUNÓGENO) =**
IMMUNOGENICIDAD + ANTIGENICIDAD

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 periféricos** y comprende dos modalidades:
 - a) **Respuesta inmune celular** mediada por linfocitos T o Timo-dependientes, adquieren su competencia en el Timo.
 - b) **Respuesta inmune humoral** mediada por linfocitos B o 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.



- "Si una molécula tiene inmunogenicidad decimos que es inmunogénica ó un inmunógeno 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 (Esto ocurre con los Haptenos que veremos a continuación)
- 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**

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

TIPOS DE ANTÍGENOS SEGÚN SU PROCEDENCIA

(1) INMUNOGENICIDAD Ó PI. FACTORES QUE LO DETERMINAN

- Naturaleza química:** en general las **Proteínas** son los mejores inmunógenos. Los polisacáridos tienen menor capacidad inmunogénica. 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 (composición heterogénea)**. 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.

(1) INMUNOGENICIDAD Ó PI. FACTORES QUE LO DETERMINAN

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

El genotipo del individuo inmunizado influye en el tipo y grado de respuesta inmune

(1) INMUNOGENICIDAD Ó PI. FACTORES QUE LO DETERMINAN

- Carácter extraño al organismo:** Las sustancias tienen más P.I. cuanto más extraño sea su origen para el organismo receptor (relación filogenética menor) Los xenoAg son los que mayor P.I. tienen.
- Clasificación de los Ag según su origen ó procedencia (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) (Singénico de individuos genéticamente iguales)
- Autoantígeno:** Ag procedente del mismo individuo (excepcionalmente pueden dar lugar a una respuesta inmunitaria, autoinmunidad)

(1) INMUNOGENICIDAD Ó PI. FACTORES QUE LO DETERMINAN

- Dosis de antígeno,** hay una dosis óptima
 - (dosis pequeñas o muy elevadas inducen tolerancia o respuestas alteradas)
- y vía de administración,** digestiva, respiratoria, i.v ó parenteral... influyen en la naturaleza de la respuesta inmune
 - (Las vías subcutánea e intradérmica, son las más potentes)
 - (El Ag se puede **administrar** con sustancias llamadas **ADYUVANTES** que son **inmunoestimulantes**, aumentan el PI, se usan en las vacunas por ej. Hidróxido de aluminio)


- Vía parenteral

- » Subcutánea
- » Intradérmica
- » Intramuscular

 - Vía oral

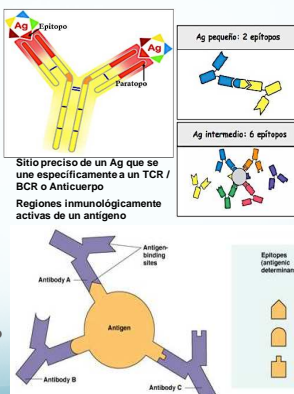
HAPTENO

- 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.**




(2) ESPECIFICIDAD: DETERMINANTE ANTIGÉNICO, EPITOPO Ó EPÍTOPE

- El epitopo 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 epitopos, cada uno es reconocido por un anticuerpo concreto (ó receptor TCR/BCR) (Valencia del Ag: nº de epitopos que posee, valencia funcional nº de epitopos que se unen realmente a anticuerpos, motivos espaciales)
- El epitopo reacciona con un Ac específico de forma que la **unión Ag-Ac se produce entre el epitopo del Ag y el paratopo del Anticuerpo** (Paratopo: sitio de unión al antígeno, antigen binding site)



HAPTENO

- 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



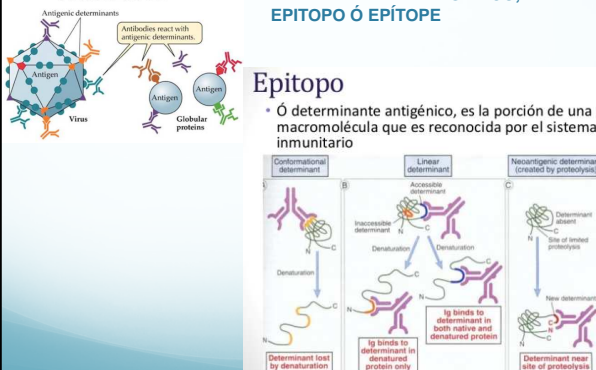
- Moléculas ↓ PM
- No inmunogénicas
- Complejidad estructural

DETERMINANTE ANTIGÉNICO

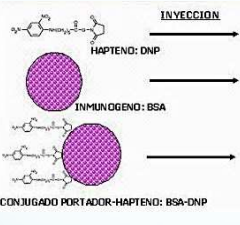
DETERMINANTE ANTIGÉNICO, EPITOPO Ó EPÍTOPE

Epitopo

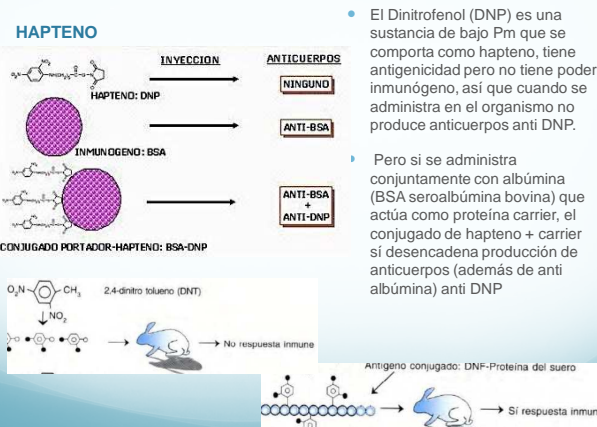
- Ó determinante antigénico, es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario



HAPTENO




- 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



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

Jean DAUSSET

- 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.

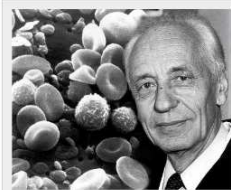


1980: Jean Dausset, Baruj Benacerraf and George D. Snell for work on HLA system

Muere el inmunólogo Jean Dausset

JANO.es · 08 junio 2009 08:15

Recibió el premio Nobel de Medicina en 1980 por descubrir el sistema HLA



El inmunólogo francés Jean Dausset, Premio Nobel de Medicina en 1980, murió este sábado en el Hospital de Son Llàtzer de Palma de Mallorca a la edad de 92 años, dejando atrás toda una vida dedicada a aportar reconocidos avances en la biomédica del siglo XX y, principalmente, en el ámbito de los trasplantes.

Asimismo, el Dr. Dausset fue Académico de Honor de la Real Academia de Medicina de Baleares – vivió el último periodo de su vida en Mallorca –, con un papel activo durante años, y Premio Ramon Llull en 2005, en reconocimiento a su capacidad de compaginar la ciencia pura con las aplicaciones prácticas al servicio del hombre y la sociedad y por haber mantenido vivos los vínculos que le unían desde hacía años con el archipiélago.

Ag HLA ó moléculas CMH

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

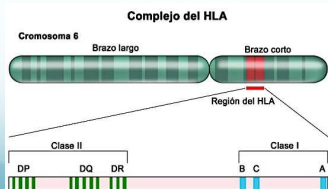
CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENO



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

SISTEMA HLA Ó CMH (MHC)

- 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)



HERENCIA HLA

- 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.

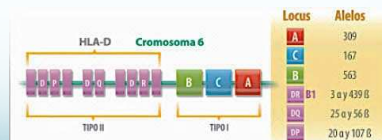
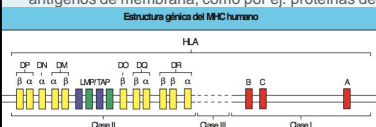


Figura 102. Complejo de Histocompatibilidad. Se puede ver que cada Locus tiene una gran variedad de Alelos, como explicación de la diversidad genética.

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



Los llamados genes de clase III codifican diversas proteínas con funciones en inmunidad Por ej. as proteínas del complemento C4, C2 y factor B, así como genes que codifican citocinas como factor de necrosis tumoral α (TNF)

HERENCIA HLA

- 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.

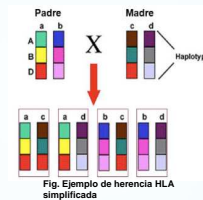


Fig. Ejemplo de herencia HLA simplificada

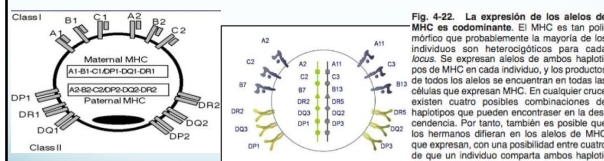


Fig. 4-22. La expresión de los alelos de MHC es codominante. El MHC es tan polimórfico que probablemente la mayoría de los individuos son heterocigotos para cada locus. Se expresan alelos de ambos haplotipos de MHC en cada individuo, y los productos de todos los alelos se encuentran en todas las células que expresan MHC. En cualquier cruce existen cuatro posibles combinaciones de haplotipos que pueden encontrarse en la descendencia. Por tanto, también es posible que los hermanos difieran en los alelos de MHC que expresan, con una posibilidad entre cuatro de que un individuo comparta ambos haplotipos con un ser hermano. Una consecuencia de ello es la dificultad para encontrar donantes adecuados para trasplante.

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 semidénticos, coincidir en un haplotipo (conjunto de genes de un progenitor) ó haploidénticos y
 - 25% de ser diferentes

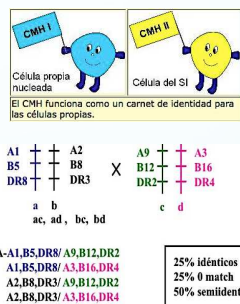



Fig. Ejemplo de herencia HLA simplificada

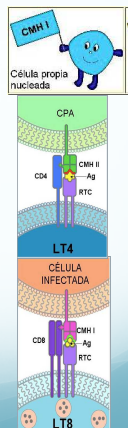
B. LA RESPUESTA INMUNE

- LA LLEVAN A CABO LOS LINFOCITOS B Y T
- HAY UNA COOPERACIÓN ENTRE ELLOS.



FUNCIONES del sistema HLA


- HISTOCOMPATIBILIDAD:** son las moléculas responsables del rechazo de Aloinjertos, 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 x 4= 8) y
 - por las moléculas Clase I frente a las células T CD8+ (I x 8= 8).
 - Los descubridores de estas restricciones (Doherty y Zinkernagel) recibieron el Premio Nobel (1996) por su "contribución al conocimiento del papel del CMH en la inmunidad mediada por células".



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**

LINFOCITOS B ó "Bursa dependientes" Bursa= equivalente médula ósea en mamíferos. ¿Dónde esta la Bolsa de Fabricio en las aves?



Junto a la cloaca

FUNCIONES del sistema HLA

- 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

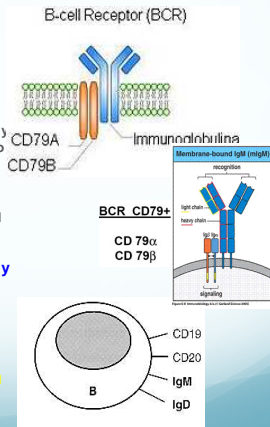
ENFERMEDAD	HLA
Narcolepsia	DR2
Espondilitis anquilosante	B27
Enfermedad de Reiter	B27
Enfermedad celíaca	DR3
Síndrome de Good-Pasture	DR2
Dermatitis herpetiforme	DR3
Deficiencia de 21-OH	B47
Hemocromatosis primaria	A3
Diabetes M.I.D	DR4 /DR3
Artritis reumatoide	DR4
Esclerosis múltiple	DR2

Tabla 1. Asociación HLA y enfermedad. Ejemplos típicos

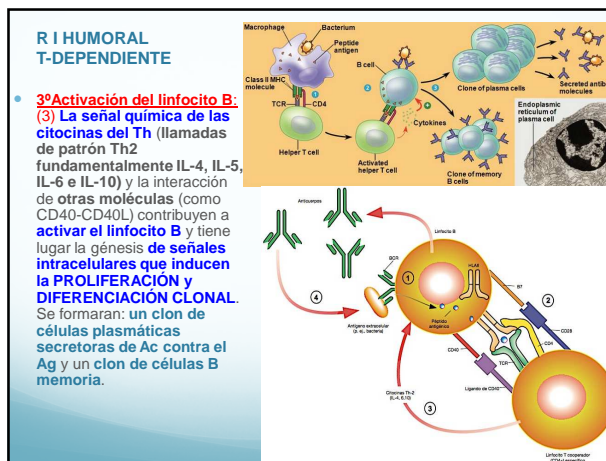
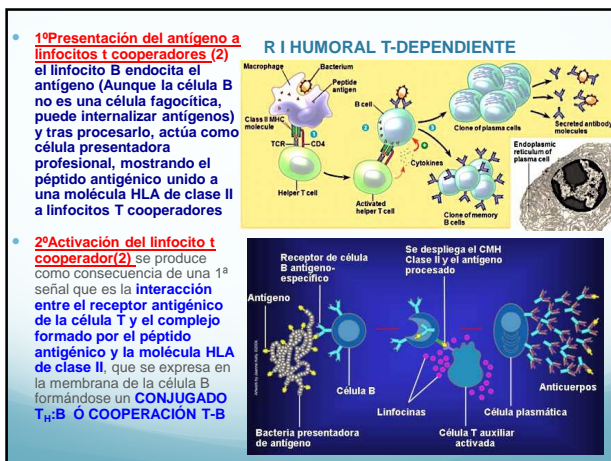
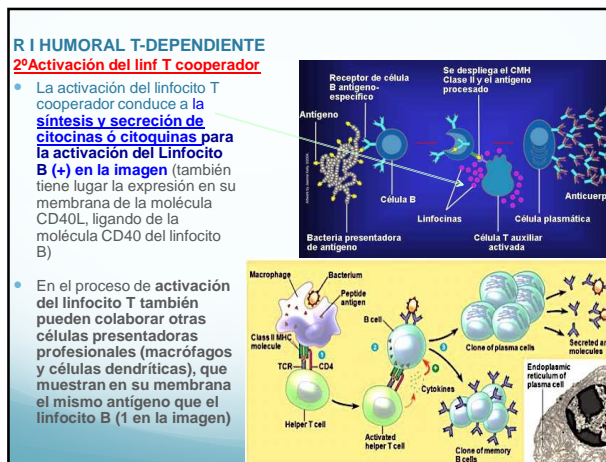
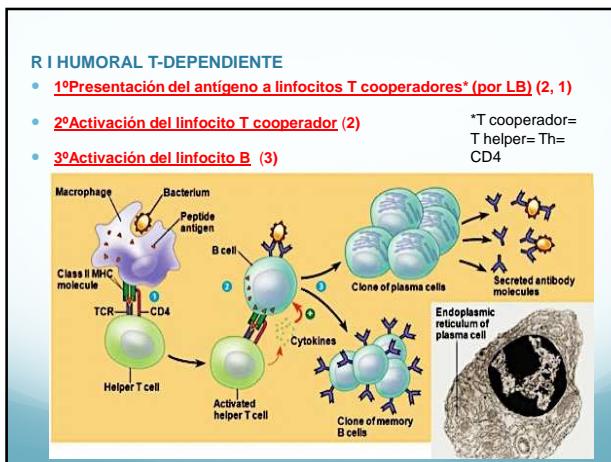
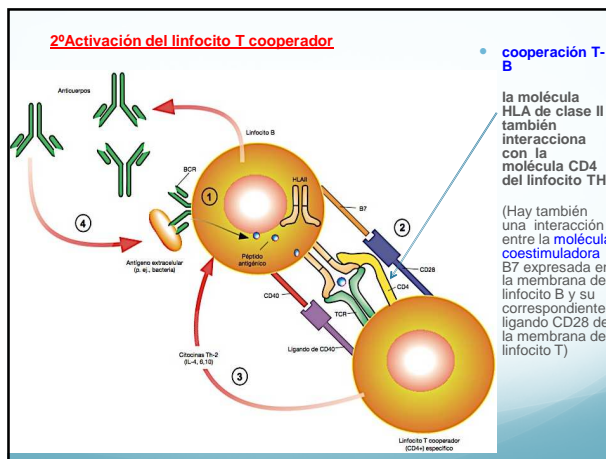


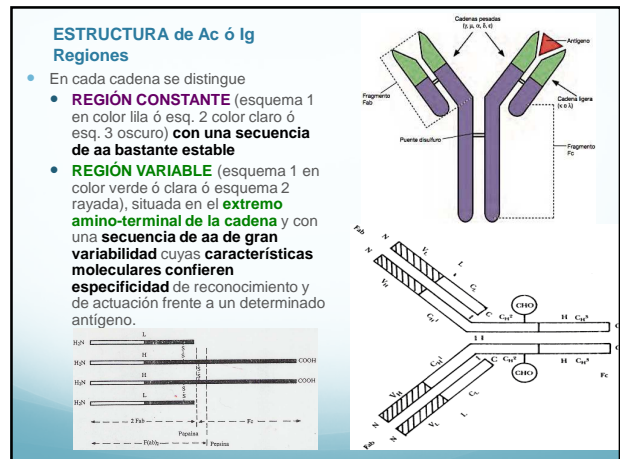
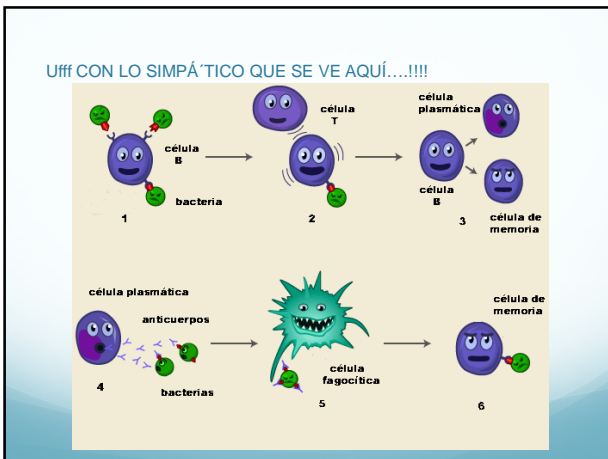
Los linfocitos B maduros poseen en su membrana:

- Un receptor para el Ag denominado **BCR (Receptor de células B)** formado por
 - una Ig ó Inmunoglobulina de membrana (M) D en linfocitos "virgenes" 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 **CD19, CD20 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**)



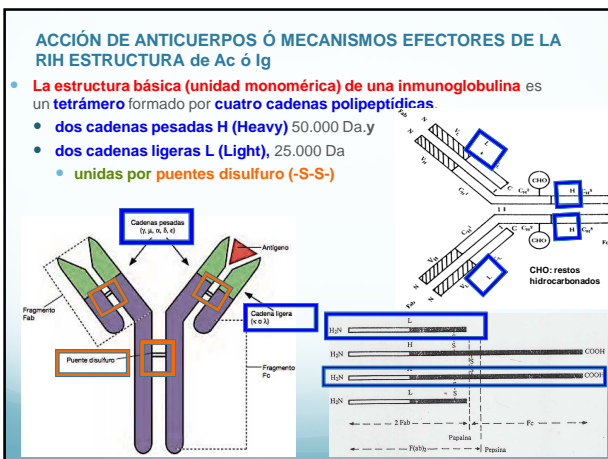
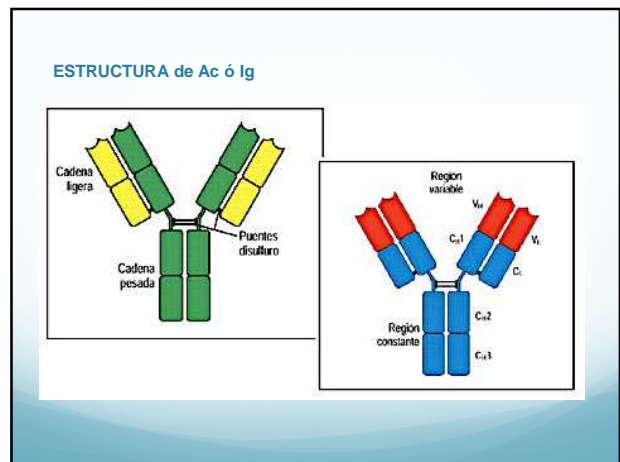
Reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos B y T		
Características	Linfocitos B	Linfocitos T
Interacción con el Ag	El receptor B (Ig de membrana) fija al Ag	El receptor T fija al conjunto Ag-CMH
Naturaleza del Ag	Proteínas, hidratos de carbono, lípidos	Péptidos
Fijación Ags solubles	SI	NO
Epitopos reconocidos	Accesibles (secuenciales o conformacionales)	Secuenciales, procedentes del procesamiento





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

- HISTORIA DE LOS ANTICUERPOS**
 - 1939: Kabat & Tiselius. Demostraron que la fracción g-globulina de las proteínas del suero era la responsable de la actividad anticuerpo
 - 1959: Porter sometió la IgG a digestión con papaína, resultando en dos fragmentos idénticos, capaces de unir antígeno (fragmentos Fab) y un fragmento cristalizante (Fc).
 - 1960: Nisonoff empleó pepsina fragmento F(ab')₂
 - 1961: Edelman sometió la IgG a un tratamiento reductor con mercaptoetanol (rotura de los puentes disulfuro). Indicando que IgG esta formada por 2 tipos de cadenas, una pesada (cadena H) y otra ligera (cadena L)

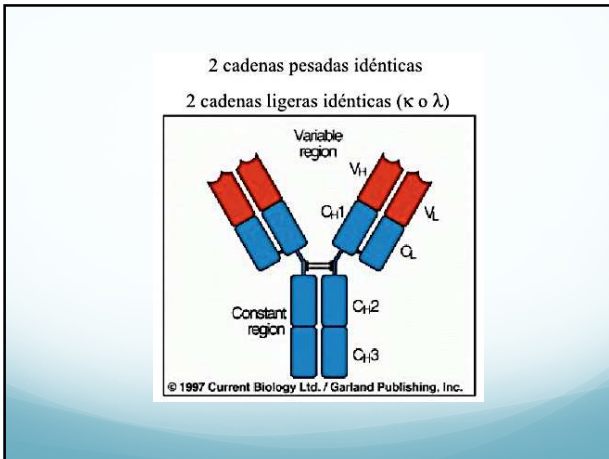


- La secuencia de los aa que configuran la región constante de las cadenas pesadas** presenta algunas **variaciones** lo que determina **5 clases** diferentes de Ig que, ordenadas de acuerdo con su **concentración sérica**, son:
 - IgG (hay 4 *subclases G1, G2...)
 - IgA (hay 2 *subclases A1 y A2)
 - IgM,
 - IgD e
 - IgE;
- sus cadenas pesadas se denominar, respectivamente, **g, a, m, d y e cadenas pesadas** **γ, μ, α, δ, ε**
- Las cadenas ligeras de cualquiera de las Ig citadas pueden ser de dos tipos (siempre las 2 =):
 - o bien **κ, Kappa**,
 - o bien **λ Lambda**.

Estas variaciones se llaman **isotípicas ó isotipos de Ig (variantes por la región cte de cad H y L)**

ESTRUCTURA de Ac ó Ig Regiones

*subclases: por pequeñas diferencias de secuencias dentro de cada clase. También presentan otras diferencias por ej. el nº de puentes disulfuro entre cadenas H, etc. Tienen diferentes propiedades y función



ESTRUCTURA de Ac ó 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**
 - 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")

Monómero IgD, IgE, IgG
Dímero IgA
Pentámero IgM

Disulfide bond
Joining chain
Secretory protein

IgM IgG IgA IgE IgD

Ig CLASES Y SUBCLASES

Isotipos - determinados por el tipo de cadena pesada

En el caso de la IgG:

Subclases

- IgA1
 - Monómero sérico
- IgA2
 - Dímero unido por cadena J
 - Presente en saliva, lágrimas, leche materna, secreciones respiratoria y vaginal
 - Secretora

En el caso de la IgA:

- IgG1, IgG3 y IgG4 atraviesan placenta, protegen al feto.
- Activan C³: IgG3 > IgG2 > IgG1. IgG4 no activa C³
- IgG1 y IgG3 median opsonización. IgG4 menos e IgG2 baja afinidad.

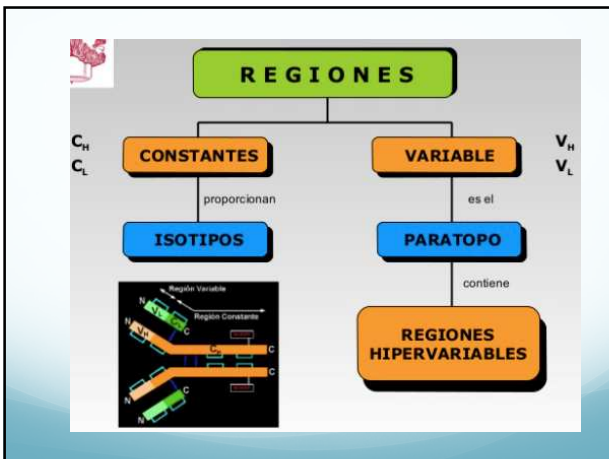
ESTRUCTURA de Ac ó Ig Dominios

- 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 (estructura 3^a)**

Extremo variable
V_H
V_L
C_H1
C_L
C_H2
C_H3
Extremo constante

Estructura tridimensional de la IgG humana. En rojo y azul los dos cadenas pesadas, y en amarillo y verde las cadenas ligeras.

(Estructura 1^a secuencia de aa
2^o Láminas β antiparalelas,
3^o Dominios globulares
4^o Interacción de dominios de cadenas H y L)



ESTRUCTURA de Ac ó Ig Dominios

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

Extremo variable
V_H
V_L
C_H1
C_L
C_H2
C_H3
Extremo constante

ESTRUCTURA de Ac ó Ig Fragmentos

- Digerida con papaina (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 **parátipo**, a través de él la Ig se fija al Ag.
- un fragmento Fc (**propiedad cristalizante**), 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

Fragmento Fc

la unión a determinadas células (fagocitos como macrófagos, basófilos, eosinófilos, NK)

Hipersensibilidad Inmediata

DNA Viral + Célula propia + Proteínas virales, antígeno viral → Fc + IgG → FcR = Receptor para Fc → Célula Natural Killer NK

Mecanismo ADCC

Oponización

Antígeno + Fab + Fc + IgG → FcγR = Receptor para Fc → Macrófago

Incrementa la fagocitosis y los mecanismos bioquímicos de destrucción del macrófago

ESTRUCTURA de Ac ó Ig Fragmentos

Proteolytic cleavage by papain

150,000 → 50,000

Proteolytic cleavage by pepsin

100,000 → pFc'

ESTRUCTURA de Ac ó Ig Fragmentos

Región Bisagra

- Entre el primer y el segundo dominios constantes
- Zona rica en prolina, que confiere flexibilidad, y que hace que los dos brazos Fab puedan rotar independientemente
- Porción Fc puede moverse para mejorar sus diversas funciones efectoras.
- Existen algunas cisteínas, lo cual permite la formación de puentes disulfuro entre las dos cadenas pesadas a este nivel.
- Las cadenas pesadas m y e carecen de región bisagra, pero en su lugar poseen un dominio adicional (C_{H2}) 110 aminoácidos, que cumple un papel semejante.

Fragmento Fc

un fragmento Fc (**propiedad cristalizante**), cuya función es la **unión a** el sistema del **complemento** ó determinadas **células** (fagocitos como macrófagos, basófilos, eosinófilos, NK)

- Activación del Sistema del Complemento
- Oponización Macrófagos;
- Hipersensibilidad Basófilos; eosinófilos, NK
- ADCC

unión a el sistema del complemento

ESTRUCTURA de Ac ó Ig Fragmentos

Fab: PARÁTOPO

- En Fab está el **PARÁTOPO** del Ac (SITIO DE UNIÓN AL Ag) está formado por:
- VH y VL**, regiones ó dominios variables de cadena pesa y ligera

MOLÉCULA DE ANTICUERPO o INMUNOGLOBULINA

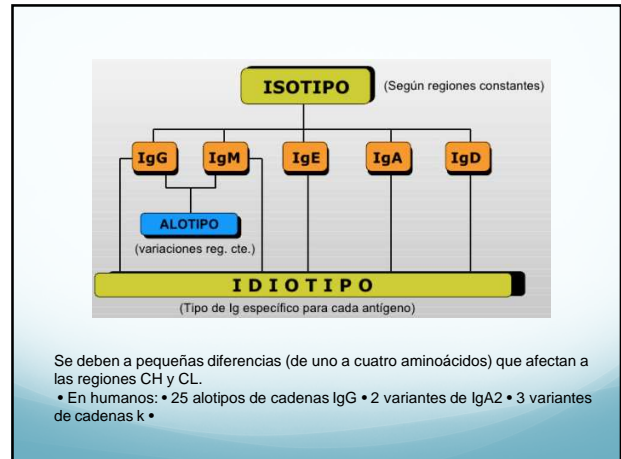
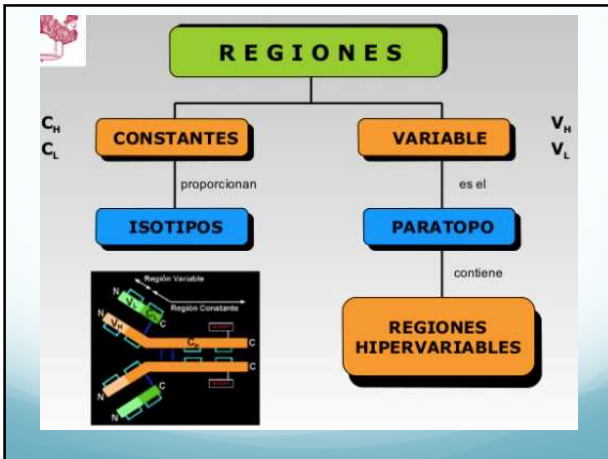
El reconocimiento del Ag es muy específico. El epítopo es la parte del Ag que se une al Ac.

El sitio de unión al Ag está formado por las regiones variables de ambas cadenas.

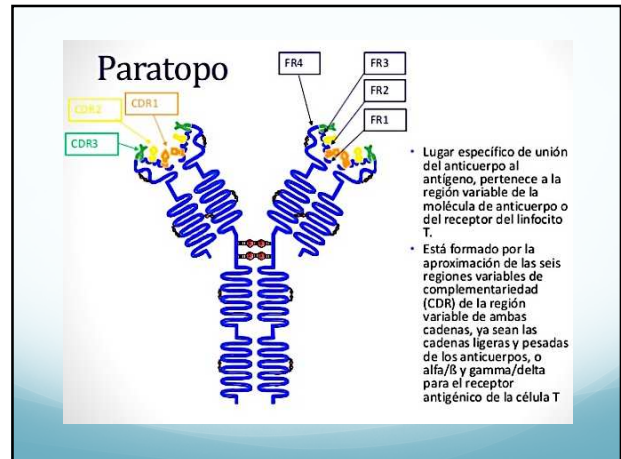
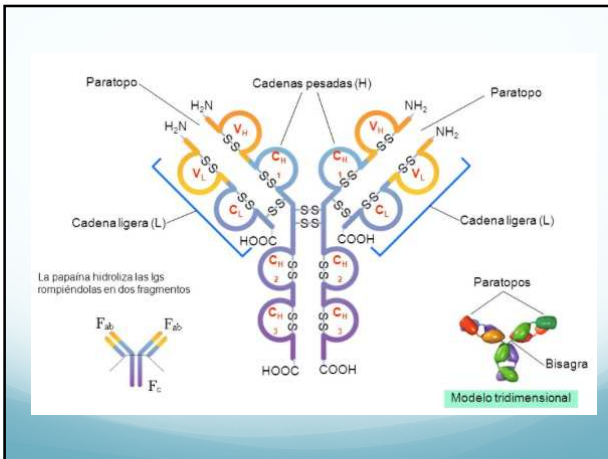
Sitio de unión al Ag + Epítopo + Antígeno

Existen 6 tipos de cadenas pesadas, que determinan las 6 familias de Ig.

Las moléculas de Ig poseen 2 cadenas pesadas y 2 cadenas livianas, cada una con una región variable y una región constante



Se deben a pequeñas diferencias (de uno a cuatro aminoácidos) que afectan a las regiones CH y CL.
 • En humanos: • 25 alotipos de cadenas IgG • 2 variantes de IgA2 • 3 variantes de cadenas k •



PARÁTOPO

- 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

Regiones Hipervariables

- CDR** (regiones determinantes de complementariedad) = Unión al Epítipo. .
- 10 aminoácidos. La CDR3 suele ser la más variable de las tres.
 - Tres regiones en el dominio VL: L1, L2 y L3
 - Tres regiones en el dominio VH: H1, H2 y H3.
- CDR1, 2 y 3 = 15-20%**
- FR**, es decir, regiones de armazón o de entramado. Ellas son las que en este caso de los dominios V constituyen la estructura característica de dos láminas β unidas entre sí
- FR = 80-85%**
- CDRs** conforman el paratopo ó sitio de unión del antígeno, mientras los **FR** adoptan una conformación que permite el agrupamiento de los residuos que componen los CDRs

ACCIÓN DE LOS ANTICUERPOS: DOS NIVELES DE ACCIÓN

- 1º. Reacción Ag-Ac: Anular el efecto de los Ag.**
- Neutralización:** impidiendo su acción, por ej. anular la acción de una toxina, impedir la acción de un microorganismo sobre sus receptores celulares
- Precipitación:**
- Aglutinación**
- 2º. Destrucción del Ag**
- Activación del sistema del complemento**
- Acción opsonizante de los propios anticuerpos**
- Citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos (ADCC):** La IgG se acopla con una célula efectora **natural killer**, La IgE se une con polinucleares **eosinófilos** ejercen citotoxicidad contra parásitos

PROPIEDADES DE LAS Ig

Ig M

Representa 5-10% Igs séricas
IgM monomérica 180 kDa (IgMm) receptora de Linfocito B maduro
IgM pentamérica → sérica → planar → araña (activar C')

- 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 O PROCESO AGUDO**

ACCIÓN DE LOS Ac: 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 **ANTIGENOS SOLUBLES, MOLECULAS**, 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 **ANTIGENOS PARTICULADOS, PARTICULAS**, por ej. los Ag son células como hematíes. El complejo Ag-Ac es un agregado ó aglutinado de partículas.

IgM

TABLE 1-3 Major Properties of Immunoglobulins

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molecular structure	γ_2L_2	α_2L_2 (α_1L_2) (α_2L_2), SC	μ_5L_5 (μ_1L_5)	δ_2L_2	ϵ_2L_2
Molecular weight (kDa)	150	180	900	150 210 380	195
Complement fixation	+	-	+	-	-
Placental transfer	+	-	-	-	-
Distribution					
Blood	+++	++	+++	±	±
Interstitial	+++	+	+++	±	±
Excretion	±	+++	+++	±	±
Serum T1/2 (D)	20	<4	<4	<4	<4
Cell binding					
PMNs	+	±	-	-	-
Macrophages	+	±	-	-	-
Basophils	±	-	-	-	+
Mast cells	±	-	-	-	+

Heavy chains are γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), and ϵ (IgE).
SC = Secretory component
L = Light chains

Biological function: Produced at first response to antigen; can serve as B-cell receptor

ACCIÓN DE LOS Ac: DOS NIVELES DE ACCIÓN

2º. Destrucción del Ag indirectamente con

- 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 IgG, y la ejercen uniéndose al antígeno través del fragmento Fab, y a los correspondientes receptores de los **MACROFAGOS O DE LOS LEUCOCITOS POLINUCLEARES (Fagocitos)** mediante el fragmento Fc.
- CITOTOXICIDAD MEDIADA POR CÉLULAS, DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS (ADCC o CCD):**
- 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 Ig. 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.

PROPIEDADES DE LAS Ig

Ig G

Ig mas abundante.
IgG - 560 a 1800 mg x l
IgM - 45 a 250 mg x d
IgA - 100 a 400 mg x d

- 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**

cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

Ig G

TABLE 1-3 Major Properties of Immunoglobulins

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molecular structure	γ_2L_2	α_2L_2 (α_1L_2) ₂ SC	μ_2L_2 (μ_1L_2) ₂	δ_2L_2	ϵ_2L_2
Molecular weight (kDa)	150	180	900	150 210 380	195
Complement fixation	+	-	+	-	-
Placental transfer	+	-	-	-	-
Distribution					
Blood	+++	++	+++	±	=
Interstitium	+++	++	+++	±	=
Ext. secretion	±	+++	++	±	=
Serum T1/2 (D)	20	<4	<4	<4	<4
Cell binding					
PMNs	+	±	-	-	-
Macrophages	±	-	-	-	-
Basophils	±	-	-	-	-
Mast cells	±	-	-	-	+

Heavy chains are γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), and ϵ (IgE).
SC = Secretory component
L = Light chains

C = carbohydrate.
J = J chain.

Monomer

Number of antigen binding sites: 2
Molecular weight: 150,000
Percent of total antibody in serum: 80%
Average life in serum (days): 23
Crosses placenta?: Yes
Fixes complement?: Yes
Fc binds to: Phagocytes
Biological function: Long-term immunity; memory antibodies

Ig E

• 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**.

Menor concentración sérica (0.3 µg/ml) y menor VM: 2.5 d
Median reacciones de hipersensibilidad inmediata → interacción Fc expresado por basófilo-mastocitos → mediadores → alergia

	IgE
Molecular structure	ϵ_2L_2
Molecular weight (kDa)	200,000
Percent of total antibody in serum	0.002%
Average life in serum (days)	2.5
Crosses placenta?	No
Fixes complement?	No
Fc binds to	Mast cells and basophils
Biological function	Antibody of allergy; worm infections

C = carbohydrate.
J = J chain.

Monomer

Number of antigen binding sites: 2
Molecular weight: 200,000
Percent of total antibody in serum: 0.002%
Average life in serum (days): 2.5
Crosses placenta?: No
Fixes complement?: No
Fc binds to: Mast cells and basophils
Biological function: Antibody of allergy; worm infections

IgA

• Existen dos formas,

• **IgA sérica**, presente en suero y parecida a la IgG, (subclase A1)

• **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

Ig mayor producción diaria: 5-15 g/día

Structure of secretory IgA

Submucosa, Epithelial cells, Lumen, Plasma cell, Polylg receptor, Vesicle, Enzymatic cleavage, Secretory IgA

Ig D

• Se encuentra en pequeña concentración en suero, se localiza como Ig de membrana, en células B

Representa 0.2% Igs totales.
IgDm e IgDm receptores de células B maduras → Activación

	IgD
Molecular structure	δ_2L_2
Molecular weight	180,000
Percent of total antibody in serum	1%
Average life in serum (days)	3
Crosses placenta?	No
Fixes complement?	No
Fc binds to	B lymphocytes
Biological function	Receptor on B cells

C = carbohydrate.
J = J chain.

Monomer

Number of antigen binding sites: 2
Molecular weight: 180,000
Percent of total antibody in serum: 1%
Average life in serum (days): 3
Crosses placenta?: No
Fixes complement?: No
Fc binds to: B lymphocytes
Biological function: Receptor on B cells

IgA

TABLE 1-3 Major Properties of Immunoglobulins

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molecular structure	γ_2L_2	α_2L_2 (α_1L_2) ₂ SC	μ_2L_2 (μ_1L_2) ₂	δ_2L_2	ϵ_2L_2
Molecular weight (kDa)	150	180	900	150 210 380	195
Complement fixation	+	-	+	-	-
Placental transfer	+	-	-	-	-
Distribution					
Blood	+++	++	+++	±	=
Interstitium	+++	++	+++	±	=
Ext. secretion	±	+++	++	±	=
Serum T1/2 (D)	20	<4	<4	<4	<4
Cell binding					
PMNs	+	±	-	-	-
Macrophages	±	-	-	-	-
Basophils	±	-	-	-	-
Mast cells	±	-	-	-	+

Heavy chains are γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), and ϵ (IgE).
SC = Secretory component
L = Light chains

C = carbohydrate.
J = J chain.

Dimer, Monomer

Number of antigen binding sites: 4 2
Molecular weight: 170,000-385,000
Percent of total antibody in serum: 13%
Average life in serum (days): 6
Crosses placenta?: No
Fixes complement?: No
Fc binds to: Phagocytes
Biological function: Secretory antibody; on mucous membranes

TABLE 1-3 Major Properties of Immunoglobulins

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molecular structure	γ_2L_2	α_2L_2 (α_1L_2) ₂ SC	μ_2L_2 (μ_1L_2) ₂	δ_2L_2	ϵ_2L_2
Molecular weight (kDa)	150	180	900	150 210 380	195
Complement fixation	+	-	+	-	-
Placental transfer	+	-	-	-	-
Distribution					
Blood	+++	++	+++	±	=
Interstitium	+++	++	+++	±	=
Ext. secretion	±	+++	++	±	=
Serum T1/2 (D)	20	<4	<4	<4	<4
Cell binding					
PMNs	+	±	-	-	-
Macrophages	±	-	-	-	-
Basophils	±	-	-	-	-
Mast cells	±	-	-	-	+

Heavy chains are γ (IgG), α (IgA), μ (IgM), δ (IgD), and ϵ (IgE).
SC = Secretory component
L = Light chains

Isotipos de Inmunoglobulinas

	Monomer	Dimer, Monomer	Pentamer	Monomer	Monomer
Number of antigen binding sites	2	4	10	2	2
Molecular weight	150,000	170,000-385,000	900,000	180,000	200,000
Percent of total antibody in serum	80%	13%	6%	1%	0.002%
Average life in serum (days)	23	6	5	3	2.5
Crosses placenta?	Yes	No	No	No	No
Fixes complement?	Yes	No	Yes	No	No
Fc binds to	Phagocytes	Phagocytes	B lymphocytes	B lymphocytes	Mass cells and basophile
Biological function	Long-term immunity; memory antibodies	Secretory antibody; on mucous membranes	Produced at first response to antigen; can serve as B-cell receptor	Receptor on B cells	Antibody of allergy; worm infections

C = carbohydrate.
J = J chain.

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 α y β : **alpha/beta T-cell Receptor** ó $\alpha\beta$ -TCR;
- (sólo en una minoritaria subpoblación linfocito T las cadenas del receptor son γ y δ , 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 linfocito 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

Y ACABA LA RESPUESTA HUMORAL....CON EL ATAQUE DE LOS ANTICUERPOS

BACTERIA TRYING TO AVOID THE IMMUNE SYSTEM

LINFOCITOS T

- 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**)

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)**
 - Otras moléculas de la membrana celular(Marcadores)

LINFOCITOS T moléculas de la membrana celular

- 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 CD8, pero no las dos; ello permite diferenciar dos grandes subpoblaciones linfoides T:

- Linfocitos T CD8+ o linfocitos T citotóxicos Tc ó CTL (Cytotoxic 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 frenan ó disminuyen la RI**.

A. PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA A LINFOCITOS T

- 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 4xI=8 y 8xI=8)
- Este arreglo complicado asegura que las células T actúen solamente sobre blancos precisos.

subpoblaciones linfoides T

- 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**

Figura 6. Linfocitos T colaboradores TH1 y TH2. Mecanismo de diferenciación y citoquinas que secretan.

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**

DINÁMICA DE LA RI CELULAR

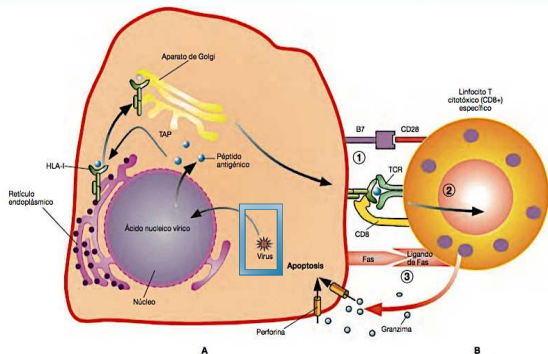
A. PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA A LINFOCITOS T

- 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**

Vía HLA-I de presentación antigénica ó de Antígenos intracelulares ó vía citosólica

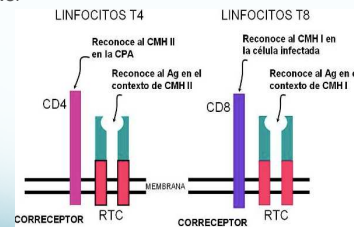
- Los péptidos antigénicos en la célula** (ej. proteínas sintetizadas por el virus, sintetizadas a partir del ARNm del virus que infecta la célula nucleada ó por la transformación tumoral (antígenos intracelulares), se degradan en un proteosoma y **pasan al retículo endoplásmico** (transportados por 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.**

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



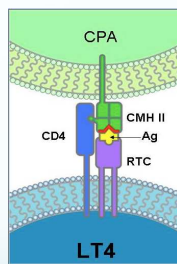
DINÁMICA DE LA RI CELULAR B. RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

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



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

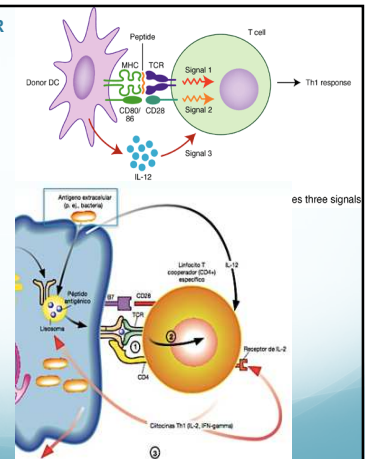
- Es la adecuada para la presentación de **antígenos extracelulares** (p. ej., bacterias que crecen en el medio extracelular) una vez que han sido captados por CPA células presentadoras «profesionales» de antígenos: células dendríticas, macrófagos y linfocitos B.
- Las proteínas antigénicas **se procesan 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



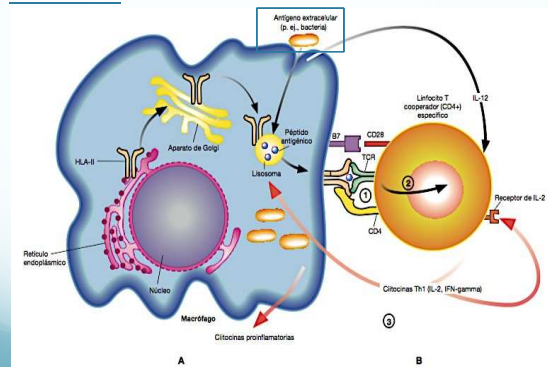
Junto al TCR los linfocitos T cooperadores presentan un **correceptor**, el CD4, que reconoce al CMH de clase II

DINÁMICA DE LA RI CELULAR C. ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE T

- **La activación del linfocito T requiere varias interacciones celulares ó señales de activación**
- 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)

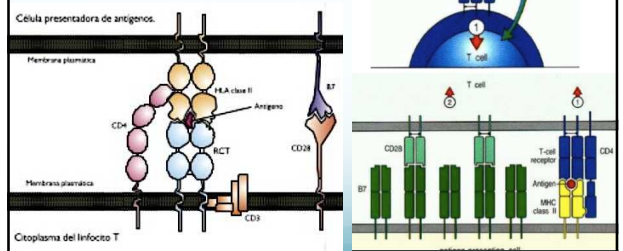


Vía HLA-II de presentación antigénica ó de Ag extracelulares ó vía endocítica



DINÁMICA DE LA RI CELULAR C. ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE T SEÑALES DE ACTIVACIÓN LINFOCITO T

- 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 CPA como la molécula B7, y sus correspondientes ligandos, como el CD28, expresados en linfocito T)



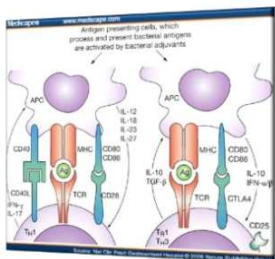
**C. ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE T
SEÑALES DE ACTIVACIÓN LINFOCITO T**

- Las señales para la activación del linfocito implican una **interacción ó comunicación intercelular**, física y química, que podría compararse a una "sinapsis" inmunológica

Sinapsis inmunológica

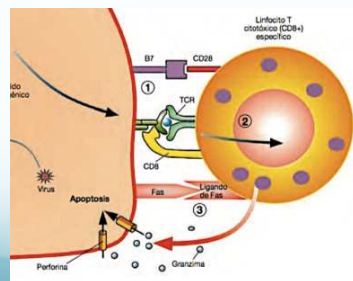
Señales de activación:

- reconocimiento del complejo MHC-péptido
- moléculas co-estimuladoras
- citoquinas



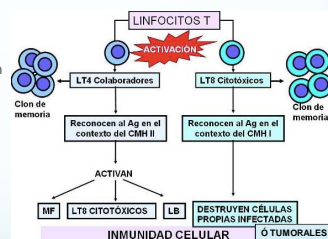
linfocitos T citotóxicos (CD8+) CTL:

- 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



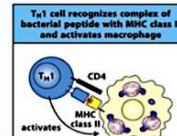
**DINÁMICA DE LA RI CELULAR
C. ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE T**

- La activación del linfocito T promueve la génesis de una serie de señales intracelulares que, inducen factores de transcripción promotores de la proliferación linfocide T.
- El resultado final es el desarrollo de un **clon linfocide 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

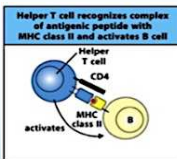


**DINÁMICA DE LA RI CELULAR
D. MECANISMOS EFECTORES CD4**

- El clon de **linfocitos T cooperadores (CD4+)** no actúa directamente, sino **mediante la secreción de las citoquinas**
- Th1: citoquinas de patrón Th1: principalmente Interleucina 2 [IL-2] e interferón γ (IFN γ): activan respuestas celulares.**
 - Activan macrófagos (IFN) 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**
- Th2: citoquinas de patrón Th2 : fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10: regulan respuestas humorales**
 - Activación del linfocito B, participan en reacciones alérgicas (ya que la IL-4 activa la producción de IgE y la IL-5 activa a eosinófilos).



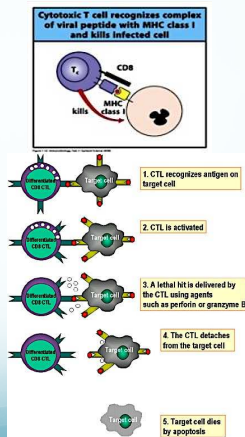
Th1= Activa macrófagos e inflamación Inducen respuestas celulares



Th2= Activa 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).

**DINÁMICA DE LA RI CELULAR
D. MECANISMOS EFECTORES CD8**

- 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



IL-2

YOU ARE A T CELL
YOU SEE A SECOND T CELL LOOKING JUST LIKE YOU

HEY. WAIT A MINUTE.
YOU ARE MY FRIGGIN' CLONE!!

YEAH. YOU SECRETED
IL - 2 WHICH MADE ME

T CELLS SECRETE IL - 2 NECESSARY FOR THE PROLIFERATION OF T CELLS
(FOR THE PRODUCTION OF THE CLONE ARMY) +
IL - 2 MAKES THE CLONE (2ND CELL) +

linfocitos T cooperadores (CD4+) T helper

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.

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)

Revisión vías de presentación de Ag VIA CITOSÓLICA CMH CLASE I

linfocitos T cooperadores (CD4+) T helper

Figura 6. Linfocitos T colaboradores TH1 y TH2. Mecanismo de diferenciación y citoquinas que secretan.

LAS DOS VÍAS DE PRESENTACIÓN DE Ag A LT

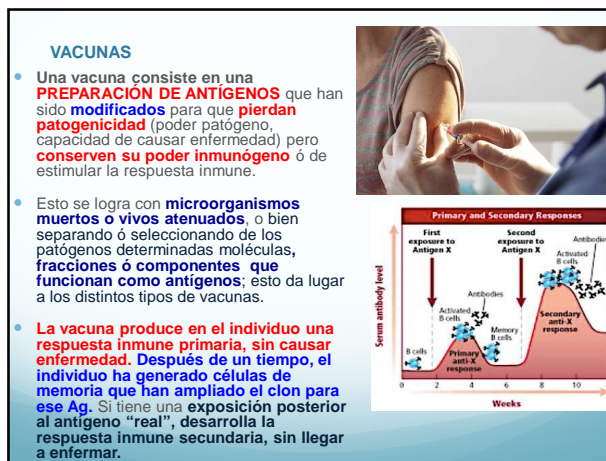
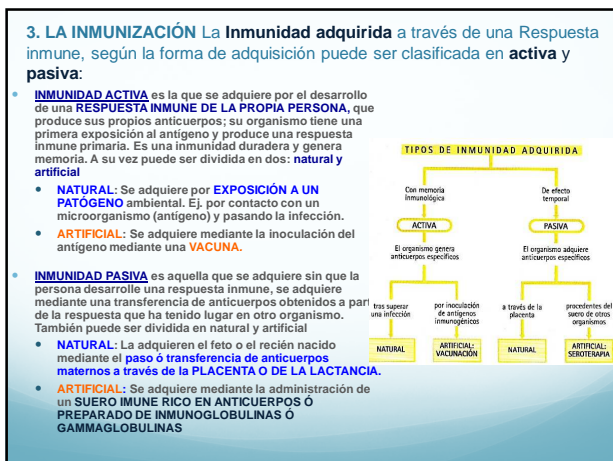
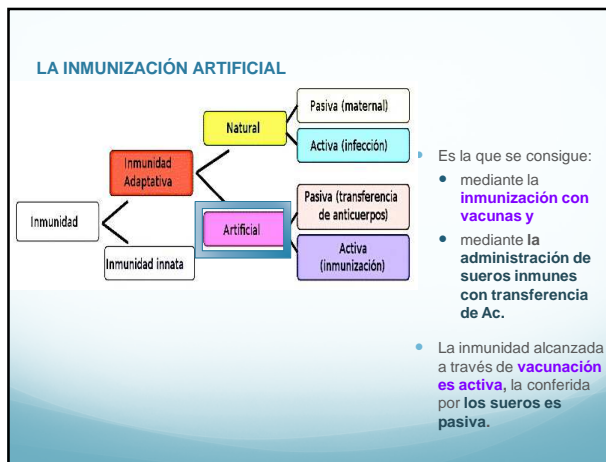
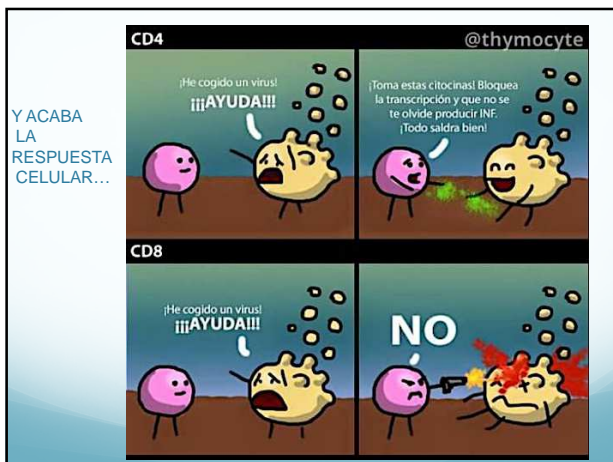
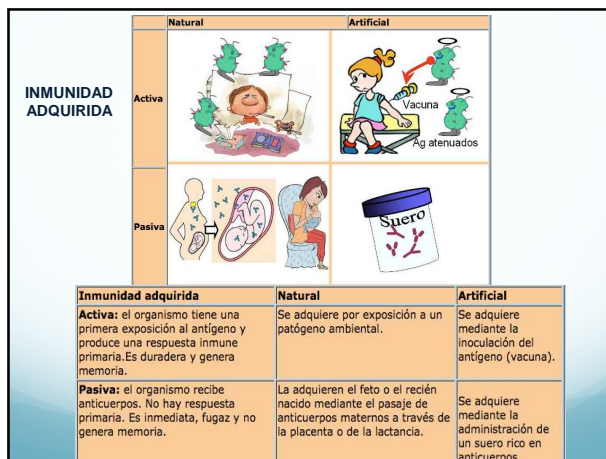
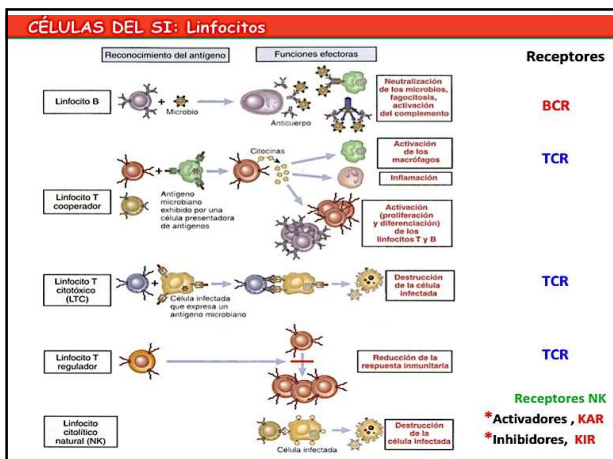
Se sigue debatiendo el lugar donde se rompe el α y en donde el MHC-II se encuentra con los péptidos antigénicos. Parece que debe ser un compartimento vesicular procedente del Golgi que se ha fusionado con endosomas. Hay evidencias de que existe un compartimento ácido especializado, llamado MIC (acrónimo en inglés de compartimento para MHC-II), donde se produce la rotura final de α y la interacción de MHC-II con los péptidos antigénicos.

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.

INMUNIDAD CELULAR

LAS DOS VÍAS DE PRESENTACIÓN DE ANTIGENOS A LT

VÍA CITOSÓLICA HLA I **VÍA ENDOSÓMICA HLA II**






Otras vacunas:


- **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

TIPOS DE VACUNAS: Las más difundidas VÍRICAS Y BACTERIANAS

- **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.**



Vacuna triple vírica



Fotografía N° 2 Frasco ampulla con diluyente y frasco ampulla con vacuna BCG.

*Gripe: Todas las vacunas disponibles se obtienen a partir de cultivos de huevos embrionados. SON VACUNAS INACTIVADAS y hay varios tipos: VACUNAS DE VIRUS ENTEROS, VACUNAS DE VIRUS FRACCIONADOS, VACUNAS DE SUBUNIDADES


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, poco duradera**, 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 convalescientes ó inmunizadas; los sueros heterólogos, de animales, son muy alérgicos). 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 antivariola etc.

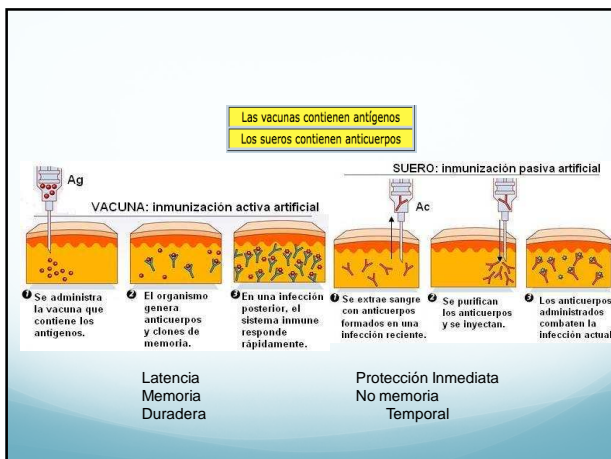
Tipos de vacunas




- **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 **toxoides tetánico**
 - La vacuna contra la Difteria contiene **toxoides 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 11v)**
 - **Vacuna frente al meningococo ó Neisseria meningitidis**
 - **Vacuna Hib frente a Haemophilus influenzae tipo b.**
- **VACUNAS DE SUBUNIDADES VIRALES:** contienen fragmentos virales que resultan antígenicos. Ej.: vacuna frente a Hepatitis B que contiene Ag de superficie del VHB. Gripe
- **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 Ag de superficie recombinante del VHB obtenido por ingeniería genética



- 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)



Tolerancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

TOLERANCIA CENTRAL

- 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 (reediación 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**.

4. LA INMUNORREGULACIÓN Ó REGULACIÓN DE LA R. INMUNE

- Puede afirmarse que una respuesta inmune es la apropiada cuando reúne las siguientes condiciones:
 - Sólo se dirige contra antígenos extraños, no contra los autoantígenos: **TOLERANCIA INMUNOLÓGICA**.
 - Se desarrolla de **forma «PROPORCIONADA»** ante una agresión externa y con las menores consecuencias lesivas para el individuo

Tolerancia de la RI mediada por LT

TOLERANCIA PERIFÉRICA

- 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.
- ANERGI A 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)

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 B

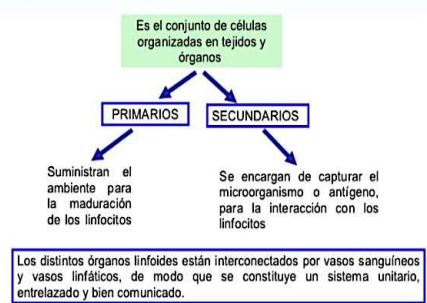
- Los mecanismos de tolerancia linfoide B son similares a los descritos en el epígrafe anterior.
- Sin embargo, en condiciones normales, el número de linfocitos B autorreactivos productores de autoanticuerpos es bastante más alto que el de linfocitos T autorreactivos y, sin embargo, es muy frecuente 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 INHIBIDORAS:** la **IL-4**, la **IL-10** y el **factor β transformante de crecimiento [TGF β]** (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 β**, además, es un potente inhibidor de la proliferación linfocite 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 calcitrina.
- **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

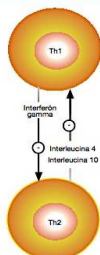
SISTEMA LINFOIDE



2. RESPUESTA INMUNE PROPORCIONADA

AUTORREGULACIÓN DEL PATRÓN SECRETOR TH1/TH2:

por ejemplo, el IFN γ (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.



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. (posible Red idiotipo-antiidiotipo)

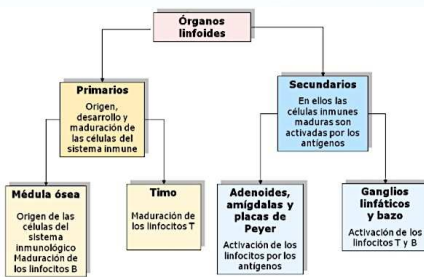
ELIMINACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES:

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**

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.

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 MIO (equivalente Bolsa de Fabricio de las aves)

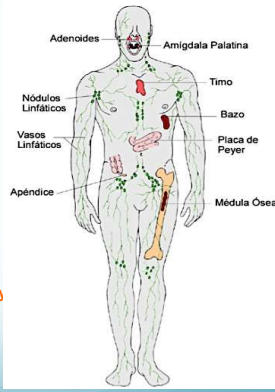


5. ANATOMÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO

- **EL SISTEMA LINFOIDE** comprende el conjunto de células organizadas en tejido y órganos que se denominan linfoides por estar relacionados con los linfocitos que realizan las respuesta inmune.
- Los órganos están formados por **TEJIDO LINFOIDE**, 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.
 - 5.2 ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS

5.2 ÓRGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS

- **BAZO**
- **GANGLIOS ó NÓDULOS LINFÁTICOS**
- **TEJIDO LINFOIDE DISPERSO ASOCIADO A MUCOSAS ó MALT**, en mucosas de:
 - **aparato respiratorio (también llamado BALT** ó tejido linfocite asociado a bronquios)
 - **aparato digestivo (también llamado GALT** ó tejido linfocite gastrointestinal) destacan
 - las **amígdalas (amígdalas palatinas y faríngeas ó adenoides)**
 - el **apéndice ileocecal** y
 - las **placas de Peyer del íleon)**
 - **aparato genitourinario**



5.2 ÓRGANOS LINFÓIDES^{2º} Ó PERIFÉRICOS

Órganos linfoides

- Secundarios**
En ellos las células inmunes maduras son activadas por los antígenos
- Adenoides, amígdalas y placas de Peyer**
Activación de los linfocitos por los antígenos
- Ganglios linfáticos y bazo**
Activación de los linfocitos T y B

ADENOIDES Ó AMÍGDALA FARÍNGEA, tejido linfático 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.

AMÍGDALAS PALATINAS, tejido linfóide en la orofaringe, en los pilares del velo del paladar.

DESPEDIDA, DE LA INMUNIDAD INESPECÍFICA Y ESPECÍFICA

Esa mirada tuya es tan letal...
...como un linfocito NK.

Quisiera ser reconocido por tus linfocitos T
...Para quedarme siempre en tu memoria

Gracias

Fig. 1-7. Distribución corporal de los tejidos linfoides. Los linfocitos se generan a partir de células madre en la médula ósea, y se diferencian en los órganos linfoides centrales o primarios (amarillo); las células B lo hacen en la médula ósea y las células T en el timo. A continuación migran desde estos tejidos, a través del torrente sanguíneo, hasta los tejidos linfoides periféricos o secundarios (azul); ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfoides asociados a mucosas, como las amígdalas, las placas de Peyer, y el apéndice. Estas son las localizaciones de activación de los linfocitos por el antígeno. Los vasos linfáticos drenan el líquido extracelular como linfa, que fluirá a través de los ganglios linfáticos y se incorporará a la circulación sanguínea a través del conducto torácico que devuelve la linfa a la vena subclávia. Los linfocitos que circulan en la corriente sanguínea penetran en los órganos linfoides periféricos y finalmente son transportados por la linfa hacia el conducto torácico, por el cual se reincorporan a la sangre. Aunque no se aprecia en la ilustración, existe también tejido linfóide asociado a otras mucosas, como el epitelio bronquial.

5.2 ÓRGANOS LINFÓIDES SECUNDARIOS Ó PERIFÉRICOS

- 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**.

DESTINO DE LOS ANTIGENOS

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