

## TEMA 16: INMUNOLOGÍA: EL SISTEMA INMUNITARIO Y SUS TRASTORNOS

Existen microorganismos patógenos capaces de invadir, instalarse y crecer en el hospedador, provocando enfermedades. Por esta razón, los seres vivos han ido desarrollando mecanismos de defensa que les permiten *diferenciar las células ajenas de las suyas propias* (y también células de su propio organismo que no funcionen correctamente como las cancerosas) para así luchar contra ellas.

La **inmunidad** es el conjunto de mecanismos de defensa que un individuo posee para enfrentarse a la invasión de cualquier cuerpo extraño y para hacer frente a la aparición de tumores.

★ La **inmunidad innata** (también llamada **congénita o inespecífica**) se obtiene desde el momento del nacimiento y actúa contra cualquier tipo de microorganismo. P.ej. barreras primarias como la piel o mucosas y barreras secundarias como las células fagocíticas.

★ La **inmunidad adquirida (adaptativa o específica)** se adquiere solo tras un 1º contacto con el microorganismo cuando este ha conseguido superar las barreras anteriores. En este caso, las células del sistema inmunitario reconocen moléculas específicas del microorganismo llamadas antígenos. P.ej. respuesta desencadenada por linfocitos B y T.

Inmunidad innata o inespecífica	Inmunidad adaptativa, adquirida o específica
<ul style="list-style-type: none"><li>- No es específica para cada patógeno</li><li>- Está siempre presente</li><li>- Es una respuesta rápida / inmediata</li><li>- No genera memoria inmunológica</li><li>- Llevada a cabo por fagocitos (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Es específica para cada patógeno concreto</li><li>- Se activa solo en presencia del patógeno</li><li>- Es una respuesta mucho más lenta (tarda entre 3 y 4 días en ser efectiva)</li><li>- Genera memoria inmunológica</li><li>- Llevada a cabo por linfocitos (respuesta humoral por linfocitos B y respuesta celular por linfocitos T)</li></ul>

### 1. INMUNIDAD INNATA: DEFENSAS INESPECÍFICAS

Son el conjunto de mecanismos o barreras defensivas que tienden a evitar la invasión de los microorganismos. Si el microorganismo se salta estas barreras, independientemente de que el hospedador sea dañado o no, se dice que se ha producido una **infección**. Se habla ya de **enfermedad infecciosa** cuando la infección produce necesariamente un perjuicio en el hospedador. La inmunidad innata es de vital importancia en la fase inicial de las infecciones por su inmediatez. Es **inespecífica** (para cualquier patógeno en general) y **natural** (presente desde el nacimiento). Se distinguen 2 tipos de barreras inespecíficas frente a infecciones:

★ **Barreras primarias** --> impiden la entrada del agente invasor.

★ **Barreras secundarias** --> combaten al agente invasor una vez que ha penetrado.

#### 1.1. BARRERAS PRIMARIAS

Son la primera línea defensiva frente a la entrada de agentes infecciosos y se clasifican en:

★ **Barreras físicas o mecánicas:** La **piel** es una barrera casi infranqueable (excepto si hay heridas) pues su grosor y las continuas descamaciones que sufre la capa de queratina evitan que penetren y proliferen los microorganismos. Los **pelos** de la nariz y de los conductos auditivos, el **mucus** que recubre las vías digestivas y respiratorias, así como los **cilios del epitelio respiratorio** también impiden mecánicamente la entrada de invasores.

\*Aumentar la temperatura corporal mediante la **fiebre** dificulta la multiplicación de ciertos virus y bacterias y estimula la respuesta inmunitaria inespecífica, adaptativa, o adquirida.

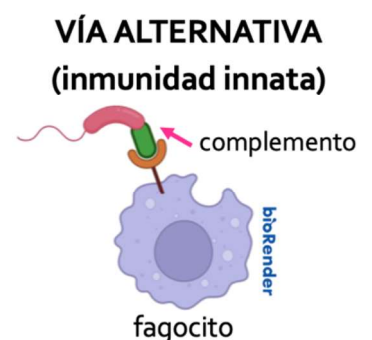
- ★ **Barreras químicas:** Destacan el **sudor**, la **lisozima** (enzima capaz de destruir la pared bacteriana que está presente en la **saliva** y en las **lágrimas**) y las **secreciones ácidas** del estómago y de la vagina que al bajar el pH dificultan la supervivencia de los microorganismos. Existen otras proteínas antimicrobianas como las **defensinas** que atrapan a los microbios o partículas extrañas y facilitan su expulsión por el movimiento ciliar, la tos o los estornudos.
- ★ **Barreras biológicas:** Las bacterias que, de forma natural, forman parte de la **microbiota normal** compiten con los microorganismos patógenos por el espacio y por los nutrientes, impidiendo que los patógenos se instalen y se multipliquen.

## 1.2. BARRERAS SECUNDARIAS

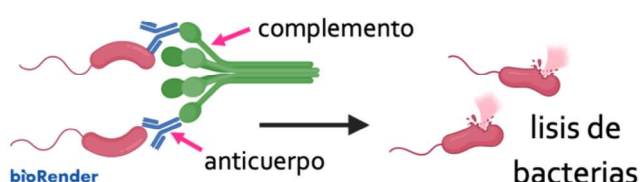
Cuando el agente extraño consigue atravesar las barreras primarias, encuentra otras barreras innatas e inespecíficas que incluyen tanto la acción de células (fagocitos o células NK) como la secreción de proteínas defensivas (sistema de complemento e interferón).

- ★ **Proteínas defensivas:** son principalmente el complemento y los interferones:

- **Sistema de complemento:** Conjunto de unas 30 proteínas plasmáticas (C1, C2, C3, ...) que circulan por la sangre y en ausencia de antígenos están inactivas. En presencia de antígenos, como los de la superficie bacteriana, se van activando de forma secuencial, en cascada, favoreciendo la respuesta inflamatoria, la fagocitosis, la activación de los macrófagos y la lisis celular. Reconocen componentes básicos de los **microorganismos**, fijándose a ellos y favoreciendo su fagocitosis. Esta vía se conoce como la "vía alternativa" de activación del complemento y por ello, a veces, se conoce también al sistema de complemento como "**inmunidad innata humoral**".



### VÍA CLÁSICA (inmunidad adquirida)



Sin embargo, además de intervenir en la respuesta inmunitaria innata o inespecífica, las proteínas del complemento también reconocen una zona de la región constante de los anticuerpos (vía clásica de activación) participando en la respuesta inmune adquirida o específica. En este caso, reaccionan frente a los complejos antígeno-anticuerpo posibilitando la

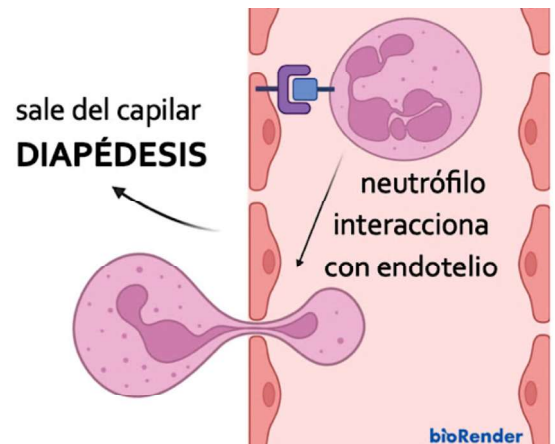
formación de poros en el microorganismo y su posterior lisis (atacan la membrana y hacen que por esos poros entre agua y sustancias iónicas provocando finalmente la citólisis).

- **Interferón:** son pequeñas glucoproteínas segregadas por células infectadas por **virus**, generalmente leucocitos o fibroblastos, capaces de proteger de la infección viral a las células adyacentes. Ello se debe a que interfieren en la replicación de los virus en el interior de las células. En humanos, hay 3 tipos de interferones: interferón alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e interferón gamma ( $\gamma$ ).

→ Las **citocinas** o **citoquinas** son pequeños péptidos secretados por células del sistema inmunitario como los macrófagos, linfocitos Th (colaboradores) o linfocitos Ts (reguladores o supresores) que actúan como mensajeros químicos y constituyen el lenguaje de comunicación entre las células del sistema inmunitario. Las citocinas controlan procesos como la inflamación, **quimiotaxis** (atraen a macrófagos, neutrófilos y linfocitos al lugar de la infección), la apoptosis, etc. Existen distintos tipos de citocinas como p.ej. las **interleucinas** que actúan como mensajeros entre leucocitos o el **interferón**, producido por células infectadas por virus o presencia de células cancerosas (se utilizan en terapéutica contra virus o contra el cáncer).

★ **Células asesinas o Natural Killers (NK):** son la primera defensa frente a virus y algunos tumores, pues ralentizan las infecciones mientras la respuesta inmunitaria se desarrolla por completo. Son parte de la respuesta inmunitaria innata, ya que no tienen especificidad por un antígeno, específico, simplemente detectan cambios en la membrana plasmática de las células infectadas o cancerosas. Presentan una actividad citotóxica, es decir, cuando detectan estos cambios en la membrana de células infectadas por virus y de células cancerosas, provocan su lisis, a través de perforinas y otras sustancias citotóxicas que crean poros en la membrana, destruyendo las células por lisis directa o induciendo la apoptosis. También participan en la destrucción de células tras un rechazo a un trasplante de órganos.

★ **Leucocitos con capacidad fagocítica:** son glóbulos blancos capaces de engullir por endocitosis y digerir en su interior las partículas fagocitadas o microorganismos gracias a la acción de sus lisosomas. Como curiosidad, el pus es un líquido espeso de color amarillento que está formado por una mezcla de suero sanguíneo, bacterias muertas y glóbulos blancos, muertos después de fagocitar grandes cantidades de bacterias, células dañadas y sustancias extrañas. Los fagocitos más abundantes son un tipo de granulocito: los **neutrófilos**, que pueden viajar por la sangre y salir de los capilares por **diapédesis** moviéndose hacia los tejidos.



Otros fagocitos importantes son las **células dendríticas**, que actúan como vigilantes en tejidos especialmente expuestos a los antígenos, como son las mucosas y los pulmones. Cuando detectan algún patógeno, lo fagocitan y se dirigen a los ganglios linfáticos o al bazo (órganos linfoides secundarios) para enseñárselo a los linfocitos Th y así activarlos. Es allí, en los órganos linfoides <sup>2º</sup> donde adquieren su forma ramificada característica "con dendritas". Se les llama células presentadoras de antígenos (CPA).

Otro tipo de fagocitos menos abundantes son los **monocitos**, fagocitos sanguíneos que migran a los tejidos, aumentando de tamaño, y transformándose en **macrófagos**. Los **macrófagos** son de vital importancia pues intervienen tanto en la respuesta inmunitaria innata o inespecífica fagocitando partículas extrañas y células propias dañadas como en la respuesta específica interviniendo como células presentadoras de antígenos. Además, tienen función secretora y producen **citocinas** que activan a otras células del sistema inmunitario. Los macrófagos se encuentran repartidos por todo el organismo y acuden al foco de infección atraídos por quimiotaxis, donde llevan a cabo la destrucción de los patógenos por fagocitosis (parte de la respuesta inmunitaria innata). También alertan de la presencia de "intrusos" ya que al actuar como células presentadoras de antígeno, estimulan a otras células del sistema inmunitario para que lleven a cabo la respuesta inmunitaria específica, adaptativa o adquirida.

★ **Respuesta inflamatoria:** Cuando se lesiona un tejido, se liberan sustancias químicas que dilatan los vasos sanguíneos y aumentan la permeabilidad vascular. P.ej. las prostaglandinas o la **histamina** liberada por unas células llamadas **mastocitos** o células cebadas. Con la vasodilatación y el aumento de permeabilidad vascular, llega más sangre a la zona, y viajando en ella más leucocitos con capacidad fagocítica y proteínas defensivas que entran al foco de infección por diapédesis. La inflamación cursa con **calor**, **tumor** (hinchazón debido a que se acumula líquido en el medio extracelular), **rubor** (enrojecimiento por el aumento del flujo sanguíneo) y **dolor**. En definitiva, la reacción inflamatoria intenta impedir que los patógenos se diseminen por la sangre y los obliga a dirigirse por el sistema linfático a los ganglios, donde les esperan los linfocitos para dar lugar a la respuesta inmunitaria específica, adaptativa o adquirida.

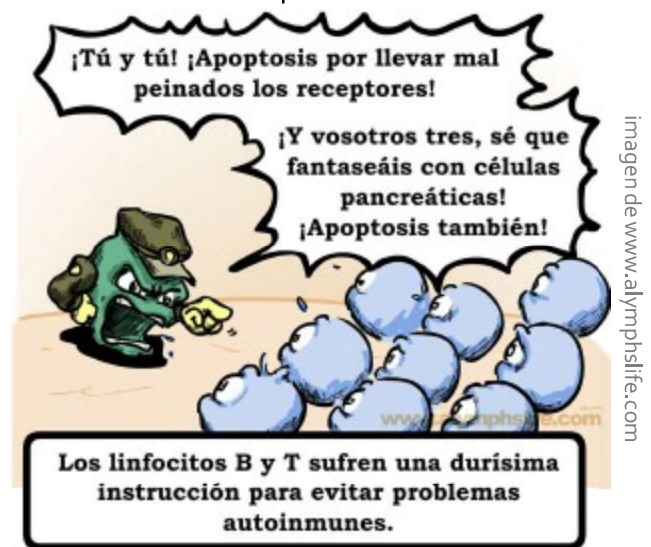
\* Hay más células implicadas en la respuesta inmunitaria, p.ej. los neutrófilos son un tipo de leucocitos llamados **granulocitos** que presentan un núcleo lobulado (polimorfonucleares) y granulaciones en su citoplasma. Hay 3 tipos de granulocitos cuyo nombre depende de su afinidad por los colorantes: neutrófilos (fagocitos que se tiñen con

colorantes neutros), basófilos (se tiñen con colorantes básicos y secretan citocinas que contribuyen a la inflamación) y los eosinófilos (se tiñen con colorantes ácidos, tienen importancia en alergias y frente a parásitos como la Tenia).

## 2. INMUNIDAD ADQUIRIDA o ADAPTATIVA: DEFENSAS ESPECÍFICAS

Si los microorganismos consiguen superar la barrera fagocítica se activa la respuesta inmunitaria específica. A diferencia de la inmunidad innata, la inmunidad adquirida se caracteriza por:

- ★ **Especificidad:** los linfocitos reconocen específicamente determinadas moléculas llamadas antígenos y fabrican anticuerpos, capaces de unirse a un antígeno concreto y no a otros.
- ★ **Memoria:** Tras entrar en contacto por primera vez con un antígeno, el sistema inmunitario “recuerda” ese antígeno de forma que, ante una segunda infección por ese mismo antígeno en el futuro, la respuesta es más rápida, más potente y eficaz. Mientras que los mecanismos inespecíficos siempre están presentes, la respuesta específica o adquirida solo se desarrolla como respuesta a la invasión por un agente extraño concreto y se detiene cuando desaparece el antígeno y se supera la infección.
- ★ **Selección clonal:** Existen cientos de millones de clones de linfocitos, ya preformados, cada uno con un receptor de membrana distinto y específico contra un antígeno concretos. Estos receptores se llaman TCR “T-Cell-Receptor” en los linfocitos T y BCR “B-Cell-Receptor” en los linfocitos B. Cuando un agente invasor penetra en el organismo, debe presentarse a los linfocitos generalmente a través de una célula presentadora de antígenos (un macrófago o una célula dendrítica). Este 1º encuentro de los linfocitos con el antígeno tiene lugar en órganos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos o el bazo. Allí, estarán esperándole un elevado número de linfocitos distintos, cada uno con un receptor de membrana (BCR o TCR) diferente. No obstante, el antígeno presentado solo será reconocido por el linfocito que tenga los receptores de membrana específicos para ese antígeno. Por tanto, cuando un linfocito tiene el receptor de membrana específico para un antígeno, se activa, se selecciona y se multiplica, generando numerosas copias y originando un clon o línea celular. Todos los linfocitos de esa línea celular poseerán los mismos receptores de membrana (ejércitos “clónicos” iguales genéticamente de linfocitos T con el mismo TCR o de linfocitos B con el mismo BCR) que reconocerán y combatirán al mismo antígeno. Este proceso se llama **selección clonal** y suele darse en los órganos linfoides 2<sup>arios</sup> (donde se da el 1º contacto con el antígeno).
- ★ **Tolerancia inmunológica o autotolerancia:** El sistema inmunitario tiene la capacidad de diferenciar los componentes de su propio organismo de los elementos extraños o no propios. Por tanto, las células del sistema inmune (tanto los linfocitos T como los B) tienen que aprender a distinguir las células propias y no destruirlas, si no se corre el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. La tolerancia inmunológica es un proceso de selección negativa que elimina todos los linfocitos cuyos receptores antigénicos se pueden unir a los receptores de membrana de las células propias. Esto ocurre durante la etapa embrionaria y como resultado, se eliminan todos los posibles linfocitos que podrían producir anticuerpos frente a los antígenos propios. Es decir, si un linfocito es autorreactivo sufrirá apoptosis (muerte celular programada). Cuando esta propiedad del sistema inmunitario falla, se originan enfermedades autoinmunes. Este mecanismo también tiene gran importancia en rechazos a trasplantes.

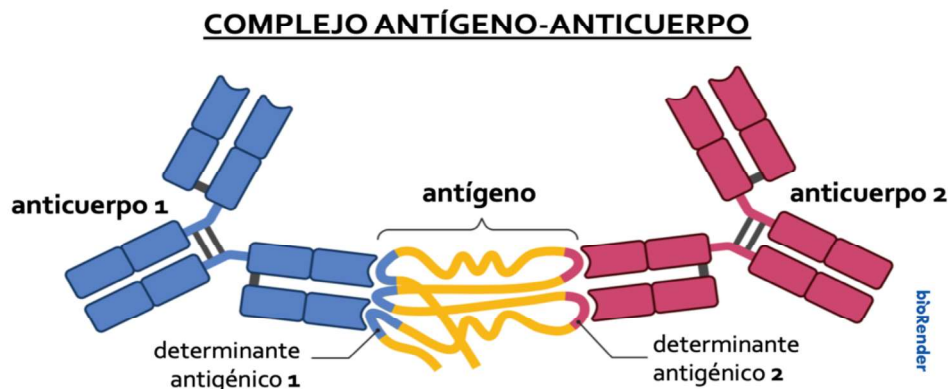




## 2.1. Antígenos

Un **ANTÍGENO** es una molécula, generalmente una proteína o un polisacárido, que el sistema inmunitario adquirido reconoce como extraña por lo que se desencadena una respuesta inmunitaria específica.

Generalmente, **los antígenos están localizados en la superficie de los patógenos** e inducen la formación de anticuerpos frente a ellos. Los antígenos poseen regiones concretas, constituidas por un nº reducido de aminoácidos o de monosacáridos, que son las reconocidas por anticuerpos específicos y a las que se denomina **epítipo** o **determinante antigénico**. Un mismo antígeno puede tener varios determinantes antigénicos. La región del anticuerpo que se une al antígeno (interacciona con el epítipo) se llama parátipo.



## 2.2. Linfocitos

Los linfocitos son el tipo de leucocitos (=glóbulos blancos) responsables de la especificidad inmunitaria. Los linfocitos se originan a partir de células madre indiferenciadas (hematopoyéticas) en la médula ósea roja (línea linfóide) como el resto de células sanguíneas. A continuación, deben completar su diferenciación y maduración en los **órganos linfoides primarios** (los linfocitos T en el **timo** y los linfocitos B en la propia **médula ósea**). Es en estos órganos linfoides primarios, el timo y la médula ósea, donde se dan procesos tan relevantes como el desarrollo de la tolerancia inmunológica (distinguir lo propio de lo ajeno y no atacar a los tejidos propios). El timo se encuentra en la zona superior del tórax y reduce mucho su tamaño después de los primeros años de vida. Por ello, la respuesta inmunitaria frente a la infección disminuye su eficacia con la edad.

Una vez los linfocitos han completado la diferenciación celular y su maduración, abandonan estos órganos linfoides primarios y se desplazan a través del sistema linfático (sistema secundario de transporte formado por vasos linfáticos en los que circula la linfa) hasta los **órganos linfoides secundarios** (como los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, tejidos linfoides asociados a mucosas: MALT, etc.) en los que los linfocitos se van acumulando. Estos órganos linfoides secundarios, p.ej. los ganglios linfáticos, presentan el entorno adecuado para que los linfocitos B y T interactúen entre sí y se pongan en contacto por 1ª vez con el antígeno mostrado por las células presentadoras de antígenos (como los macrófagos o las células dendríticas) y se de la selección clonal. Existen 2 clases principales de linfocitos:

- ★ **Linfocitos B:** Se originan y maduran en la médula ósea, excepto en aves, en las que maduran en la llamada *Bolsa de Fabricio*. Son responsables de la llamada **respuesta inmune humoral o inmunidad mediada por anticuerpos**. Existe una inmensa variedad de linfocitos B, cada uno de los cuales tiene en su superficie un anticuerpo diferente. Cuando un antígeno extraño penetra en el organismo acaba encontrando un linfocito que posee el anticuerpo capaz de reaccionar con él. Para que un linfocito B pueda producir anticuerpos es absolutamente necesaria la intervención y colaboración de los linfocitos Th (que veremos a continuación).

La **unión con el antígeno** provoca la división y **diferenciación** de linfocitos B en 2 clases de células:

- **Células plasmáticas:** son los linfocitos B activos; han aumentado de tamaño y tienen el RER muy desarrollado. Sintetizan y segregan grandes cantidades de anticuerpos.

- **Células de memoria:** no se transforman en células plasmáticas y permanecen en circulación, incluso cuando la infección ha desaparecido. Permiten reaccionar más rápido si se produce una 2ª infección por el mismo antígeno.

★ **Linfocitos T:** maduran en el timo y son los responsables de la **respuesta inmune celular**, atacando las células alteradas o infectadas. Cada linfocito T puede reaccionar a un antígeno específico, aumentando de volumen, dividiéndose activamente y creando un clon de linfocitos T frente a ese antígeno. Existen 4 tipos:

- **Linfocitos T8, T CD8+, Tc o citotóxicos:** actúan directamente destruyendo células del propio organismo, o bien infectadas o cancerosas, aunque también actúan frente a células eucariotas no propias (trasplantes). Saben que las células son peligrosas pues reconocen antígenos en su superficie (presentados por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, MHC tipo I). Las células T8 o Tc activas secretan **perforinas**, que son unas proteínas que inducen la formación de poros en la membrana de la célula infectada.
- **Linfocitos T4, T CD4+, Th o colaboradores:** responsables de la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria, ayudan a la proliferación de linfocitos T8 citotóxicos y también activan a los macrófagos y la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Son los principales afectados por el VIH.
- **Linfocitos Ts supresores o reguladores:** inhiben la respuesta inmune cuando esta ya no es necesaria. Lo hacen p.ej. secretando citocinas que suprimen la respuesta inmune.



imagen de [www.alymphslife.com](http://www.alymphslife.com)

\* *Existen también linfocitos T o células T de memoria. Una pequeña parte de cada clon de linfocitos Th y Tc (al igual que ocurría con los linfocitos B) permanece alerta durante varios años o toda la vida como linfocitos de memoria, dispuestos a desencadenar una respuesta inmune secundaria, más rápida y eficaz, ante la presencia del mismo antígeno por segunda vez.*

★ **Células asesinas naturales o NK (natural killer):** A veces se llaman linfocitos NK aunque no son linfocitos como tal, ya que, como hemos visto, pertenecen a la inmunidad innata o inespecífica. Se diferencian a partir de los linfocitos T inmaduros, sin haber madurado en el timo. Presentan actividad citotóxica. Cuando detectan cambios en la membrana de células infectadas por virus y de células cancerosas, provocan su lisis, a través de perforinas y otras sustancias citotóxicas. Son las mayores responsables de eliminar células cancerosas y también en el rechazo a trasplantes, junto a los linfocitos Tc.



imagen de [www.alymphslife.com](http://www.alymphslife.com)

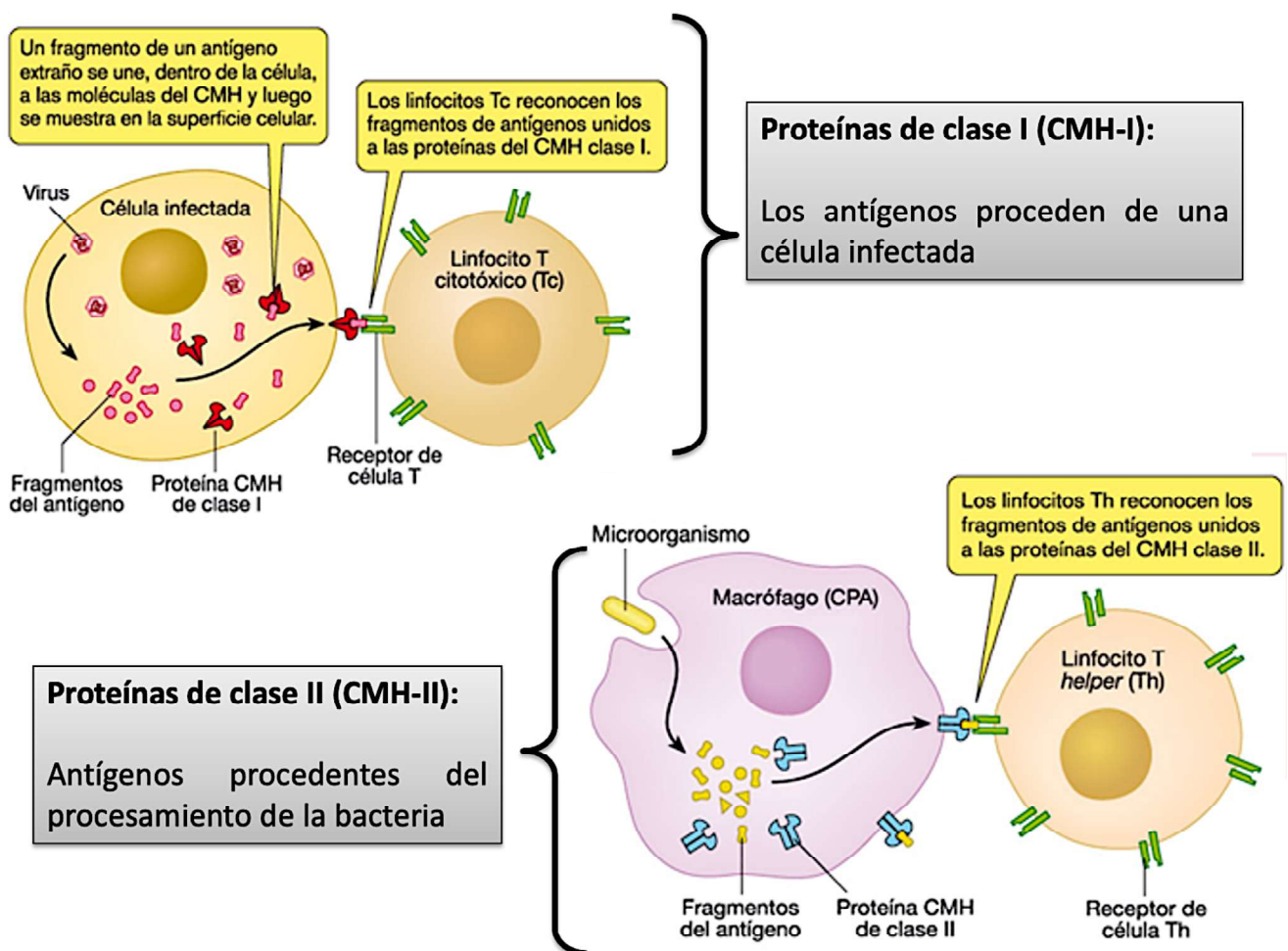
### 2.3. Células presentadoras de antígenos: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

Son células capaces de activar los linfocitos T al “presentarles” moléculas de antígenos unidas a unas macromoléculas de su membrana, llamadas el **Complejo Mayor de Histocompatibilidad** (CMH o MHC del

inglés). Se trata de un conjunto de proteínas de membrana que funcionan como un carnet de identidad celular pues cada individuo presenta una combinación de proteínas única y distinta.

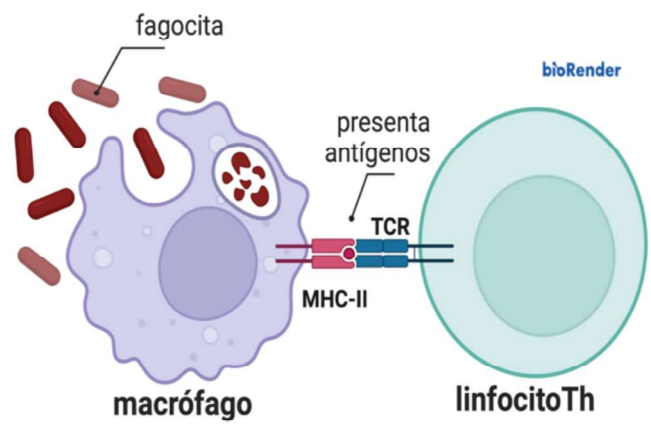
En humanos, existen 2 tipos de complejo mayor de histocompatibilidad: el MHC-I y el MHC-II. Ambos se diferencian en el tipo de células en las que se encuentran y en el tipo de linfocitos que los reconocen (Tc o Th).

- **MHC-I:** presentes en prácticamente **todas las células**, juegan un gran papel en la tolerancia inmunológica y el rechazo a trasplantes. Cuando una **célula es infectada por virus** o se convierte en **cancerosa**, expone antígenos "peligrosos" a través de las proteínas de membrana del MHC-I. En este caso, los reconocerán linfocitos T8 citotóxicos (Tc) que atacarán la célula, provocando su lisis.
- **MHC-II:** solo en células especializadas del sistema inmunitario, especialmente células fagocíticas como los **macrófagos** y las **células dendríticas**. Estas **células presentadoras de antígenos** fagocitan agentes extraños (p.ej. **bacterias**) en una vacuola fagocítica o **fagosoma** que se une al lisosoma primario, formando el **fagolisosoma** o lisosoma secundario. Las enzimas hidrolíticas del lisosoma degradan entonces la bacteria o el agente extraño en pequeños fragmentos peptídicos. Parte de esos fragmentos van a parar a la membrana y son expuestos, mediante proteínas de membrana del MHC-II a los linfocitos T4 colaboradores (Th o *T helpers*) que segregarán **interleucinas**, citocinas que activarán tanto a los linfocitos B como a los propios linfocitos T, haciendo que proliferen.





*\* Por tanto, una deficiencia en macrófagos va a afectar a las defensas innata y adquirida de una persona. Un déficit de macrófagos hará que la persona afectada sufra infecciones frecuentes, debido a la baja respuesta innata (fagocitosis disminuida) y también debido a una escasa respuesta adquirida, ya que los macrófagos son los encargados de la presentación de antígenos a los linfocitos  $T_4$  colaboradores. Por tanto, la baja presencia de macrófagos disminuirá, a su vez, la activación de estos linfocitos  $T_4$  colaboradores o  $T_h$  en la síntesis de citoquinas y en la estimulación de otros tipos de linfocitos (p.ej. no activarán a los linfocitos B que no secretarán anticuerpos).*



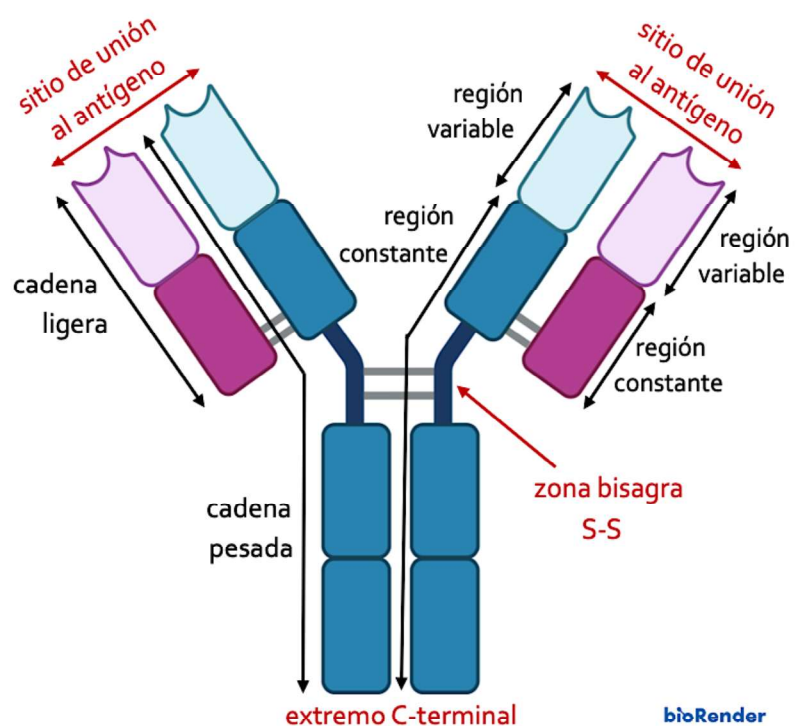
## 2.4. Anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig)

Son glucoproteínas globulares, en forma de Y, formadas por cuatro cadenas polipeptídicas a las que se unen glúcidos mediante enlaces O-glucosídicos o N-glucosídicos. Se encuentran en el plasma sanguíneo, la linfa y en secreciones corporales. Son fabricadas por las células plasmáticas (linfocitos B activados) como respuesta a la entrada de un antígeno específico en el organismo, para destruirlo o neutralizarlo.

### \* Estructura de una inmunoglobulina:

Cada anticuerpo está constituido por 4 cadenas polipeptídicas iguales dos a dos: 2 cadenas pesadas (más largas) y otras 2 cadenas ligeras. Las **cadenas pesadas (H)** están unidas entre sí mediante una **zona bisagra** con enlaces disulfuro (S-S). Las **cadenas ligeras (L)** se unen a los brazos de las cadenas pesadas también mediante enlaces disulfuro.

Cada una de las 4 cadenas posee una **región** o dominio **constante** en el extremo carboxi-terminal (-COOH) y otra variable en el extremo amino-terminal (-NH<sub>2</sub>). Las **regiones variables** de las cadenas ligeras y pesadas se localizan en la misma zona y constituyen los sitios de unión al antígeno. Los anticuerpos son bivalentes pues tienen dos zonas de unión a antígenos.



*\*La extensa población y diversidad de anticuerpos se genera por combinaciones al azar de un juego de segmentos génicos que codifican esas regiones variables diferentes que se unen al antígeno (parátipo). Además, dichos segmentos sufren mutaciones aleatorias, lo cual origina una diversidad aún mayor.*

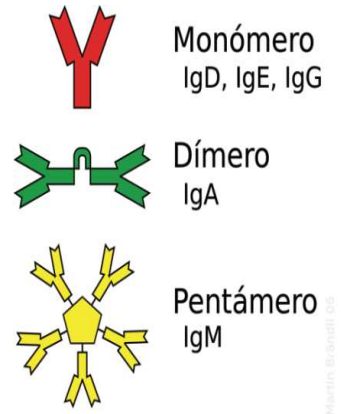
Los anticuerpos son glucoproteínas que deben secretarse al exterior celular por lo que siguen la vía de secreción de proteínas, desde el RER (donde comenzarán a glucosilarse) al aparato de Golgi (donde se acaban de glucosilar y empaquetar) y luego se envían mediante vesículas de secreción a la membrana plasmática para su exocitosis.



### \* Tipos de inmunoglobulinas:

Existen 5 tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgD, IgA e IgE. Se diferencian en su estructura, en su localización y en sus funciones. Pueden ser:

- **monómeros** (1): las inmunoglobulinas G (**IgG**) son las más abundantes que circulan libres en el plasma. Las **IgG** son las únicas que atraviesan la placenta y que participan en la memoria inmunológica. También son monómeros las **IgE** implicadas en las reacciones alérgicas y las **IgD** que aparecen en la superficie de los linfocitos B que no han sido expuestos todavía a los antígenos.
- **dímeros** (2): las inmunoglobulinas A (**IgA**) están presentes en secreciones como la saliva, lágrimas y en la leche materna.
- **pentámeros** (5): la inmunoglobulina M (**IgM**) se produce en la 1ª exposición al antígeno por tanto está vinculada a la respuesta primaria.



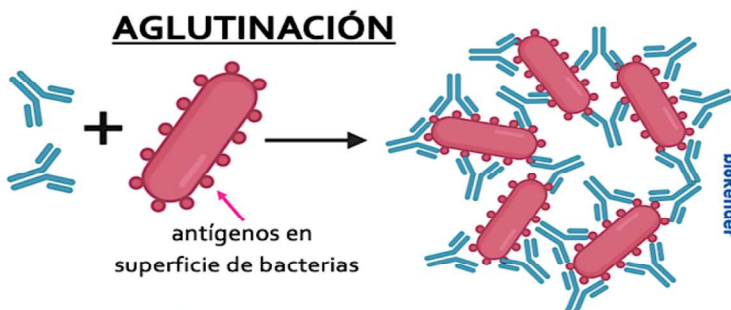
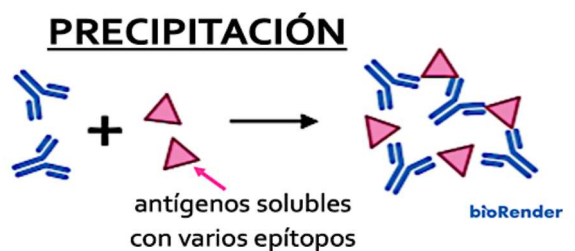
### \* Reacción antígeno-anticuerpo:

Cuando los antígenos reaccionan con los anticuerpos forman complejos antígeno-anticuerpo. La unión es rápida, específica y también reversible porque se trata de enlaces débiles (enlaces de H, fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas, hidrofóbicas...). La afinidad de un anticuerpo por un antígeno depende de las interacciones que se establezcan entre el **epítipo** del antígeno y el **parátipo** del anticuerpo.

*\* La mayoría de antígenos poseen muchos epítipos o determinantes antígenicos distintos. Sin embargo, un linfocito B produce anticuerpos que reconocen solamente un único epítipo o determinante antígeno. Por esa razón, un antígeno suele activar a muchos linfocitos B distintos y conduce a la producción de una gran variedad de anticuerpos contra los diversos determinantes antígenicos que presenta el antígeno.*

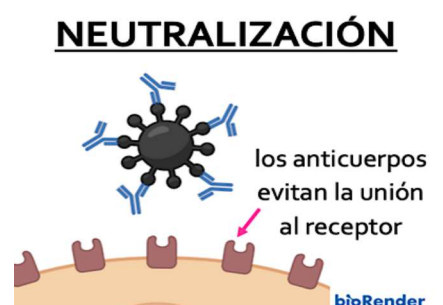
Hay varios tipos de reacción antígeno-anticuerpo o **funciones efectoras de los anticuerpos**:

\* **Reacción de precipitación**: cuando los antígenos son solubles y tienen varios determinantes antígenicos (varios sitios de unión Ag-Ab) al reaccionar con los anticuerpos se forman grandes complejos antígeno-anticuerpo que son insolubles y que precipitan.



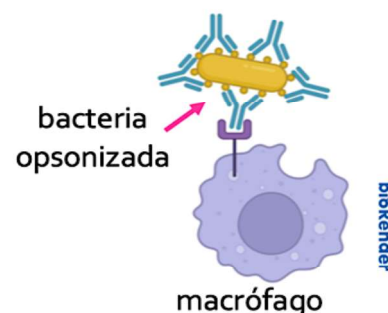
\* **Reacción de aglutinación**: los antígenos que están situados en la superficie de bacterias u otras células, pueden ser aglutinógenos, es decir que al reaccionar con los anticuerpos (en este caso llamados también aglutininas) forman agregados o agrupaciones de células.

\* **Reacción de neutralización**: ocurre principalmente con toxinas, que son reconocidas por los anticuerpos que se unen a ellas bloqueando su acción y sus efectos tóxicos al no dejarlas actuar. También se da la neutralización p.ej. en infecciones por virus en los que el anticuerpo se une a los antígenos de la cápsida vírica haciendo que los virus pierdan su capacidad de fijarse a la célula hospedadora.

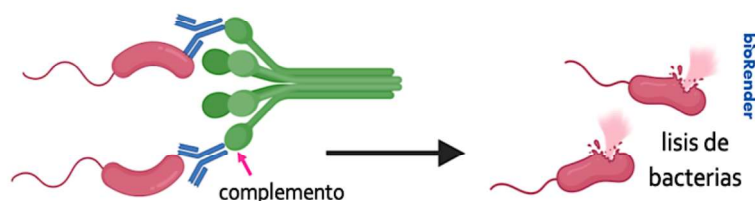


\* **Reacción de opsonización:** la unión de los anticuerpos (opsoninas) a la superficie del patógeno favorece la fagocitosis. Los microorganismos o partículas antigénicas opsonizados son más fácilmente fagocitados porque los complejos antígeno-anticuerpo aumentan la adherencia a la superficie de los macrófagos. Al tener adheridos anticuerpos en su superficie serán reconocidos rápidamente como diana y atacadas de forma más eficaz por los fagocitos.

## OPSONIZACIÓN



## ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



\***Activación del complemento:** Una región de las inmunoglobulinas (IgG e IgM) activa el sistema de complemento (vía clásica de activación), lo que inicia una cascada de acontecimientos que acaban con la destrucción de los microorganismos (por poros en su membrana y citólisis).

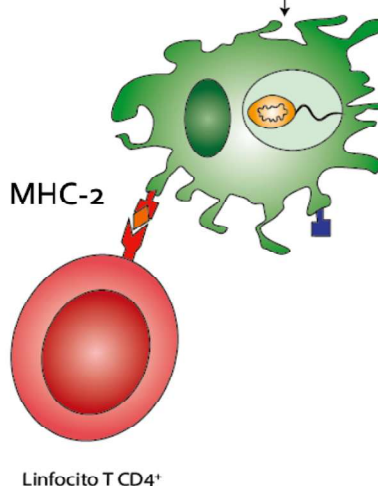
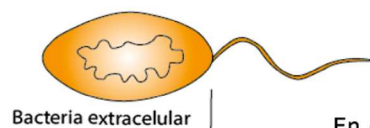
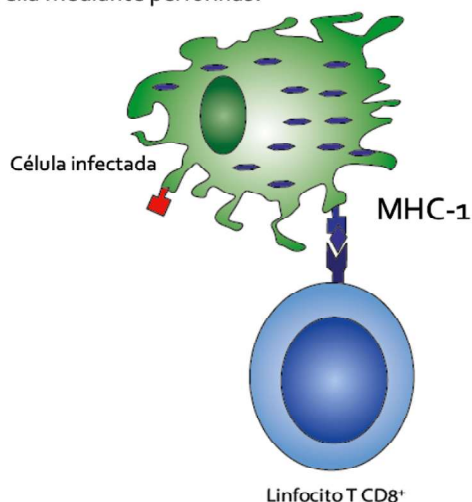
### \* Producción de anticuerpos monoclonales:

Para obtener anticuerpos monoclonales (procedentes de un mismo clon de linfocito B que produce un único tipo de anticuerpo frente a solo uno de los epítomos o determinantes antigénicos que presenta un antígeno) se utiliza una técnica en la que el antígeno se inyecta a un ratón o animal de laboratorio. Algunos de sus linfocitos B se transformarán en células plasmáticas y comenzarán a producir anticuerpos específicos contra ese antígeno. Se extraen estas células plasmáticas del suero y se hibridan con células tumorales para que se dividan incesantemente en cultivos de laboratorio, produciendo grandes cantidades de un solo tipo de anticuerpo. Estos anticuerpos monoclonales se utilizan en sueros frente a venenos de serpiente, en sueros antitoxinas, en tratamientos contra ciertos tipos de cáncer y en pruebas diagnósticas.

## 2.5. Respuesta humoral y celular frente a los patógenos

Como hemos visto, el sistema inmunitario no reacciona igual dependiendo de si el patógeno es extracelular (como una bacteria, un parásito o una toxina) o si se trata de un patógeno intracelular (como las células infectadas por virus) o una célula cancerosa.

En el caso de los patógenos intracelulares, la célula no puede sobrevivir. Es la propia célula infectada o cancerosa la que a través del MHC-1 activa a los linfocitos Tc citotóxicos para que acaben con ella mediante perforinas.



En el caso de los patógenos extracelulares, un macrófago o célula dendrítica debe fagocitar la bacteria y luego exponer a través del MHC-2 un trocito a un linfocito Th o colaborador (actúa como una célula presentadora de antígeno). Ese linfocito Th secretará interleucinas que activarán a los linfocitos B para secretar anticuerpos.

Frente a invasores fuera de las células, predomina la **inmunidad humoral**, es decir la mediada por las células plasmáticas (linfocitos B activados y productores de anticuerpos) aunque en ella también participan otras células del sistema inmunitario como los macrófagos o los linfocitos T<sub>4</sub>, Th o colaboradores.

Frente a invasores intracelulares, la estrategia es diferente ya que en este caso se debe atacar y destruir la propia célula infectada para acabar con la amenaza. En este caso predomina la llamada **inmunidad celular** mediada por los linfocitos T<sub>c</sub>, T<sub>8</sub> o citotóxicos.

### 2.5.1. Inmunidad humoral: linfocitos B y anticuerpos frente a patógenos extracelulares

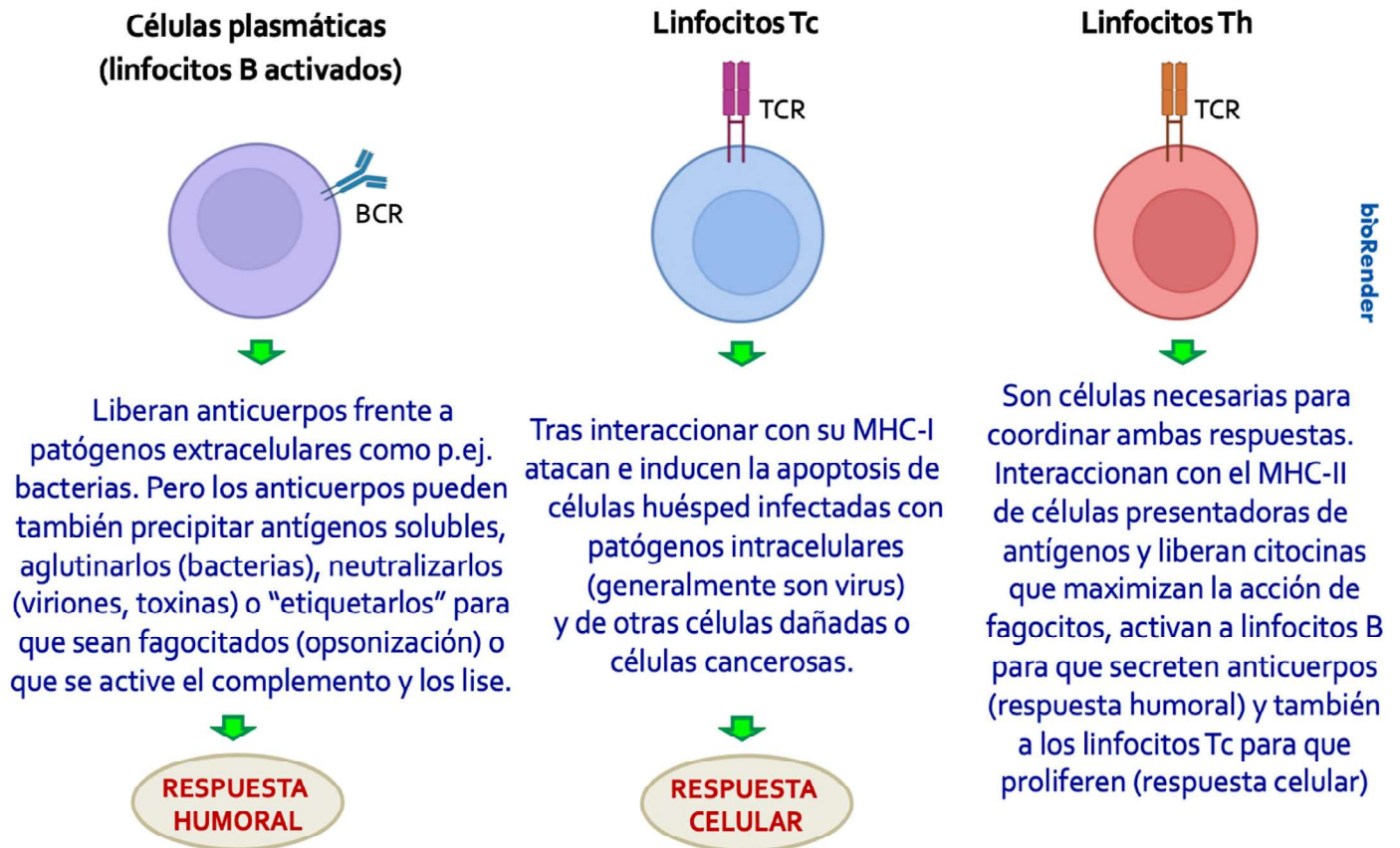
1. Un fagocito o célula fagocítica, p.ej. un **macrófago**, reconoce a un microorganismo (cualquier patógeno extracelular p.ej. una bacteria o una toxina) y lo fagocita, presentando sus antígenos a través del **MHC-II** a un determinado linfocito Th, T<sub>4</sub> o colaborador que se activa. La unión se lleva a cabo por las proteínas CD<sub>4</sub> de los linfocitos T<sub>4</sub>.
2. Este **linfocito Th, T<sub>4</sub> o colaborador activado**, al reconocer al linfocito B que presenta ese mismo antígeno en su membrana, liberará **interleucinas** (un tipo de mensajeros químicos que actúan sobre células inmunológicas) que lo activarán.
3. El **linfocito B** activado se multiplicará y se diferenciará en un gran número de **células plasmáticas** (producirán abundantes **anticuerpos** contra ese antígeno) y un pequeño número de **células de memoria**.
4. Las células plasmáticas liberarán grandes cantidades de anticuerpo específico, que provocará la opsonización del antígeno (lo marcan para que pueda ser localizado, identificado y fagocitado por los macrófagos y otras células fagocitarias) y la fijación del sistema del complemento con la posterior citólisis (vía clásica de activación del complemento).
5. Después de haber destruido al agente patógeno, la mayor parte de los linfocitos Th y las células plasmáticas desaparecen quedando solo las llamadas células B de memoria y linfocitos Th de memoria que pueden permanecer durante largo tiempo, incluso años, para responder de inmediato a futuras entradas del agente invasor (memoria inmunológica).

### 2.5.2. Inmunidad celular: linfocitos T citotóxicos frente a células infectadas o cancerosas

1. La **célula diana** (infectada por virus, cancerosa o de un tejido trasplantado) expone mediante las proteínas **MHC-I** un antígeno específico en su membrana que es reconocido por un **linfocito T<sub>8</sub> citotóxico** específico (a través de las proteínas CD<sub>8</sub> que tienen en la superficie los linfocitos T citotóxicos).
2. El linfocito T citotóxico prolifera, generando más linfocitos T<sub>8</sub> que se unen a otras células afectadas. Además, liberan **perforinas** que originan poros en la membrana y acaban lisando las células diana y acabando con ellas.
3. Una vez eliminada la amenaza, algunos linfocitos T se quedan como células de memoria.

\* **Por último, y en ambos casos**, harán su aparición los **linfocitos Ts supresores o reguladores** que detienen la respuesta inmunitaria y eliminan el exceso de linfocitos que ya no hacen falta.

En resumen, el papel de los tres tipos de linfocitos en la respuesta inmunitaria es el siguiente:



## 2.6. Respuesta inmune primaria y secundaria: fundamento de las vacunas

Existe una inmensa variedad en la población de linfocitos B (respuesta humoral), cada uno de los cuales tiene en su superficie un anticuerpo diferente (los receptores de membrana de los linfocitos B, llamados BCR, tienen en su estructura un determinado anticuerpo o inmunoglobulina, como p.ej. una IgD, que reaccionará y reconocerá a un antígeno específico). Cuando un antígeno extraño penetra en el organismo acaba encontrando un linfocito B de toda la población existente que posee el anticuerpo en su superficie celular capaz de reaccionar con él. Es decir, los receptores (BCR) ya están preformados y a la entrada de un determinado antígeno se seleccionará aquel que reaccione contra el antígeno específico de entre todo el inmenso repertorio de linfocitos B con receptores diferentes que posee el sistema inmunitario. La unión con el antígeno, junto a la participación de un linfocito *Helper*, provoca la división (teoría de la **selección clonal**) y diferenciación del linfocito B seleccionado en **células plasmáticas** (linfocitos B activos que sintetizan y segregan grandes cantidades de anticuerpos) y en un pequeño número de **células de memoria** (que permanecerán en circulación y permitirán reaccionar más rápido si se produce la misma infección por 2ª vez).

Lo mismo ocurre con los linfocitos T, durante el 1º contacto con el antígeno, de la inmensa variedad de linfocitos T con receptores diferentes (TCR) preformados solo se selecciona y multiplica aquel linfocito T con el receptor que reconozca al antígeno específico. Esto genera un ejército de clones genéticamente iguales que es específico contra ese determinado antígeno. Una vez eliminada la amenaza, también queda una pequeña parte de linfocitos T como células de memoria.

Todos estos procesos de selección clonal tras el primer contacto con el antígeno se engloban en la denominada **respuesta inmune primaria** y llevan su tiempo (es una respuesta más lenta).

La formación de células de memoria tras ese primer contacto con el antígeno (respuesta primaria), permite que la reacción del sistema inmune sea mucho más rápida e intensa en un segundo contacto (**respuesta inmune secundaria**), incluso varios años después.

Veamos lo que ocurre en ambas respuestas en lo que respecta a la cantidad y tipo de anticuerpos:

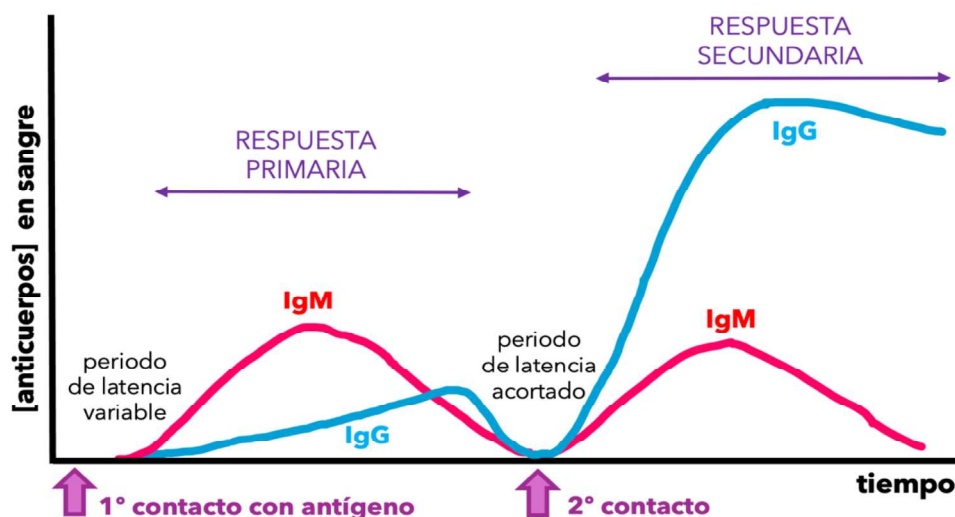


### ★ RESPUESTA INMUNE PRIMARIA:

Se produce tras el 1º contacto con el antígeno. Este contacto provoca la proliferación de linfocitos y la formación de células de memoria (responsables de la memoria inmunológica). Existe entonces un pequeño periodo de latencia y, al cabo de varios días del contacto, empiezan a aparecer anticuerpos en sangre, especialmente **IgM** (pentámeros) cuya producción va aumentando de forma exponencial, luego se estabiliza y finalmente empieza a declinar. Posteriormente también empieza a aparecer IgG, aunque como veremos, las IgG cobrarán especial relevancia en el 2º contacto con el antígeno. La disminución de la concentración de anticuerpos, tanto IgM como IgG, indica que la infección ha sido eliminada. Eso sí, una parte de linfocitos B se ha diferenciado en células de memoria y a partir de ese momento, va a permanecer circulando en sangre.

### ★ RESPUESTA INMUNE SECUNDARIA:

Se produce cuando un antígeno accede por segunda vez al organismo. Su fase de latencia es mucho más corta que en la respuesta primaria. Las células de memoria reconocen enseguida al antígeno y proliferan rápidamente. Se generan **IgG** de forma más rápida y con mucha mayor intensidad. Además, las IgG pueden perdurar largo tiempo en la sangre.



Este tipo de respuesta inmune indica que existe una **memoria inmunológica** y es la base del funcionamiento de las vacunas. Con la administración de una **vacuna** (inmunización artificial activa) a una persona que no ha entrado antes en contacto con un antígeno determinado se consigue desencadenar una respuesta inmune primaria. Cuando el verdadero patógeno real nos infecte, tendremos ya células de memoria circulando en sangre y se desencadenará una respuesta secundaria mucho más potente y rápida.

El antígeno administrado mediante la vacunación hace que, mediante los linfocitos Th o colaboradores, se activen los linfocitos B con el receptor específico para luchar contra ese antígeno y que se transformen en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Algunos de estos linfocitos B activados quedarán como células de memoria, de forma que la persona vacunada adquiere memoria inmunológica y podrá generar con rapidez y gran eficacia una respuesta secundaria en caso de nueva entrada del antígeno (en una infección "real"). Por tanto, las vacunas son un métodos preventivo y no curativo como p.ej. los sueros.

En resumen, las principales diferencias entre ambas respuestas son:

RESPUESTA PRIMARIA	RESPUESTA SECUNDARIA
Periodo de latencia variable	Periodo de latencia acortado
Producción escasa de anticuerpos	Producción de anticuerpos elevada
Predominio de IgM	Predominio de IgG
De duración variable y menos eficaz	Eficaz y rápida

La duración de la memoria inmunológica originada por una infección natural o gracias a la vacunación es variable dependiendo de la enfermedad que se trate. Hay casos, como el del virus de la varicela, en los que la inmunidad adquirida suele durar toda la vida del individuo. Una vez que te vacunas de la varicela o la padeces en la niñez, el organismo genera células de memoria que mantienes toda la vida. Si vuelves a entrar en contacto con el virus, estas células de memoria lo reconocerán rápidamente, activando inmediatamente la respuesta secundaria y produciendo una gran cantidad de anticuerpos específicos contra él.

No obstante, en otras enfermedades, la inmunidad adquirida puede no perdurar para siempre y sí que importa cuánto tiempo hace de la primera exposición. La memoria inmunológica puede durar desde muchos años hasta periodos muy cortos de tiempo, dependiendo de la permanencia de las células de memoria o bien porque se produzcan variaciones en el microorganismo que la causa. Este es el caso de virus como el de la gripe o del VIH que mutan con bastante frecuencia (tienen un gran "fondo de armario" por lo que dejan de exhibir los mismos antígenos en su capa más superficial, sea la cápsida o la cubierta membranosa según el tipo de virus). Por ejemplo, el virus de la gripe muta con mucha frecuencia y además existen muchas variantes distintas que se van alternando cada año. Es por ello que la vacuna de la gripe debe repetirse cada año, ya que la variante del virus en circulación puede ser diferente a la del año anterior y los anticuerpos producidos contra él en el pasado no sirven frente a los antígenos de los nuevos virus.

*\* Como bien sabemos tras la pandemia, existen numerosas estrategias para producir vacunas:*

- Existen vacunas con bacterias o virus muertos o inactivados (generalmente por calor) y también hay vacunas con microorganismos atenuados que han perdido su virulencia.
- Actualmente, también se pueden obtener vacunas por tecnología del ADN recombinante p.ej. purificando las proteínas antigénicas del patógeno que se han fabricado en microorganismos inocuos como las levaduras, o haciendo que virus inocuos expresen cierta proteína antigénica en su superficie capaz de desencadenar la respuesta inmunitaria y generar anticuerpos.
- Otra alternativa que se ha mostrado eficaz frente al SARS-Cov2 son las vacunas de ARNm, en las que se introduce dentro de partículas lipídicas, moléculas de ARNm modificadas que producen alguna proteína antigénica del virus al ser traducidos por los ribosomas de nuestras células.

*En todos los casos, las vacunas deben ser capaces de crear una respuesta inmunitaria y generar anticuerpos (células B de memoria pero también linfocitos T de memoria) frente a antígenos que se encuentren en la superficie de los patógenos (la parte más accesible). Por ejemplo anticuerpos frente a antígenos de la envoltura o cubierta membranosa de un virus con envoltura serán más efectivos que anticuerpos frente a antígenos de su nucleocápsida (que se encuentra por debajo de la envoltura y no en la superficie expuesta).*

### **3. TIPOS DE INMUNIZACIÓN**

Un organismo se considera **inmune** a un antígeno determinado cuando tiene la capacidad de anularlo o desactivarlo sin que se produzca una reacción patológica.

La adquisición o desarrollo de inmunidad adaptativa o adquirida se conoce con el nombre de **inmunización** y puede ser:

- NATURAL** si la realiza el propio organismo / **ARTIFICIAL** si hay intervención con alguna técnica médica.
- ACTIVA** si la genera el propio organismo / **PASIVA** si es generada por otros y luego transferida.

**\*En la tabla de la página siguiente se resumen los tipos de inmunización pero en la PAU a veces se refieren a ellos como tipos de inmunidad (¡leed bien las preguntas antes de contestar!).**

Tipos de INMUNIZACIÓN o INMUNIDAD		
	ACTIVA (generada por el propio organismo)	PASIVA (generada por otros)
NATURAL (se consigue sin ninguna intervención médica)	<p>Son los propios mecanismos inmunológicos del organismo los que logran la inmunidad. Tras una infección, el sistema inmunitario genera células de memoria frente al microorganismo invasor. Si se vence la invasión se está inmunizado frente a ese patógeno durante el tiempo que permanezcan las células de memoria en sangre. En el segundo contacto con el antígeno, la respuesta secundaria será más rápida y eficaz (por la memoria inmunológica).</p>	<p>Los anticuerpos no los produce el propio individuo, sino que los toma del exterior. El <b>feto</b> de los mamíferos adquiere inmunidad natural pasiva <b>a través de la placenta</b> puesto que recibe anticuerpos (IgG) de la sangre materna. Con la <b>lactancia materna</b> la madre también transfiere anticuerpos al bebé y, por eso, es tan importante en los primeros meses (los recién nacidos todavía no tienen su sistema inmune totalmente desarrollado). No induce memoria y funciona solo mientras se amamanta.</p>
ARTIFICIAL (se obtiene mediante técnicas ajenas al organismo)	<p><b>VACUNACIÓN:</b> Es un <b>método preventivo</b> que consiste en inyectar <b>virus, bacterias muertas o atenuadas o cualquier otro método que contenga antígenos</b> de la enfermedad que se quiere prevenir para activar el sistema inmunitario. Administrando la vacuna, se desencadena una <b>respuesta inmune primaria</b> que acaba <b>generando células de memoria</b> (tanto de linfocitos B activados productores de anticuerpos como de linfocitos T) para que, si llega el patógeno real, se desencadene una respuesta secundaria mucho más rápida y potente. No es un método curativo, solo una medida profiláctica ya que el organismo tarda unos días en desencadenar los procesos propios de la inmunidad adquirida y en generar células de memoria (fase de latencia). Sus efectos son bastante duraderos. La vacunación generalizada proporciona <b>inmunidad de grupo</b>, cuanto más gente haya vacunada en una sociedad, menor probabilidad de aquellos que no pueden vacunarse (p.ej. inmunodeprimidos o recién nacidos) de contraer la enfermedad. Ej: vacuna del sarampión, papiloma, tétanos, rabia, vacunas de ARNm frente al COVID, etc.</p>	<p><b>SUEROTERAPIA:</b> administración de sueros con anticuerpos específicos para los antígenos que producen la enfermedad. Es un <b>tratamiento curativo</b> pues es administrado cuando el paciente ya está enfermo. La sueroterapia tiene una duración limitada pues <b>no induce memoria</b> (solo funciona mientras se administre el suero). Esto se debe a que los anticuerpos administrados actúan de forma inmediata contra el patógeno pero, transcurrido un tiempo, se degradan. Al no ser sintetizados por el propio sistema inmunitario del individuo, no se generan células de memoria y, si se interrumpe el tratamiento, el individuo vuelve a quedar tan desprotegido como al principio ya que no ha generado sus propias células de memoria. Ej: suero contra la toxina botulínica, contra veneno de serpiente, suero con anticuerpos frente al ébola... Los anticuerpos utilizados en la sueroterapia se obtienen mediante técnicas de clonación a partir de linfocitos capaces de producirlos (anticuerpos monoclonales) o a partir de suero de animales o personas que han estado en contacto con el antígeno y han generado anticuerpos específicos contra él.</p>

## 4. ANOMALÍAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Si el sistema inmunitario no funciona adecuadamente, se producen diversas anomalías entre las que destacan: las enfermedades autoinmunes, la hipersensibilidad en alergias, las inmunodeficiencias innatas o adquiridas, el rechazo a trasplantes o el desarrollo de cánceres.

### 4.1. Enfermedades autoinmunes

La capacidad de distinguir los antígenos propios y de no reaccionar contra ellos se conoce como **autotolerancia** o **tolerancia inmunológica** y se da gracias a la selección negativa de los linfocitos, que elimina todos aquellos linfocitos cuyos receptores antigénicos se pueden unir a los receptores de membrana de las células propias. Cuando este mecanismo falla, el organismo sintetiza anticuerpos contra moléculas propias, denominados **autoanticuerpos**, que acaban por dañar diferentes tejidos. Por tanto, en las enfermedades autoinmunes, existen clones de **linfocitos autorreactivos** que no han sido eliminados que lesionan los tejidos.

La esclerosis múltiple (autoanticuerpos que atacan la mielina que recubre los axones de las neuronas), la artritis reumatoide y el lupus son ejemplos típicos de enfermedades autoinmunes.

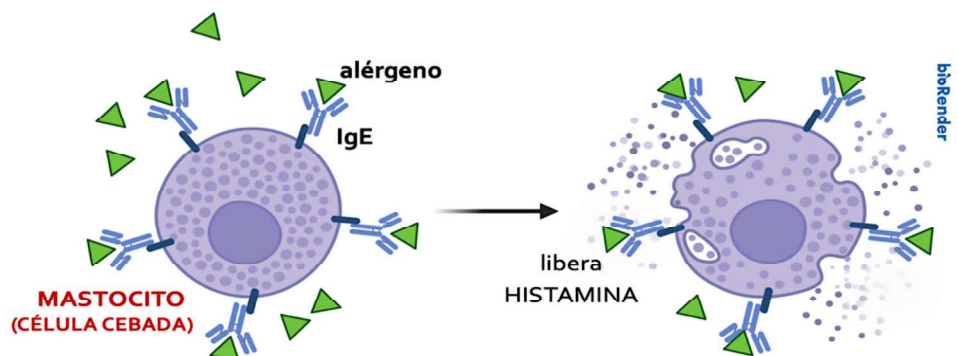
Las enfermedades autoinmunes suelen tratarse con fármacos inmunosupresores o inmunodepresores que disminuyen la capacidad de respuesta del sistema inmunitario y así se evita el ataque a antígenos propios.

### 4.2. Reacciones de hipersensibilidad: alergias y shock anafiláctico

Las reacciones de **hipersensibilidad** son respuestas inapropiadas y exageradas del sistema inmune ante un antígeno que normalmente es inofensivo. Las alergias consisten en una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos que generalmente son inocuos, la mayoría de los cuales son ambientales. Las sustancias que pueden producir reacciones alérgicas suelen tener naturaleza proteica y se denominan **alérgenos** como p.ej. el polen, la caspa de los animales, el polvo, el veneno de abejas, antibióticos como la penicilina y diversos alimentos. Algunos síntomas frecuentes son la rinitis, conjuntivitis, edema, urticaria, etc.

En algunos casos, se llega a dar un **shock anafiláctico**, la reacción alérgica más grave, en la que si no se actúa a tiempo la vida del individuo corre peligro al verse comprometidos los aparatos respiratorio y cardiovascular. Es necesario un primer contacto con el alérgeno en el que se produce la **sensibilización**, y ya en el segundo contacto es cuando se desencadena la reacción alérgica. Este proceso empieza cuando los macrófagos degradan el alérgeno y, como buenas células presentadoras de antígenos, muestran los fragmentos resultantes a los linfocitos T. Estos segregan citocinas (interleucinas porque son "entre linfocitos") que hacen que los linfocitos B se transformen en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas.

En este caso son **IgE**, capaces de unirse a los **mastocitos** y hacer que liberen **histamina**, la molécula responsable de los síntomas de la alergia. Por eso, para evitar las alergias, se recetan antihistamínicos.



### 4.3. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas

La **inmunodeficiencia** consiste en la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada ante la presencia de antígenos extraños. Las personas afectadas tienen mayor predisposición a contraer infecciones, incluso algunas debidas a organismos que, en condiciones normales, no son patógenos.

Las inmunodeficiencias pueden ser de dos tipos:



- **Primarias o congénitas:** son debidas a un defecto genético, presente desde el nacimiento. P.ej. la enfermedad de los niños burbuja.
- **Secundarias o adquiridas:** son consecuencia de diversos factores, como el tratamiento prolongado con fármacos inmunosupresores o con quimioterapia, infecciones por virus como el VIH, etc.

El **SIDA** (Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida) es una inmunodeficiencia secundaria o adquirida provocada por el ataque del retrovirus VIH principalmente a los linfocitos T<sub>4</sub>, T<sub>h</sub> o colaboradores (el virus se une a las proteínas CD<sub>4</sub> de su superficie). La enfermedad se transmite por sangre, semen o fluido vaginal y en el contacto madre-hijo. En las primeras semanas tras haberse producido la infección, aumenta rápidamente el nº de virus presentes en la sangre, al tiempo que disminuye el nº de linfocitos T<sub>4</sub>. En esta etapa, los linfocitos B activados por los T<sub>4</sub> colaboradores producen anticuerpos en respuesta a los antígenos del virus. Estos anticuerpos permiten detectar las personas seropositivas, es decir, infectados por el VIH. No hay que confundir ser seropositivo con ser enfermo de SIDA. Tras una fase de latencia clínica (sin síntomas, pero con capacidad infectiva) que puede durar años, la fase de SIDA se produce cuando el número de linfocitos T<sub>4</sub> desciende por debajo de un valor crítico y deja al organismo expuesto a la infección por microorganismos oportunistas y cánceres como el sarcoma de Kaposi. Actualmente, en los países desarrollados, existe tratamiento con antirretrovirales y ser VIH positivo se considera como una especie de enfermedad crónica.

#### 4.4. Rechazo de trasplantes

Un **trasplante** es una técnica quirúrgica en la que se implanta un tejido u órgano procedente de un donante a un receptor con el fin de curar una enfermedad grave o sustituir el propio que ha dejado de ser funcional. A los trasplantes se les denomina también **injertos**. Tanto en los trasplantes como en las transfusiones sanguíneas, el sistema inmune del receptor puede reconocer glucoproteínas de la membrana celular del donante como no propias (a través del MHC o Complejo Mayor de Histocompatibilidad) y atacarlas provocando el rechazo al órgano o tejido trasplantado. En el rechazo, por tanto, se genera una respuesta inmunitaria celular específica producida por los linfocitos T que no reconocen el MHC tipo I como propio e intentan eliminar las células extrañas porque no las reconocen como propias y son “una amenaza”.

Con tal de evitar el rechazo se realiza un *test* de compatibilidad y se dan tratamientos con fármacos inmunosupresores (inmunodepresores) precisamente para inhibir esta respuesta inmunitaria específica.

Existen varios tipos de trasplantes dependiendo del donante: los **autotrasplantes** o **autoinjertos** (de una parte, del cuerpo a otra) e **isotrasplantes** o **isoinjertos** (entre gemelos univitelinos o clones) no causan rechazo, mientras que los **alotrasplantes** o **aloinjertos** (entre 2 individuos diferentes de la misma especie) y los **xenotrasplantes** o **xenoinjertos** (entre individuos de distinta especie) sí pueden producir rechazo.

#### 4.5. El sistema inmunitario y el cáncer

El **cáncer** es una enfermedad que en que las células se dividen sin control, originando tumores, que son masas de células anormales que destruyen los tejidos sanos. Si alguna de esas células cancerosas se desprende del tumor y pasa al torrente sanguíneo puede invadir y extenderse a otras zonas del cuerpo, proceso conocido como **metástasis**.

El sistema inmunitario está siempre en alerta y evita la aparición de tumores, ya que las células cancerosas presentan antígenos especiales en su superficie (a través del MHC-1) que pueden ser detectados como extraños por los linfocitos T<sub>c</sub>, T<sub>8</sub> o citotóxicos que las eliminan. Las células NK que, aunque derivan de los linfocitos pertenecen al sistema inmunitario innato, también detectan células cancerosas por reconocimiento del glucocálix anómalo y las eliminan por citólisis. Además, varias células del sistema inmunitario liberan sustancias antitumorales como p.ej. el factor de necrosis tumoral.

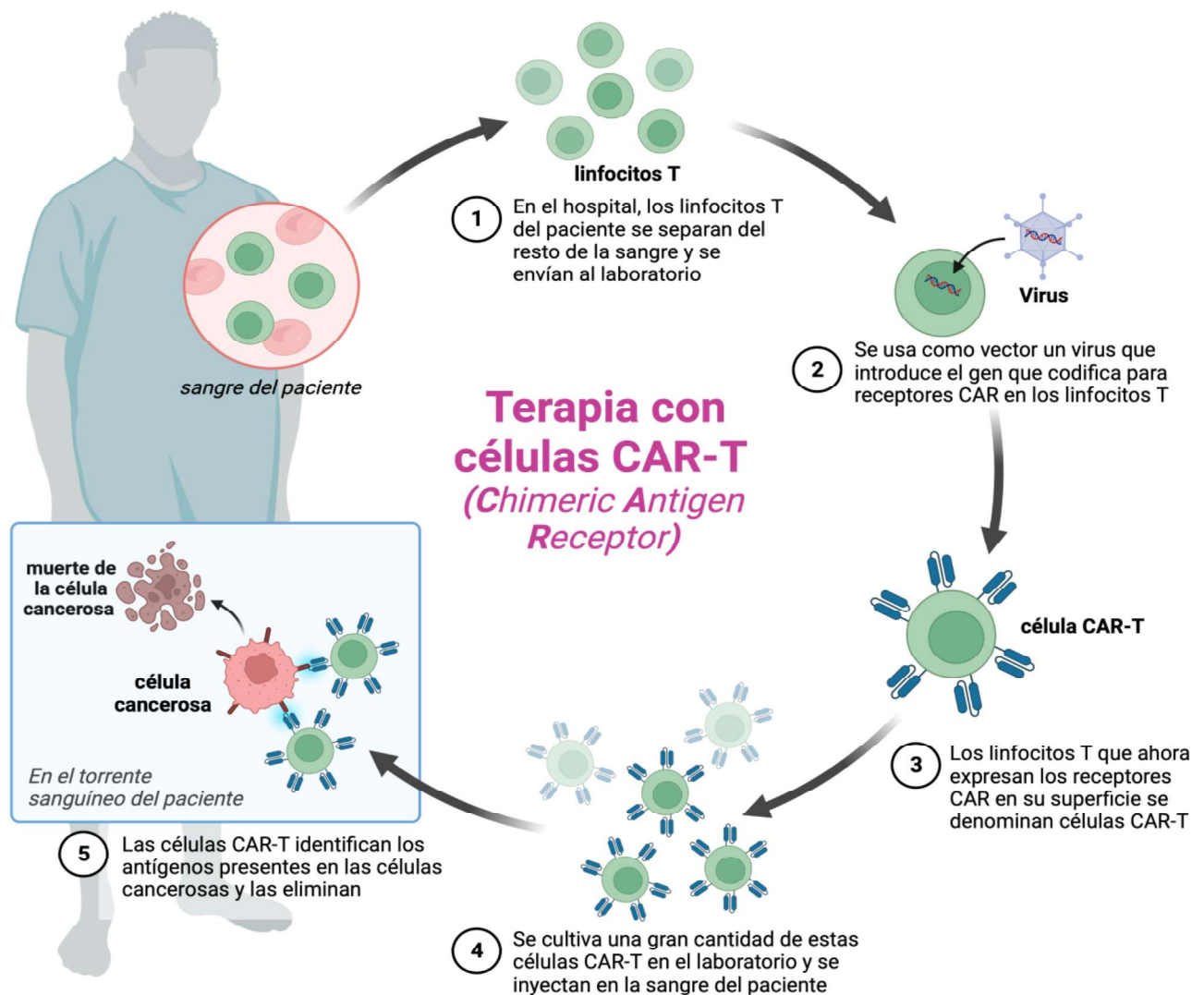
Normalmente los antígenos tumorales son consecuencia de la expresión de ciertos genes anómalos y aparecen solamente en las células cancerosas o en una cantidad mucho mayor a la normal por lo que pueden utilizarse para el diagnóstico temprano del cáncer (**marcadores tumorales**).

No obstante, a veces las células cancerosas interfieren en las defensas, desactivando linfocitos T citotóxicos, activando linfocitos T supresores o dificultando la identificación de los antígenos tumorales. Por ello, especialmente en casos de inmunodeficiencia o edad avanzada, el sistema inmunitario no puede acabar con las células cancerosas y entonces se produce el cáncer.

El cáncer puede tratarse con la extirpación quirúrgica del tumor, con quimioterapia (fármacos que destruyen las células que se están dividiendo más de lo normal) y con radioterapia.

Una de las terapias con más potencial en la lucha contra el cáncer es la **inmunoterapia**, que se basa en potenciar las propias defensas del paciente, p.ej. mediante la administración de interferón, de anticuerpos purificados específicos frente a antígenos tumorales, extracción y activación o modificación de linfocitos T como la terapia con células CAR-T, desarrollo de vacunas contra antígenos tumorales, etc.

### Ejemplo terapia génica en linfocitos T: tratamiento de cánceres de sangre con células CAR-T



**CAR (receptor de antígeno quimérico):** receptor especial elaborado en el laboratorio y diseñado para unirse a ciertas proteínas en las células cancerosas.