

INMUNOLOGÍA BÁSICA

(LAS DEFENSAS)

Dr. Joaquín Hernández

Unidad de Investigación y Docencia

Área 6 de AP. IMSALUD. MADRID

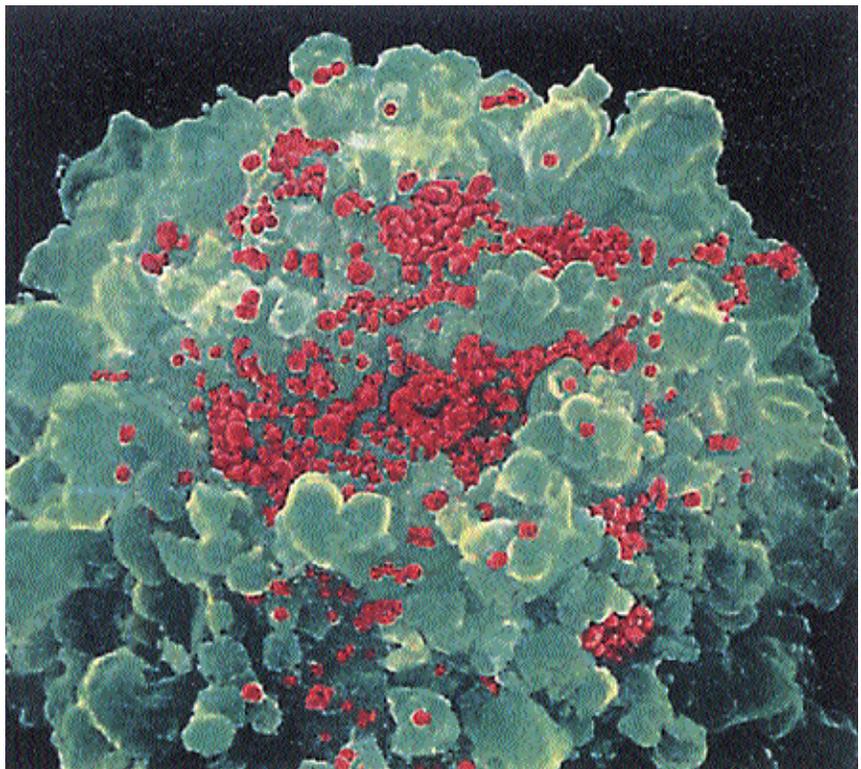
Introducción

La inmunología es la ciencia encargada del estudio de las respuestas de defensa desarrolladas por el individuo frente a la agresión por microorganismos o partículas extrañas y también frente a aquellas procedentes del propio medio interno (células neoplásicas o cancerígenas).

Es una disciplina joven, cuyo desarrollo más espectacular se produjo en la segunda mitad del siglo XX. Pero ya desde antiguo se conocían algunos conceptos relativos a ella. Así, en el siglo V a.C. el historiador griego Tucídides

narra que durante la guerra del Peloponeso tuvo lugar una epidemia en la que los enfermos eran atendidos exclusivamente por aquellos que habían sobrevivido previamente a la enfermedad, en la seguridad de que no volverían a padecerla: se intuía la capacidad de resistencia frente a una enfermedad ya padecida. Esta misma apreciación se había hecho en la antigua China, donde se constató que las personas que habían padecido la viruela en la infancia no la adquirirían más adelante en su vida.

La primera aproximación científica fue llevada a cabo por el médico rural inglés Edward Jenner (1749-1823), tras observar que las lecheras de su pueblo que habían adquirido la viruela vacunal (una forma benigna de la enfermedad que sólo producía pústulas en las manos) no eran atacadas por la grave y deformante viruela humana. En



1796 inoculó a un niño de 8 años, llamado James Phipps, fluido procedente de pústulas de la forma benigna de la enfermedad; semanas después el niño fue inyectado con pus de una pústula de un enfermo de viruela y no desarrolló la enfermedad.

Pero sería Pasteur quien en la segunda mitad del siglo XIX, estudiando la bacteria responsable del cólera aviar, observó que la inoculación en gallinas de cultivos poco virulentos las protegía de contraer la enfermedad cuando posteriormente eran inyectadas con cultivos virulentos.

De esta forma se obtuvo la primera vacuna de microorganismos atenuados, que el propio Pasteur denominó "Vacuna" en honor a los trabajos de Jenner.

Desde entonces hasta ahora, los avances en inmunología han sido espectaculares, consoli-

dándose como ciencia independiente de la microbiología, de la que inicialmente formaba parte.

El sistema inmune

El sistema inmune es el encargado de proteger al individuo de las agresiones que pueden producir en él otros seres vivos, y también de aquellas que provienen del medio interno. Está formado por una red de células coordinadas entre sí y distribuidas por todo el organismo.

Existen una serie de **ORGANOS LINFOIDES PRIMARIOS** (médula ósea y timo) donde se originan y maduran las células del sistema inmune. Los **ORGANOS LINFOIDES SECUNDARIOS** son los lugares donde se encuentran los linfocitos maduros y donde se produce la respuesta inmune frente a los antígenos: Ganglios linfáticos, bazo, tejido linfoide asociado a mucosas (amígdalas, adenoides, Placas de Peyer)

El sistema inmune precisa para su correcto funcionamiento un alto grado de regulación interna. La interacción entre las distintas células que lo componen permite la existencia de un estado de equilibrio que es esencial para el mantenimiento de la salud, y su alteración conduce a múltiples enfermedades ya sea por exceso de actividad (alergias, enfermedades autoinmunes), por disminución (inmunodeficiencias) o por transformación maligna de sus células (leucemias, linfomas)

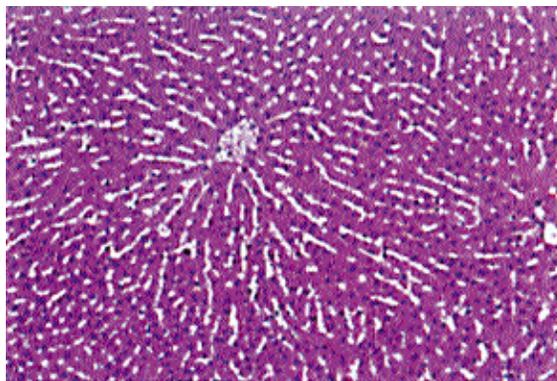
Estructura y función del sistema inmune

La función del sistema inmune se divide en dos categorías principales:

✓ **INMUNITARIA:** se caracteriza por una respuesta **ESPECÍFICA** a un antígeno (cualquier molécula reconocida como extraña por el sistema inmune) que suele tardar varios días en materializarse. Es característica de esta respuesta la **MEMORIA** para el antígeno, de tal forma que exposiciones posteriores al mismo provocan una respuesta más rápida y más intensa.

✓ **NO INMUNITARIA:** no es específica de antígeno. Es un sistema de respuesta inmediata (minutos después de la agresión) y no tiene memoria del estímulo que lo originó. Este proceso se denomina **inflamación**.

Dentro del sistema inmune podemos distinguir dos formas de respuesta: la **INMUNIDAD CELU-**



LAR cuyo elemento fundamental es la célula T o linfocito derivado del timo y la **INMUNIDAD HUMORAL** cuyo responsable es la célula B o linfocito derivado de la médula ósea. Ambos proceden de una célula madre común.

Otros componentes del sistema inmunitario son los linfocitos granulares grandes, los monocitos-macrófagos y las células dendríticas de Langerhans.

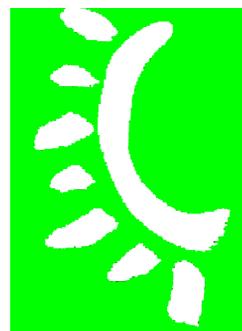
La Médula Ósea es el lugar principal de maduración de las células B, los monocitos-macrófagos y los granulocitos, y contiene "células madre" que bajo la influencia de distintos factores estimulantes son capaces de originar todos los tipos de células de la sangre. Los precursores de las células T también se originan en las células madre, pero abandonan la médula ósea cuando son todavía inmaduras y migran al timo para completar su maduración. (durante el desarrollo embrionario y primeros años de la vida)

Posteriormente, tanto los linfocitos T como los linfocitos B así como los monocitos y las células de Langerhans entran en la circulación y migran a los órganos linfoides periféricos (ganglios linfáticos, bazo, y al tejido linfoide asociado al intestino (amígdalas, Placas de Peyer y apéndice) así como a la piel y las mucosas en espera de ser activados por un antígeno extraño.

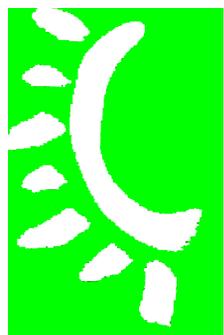
Células T:

Las células T (o linfocitos T) son las responsables de la inmunidad celular. Una vez activadas darán lugar a dos subtipos: células **T CITOTÓXICAS** capaces de destruir las células extrañas o infectadas por virus y células **T MEMORIA**, encargadas de iniciar la respuesta en la segunda exposición al antígeno.

Las células T expresan proteínas en su superficie celular que identifican las distintas subpoblaciones funcionales. Así las que poseen la proteína CD4 serán las encargadas de estimular la maduración de las células B, y la proliferación de los linfocitos CD8.



Inmunología



Los linfocitos CD8 actúan como células citotóxicas capaces de destruir las células extrañas o infectadas. Son reguladores a su vez de los linfocitos T y B.

De esta forma cuando un antígeno extraño entra en contacto con el sistema inmune, se activan una serie de acontecimientos moleculares y bioquímicos que hacen que se produzca el reconocimiento del antígeno por la célula T y su consiguiente activación.

Células B:

Son las responsables de la inmunidad humoral. Se originan en la médula ósea. Del mismo modo que los linfocitos T expresan en su superficie proteínas CD4 y CD8, las células B expresan en su superficie moléculas de inmunoglobulinas intramembranas que funcionan como receptores de antígeno.

La función básica de las células B es la producción de inmunoglobulinas (Anticuerpos). También tienen un papel en el procesamiento del antígeno.

Linfocitos granulares grandes

Se originan en la médula ósea y timo. Funcionalmente, estas células comparten características con los monocitos-macrófagos y con los neutrófilos: Median en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la actividad citolítica o "NK" (del inglés Natural Killer) ejerciendo un papel importante de vigilancia inmunitaria y destruyendo aquellas células que sufren transformaciones malignas espontáneas.

A este respecto surgió la teoría de que las células NK evolucionaron para proporcionar un componente de vigilancia del sistema inmunitario capaz de destruir células infectadas o malignas.

Monocitos-Macrófagos

Los monocitos proceden de células precursoras de la médula ósea, y pasan a la circulación con una vida media de 1-3 días. De ahí, a través de la circulación capilar llegan a los tejidos.

Los macrófagos proceden de la migración de los monocitos de la circulación y de la proliferación de precursores de los macrófagos en los tejidos. La localización más frecuente de los macrófagos tisulares son los ganglios linfáticos, el bazo, la

médula ósea, la pleura, el peritoneo, el pulmón, el hígado, el hueso y el SNC.

Son los encargados de presentar antígenos a los linfocitos T y además secretan factores básicos para la activación de los linfocitos T y B.

Células dendríticas / de Langerhans

Son células presentadoras de antígenos, derivadas de la médula ósea, distintas de los monocitos-macrófagos. Se caracterizan por su excepcional capacidad para presentar antígenos a los linfocitos T y por su morfología dendrítica con múltiples y finas proyecciones de membrana.

Cuando se localizan en la piel y bajo las mucosas reciben el nombre de células de Langerhans. Se encuentran en la sangre en muy escasa cantidad y predominan en bazo, linfáticos y órganos linfoides.

Células dendríticas foliculares

Son células presentadoras de antígenos para las células B. Se localizan en órganos linfoides secundarios y su origen es incierto.

Su función principal consiste en atrapar y retener antígenos y presentarlos a las células B. Es importante descartar que cantidades importantes de virus del VIH quedan atrapados en las prolongaciones de estas células, lo que permite al tejido linfoide actuar como reservorio del virus y como fuente de infección de las células T CD4+ que estén desplazándose a esa zona para proporcionar ayuda a las células B en el inicio de la respuesta humoral específica para el VIH.

Neutrófilos, Eosinófilos, Basófilos

Están presentes en casi todas las formas de inflamación y son amplificadores inespecíficos de la respuesta inmune. Derivan de las células madres de la médula ósea.

Los neutrófilos al ser activados, liberan gránulos de diferentes sustancias microbicidas en su superficie.

Los eosinófilos actúan como células citotóxicas para varios organismos parasitarios.

Las funciones de los basófilos y mastocitos no se conocen por completo, identificándose princi-

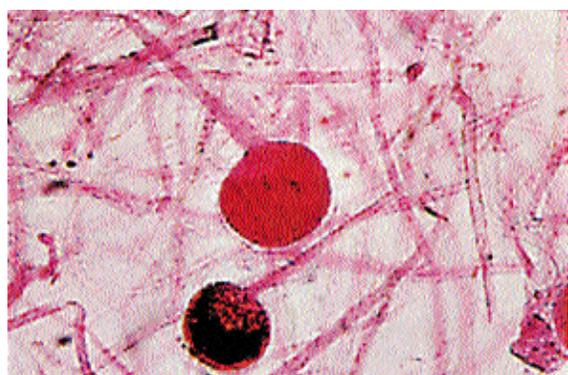
palmente con las reacciones alérgicas y algunas situaciones de hipersensibilidad cutánea retardada.

Inmunoglobulinas

Son glucoproteínas sintetizadas por las células B maduras y son los mediadores del componente humoral de la reacción inmunitaria. Están formadas por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que se ensamblan adoptando una estructura espacial en forma de "Y". Dentro de esa estructura básica existe una zona (la región Fc) que es la zona de unión a los receptores de superficie de los macrófagos, linfocitos granulares grandes, células B, neutrófilos y eosinófilos y otra zona (Región Fab) que es la zona de unión al antígeno específico.

Según el tipo de cadena pesada podemos distinguir cinco tipos distintos de inmunoglobulinas:

- **Ig G:** Es la inmunoglobulina predominante en la sangre. Atraviesa muy bien las membranas y es la única capaz de llegar a la placenta, convirtiéndose en la principal inmunoglobulina del feto y el recién nacido.
- **Ig M:** es la primera inmunoglobulina que aparece primero en la respuesta inmunitaria. Su localización es exclusivamente intravascular.
- **Ig A:** Es la inmunoglobulina presente tanto en la sangre como en las secreciones externas: tubo digestivo, árbol bronquial, saliva, bilis, lágrimas. Tiene una importante actividad antiviral en los seres humanos al evitar la unión de los virus a las células epiteliales respiratorias y gastrointestinales.



- **Ig D:** Se encuentra en pequeñas cantidades en la sangre. Son uno de los principales receptores de antígeno de las células B.
- **Ig E:** Implicada en las reacciones de hipersensibilidad, activando a los mastocitos y basófilos.

Regulación de la respuesta inmunitaria

El objetivo final de la activación del sistema inmune (tanto en su componente humoral como celular) es la eliminación del agente extraño que pone en funcionamiento esta respuesta, todo ello mediante una compleja cascada de acontecimientos regulada por células que modulan la activación de las células T y la producción de anticuerpo de las células B.

Cuando los linfocitos T y B reciben las señales adecuadas, inician un proceso de activación y de diferenciación pasando por distintas fases hasta llegar a la función efectora, en forma de anticuerpos o de células citotóxicas, pero además se van a activar otros procesos cuyo objetivo es la regulación. Así los linfocitos T CD4 inductores o los CD8 reguladores van a modular la diferenciación de las células B y la activación de las células T citotóxicas CD8 o CD4.

El sistema del complemento

Constituye otra vía de defensa del sistema inmune. Está formado por una serie de enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas capaces de producir la ruptura de células infectadas que actúan en cascada.

El sistema del complemento tiene dos formas de activación: una vía clásica y otra alternativa que conducen a la activación de C3 (proteína). La escisión de C3 es necesaria para la activación de los componentes finales del complemento C5-C9, que forman un complejo de ataque a la membrana celular que provoca la ruptura de la célula.

Vacunas

Una vacuna es una suspensión de microorganis-

