

Biología

Unidad 10

Inmunología

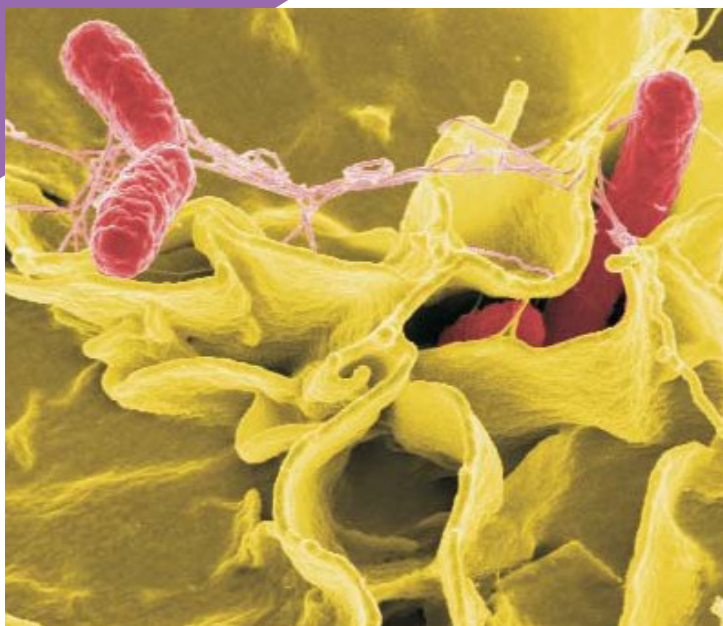


Ilustración 10.1. *Imagen microscópica de bacterias Salmonella typhimurium (rojo) invadiendo un cultivo de células humanas.* (Fuente: http://www3.niaid.nih.gov/topics/BiodefenseRelated/Biodefense/PublicMedia/image_library.htm).

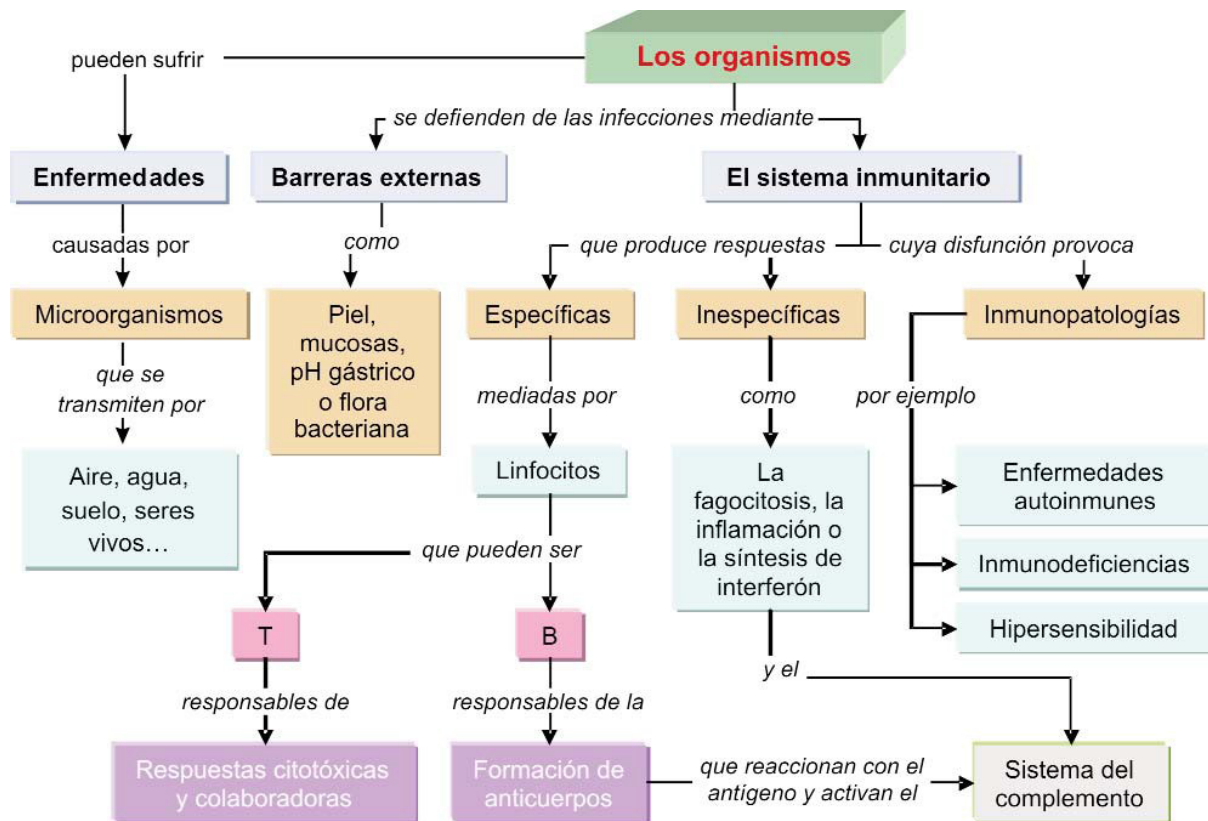
Todos los organismos están constituidos por componentes moleculares propios, idénticos en su mayor parte a los de otros seres vivos, sobre todo si son de la misma especie. Sin embargo, cada individuo posee algunas moléculas que otros no tienen (a excepción de los gemelos monocigóticos o univitelinos). Estas moléculas, que conforman su identidad bioquímica y lo convierten en un ser único, son básicamente las proteínas y los ácidos nucleicos.

Por otra parte, los seres vivos se relacionan entre sí y con el medio en el que viven; están continuamente expuestos a la actividad de otras moléculas distintas a las suyas que pueden, en muchos casos, resultarles perjudiciales.

En esta Unidad aprenderemos que algunos organismos alteran el normal funcionamiento de otros seres vivos y que los sistemas de comunicación que se establecen entre células y moléculas de estos últimos han de actuar de forma armónica y precisa con una única finalidad: eliminar o reparar aquellas estructuras que han sido afectadas y suprimir o bloquear aquello que está alterando el organismo.

Índice

1. Microorganismos y enfermedades	426
1.1. La teoría microbiana de las enfermedades infecciosas	426
1.2. Métodos de estudio específicos de los microorganismos	428
1.3. Transmisión de enfermedades infecciosas	429
Actividades	431
2. El sistema inmunitario	432
2.1. ¿Por qué se produce rechazo en los trasplantes?	433
2.2. Componentes del sistema inmunitario de los vertebrados	434
2.3. Anticuerpos	437
2.4. Linfocitos	439
Actividades	441
3. Procesos que se desencadenan ante una infección	442
3.1. Barreras contra la infección	442
3.2. La respuesta inmunitaria inespecífica	443
El sistema del complemento	443
3.3. La respuesta inmunitaria específica	446
Actividades	453
4. Disfunciones y deficiencias del sistema inmunitario	455
4.1. Enfermedades autoinmunitarias	455
4.2. Inmunodeficiencias. El SIDA	456
4.3. Reacciones de hipersensibilidad. Las alergias	458
4.4. Mecanismos de inmunidad tumoral. El cáncer	461
5. Mecanismos del rechazo. Formas de prevención	464
Actividades	465
Solucionario	466
Glosario	469



Con el estudio de esta Unidad nos proponemos alcanzar los siguientes objetivos:

1. Conocer la teoría microbiana de la enfermedad.
2. Reconocer los métodos de estudio específicos de los microorganismos.
3. Reconocer los principales microorganismos patógenos y su modo de transmisión.
4. Explicar la estructura, tipos y función del complejo mayor de histocompatibilidad y su importancia en el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria.
5. Describir los órganos, tejidos, células y moléculas que participan en la defensa del organismo.
6. Reconocer la importancia de las barreras externas como primera línea de defensa del organismo contra la invasión por agentes extraños.
7. Describir los distintos componentes del sistema inmunitario y su función específica.
8. Diferenciar y describir las respuestas inmunitarias inespecíficas y específicas y dentro de esta última la celular y la humoral.
9. Diferenciar las distintas clases de inmunidad y de inmunización, e identificar algunas alteraciones del sistema inmunitario como enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias (especialmente el SIDA) y las alergias.
10. Formarse una opinión razonada y fundamentada que permita valorar la problemática ética y social que se suscita ante la donación y el trasplante de órganos.

1. Microorganismos y enfermedades

El concepto de enfermedad ha variado notoriamente a lo largo de los tiempos. Durante siglos la enfermedad era algo más que una mera disfunción natural del cuerpo y el concepto englobaba todo tipo de males físicos o anímicos imputables, además de a las heridas, a la cólera divina o a la mala fortuna. Su tratamiento, pues, combinaba métodos religiosos y mágicos —incluyendo pociones, sacrificios rituales o hierbas curativas— y otros más invasivos como la cirugía (trepanación, flebotomía...).

En los siglos XVII y XVIII se prestó atención a las condiciones ambientales como origen de las enfermedades. Así, la propagación de la peste bubónica se explicaba mediante unos misteriosos efluvios (*miasmas*) que se desprendían de aguas estancadas o de cuerpos en descomposición y se transmitían por el viento. Sin embargo, y pese a que en este período empezaron a fabricarse los primeros microscopios, aún habrían de pasar casi dos siglos antes de que las enfermedades se relacionasen con un grupo de seres vivos invisibles a ojo desnudo: los **microorganismos**.

1.1. La teoría microbiana de las enfermedades infecciosas

Ya en el siglo XIX era incuestionable que la mayoría de las enfermedades infecciosas se transmitían por **contagio** de un individuo a otro, y no por miasmas. En sus estudios sobre la **fermentación**, Louis Pasteur (1822-1895) comprobó que los microorganismos originaban ciertas enfermedades. Sin embargo, fueron los trabajos del médico alemán Robert Koch (1843-1910) los que proporcionaron evidencias importantes sobre la presencia de microorganismos en el origen de las enfermedades infecciosas.

En su trabajo inicial, publicado en 1876, Koch estudió el **carbunco**, una enfermedad del ganado que a veces afecta al ser humano, y encontró en la sangre de los animales enfermos grandes cantidades de la bacteria *Bacillus anthracis*. Ahora bien, eso no demostraba que la bacteria fuera la causa de la enfermedad; podría perfectamente ser un efecto de la misma. Por esta razón, Koch aisló la bacteria a partir de un animal enfermo y la cultivó en caldos nutritivos para, posteriormente, inocularla en un animal sano que, tras la inoculación, desarrolló la enfermedad.

Basándose en este y otros experimentos Koch formuló los siguientes criterios, hoy llamados **postulados de Koch**, para probar que un microorganismo es un agente **patógeno** (es decir, que produce una enfermedad):

- El organismo debe estar siempre presente en los animales que sufran la enfermedad y ausente en los individuos sanos.
- El organismo debe poder aislarse del cuerpo del animal y cultivarse fuera de este.
- Cuando se inoculan los microorganismos desarrollados en el cultivo a un animal sano, deben iniciar en él los síntomas característicos de la enfermedad.
- El microorganismo debe poder aislarse nuevamente de estos animales experimentales y cultivarse una vez más en el laboratorio, tras lo cual ha de mostrar las mismas propiedades que el microorganismo original.

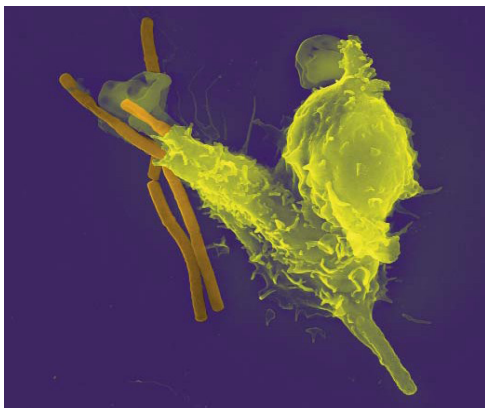


Ilustración 10.2. Micrografía electrónica de barrido de un leucocito neutrófilo (amarillo) fagocitando células de *Bacillus anthracis* (naranja), la bacteria responsable del carbunco (Fuente: <http://www.plos-pathogens.org>).

Los postulados de Koch permitieron concluir que cada enfermedad infecciosa concreta está causada por un tipo específico de microorganismo (**teoría microbiana de la enfermedad**). A partir de ellos, otros investigadores como Pasteur descubrieron la naturaleza y los ciclos infecciosos de los agentes que causaban importantes enfermedades humanas y de otros animales, como la *malaria*, la rabia o la *peste vacuna africana*, desarrollaron tratamientos para la prevención y curación de numerosas enfermedades (**vacunas** y **antibióticos**, respectivamente) y aclararon importantes aspectos sobre la estructura y el funcionamiento de las células susceptibles y de los microorganismos.

Los microorganismos patógenos pueden invadir un organismo y multiplicarse en él (proceso conocido como **infección**), alterando su normal funcionamiento y provocando una enfermedad que puede comprometer la supervivencia del huésped. Además, algunos microorganismos generan sustancias dañinas llamadas **toxinas**, que se pueden diferenciar en:

- **Exotoxinas.** Proteína solubles, producidas y secretadas al medio extracelular por bacterias; un ejemplo son las **enterotoxinas**, que actúan sobre el intestino delgado provocando vómitos y diarrea.
- **Endotoxinas.** Por regla general son lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias Gram negativas, liberados al medio cuando estas son destruidas.

1.2. Métodos de estudio específicos de los microorganismos

El descubrimiento de microorganismos patógenos propició el desarrollo de técnicas que facilitarían su estudio; dichas técnicas se circunscriben a tres campos principales: la **microscopía**, las técnicas de **tinción** y las técnicas de **cultivo**. Las dos primeras se trataron en la Unidad 1; en esta Unidad nos centraremos en la última de ellas.

Como hemos leído en el epígrafe anterior, la verificación de los postulados de Koch exige la obtención de **cultivos axénicos** o puros a partir de una comunidad de microorganismos, y para ello se han de preparar los **medios de cultivo** adecuados. Dichos medios de cultivo incluyen **sustratos** líquidos o sólidos. Al principio se utilizaron como sustratos rodajas de patata o caldo de carne (líquido o solidificado con gelatina), pero presentaban graves inconvenientes como, por ejemplo, la contaminación por microorganismos no deseados. En la actualidad los medios de cultivo sólidos se preparan con un agente solidificante, el **agar-agar** (un heteropolisacárido citado en la Unidad 2), que solventa los citados problemas y que, además, es transparente, lo que permite visualizar las distintas poblaciones de microorganismos o **colonias** en su totalidad [véase la ilustración 10.3].



Ilustración 10.3. Izquierda: colonias de levaduras cultivadas en sustrato de agar en una placa de Petri. Derecha: cultivo en estría sobre sustrato de agar, usando un asa de cultivo o siembra (Fuentes: <http://www.vet.unicen.edu.ar> y <http://www.uwinnipeg.ca/>).

Al sustrato (agar o agua) se le añaden **nutrientes** —entre ellos fuentes de **carbono** y de **nitrógeno**— y una **fuerza de energía**, que puede ser un compuesto (inorgánico u orgánico) o la luz, dependiendo del tipo de microorganismo que se quiera cultivar. Generalmente los cultivos se disponen en cajas circulares planas, de vidrio o plástico y provistas de tapadera, llamadas **placas Petri**. La siembra se realiza por **estría** en superficie (si el medio es sólido) o en profundidad (en medio líquido); en ambos casos se emplea un **asa de cultivo** [véase la ilustración 10.3]. Básicamente, existen dos tipos de medios:

- **Medios de enriquecimiento.** Se diseñan de modo que sus componentes (fuente de energía y nutrientes), así como las condiciones de incubación (pH, temperatura...), favorezcan el crecimiento del organismo que se quiere aislar (puesto que cada microorganismo posee unos requerimientos específicos). Así pues, se aplica a pequeña escala el principio de **selección natural**. Los organismos supervivientes podrán ser aislados al cabo de un tiempo [véase la ilustración 10.4].
- **Medios de selección.** Son medios que matan o inhiben el crecimiento de todos los microorganismos, menos el que se desea aislar. Para ello se recurre a sustancias como los antibióticos o los antisépticos.

Independientemente del tipo de medio usado, es importante evitar la contaminación de los materiales (cajas Petri, agujas de transferencias...) que se emplean durante la manipulación de los cultivos y los traslados de los microorganismos de un cultivo a otro. Para ello se usan técnicas de **asepsia**, como la **esterilización** —eliminación de toda forma de vida, incluidas las esporas— ya sea por métodos **químicos** (aplicando sustancias letales para los microorganismos, como el óxido de etileno y el alcohol etílico) o por métodos **físicos**, como el calor —el más utilizado— o la radiación ionizante.

Una vez aislado un cultivo puro, se puede estudiar su bioquímica, su genética y otras características.



Ilustración 10.4. La columna de Winogradsky es una variante de cultivo de enriquecimiento que se utiliza para el aislamiento de bacterias foto-tróficas rojas y verdes, bacterias reductoras de sulfato y otros organismos anaerobios. En la imagen superior se aprecian tres columnas preparadas en cilindros de vidrio que se han llenado hasta la mitad de lodo rico en materia orgánica, añadiéndose nutrientes, una fuente de sulfato y CaCO_3 como tampón; se compactó el lodo para eliminar aire, se añadió agua de un río y se colocaron las tres columnas cerca de una fuente de luz. En las dos últimas columnas se añadieron fosfatos y nitratos, para promover el crecimiento de bacterias específicas.

Al cabo de siete semanas (imagen inferior) se observó el crecimiento de algas, cianobacterias y otras colonias bacterianas en determinadas zonas de la columna. Así, las zonas rojas de la columna central indican el crecimiento de bacterias rojas no sulfúreas de la familia Rhodospirillaceae (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki>).

1.3. Transmisión de enfermedades infecciosas

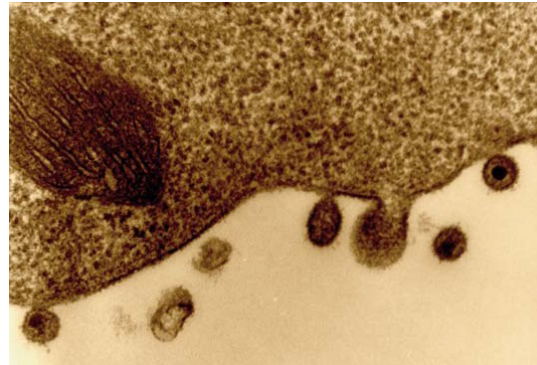
La mayoría de las aproximadamente 500 000 especies microbianas existentes son beneficiosas [véase la Unidad 9]. Sin embargo, muchos microorganismos causan alteraciones en los organismos hospedadores. Estos agentes patógenos presentan distintos modos de transmisión:

- 1. Por el aire.** Aunque el aire es un medio inadecuado para el crecimiento de los microorganismos, algunos pueden recorrer cortas distancias sobre partículas de polvo o dentro de microgotas de agua (al estornudar, toser o incluso al hablar) y penetrar en otro organismo por las vías respiratorias. Entre las enfermedades transmitidas por el aire cabe citar la **tuberculosis**, producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* aislada por Koch, el **resfriado común** y la **gripe**, ambas provocadas por virus.
- 2. Por contacto directo.** La infección se produce por interacción directa con el organismo infectado, con su sangre o con sus secreciones. Los diversos tipos de virus que causan varias formas de **hepatitis** se transmiten de este modo. Algunas

enfermedades de la piel también se transmiten por contacto directo; un ejemplo es la **lepra**, causada por la bacteria *Mycobacterium leprae*.

Un caso especial lo constituyen las **enfermedades de transmisión sexual**, causadas por bacterias, virus o protozoos que se transmiten a través de los fluidos intercambiados durante la actividad sexual. Son ejemplos la **gonorrea**, originada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* [véase la ilustración 1.38], y el **SIDA**, producido por los virus VIH-1 y VIH-2 [véase el epígrafe 4.2].

Ilustración 10.5. Virus VIH infectando células humanas. Imagen obtenida por microscopía electrónica de transmisión. A la izquierda de la imagen, en el interior de la célula humana, se puede observar una mitocondria (Fuente: <http://remf.dartmouth.edu/images>).



3. **Por vectores.** El agente patógeno se transmite de un organismo a otro a través de un tercer ser vivo, por lo general un artrópodo. En ejemplo dramático es la **peste bubónica** debida a la bacteria *Yersinia pestis*, cuyo vector es la pulga de la rata, y que acabó con la tercera parte de la población europea durante la Edad Media; o la **malaria humana**, causada por diversas especies de protozoos del género *Plasmodium* (en este caso, el vector es la hembra del mosquito *Anopheles*).
4. **Por el suelo.** Los patógenos del suelo (hongos y algunas bacterias) son accidentales y su ciclo de vida es independiente del hospedador ocasional. Las enfermedades más frecuentes son las **micosis**, generadas por hongos, y el **tétanos**, causado por exotoxinas de la bacteria *Clostridium tetani*.
5. **Por el agua.** Es una de las vías habituales de transmisión de enfermedades infecciosas en países de tercer mundo. La falta de agua potable hace que enfermedades como el **cólera**, debida a la bacteria *Vibrio cholerae*, o la **disentería**, producida por la ameba *Entamoeba histolytica*, arrasen poblaciones enteras. En los países desarrollados es frecuente la **legionelosis** (enfermedad del legionario) originada por la bacteria *Legionella pneumophila*, si bien a escala mundial destaca la incidencia de la **fiebre tifoidea** provocada por *Salmonella typhi* (esta bacteria se transmite también por los alimentos contaminados y por el contacto directo).
6. **Por los alimentos.** Muchas enfermedades transmitidas por los alimentos son causadas por bacterias y virus. Entre las más comunes se cuentan las **intoxicaciones alimentarias**

generadas por toxinas microbianas (como, por ejemplo, la causada por la bacteria *Staphylococcus aureus*, que se encuentra normalmente en la piel y en el tracto respiratorio, aunque puede actuar como un patógeno oportunista). Son también importantes algunas infecciones alimentarias como la **salmonelosis**, debida a bacterias del género *Salmonella* tras la ingesta de alimentos contaminados.

Enfermedades infecciosas: principales conceptos

- Las enfermedades causadas por microorganismos se llaman **enfermedades infecciosas**.
- La **prevalencia** de una enfermedad es la proporción de individuos enfermos en una población de riesgo.
- Una enfermedad es **epidémica** si afecta al mismo tiempo a un número inhabitualmente alto de individuos de una comunidad.
- Hablamos de **pandemia** cuando la epidemia afecta a casi todos los individuos de un país o se extiende rápidamente a otros países.
- Una enfermedad **endémica** es aquella que está siempre presente en una población, pero con poca incidencia, bien sea porque el patógeno no sea muy virulento, bien porque la mayoría de los miembros de la población afectada son inmunes; en este caso subsisten en la población unos cuantos individuos que actúan como **reservorio** (almacén) de la infección.
- La **virulencia** de un microorganismo —su habilidad relativa para provocar la enfermedad— depende de la producción de una amplia variedad de proteínas extracelulares y toxinas denominadas **factores de virulencia**, que rompen los tejidos o alteran las funciones del hospedador. Por ejemplo, algunas bacterias producen una enzima, la **hialuronidasa**, que degrada el **ácido hialurónico** (polisacárido que funciona como un cemento tisular) y, de este modo, los microorganismos se reproducen y se extienden rápidamente por el organismo.

Actividades

1. En 1880 Pasteur aisló y cultivó la bacteria *Pasteurella multocida*, que causa el cólera aviario, y observó que unas gallinas sanas no desarrollaban la enfermedad tras infectarlas con un cultivo de dos semanas de antigüedad. Más tarde infectó con un cultivo fresco a dos grupos de gallinas: las previamente inoculadas con el antiguo cultivo y otras que no habían estado en contacto con la enfermedad. Razona qué resultados cabría esperar.
2. ¿Qué ventajas presenta el uso de los sustratos sólidos (agar) frente a los líquidos?
3. Indica qué vías de transmisión usarán los siguientes patógenos: respiratorios, intestinales, vaginales, de la sangre de los vertebrados, de la planta de los pies.



Recuerda

- Los trabajos de Koch y de Pasteur concluyeron que enfermedades específicas están provocadas por microorganismos específicos (teoría microbiana de la enfermedad).
- Los agentes patógenos se pueden transmitir por el aire, por contacto directo, por vectores, por el suelo, por el agua o por los alimentos.

2. El sistema inmunitario

Cuando un animal se desangra, muere. Este hecho empírico, conocido desde épocas remotas, confirió a la sangre un estatus especial, por lo que no sorprende que se valorase la posibilidad de transfundir sangre para “insuflar vida” a enfermos.

Además de sangre, durante siglos se llevaron también a cabo injertos de muy diversas zonas del cuerpo (por ejemplo, se usaban trozos de carne de pollo, perro o buey para rellenar partes del cuerpo que carecían de ella); los injertos de piel —que permitían acelerar la curación de quemaduras, úlceras o traumatismos— y los de cartílago fueron los más célebres. Los injertos tenían un origen muy variado:

- **Autoinjertos.** Si provienen del mismo paciente.
- **Aloinjertos.** Si proceden de cadáveres sin relación consanguínea con el enfermo.
- **Xenoinjertos.** Su origen es un animal.
- **Isoinjerto.** En este caso vienen de un gemelo idéntico.

Sin embargo, el éxito no solía acompañar a estas intervenciones: normalmente los injertos se “podrían” en el cuerpo del trasplantado. Distintas experiencias indicaban que el éxito de un trasplante era mayor si se daba entre individuos de la misma especie (hasta 1818 no se admitió que una persona solo puede recibir transfusiones sanguíneas de otra persona), si el donante era joven y, sobre todo, si este y el receptor eran parientes cercanos. Daba la impresión de que algunos tejidos u órganos eran rehusados en un injerto o trasplante porque existía una *incompatibilidad biológica entre el donante y el receptor*.

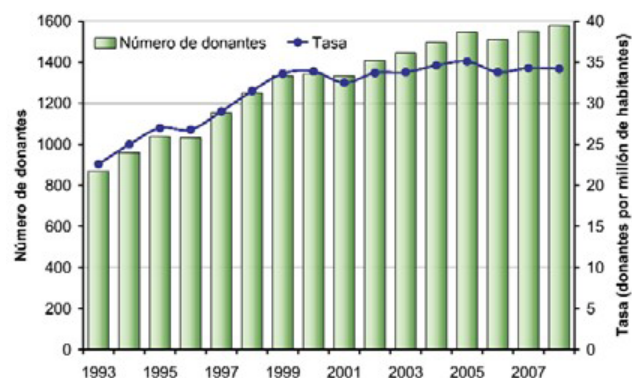


Ilustración 10.6. Número y tasa de donantes de órganos durante varios años (Fuente: <http://www.ont.es>).

Donación de órganos y Bioética

La realización de algo tan complejo como un trasplante conlleva la aceptación de una serie de principios éticos. La Ética aplicada a la Medicina recibe el nombre de **Bioética**, y sus principios conciernen a todos aquellos procesos médicos que, como los trasplantes, afectan a un número relativamente elevado de personas. Dichos principios básicos son:

- **Autonomía.** Significa el respeto absoluto a la voluntad del individuo, tanto a la hora de donar órganos como al someterse a un trasplante. Si el donante es una persona fallecida, habrán de ser sus allegados quienes documenten si, en vida, se había manifestado en contra de la donación de órganos. A este respecto, conviene señalar que todas las religiones, excepto el budismo, el sintoísmo y algunas sectas, son favorables a la donación.
- **No maleficencia.** Este principio, preceptivo en toda actuación médica, implica que la certificación del fallecimiento de una persona debe llevarse a cabo con independencia de si va a ser donante; por esta razón, en el actual marco legal el certificado lo firman tres médicos que no forman parte del equipo de trasplantes.
- **Distribución equitativa.** Teniendo en cuenta que la escasez de órganos es el factor limitante en el número de trasplantes, interesa que la adjudicación de un órgano a un paciente concreto y no a otro se efectúe con arreglo a criterios médicos de máxima efectividad del trasplante y siguiendo protocolos que sean plenamente verificables, sin que influya de modo alguno la condición socioeconómica del receptor.
- **Beneficencia.** El único beneficiario de un trasplante ha de ser la persona que recibe el órgano; la donación tiene que ser un acto altruista (como garantiza la legislación española). El receptor debe ser informado de los beneficios que puede obtener con el trasplante y de los inconvenientes que pudieran surgir mediante el *Consentimiento informado*, documento que se firmará tras una explicación detallada y comprensible del proceso al que va a ser sometido, con la particularidad de que podrá renunciar a él en cualquier momento.

2.1. ¿Por qué se produce rechazo en los trasplantes?

A mediados del siglo XX, la investigación sobre trasplantes condujo a un descubrimiento que aclaraba la naturaleza de la citada incompatibilidad entre donante y receptor: todas las células tienen en su superficie una especie de “documento de identidad”, formado por glucoproteínas, que se denominan **antígenos de histocompatibilidad** (del griego *histo*, que quiere decir “tejido”; el significado del término “antígeno” se explicará más adelante). Conocidas en nuestra especie como **antígenos leucocitarios humanos** (HLA, del inglés *human leukocyte antigens*), porque se describieron por primera vez en leucocitos (glóbulos blancos), están cifradas en un conjunto de genes llamado **complejo principal de histocompatibilidad** (MHC, de *major histocompatibility complex*) localizados en el cromosoma 6.

Son muchos los antígenos de histocompatibilidad que se conocen en las células de los vertebrados. Estructural y funcional-

mente se pueden agrupar en tres clases, conocidas como **proteínas MHC de clase I, II y III**. Por su número y diversidad resulta muy improbable que dos individuos posean la misma combinación de las tres clases, salvo que sean gemelos idénticos. De este modo, el organismo puede distinguir lo propio de lo ajeno: el éxito de un trasplante dependerá en gran medida de hasta qué punto el organismo receptor “acepte” el tejido u órgano del donante como propio; esto es, del grado de coincidencia que haya entre las proteínas MHC de ambos. Si no se logra “engañar” al organismo receptor, este atacará el tejido trasplantado y se producirá el **rechazo**.

Por descontado, un sistema tan complejo como el MHC no existe con el único propósito de importunar a los cirujanos que realizan los trasplantes y a sus pacientes. El rechazo a los trasplantes debe ser visto como un “daño colateral” derivado de la necesidad imperiosa de identificar y destruir cualquier sustancia extraña potencialmente dañina: a menudo dichas sustancias son componentes de las superficies de los **microorganismos** que, desde luego, carecen de las proteínas MHC del organismo atacado.

Los seres vivos han desarrollado toda suerte de mecanismos para reconocer y neutralizar patógenos. Algunos de tales mecanismos, denominados **innatos**, se hallan en muchos tipos de seres pluricelulares; otros, llamados **adaptativos**, se han desarrollado principalmente en vertebrados. En conjunto forman un sofisticado sistema de órganos, tejidos, células y proteínas conocido como **sistema inmunitario**.

2.2. Componentes del sistema inmunitario de los vertebrados

La cascada de acontecimientos que desencadena esta fascinante red defensiva ante una infección se encuadra en un esquema general conocido como **respuesta inmunitaria**, que se inicia con el reconocimiento de una sustancia “extraña” de la superficie celular del patógeno, el **antígeno**, y concluye con la eliminación del patógeno o, al menos, su neutralización.

La naturaleza de los antígenos es extremadamente diversa; generalmente son proteínas o polisacáridos, aunque pueden abarcar desde sustancias más sencillas, como lípidos y hormonas, hasta virus o fragmentos de células. Hay incluso moléculas de baja masa molecular llamadas **haptenos** (por ejemplo, aminoácidos, monosacáridos o medicamentos como la penicilina) que no son antigénicas por sí mismas, aunque adquieren esta capacidad al unirse a proteínas del organismo hospedador.

En la mayoría de los casos el sistema inmunitario no reconoce la totalidad del antígeno, sino una pequeña parte de este (entre 8 u 11 aminoácidos, o unos pocos monosacáridos) llamada

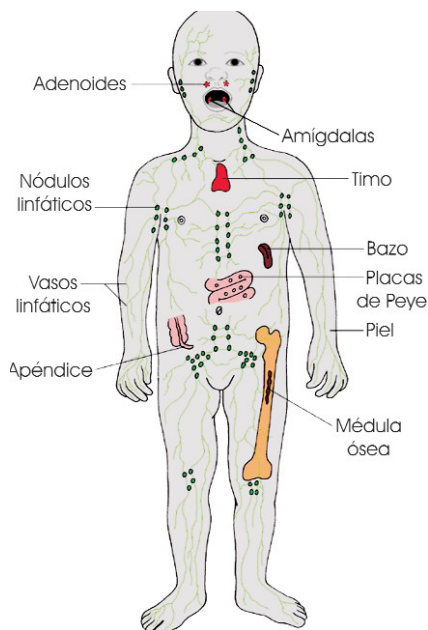


Ilustración 10.7. Esquema del cuerpo humano mostrando la localización de distintos órganos relacionados con el sistema inmunitario (Fuente: <http://www.schneiderchildrenshospital.org>).

epítipo o determinante antigénico; una misma molécula antigénica puede tener varios epítipos.

La respuesta inmunitaria corre en buena medida a cargo de una vasta población de células —unos dos billones en el ser humano, equivalentes a 2 kg de peso— conocidas como **linfocitos**. El nombre obedece a que se hallaron inicialmente en la **linfa** (un líquido similar a sangre desprovista de glóbulos rojos, formado al drenar los tejidos del exceso de fluido intercelular) aunque, en realidad, se distribuyen extensamente por todo el cuerpo; no solo circulan por la sangre o la linfa, sino que infiltran muy diversos tejidos y, sobre todo, forman parte de dos importantes conjuntos de estructuras especializadas:

- 1. Órganos linfoides primarios o centrales.** En ellos se generan, se diferencian y maduran las células precursoras de los linfocitos. En los mamíferos son: el timo, la médula ósea y, en el feto, el hígado [véase la ilustración 10.7].
- 2. Órganos y tejidos linfoides secundarios o periféricos.** Proporcionan a los linfocitos un entorno en el que estos pueden reconocer sustancias potencialmente dañinas e interactuar con ellas. Incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y, en parte, la propia médula ósea, así como el **tejido linfoide asociado con las mucosas** (MALT, por sus iniciales en inglés), constituido por las mucosas de los tractos gastrointestinal, respiratorio y genitourinario (por ejemplo, placas de Peyer del intestino delgado, apéndice, amígdalas...).

Obsérvese que la médula ósea puede funcionar como órgano de origen y como órgano de respuesta de los linfocitos. En realidad, en la médula ósea se originan, además de los linfocitos, otras poblaciones de glóbulos blancos que también participan de una u otra forma en la respuesta inmunitaria. Todas estas células proceden de **células madre pluripotenciales** [véase la ilustración 10.9], que se diferencian en dos líneas: la **estirpe linfoide**, que da lugar a linfocitos, y la **estirpe mieloide**, que origina principalmente células capaces de fagocitar patógenos (**fagocitos**). Entre estas últimas cabe distinguir dos grupos:

- 1. Monocitos.** Presentan un gran núcleo en forma de herradura. Pueden atravesar fácilmente las paredes de los capilares (fenómeno llamado **diapédesis**) y pasar de la sangre a los tejidos infectados (**extravasación**), diferenciándose entonces en células de mayor tamaño y con gran capacidad fagocítica conocidas como **macrófagos** [véase la ilustración 3.26] o en **células dendríticas** [véase el epígrafe 3.3]. Los macrófagos se reparten por todo el organismo formando el denominado **sistema fagocítico mononuclear**; estas células presentan **quimiotaxis** (atracción por determinadas sustancias químicas) y son capaces de adherirse a —e interactuar con— otras células.

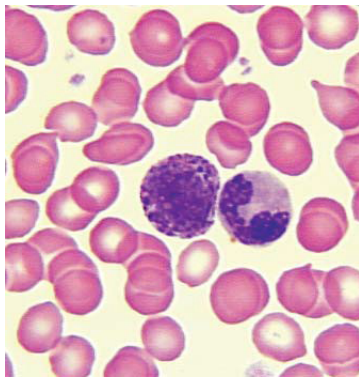


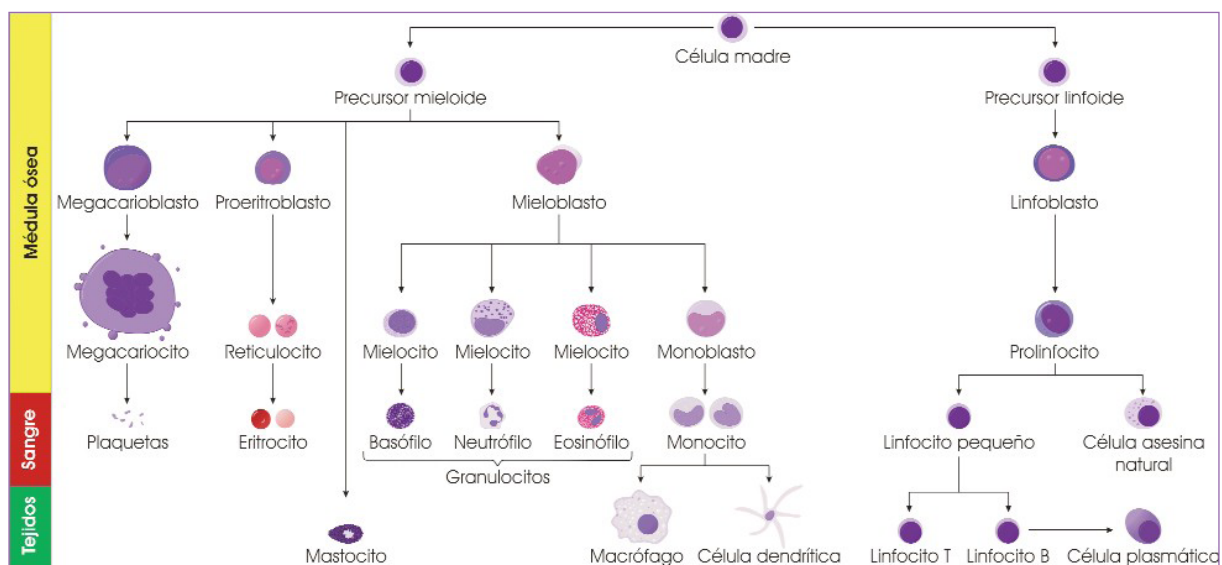
Ilustración 10.8. Células de la sangre. En azul, basófilo (izquierda) y neutrófilo (derecha). Las células rosadas y sin núcleo son eritrocitos (Fuente: <http://biodidac.bio.uottawa.ca>).

2. Granulocitos o leucocitos polimorfonucleares (PMN). Presentan gránulos en su citoplasma y un núcleo de forma variable aunque habitualmente dividido en varios lóbulos. Suelen presentar quimiotaxis y capacidad de diapédesis. Se dividen en tres clases, según cómo se tiñan sus gránulos:

- **Neutrófilos.** Se tiñen débilmente al tratarlos con hematoxilina y eosina. Son los leucocitos más abundantes, y también los primeros en acudir a una infección bacteriana. A diferencia de los monocitos, son células de vida corta que ingieren sustancias extrañas, las destruyen y, seguidamente, mueren (formando pus).
- **Eosinófilos.** Sus gránulos se tiñen de color rojo ladrillo con colorantes ácidos como la eosina. Se ocupan primariamente de las infestaciones por parásitos.
- **Basófilos.** Son muy escasos y que se tiñen de azul oscuro con colorantes básicos como la hematoxilina. Intervienen en las reacciones alérgicas e inflamatorias y se asemejan a unas células del tejido conectivo denominadas **mastocitos**.

Muchas células secretan moléculas solubles que intervienen también en la respuesta inmunitaria. Cabe citar entre ellas a las **citocinas**, proteínas señalizadoras que, a la manera de hormonas, facilitan la comunicación entre células; son ejemplos de las mismas las **interleucinas** (IL), mayoritariamente producidas por leucocitos, o los **interferones**, liberados por células infectadas por virus para inhibir su replicación en otras células. Son cruciales también las proteínas del **sistema del complemento** que examinaremos con detalle más adelante. Pero nuestra atención inmediata ha de pararse en un grupo de moléculas cuyo rasgo más sobresaliente es su extraordinaria diversidad: se presentan bajo millones de formas ligeramente diferentes, lo que capacita a un individuo para reconocer el inmenso repertorio de determinantes antigénicos con los que podrá toparse a lo largo de su vida. Se trata de los **anticuerpos**.

Ilustración 10.9. Origen de todas las células sanguíneas a partir de una célula madre pluripotencial (Fuente: <http://commons.wikimedia.org/wiki>).



2.3. Anticuerpos

Sin anticuerpos los vertebrados moriríamos a causa de cualquier infección. Los anticuerpos circulan por la sangre y penetran en otros líquidos corporales, uniéndose a virus y a toxinas bacterianas y bloqueando su acceso a las células del organismo. También determinan la destrucción de patógenos invasores, aunque no directamente: los *marcan* para que los fagocitos del sistema inmunitario y las proteínas del complemento se deshagan de ellos.

Químicamente, los anticuerpos son proteínas globulares del plasma sanguíneo conocidas como **inmunoglobulinas** (Ig), que poseen cadenas de azúcares unidas a restos de aminoácidos mediante enlaces N-glucosídicos y a veces también por enlaces O-glucosídicos.

Una molécula de inmunoglobulina presenta forma de Y [véanse las ilustraciones 10.10 y 10.11] y consta de cuatro cadenas polipeptídicas: dos **cadena L** (inicial de la palabra inglesa *light*, que significa “ligera”) idénticas y dos **cadena H** (de *heavy*, “pesada”), idénticas también, unidas por enlaces disulfuro. Entre el “tallo” y las “ramas” de la Y de muchas inmunoglobulinas hay una porción llamada **péptido bisagra** (porque confiere a la molécula cierto grado de flexibilidad) que se puede cortar por la enzima *papaína*, liberando tres fragmentos [véase la ilustración 10.11]:

- Una **región Fc** (iniciales de *Fragment, crystallizable*, “fragmento cristalizante”) que contiene los extremos C-terminales de las cadenas pesadas y confiere al anticuerpo propiedades características, como la capacidad de unirse a macrófagos, de activar el ya citado sistema del complemento o de atravesar la placenta desde la madre hasta el feto.
- Dos **regiones Fab** (del inglés *Fragment, antigen binding*, “fragmento de unión al antígeno”), con los extremos N-terminales de las cadenas L y H. Aquí se localiza el **parátipo**, o lugar de unión del anticuerpo al **epítipo** del antígeno.



Ilustración 10.10. Modelo de una molécula de anticuerpo de ratón. En verde y en amarillo se representan las dos cadenas pesadas, y en azul y rosa las dos ligeras. Las barras de color rojo son enlaces disulfuro (Fuente: ASH).

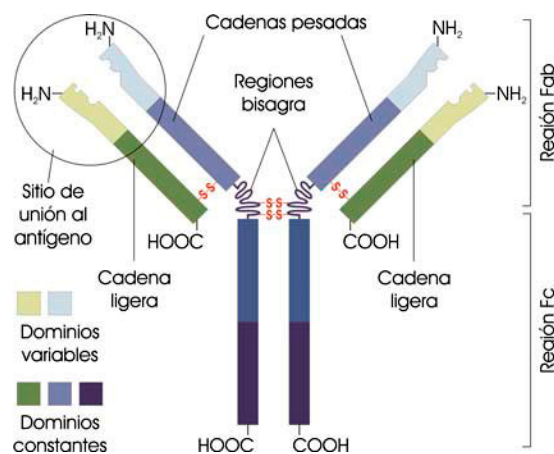


Ilustración 10.11. Esquema de un anticuerpo (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki>).

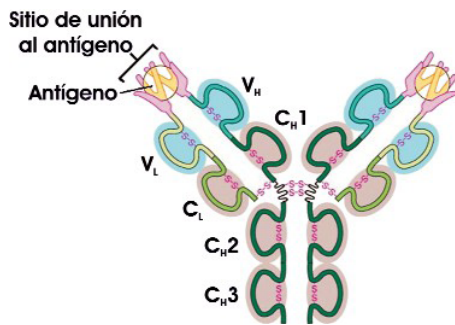


Ilustración 10.12. Dominios variables (V) y constantes (C) de una inmunoglobulina (Fuente: <http://www.educa.madrid.org>).

Igual que ocurre en muchas proteínas, cada cadena polipeptídica de un anticuerpo está formada por **dominios** (de unos 110 aminoácidos cada uno), que se pliegan independientemente y se interconectan mediante secuencias cortas sin estructura definida. Tal y como cabría esperar, los dominios N-terminales de las cadenas pesada y ligera (V_H y V_L , respectivamente) varían notablemente en su secuencia de aminoácidos de una a otra molécula de anticuerpo, en correspondencia con la diversidad de antígenos a los que deben unirse; en cambio, los dominios C-terminales, tanto de la cadena pesada como de la ligera, poseen una composición mucho más constante. En realidad, la variación de los dominios V_H y V_L está restringida en su mayor parte a tres pequeñas **regiones hipervariables** etiquetadas a veces como CDR (de *complementarity determining regions*, “regiones determinantes de complementariedad”), que forman una hendidura que actúa de paratopo; cada una de ellas consta únicamente de entre 5 y 10 aminoácidos, en correspondencia con el pequeño tamaño de los epítomos.

Todavía es necesario precisar un último aspecto de la estructura de los anticuerpos: ni siquiera los dominios constantes son idénticos en todas las moléculas, incluso aunque pertenezcan al mismo individuo. En los mamíferos se detectan solo dos clases de cadena ligera por lo que se refiere a su dominio constante, designadas como *kappa* (κ) y *lambda* (λ), que poseen entre 211 y 217 aminoácidos cada una y son, en apariencia, funcionalmente indistinguibles. Por el contrario, los dominios constantes de las cadenas pesadas pueden corresponder a cinco tipos: *gamma* (γ), *alfa* (α), *delta* (δ), *mi* (μ) y *épsilon* (ϵ); las dos últimas poseen aproximadamente 550 aminoácidos, y las restantes 440. Si dos anticuerpos poseen los mismos dominios variables, pero distintos tipos de cadena pesada, reconocerán a los mismos antígenos, si bien desempeñarán diferentes papeles en la respuesta inmunitaria. Por esta razón, los tipos de cadenas pesadas definen las distintas clases de inmunoglobulinas [véase la ilustración 10.13]:

- 1. IgM.** Su cadena pesada es μ . Es la primera en aparecer ante una infección y en formarse en los recién nacidos. Se localiza únicamente en el suero sanguíneo. Es un pentámero, es decir, consta de cinco moléculas de inmunoglobulina unidas por un polipéptido llamado **cadena J** (de *joining*, “unir”). La unión del antígeno a un pentámero de IgM puede activar el sistema del complemento, con las consecuencias que detallaremos más adelante.
- 2. IgG.** Denominada también **gammaglobulina** por tener la cadena pesada γ , es la única que traspasa la placenta —lo que proporciona defensas al recién nacido en las primeras semanas de vida—, cosa que lleva a cabo mediante un mecanismo de transcitosis [véase la Unidad 3]. Se localiza, en forma de monómero (esto es, consta de una sola molécula),

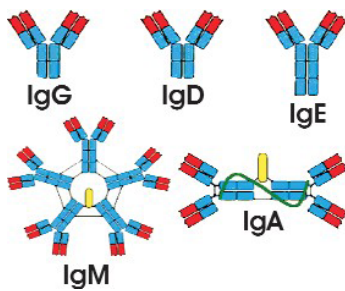


Ilustración 10.13. Esquema de la estructura básica de los distintos tipos de anticuerpos. La cadena J se representa en amarillo, y el componente secretor de la IgA en verde (Fuente: <http://www.qb.fcen.uba.ar>).

en los fluidos intersticiales y en la sangre, donde es el principal anticuerpo. Su región Fc se une a receptores específicos de macrófagos y de neutrófilos, que de este modo reconocen y fagocitan los microorganismos recubiertos por IgG. También activa el complemento, y neutraliza toxinas bacterianas en los fluidos tisulares. Está, asimismo, relacionada con la memoria inmunológica.

3. **IgA.** Con la cadena pesada α , es la clase de anticuerpos más abundante en las secreciones —lágrimas, saliva, calostro, leche materna y secreciones de los tractos respiratorio, intestinal y genitourinario—. La IgA de la sangre es un monómero; pero en las secreciones aparece como un dímero, con dos monómeros unidos por las regiones Fc mediante una cadena J, y protegidos frente a la digestión por las enzimas del propio líquido secretado mediante una cadena polipeptídica llamada **componente secretor**. La IgA inhibe la colonización de las superficies corporales mucosas por virus y bacterias (al parecer, el componente secretor evita la adherencia de los microorganismos al epitelio, lo que se conoce como *efecto teflón*): los complejos IgA-antígeno son arrastrados por el movimiento ciliar del tracto respiratorio o por el peristaltismo del intestino, para ser posteriormente eliminados.
4. **IgD.** Es un monómero con cadenas pesadas de tipo δ , aunque su región variable es la misma que la de la IgM. Existe en pequeñas cantidades y su función es poco conocida; parece actuar como receptora de antígenos, ya que está presente en la superficie de la mayor parte de linfocitos B circulantes, indicando que las células B vírgenes están listas para contactar con el antígeno.
5. **IgE.** Es monomérica y similar a la IgG, pero con cadena pesada de tipo ϵ . Es el anticuerpo menos abundante, aunque sus niveles se incrementan ante infecciones e infestaciones parasitarias (trpanosomiasis, malaria, triquinosis...). Quizá juegue un importante papel en el reconocimiento de células cancerígenas. Como estudiaremos más adelante, interviene en ciertas reacciones alérgicas.

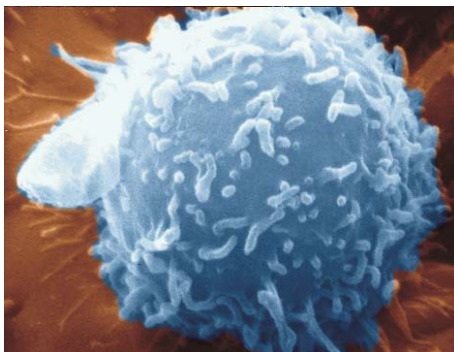


Ilustración 10.14. Imagen de un linfocito humano obtenida por microscopía electrónica de barrido (Fuente: <http://visualsonline.cancer.gov>).

Todos los anticuerpos son producidos por linfocitos, lo que constituye *una* de las razones por las que estas células son las más importantes del sistema inmunitario.

2.4. Linfocitos

La diferenciación de los linfocitos a partir de células madre de la médula ósea, o del hígado en los fetos [véase la ilustración 10.8], puede tener lugar según dos vías distintas, dando lugar a dos poblaciones linfocitarias: los **linfocitos B** y los **linfocitos T**. Existe una tercera población formada por linfocitos de mayor tamaño conocidos como **asesinos naturales** (NK, de *natural killer*) porque matan

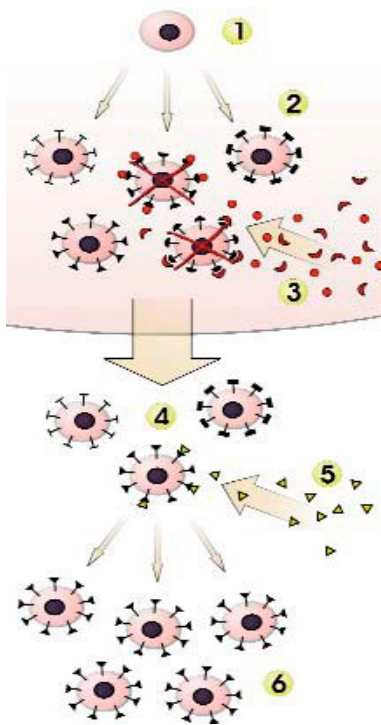


Ilustración 10.15. *MSegún la teoría de la selección clonal propuesta en 1978 por el médico australiano Macfarlane Burnet (1899-1985), una célula madre experimenta un proceso de diferenciación y reordenamiento genético (1) para producir linfocitos inmaduros con muchos receptores de antígenos diferentes (2). Aquellos linfocitos que se unen a antígenos de los tejidos del propio organismo son destruidos (3), mientras que los restantes maduran generando linfocitos inactivos (4). Muchos de ellos nunca se unirán a su correspondiente antígeno (5), pero aquellos que sí lo hagan serán activados y producirán muchos clones de sí mismos (6). En conjunto, es como si el antígeno, al ingresar en el organismo, “seleccionara” un clon linfocitario preexistente y específico para él, induciendo su expansión (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki>).*

“espontáneamente” células cancerosas o infectadas por virus; pero como no reconocen antígenos específicos, no se estudiarán en este apartado.

Linfocitos B

El nombre de estas células hace referencia a la *Bolsa de Fabricio*, un órgano linfoide próximo a la cloaca de las aves en el que se observó por primera vez su proliferación y diferenciación. En los mamíferos, en cambio, la maduración de los linfocitos B tiene lugar en la propia médula ósea en la que se generan. Durante el proceso de maduración comienzan a fabricar moléculas de anticuerpos **BCR** (del inglés *B-cell receptor*, “receptor de célula B”) que se expresan sobre su membrana plasmática. Ahora bien, cada linfocito B está “programado” para sintetizar *un único* BCR, capaz de unirse a un determinante antigénico específico. Por tanto, deberán existir literalmente millones de tipos de linfocitos B, de manera que los linfocitos que reconozcan un antígeno concreto sumarán una minúscula fracción de la población total de linfocitos. Hay que recalcar que el sistema inmunitario no “sabe” qué anticuerpos va a necesitar a lo largo de su vida, por lo que habrá de fabricar linfocitos capaces de reconocer *cualquier tipo* de antígeno (moléculas sintéticas incluidas), aunque la inmensa mayoría de ellos no se utilizarán a lo largo de la vida del individuo. En un momento dado estos linfocitos expresarán en su membrana receptores de tipo IgM e IgD, abandonando la médula ósea para poblar los órganos linfoides periféricos.

¿Cómo es posible tal diversidad? Como vimos en la Unidad 7, un extraordinario proceso genético reordena unos cuantos fragmentos de cromosomas, componiendo así los millones de genes necesarios para sintetizar los correspondientes anticuerpos. Cuando un antígeno se une a las escasas células B que tienen receptores capaces de reconocerlo, dichas células inician un proceso de proliferación masiva [véase la ilustración 10.15], de forma que, en pocos días, hay el suficiente número de ellas como para ejercer una respuesta inmunitaria eficaz. Se transforman entonces en **células plasmáticas**, grandes y provistas de un retículo endoplasmático muy desarrollado [véase la ilustración 10.16], que liberan anticuerpos idénticos al BCR de su superficie.

Linfocitos T

Mientras que los linfocitos B pueden actuar a larga distancia produciendo anticuerpos que vierten al torrente sanguíneo, los linfocitos T solo actúan localmente, sobre las células más próximas. Se llaman así porque sus precursores, originados en la médula ósea, han de migrar hasta el timo para completar su maduración, tras lo cual se dirigirán a los órganos linfoides secundarios en los que ejercerán su acción.

En el proceso de maduración en el timo, los linfocitos T expresan, mediante un proceso de recombinación genética similar

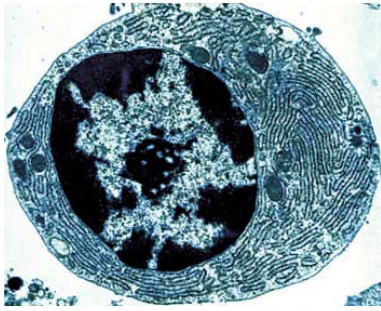


Ilustración 10.16. Imagen obtenida por microscopía electrónica de una célula plasmática, en cuyo interior se observa gran cantidad de RER (Fuente: <http://millette.med.sc.edu>).

al de los linfocitos B, un receptor específico para el antígeno llamado **TCR** (del inglés *T-cell receptor*) y, además, adquieren unas glucoproteínas llamadas **marcadores CD** (de “conjuntos de diferenciación”) que colaboran en el reconocimiento antigénico (se dice que son *correceptores*). Según el tipo de marcador CD pueden distinguirse dos subpoblaciones principales de linfocitos T:

- 1. Linfocitos CD8⁺ o linfocitos T citotóxicos (T_C).** Presentan el marcador designado por CD8 y destruyen células infectadas por virus u otros patógenos intracelulares (antes de que proliferen e invadan otras células), así como células cancerígenas; dicho proceso se llama **citotoxicidad**.
- 2. Linfocitos CD4⁺ o linfocitos T colaboradores o auxiliares (T_H, de *helper*).** Expresan el marcador CD4. Estimulan la proliferación de los linfocitos CD8⁺ y B, induciendo la producción de anticuerpos, y activan a los macrófagos para que destruyan los patógenos que se multiplican en su interior.

Actividades

4. Investiga por qué los glóbulos rojos no presentan en su superficie los antígenos HLA.
5. ¿Puede existir una molécula extraña a un organismo que no induzca la producción de anticuerpos contra ella? Razona la respuesta.
6. ¿Por qué las células plasmáticas presentan un RER muy desarrollado?
7. Indica cuántos sitios de unión a antígenos presenta cada tipo de inmunoglobina.



Recuerda

- Todos los seres vivos poseen mecanismos de defensa frente a la infección de organismos patógenos. En los vertebrados se desarrolla un sofisticado sistema inmunitario, uno de cuyos componentes, las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), son responsables del rechazo en los trasplantes.
- En la defensa del organismo participan los órganos linfoides primarios y secundarios, diversas poblaciones celulares (linfocitos T y B, monocitos/macrófagos, granulocitos) y moléculas solubles, como las citocinas o las proteínas del complemento y, sobre todo, los anticuerpos o inmunoglobulinas secretados por los linfocitos B.
- Hay cinco clases de anticuerpos (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE), con distintas funciones.

3. Procesos que se desencadenan ante una infección

Una vez mostrados los principales protagonistas de la respuesta inmunitaria, pasemos a examinar más de cerca el desarrollo de la trama. Si se nos permiten las comparaciones teatrales, podríamos dividirla en tres actos. El primero expondría la línea de defensa más elemental frente a los patógenos: una serie de barreras mecánicas y químicas que intentan *evitar* la invasión, no *combatirla*. Si el patógeno rompe las barreras se iniciaría el segundo acto, en el que el sistema inmunitario **innato** —el que compartimos con otros animales y plantas— daría una respuesta inmediata, pero **inespecífica**. El acto final solo se podría representar en vertebrados y lo interpretaría el sistema inmunitario **adaptativo**, cuyos integrantes logran adaptar su respuesta durante la infección por el reconocimiento **específico** del patógeno.

3.1. Barreras contra la infección

La cutícula cerosa de muchas hojas, el exoesqueleto de los insectos o las cubiertas protectoras de los huevos, así como la piel y otros epitelios —incluyendo los que revisten las vías respiratorias, el intestino o el tracto genitourinario—, son algunas de las barreras defensivas que se pueden establecer entre el interior del organismo y el mundo exterior. Tales defensas podemos agruparlas en:

A. Barreras mecánicas

Las uniones oclusivas [véase la ilustración 3.30] localizadas entre células contiguas de los epitelios dificultan considerablemente la entrada de microorganismos; a ello colaboran también las secreciones de las glándulas sebáceas, que impermeabilizan la piel, o las secreciones **mucosas** de los epitelios internos, que los protegen frente a las agresiones. Las células ciliadas de las superficies de las vías respiratorias empujan las bacterias inhaladas, siendo eliminadas mediante expectoración o estornudos. El flujo de orina, o incluso el de las lágrimas, también expele mecánicamente muchos microorganismos.

B. Barreras químicas

Aunque las superficies intactas dificultan la colonización, los microorganismos pueden acceder a través de superficies lesionadas. Por tal razón los organismos producen diversas sustancias químicas que resisten la invasión de posibles patógenos. Así, mu-

chas superficies epiteliales secretan pequeños péptidos antimicrobianos llamados **β -defensinas**, capaces de destruir bacterias, hongos, protozoos y nematodos parásitos o virus con envoltura (como el del SIDA): forman poros en su membrana plasmática y, al estar cargados positivamente, interactúan con moléculas del patógeno cargadas negativamente, como su ADN. Ciertas enzimas, como la **lisozima** de la saliva y de las lágrimas, destruyen las paredes bacterianas. Las secreciones vaginales actúan como barreras químicas al ser ligeramente ácidas, mientras que el semen contiene defensinas y zinc que matan patógenos. El **ácido clorhídrico** del estómago rebaja el pH gástrico a valores (de 1 a 3) que no toleran la mayoría de los microorganismos.

C. Barreras biológicas

Sobre la piel y en los tractos digestivo y genitourinario de los animales existe la llamada **flora autóctona**, integrada por bacterias que mantienen una relación de comensalismo y hasta de simbiosis con el organismo en el que viven —aunque, en casos excepcionales, pueden transformarse en **patógenos oportunistas**—. La flora bacteriana autóctona sintetiza sustancias, que inhiben la proliferación de microorganismos extraños, con los que podría competir por los nutrientes y el espacio disponibles.

3.2. La respuesta inmunitaria inespecífica

Si un patógeno logra traspasar las defensas externas, el sistema inmunitario innato se encarga de destruirlo sin dañar al huésped o, al menos, de controlarlo hasta que se desarrolle la respuesta inmunitaria específica (en vertebrados). Dicho sistema se basa en el reconocimiento de moléculas habituales en numerosos patógenos, pero ausentes en el huésped; bautizadas como **patrones moleculares asociados a patógenos** (PAMP), incluyen el peptidoglucano de la pared celular bacteriana, el ADN de virus o los β -glucanos de hongos. Los PAMP son reconocidos por **receptores de reconocimiento de patrón** (PRR) del huésped; entre ellos hay moléculas solubles en el plasma sanguíneo, como algunas proteínas del **sistema del complemento**, y receptores de la superficie celular de macrófagos y de neutrófilos, que inducen la **fagocitosis** del patógeno o **procesos inflamatorios**. Estas respuestas se producen muy rápidamente, en las primeras horas o días de exposición al patógeno.

El sistema del complemento

En 1900, el inmunólogo belga Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961) demostró que un componente *termolábil* del suero podía amplificar y “complementar” el efecto bactericida de la fracción *termoestable* del mismo —es decir, los anticuerpos—. Este **complemento** termolábil consta de proteínas sintetizadas principalmente en el hígado, que “patrullan” por la sangre y los líquidos extracelulares. Estas moléculas actúan en serie: cada

una de ellas se activa al sufrir una escisión proteolítica que libera un péptido menor y un fragmento mayor; este último —que a menudo se une a la membrana del patógeno— actúa como una **proteasa** que escinde la siguiente proteína de la serie, activándola a su vez. Como cada proteasa escinde numerosas moléculas de su sustrato, se produce un efecto de *cascada amplificadora*.

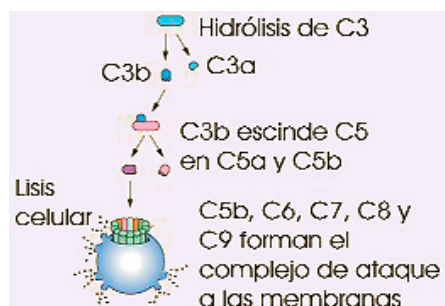


Ilustración 10.17. Esquema de las últimas etapas (comunes a las tres vías) de activación del complemento (Fuente: <http://www3.niaid.nih.gov/topics/immuneSystem>).

El componente¹ central del sistema del complemento es la proteína C3, a la que una proteasa llamada **convertasa de C3** escinde en C3a y C3b. El fragmento mayor, C3b, se une a la superficie del patógeno y forma un complejo con otras moléculas que rompe el componente C5 en los fragmentos C5a y C5b. Este último continúa unido débilmente a C3b, pero en seguida se ensambla, ordenada y secuencialmente, con C6, C7, C8 y, finalmente, con múltiples unidades de C9, que penetran en la membrana del patógeno, polimerizándose en forma de tubo. El resultado final es la formación del **complejo de ataque a la membrana (MAC)**, un poro por el que penetran los iones Na⁺ —generalmente más abundantes fuera de la célula—, a los que sigue la entrada masiva de agua por ósmosis que provoca, en muchos casos, el estallido o **lisis** del patógeno, asemejándose así a las β -defensinas [véase la ilustración 10.17].

sin embargo, y pese a su espectacularidad, el MAC no suele ser decisivo en la mayoría de las infecciones. El sistema del complemento tiene otros múltiples efectos fisiológicos que contribuyen en mayor medida a frenar la infección. Así, el C3b es reconocido por receptores de los macrófagos, estimulando su capacidad para fagocitar el patógeno [véase la ilustración 3.26], mientras que algunos fragmentos pequeños como C3a y C5a estimulan una respuesta inflamatoria, ya que atraen —por quimiotaxis— fagocitos y linfocitos hasta el lugar de la infección.

¿Cómo se inicia la respuesta, esto es, cómo se activa el sistema del complemento? Se han descrito tres vías, que convergen en la formación de la convertasa de C3:

- 1. Vía clásica.** Fue la primera en descubrirse aunque, en realidad, no puede considerarse parte de la respuesta inmunitaria inespecífica, puesto que se activa por anticuerpos IgG e IgM que ya han reaccionado con el patógeno. El complejo antígeno-anticuerpo se une a la proteína C1, que se activa, escindiendo a C2 y C4; los fragmentos C2a y C4b resultantes se unen para formar un complejo que actúa como convertasa de C3.
- 2. Vía alternativa.** En esta ruta el componente C3 se hidroliza espontáneamente, sin necesidad de anticuerpos. El fragmento C3b se une tanto a células del huésped como al patógeno,

¹ Muchos componentes del sistema del complemento se designan mediante la letra "C" seguida de un número que refleja el orden en que se descubrieron. Cuando se escinden, el fragmento mayor se designa añadiendo una "b" a su denominación, y el menor añadiendo una "a" (excepto para C2, que es al revés).

pero en el huésped es desactivado por determinadas proteínas de las que carece el patógeno. Sobre este último, C3b se une al denominado² **factor B**; en el complejo resultante actúa el **factor D**, transformándolo en la convertasa de C3.

- Vía de las lectinas.** No requiere anticuerpos sino una proteína del suero llamada **lectina** (un PRR) que se une a polisacáridos de la pared bacteriana y activa la escisión de C2 y C4. A partir de ahí, todo transcurre como en la vía clásica.

Procesos inflamatorios

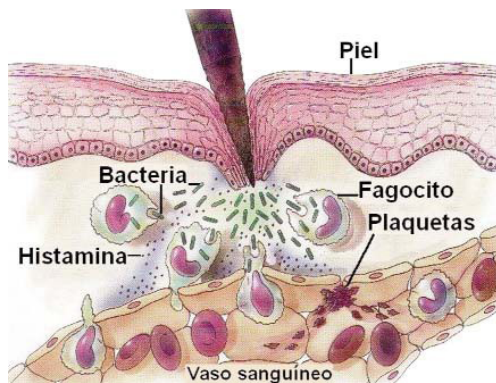


Ilustración 10.18. Esquema de la respuesta inmunitaria no específica desencadenada por una herida en la piel y la posterior infección por bacterias: inflamación, liberación de histamina, fagocitosis de las bacterias y plaquetas sellando la herida (Fuente: <http://www.biologymad.com>).

Como acabamos de mencionar una de las tareas del sistema de complemento es la estimulación de la respuesta inflamatoria o **inflamación**; esta se produce cuando un patógeno invade el tejido conjuntivo subepitelial y desencadena una serie de procesos locales característicos como son: el **rubor** (enrojecimiento) provocado por la dilatación de los vasos sanguíneos; estos, a su vez, se vuelven más permeables, por lo que sale líquido al espacio extravascular, produciendo un edema o **hinchazón dolorosa** (a causa de la presión ejercida sobre las terminaciones nerviosas). Asimismo, la vasodilatación y el aumento del consumo de oxígeno, debido a la intensa actividad que está teniendo lugar, se traduce en un **incremento de la temperatura local** (calor). Este proceso ocurre solo en tejidos vascularizados y tiene como finalidad aislar y destruir al agente patógeno; tras eliminar la causa de la lesión, los macrófagos limpiarán los residuos y unas células especializadas, los **fibroblastos**, repararán la zona dañada.



Ilustración 10.19. Mecanismo de acción de una célula asesina natural (NK). (Fuente: ASH).

La respuesta inflamatoria está mediada por moléculas de señalización liberadas por los propios patógenos o por células dañadas (como el **interferón** secretado por células infectadas por virus) y especialmente por **mastocitos** (que producen **prostaglandinas** e **histamina** en respuesta a la activación de mecanorreceptores sensibles a la distensión) y **macrófagos** (que liberan **citocinas** en respuesta a la activación de receptores PRR). Estas señales, junto con fragmentos de los componentes del complemento, promueven la inflamación con el fin de facilitar el flujo sanguíneo y el acceso de las células inmunitarias a las zonas de la infección.

Algunas citocinas atraen en primer lugar a los **neutrófilos**, que fagocitan las sustancias extrañas. Si la inflamación perdura, unas citocinas reclutan **monocitos** de vida más larga, que reemplazan paulatinamente a los neutrófilos. Otras citocinas, como la **interleucina 1** (IL-1), producen **fiebre**, que favorece la actividad del sistema inmunitario debido a que este opera mejor a altas temperaturas, mientras que la mayoría de las bacterias y virus crecen mejor a temperaturas bajas. Por último, los interferones incrementan la actividad de las **células NK** (asesinas naturales),

² En la vía alternativa, los componentes se suelen llamar factores y generalmente se designan con una letra mayúscula.

que reconocen células del propio organismo a las que un virus (o un cáncer) ha despojado de antígenos de histocompatibilidad y no son, por tanto, identificadas como propias; en ellas inyectan enzimas activadoras de la **apoptosis**, un programa “suicida” integrado en todas las células que destruye su ADN y las mata sin llegar a lizarlas [véase la ilustración 10.19].

3.3. La respuesta inmunitaria específica

El sistema inmunitario innato no puede proteger contra toda infección. Los microorganismos evolucionan con rapidez y se las ingenian para evadir las respuestas inmunitarias inespecíficas de otros seres vivos de evolución más pausada. En compensación, los vertebrados han desarrollado una red defensiva —el **sistema inmunitario adaptativo**— que se adapta a estos cambios evolutivos y les capacita para reconocer cualquier microorganismo, por insólito que sea. Esa adaptación es responsable de que un individuo pueda “recordar” cada patógeno detectado y responder de forma más eficaz en encuentros sucesivos. El fenómeno, conocido como **memoria inmunitaria**, permite distinguir dos tipos de respuesta:

- **Respuesta primaria.** Al administrar por primera vez un antígeno no se observan anticuerpos en la sangre durante al menos 8 a 10 días. Pasado este *período de latencia* los anticuerpos aumentan rápidamente hasta alcanzar un máximo, tras lo cual su número decae —en el plazo de unas pocas semanas o meses— hasta su desaparición, conforme el antígeno es inactivado o destruido.
- **Respuesta secundaria.** Se desencadena ante un ulterior contacto con el mismo antígeno. Tal y como muestra la ilustración 10.20, el período de latencia se reduce a la mitad o menos, la cantidad de anticuerpos sube más rápidamente y hasta niveles más elevados y persiste durante un tiempo más prolongado (años incluso).

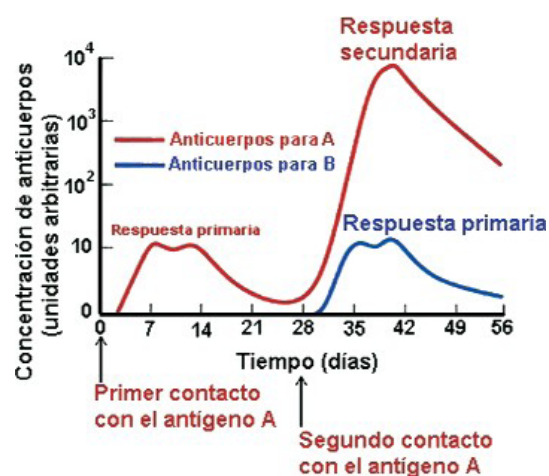


Ilustración 10.20. Respuesta inmunitaria primaria y secundaria para el antígeno A (en rojo) y primaria para el antígeno B (en azul). (Fuente: <http://www.ehu.es>).

La respuesta inmunitaria específica es un proceso complejo que, por conveniencia, podemos dividir en tres fases:

A. Reconocimiento del antígeno

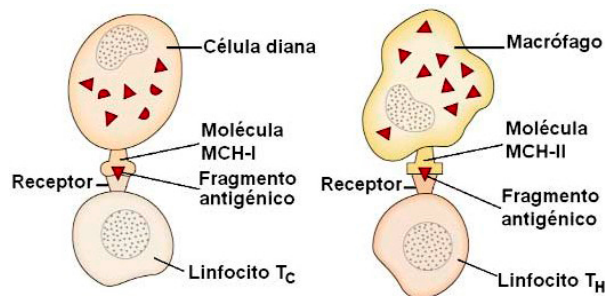


Ilustración 10.21. Presentación de los antígenos a células T y T. A la izquierda, fragmento peptídico unido a una molécula MCH-I en una célula diana. A la derecha, fragmento unido a una molécula MCH de clase II en un macrófago (Fuente: <http://faculty.plattsburgh.edu>).

Como se ha señalado anteriormente, el reconocimiento del antígeno corre a cargo de los receptores específicos **BCR** y **TCR** ubicados en la superficie de los linfocitos B y T, respectivamente. Pero mientras los BCR reconocen *cualquier* antígeno (proteínas, polisacáridos...) de forma libre (es decir, soluble), los TCR solo reconocen antígenos de naturaleza proteínica asociados a **proteínas MHC** (las responsables de la histocompatibilidad, citadas en el epígrafe 2.1) que se muestran en la superficie de una célula. El papel de las proteínas MHC es presentar antígenos (o mejor aún, epítopos) a los linfocitos T [véase la ilustración 10.21]. La exposición será distinta según el tipo de linfocito:

- Los linfocitos T citotóxicos o T_c (que, recuérdese, son CD8⁺) reconocen antígenos presentados por proteínas MHC de clase I, que se expresan en la mayoría de las células nucleadas, lo que permite que los linfocitos T_c puedan reconocer y eliminar toda **célula propia** que *produzca* antígenos (por ejemplo, células tumorales o infectadas por virus).
- Los linfocitos T colaboradores (T_H o CD4⁺) reconocen antígenos asociados con proteínas de clase II; estas³ se localizan solo en las llamadas **células presentadoras de antígeno** (APC), que captan antígenos del exterior (entre ellos, casi todos los antígenos bacterianos y las toxinas).

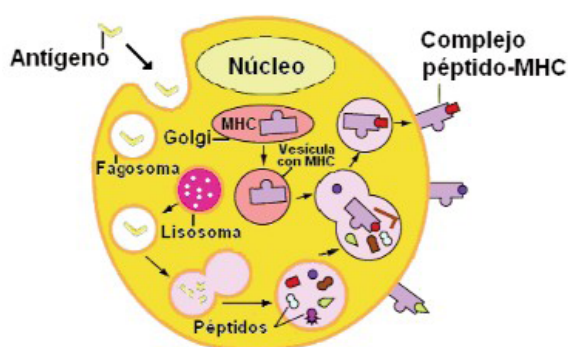


Ilustración 10.22. Esquema que representa la formación y presentación del complejo péptidos antígenicos-MHC II (Fuente: <http://student.ccbcmd.edu>).

Las APC incluyen fundamentalmente los macrófagos y las denominadas células dendríticas (en la respuesta secundaria son los linfocitos B los que desempeñan dicho papel). Estas células se hallan por todo el organismo. Cuando localizan patógenos invasores o sus productos, los fagocitan y transportan a través de la linfa hasta ganglios linfáticos locales o hasta el tejido linfoides asociado al intestino. En el interior de la APC el antígeno es parcialmente digerido, generando fragmentos peptídicos que se unen a proteínas MHC de clase II, siendo transportados entonces a la superficie y presentados allí a los linfocitos TH [véase la ilustración 10.22].

³ Las llamadas **proteínas MHC de clase III** no son propiamente antígenos de histocompatibilidad, aunque algunas de ellas tengan interés inmunológico (citocinas, componentes del complemento...).

B. Activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos

En una segunda etapa, las células que han reconocido el antígeno son activadas y se desencadenan una serie de procesos:

1. Los linfocitos TH son los primeros en activarse cuando reciben una doble señal: un antígeno unido a una proteína MHC en la membrana de una APC, y ciertas **proteínas coestimuladoras** que también existen en la membrana de la APC. Una vez activados, los linfocitos TH secretan **interleucina 2 (IL-2)** que captan los propios linfocitos TH, e induce su proliferación y diferenciación en dos tipos de células efectoras:

- **Linfocitos TH1.** Secretan un tipo de **interferón** y el denominado **factor de necrosis tumoral**, induciendo a los macrófagos a la eliminación de los microorganismos que han fagocitado y activando los linfocitos TC.
- **Linfocitos TH2.** Producen otras interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10...) capaces de promover la secreción de anticuerpos por los linfocitos B.

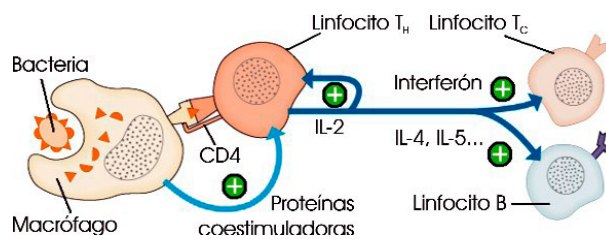
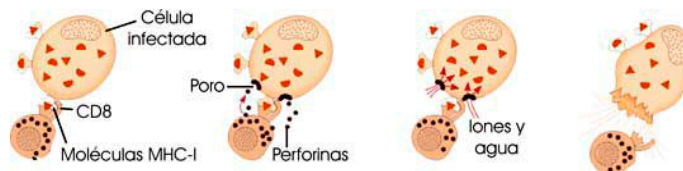


Ilustración 10.23. Activación de los linfocitos T colaboradores (TH). (Fuente: <http://faculty.plattsburgh.edu>).

2. La activación de los linfocitos TC requiere, además de la inducción por parte de los TH1, una doble señal aportada por la unión del antígeno a la proteína MHC de una célula infectada y por proteínas coestimuladoras. Igual que los linfocitos TH, los TC pueden secretar IL-2 que induce su propia diferenciación. Una vez activado, un linfocito TC puede destruir la célula infectada de dos formas:

- **Liberando perforinas.** Moléculas homólogas al factor C9 del complemento que forman poros en la superficie de la célula diana; la abertura de estos canales produce un desequilibrio osmótico que conduce a la lisis celular.
- **Por activación de determinadas enzimas.** Esto ocurre en la célula diana e induce la apoptosis (muerte celular programada), de forma similar a las células NK. Posteriormente, los fragmentos celulares serán fagocitados por macrófagos.

Ilustración 10.24. Modo de actuación de los linfocitos T citotóxicos (TC): liberación de perforinas (Fuente: <http://faculty.plattsburgh.edu>).



3. La activación de los linfocitos B precisa casi siempre de una doble señal: el receptor BCR unido a su antígeno específico — como vemos en la ilustración 10.22, los péptidos resultantes de la degradación del antígeno se unen a moléculas MCH de clase II del linfocito B y regresan a la membrana para la presentación— y, generalmente, el reconocimiento de los complejos péptido- MHC de clase II por linfocitos T_H2 previamente activados por las APC; estos linfocitos T_H2 liberan citocinas que contribuyen a activar los linfocitos B.

Una vez activados, la mayoría de los linfocitos B proliferan y se diferencian en **células plasmáticas**, que secretan anticuerpos específicos para el mismo antígeno responsable de su activación a un ritmo de 2000 moléculas por segundo.

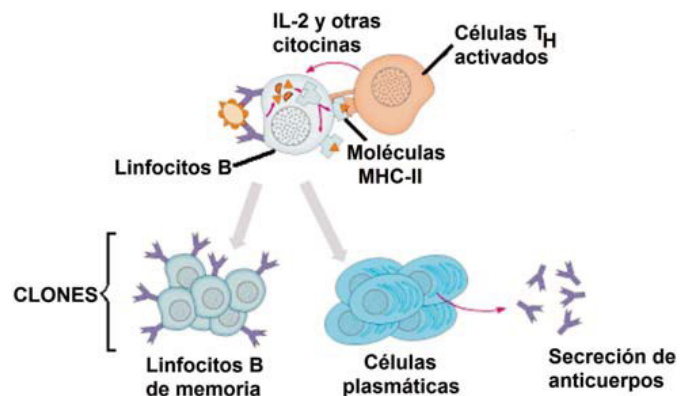


Ilustración 10.25. Esquema de la activación de los linfocitos B y formación de las células plasmáticas (Fuente: <http://faculty.plattsburgh.edu>).

Hay que resaltar que no todos los linfocitos activados se convierten en células efectoras que producen una respuesta. Algunos linfocitos T y B se transforman en **células de memoria** [véanse las ilustración 10.15 y 10.25] que, al haber proliferado y hallarse en un estado de diferenciación avanzado en comparación con los linfocitos “vírgenes”, son capaces de responder más rápida y eficazmente ante posteriores encuentros con un mismo antígeno. Además, estos linfocitos tienen la particularidad de que pueden vivir durante años (incluso tanto como el animal), siendo, pues, responsables de la respuesta secundaria (los linfocitos efectoras mueren al cabo de días o semanas). Así, la superación de enfermedades infecciosas como la viruela, la hepatitis o el sarampión, potencialmente mortales, genera una **memoria inmunitaria** para toda la vida, evitando de esta manera posteriores infecciones. Veremos más adelante que la síntesis de vacunas se basa en este principio.

C. Reacción antígeno-anticuerpo

Los anticuerpos generados por los linfocitos B se unen a sus antígenos mediante enlaces no covalentes (de Van der Waals, hidrofóbicos o iónicos). La unión tiene lugar entre el epítipo del antígeno y el parátipo del anticuerpo, y es reversible:



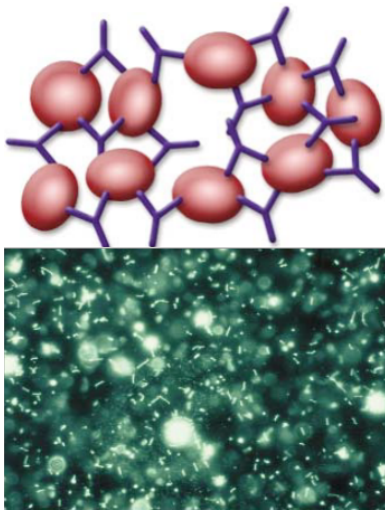


Ilustración 10.26. Arriba: esquema de la aglutinación (en rojo, las células extrañas y en azul, los anticuerpos). Abajo: imagen tomada mediante microscopía de campo oscuro en la que se aprecia la aglutinación de bacterias del género *Leptospira*, causantes de la leptospirosis (Fuentes: <http://www.biologymad.com> y <http://phil.cdc.gov/phil>).

La reacción antígeno-anticuerpo es muy específica de un determinante antigénico y tiene como finalidad la destrucción o inactivación del patógeno que portaba dicho determinante antigénico. Esta destrucción tiene lugar de diversas formas:

1. Aglutinación. Se produce al reaccionar antígenos (llamados, en este caso, **aglutinógenos**) localizados en la superficie de, por ejemplo, bacterias o de virus, con anticuerpos (o **aglutininas**), de forma tal que varias células queden unidas entre sí mediante moléculas de anticuerpos. Esto causa agregados [véase la ilustración 10.26] que sedimentan con facilidad y que, posteriormente, serán destruidos por los macrófagos y las células NK.

Un ejemplo característico de aglutinación se produce en la transfusión de sangre desde una persona del tipo sanguíneo A, B o AB a otra de diferente tipo sanguíneo: las aglutininas presentes en el cuerpo del receptor aglutinan los glóbulos rojos de la sangre del donador [véanse las ilustraciones 10.26 y 5.24].

2. Precipitación. Algunas toxinas bacterianas y otras macromoléculas solubles incluyen varios epítomos; los anticuerpos libres en el plasma se unen a ellos, los inactivan y forman complejos tridimensionales insolubles que precipitan, lo que facilita su posterior eliminación.

3. Neutralización. Se da principalmente con los virus y, en ocasiones, con toxinas bacterianas. Los anticuerpos se unen a los epítomos localizados en la superficie del virus e impiden su unión con las células diana; por lo tanto, bloquean su capacidad infectiva.

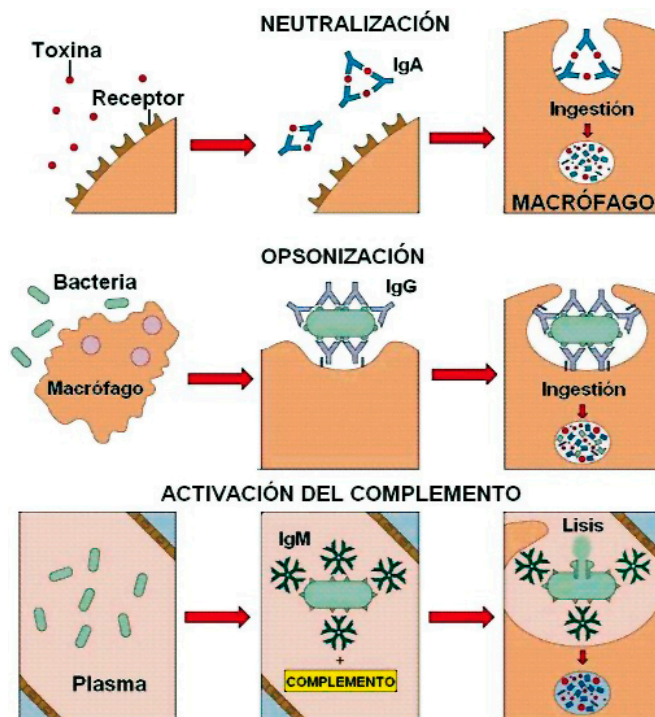


Ilustración 10.27. Esquema que representa algunos de los procesos realizados por los anticuerpos: neutralización, opsonización y activación del complemento (Fuente: <http://www.qb.fcen.uba.ar>).

4. **Opsonización** (del griego *opso*, “alimento cocinado”). Los anticuerpos recubren la superficie del patógeno y se produce un cambio conformacional en su región Fc, lo que favorece la unión de los macrófagos y neutrófilos al complejo opsonizado y su posterior fagocitosis [véanse las ilustraciones 3.26 y 10.27].
5. **Activación del complemento**. Los **inmunocomplejos** (complejos formados por anticuerpos, en este caso IgM e IgG, unidos a antígenos) pueden activar, como ya se ha explicado, la vía clásica del sistema del complemento.

3.4. Inmunidad e inmunización

Un organismo es **inmune**, o goza de **inmunidad**, frente un determinado antígeno cuando presenta cierto grado de protección contra él. Esta inmunidad puede darse por razones inherentes a cada especie (por ejemplo, el ser humano no padece la peste porcina) en cuyo caso hablaremos de **inmunidad natural** o **innata** (recordemos que esta incluye las barreras físicas y los mecanismos inmunitarios inespecíficos), bien como consecuencia de la activación de mecanismos específicos (**inmunidad adquirida** o **adaptativa**) durante un determinado período de tiempo y con el desarrollo la memoria inmunitaria.

El proceso de adquisición de inmunidad adaptativa recibe el nombre de **inmunización**, y puede ocurrir tanto de forma espontánea (**natural**) como inducida (**artificial**). Podemos también diferenciar entre inmunización **activa**, que supone la síntesis de anticuerpos ante un determinado antígeno, y **pasiva**, que implica la transferencia a un individuo de sustancias con anticuerpos originados en otro individuo activamente inmunizado. Existen ejemplos de cada una de las combinaciones posibles de estas categorías:

1. **Inmunización activa natural**, como la que se adquiere (gracias a la memoria inmunitaria) después de haber superado con éxito una enfermedad infecciosa.
2. **Inmunización activa artificial**, como la desarrollada tras la vacunación [véase la ilustración 10.28]. Esta técnica consiste en aplicar a un individuo una **vacuna**, es decir, *una suspensión de microorganismos atenuados o inactivados, o de fragmentos de los mismos*. La vacuna desencadena la síntesis de anticuerpos contra el patógeno, ya que es portadora de los epítomos; pero sin el riesgo de que se desarrolle la enfermedad. Se consigue así preparar al organismo (por desarrollo de la memoria inmunitaria) ante un posible contacto con el agente infeccioso y que la respuesta ante él sea más eficaz.

La vacunación es un método de prevención de determinadas enfermedades infecciosas (*sarampión, rubéola, rabia,*

difteria, hepatitis, meningitis, gripe, poliomielitis, tétanos...) y frecuentemente proporciona inmunidad para toda la vida. Algunas vacunas, como la de la *viruela*, han conseguido erradicar prácticamente la enfermedad en nuestro planeta.

3. **Inmunización pasiva natural o congénita**, como la que tiene el recién nacido por haber recibido anticuerpos de su madre a través de la placenta o del **calostro** (primera leche materna secretada tras el parto, muy rica en IgG, IgA e IgM).
4. **Inmunización pasiva artificial**, conocida como **sueroterapia**. Consiste en administrar determinadas sustancias a un individuo enfermo o con riesgo probable de padecer la enfermedad, o con el sistema inmunitario debilitado [véase la ilustración 10.29]. Las sustancias pueden ser muy variadas; son ejemplos, las **antitoxinas** (obtenidas a partir de animales, como el caballo, que han sido previamente vacunados contra ciertas enfermedades o contra venenos de otros animales como las serpientes) o el **suero hiperinmunitario** (que se obtiene de personas que han padecido una enfermedad y cuyo suero contiene gran cantidad de anticuerpos contra la misma).

Con la sueroterapia el sistema inmunitario no necesita activarse, por lo que se gana tiempo en la lucha contra la enfermedad; sin embargo, presenta algunos inconvenientes: los anticuerpos administrados desaparecen en poco tiempo (días o pocos meses), existe el riesgo de contagio de enfermedades y el enfermo puede presentar rechazo a proteínas procedentes del animal donante (*enfermedad del suero*).

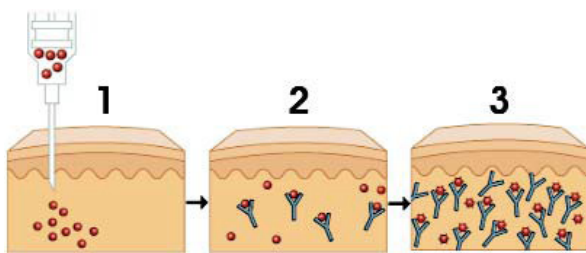


Ilustración 10.28. Esquema del modo de acción de una vacuna: 1. El individuo recibe la vacuna; 2. Ya en el organismo, la vacuna estimula al Sistema inmunitario para que produzca anticuerpos, y activa las células T; 3. Frente a una posterior infección, los anticuerpos reconocen y detienen al agente externo (Fuente: <http://icarito.aconcagua1.copesa.cl>).

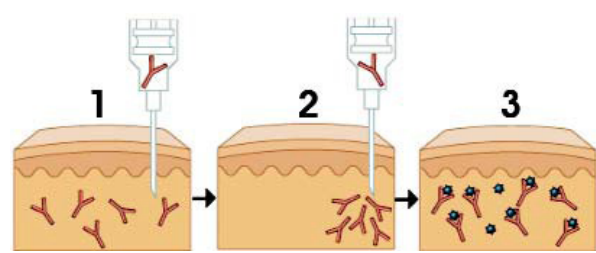


Ilustración 10.29. Esquema de la sueroterapia: 1. A una persona o animal que ha contraído recientemente la infección, se le extrae sangre con los anticuerpos específicos; 2. Se purifica el suero con los anticuerpos y se le inyecta al paciente; 3. Los anticuerpos inoculados actúan directamente sobre los antígenos (Fuente: <http://icarito.aconcagua1.copesa.cl>).

Actividades

8. Las personas que sufren extensas quemaduras requieren cuidados intensivos; de hecho, muchos hospitales cuentan con unidades específicas de “grandes quemados”. ¿Por qué?
9. Contrariamente a lo que se piensa, un exceso en la higiene personal puede provocar sobreinfecciones, especialmente por algunos hongos. Busca una posible explicación a este hecho.
10. Es frecuente el uso de bicarbonato para contrarrestar el exceso de acidez del estómago. Explica cómo afecta esta práctica a las barreras defensivas del organismo.
11. Los antibióticos orales producen a veces cuadros diarreicos asociados a **candidiasis** (infección producida por el hongo *Candida albicans*, resistente a los antibióticos); los médicos prescriben entonces la suspensión del tratamiento con antibióticos y la ingesta de productos como el yogur. ¿Cómo afectan los antibióticos a las barreras defensivas? ¿Por qué se aconseja tomar yogur?
12. ¿Qué factores harán que la reacción antígeno-anticuerpo se desplace en uno u otro sentido?
13. Una determinada molécula de anticuerpo puede ser complementaria de distintos determinantes antigénicos. ¿Se producirá la unión antígeno-anticuerpo con todos ellos? Razona la respuesta.
14. ¿Qué anticuerpo tendrá una mayor capacidad de aglutinación? ¿Por qué?
15. ¿Qué característica estructural deben poseer las células NK, macrófagos y neutrófilos para que puedan destruir células diana recubiertas por anticuerpos?
16. Explica qué vía de activación del complemento, clásica o alternativa, se pondrá antes en marcha.
17. ¿Por qué, en la respuesta inespecífica, el complemento favorece la fagocitosis?
18. En un hospital, a un paciente le diagnostican una hepatitis aguda. En el análisis de sangre se constata que presenta elevados niveles de IgM contra el virus de la hepatitis A y también se detectan anticuerpos IgG contra el virus de la hepatitis B. Explica qué tipo de hepatitis presenta.
19. Deduce qué características debe poseer una buena vacuna.
20. A una mujer aparentemente sana se le detecta, en un análisis de sangre rutinario, una tasa de glóbulos blancos (leucocitos) que duplica la normal, así como una elevación significativa en el nivel de proteínas. Interpreta los resultados.

- 21.** En una niña recién nacida se detectan anticuerpos (IgG) contra el virus del SIDA. Al cabo de seis meses ya no se detectan. ¿Qué puede haber ocurrido?
- 22.** A un herido en un accidente de tráfico le suministran gammaglobulinas (anticuerpos) antitetánicas y, a la vez, la vacuna contra el tétanos. ¿Con qué finalidad se utilizan ambas técnicas?



Recuerda

- La piel, las mucosas, el pH ácido del estómago o la flora bacteriana autóctona son barreras externas que impiden la invasión del organismo por agentes patógenos. Si estas fallan, se ponen en marcha las defensas internas del sistema inmunitario, que promueven y elaboran un conjunto de respuestas ante el invasor.
- El sistema inmunitario innato no reconoce un tipo concreto de invasor, e incluye respuestas como la inflamación, la fagocitosis, y la activación del complemento por la vía alternativa. En cambio, el sistema inmunitario adaptativo actúa reconociendo al invasor por la presencia de determinantes antigénicos, y sus respuestas están mediadas por los linfocitos T (que actúan localmente sobre células próximas) y B (que se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos).
- La respuesta inmunitaria producida por el sistema adaptativo es específica (se reconoce un antígeno concreto) y presenta memoria inmunológica.
- La inmunización activa, como la vacunación, aprovecha las características del sistema inmunitario para aumentar la capacidad de defensa de un organismo ante un agente patógeno o sus toxinas.
- La inmunización pasiva permite neutralizar la acción de toxinas (tétanos) o venenos (serpientes).

4. Disfunciones y deficiencias del sistema inmunitario

Hasta ahora hemos recalcado el papel del sistema inmunitario en la defensa del organismo ante cualquier agente patógeno. Pero en ocasiones es el propio sistema inmunitario el causante, directa o indirectamente, de enfermedades denominadas en conjunto **inmunopatologías**. Algunas están causadas por una *acción inmunitaria errónea* (enfermedades autoinmunitarias), otras por una *respuesta inmunitaria insuficiente* (como el SIDA) y un tercer grupo por una *respuesta inmunitaria excesiva* (alergias).

4.1. Enfermedades autoinmunitarias

Un rasgo fundamental del sistema inmunitario adaptativo, no citado hasta ahora, es la **tolerancia**: la capacidad para reconocer moléculas “propias” y no reaccionar contra ellas. Un mecanismo importante para lograr este objetivo es la eliminación de los linfocitos T en el timo (lugar de maduración de estas células) que se unen con suficiente intensidad a complejos MHC-péptido del propio organismo y capaces, por tanto, de ser activados y desencadenar la respuesta inmune. Este proceso, conocido como **selección negativa**, es responsable de la eliminación por apoptosis del 95 % de los linfocitos en formación.

Sin embargo, hay veces en que falla este u otro mecanismo de control y el sistema inmunitario ataca al organismo que lo alberga; se originan, así, enfermedades no infecciosas, a veces mortales, calificadas de **autoinmunitarias**. A menudo estas enfermedades se deben a la presencia de **autoanticuerpos** o de linfocitos T **autorreactivos**, o sea, que reaccionan contra antígenos “propios” (**autoantígenos**). Las causas de esta ruptura del estado de tolerancia, no bien conocidas, pueden agruparse en:

1. Defectos intrínsecos del sistema inmunitario como, por ejemplo, cambios (mutaciones) en proteínas MHC que impiden que estas sean reconocidas como propias.
2. Alteraciones relacionadas con el antígeno y su reconocimiento, como, por ejemplo:
 - La liberación, por traumatismo o infección, de antígenos “secuestrados” en el interior de una célula que hasta entonces no habían tomado contacto con el sistema inmunitario, por lo que no se había desarrollado tolerancia frente a ellos. Un ejemplo podría ser una proteína del cristalino, confinada en el ojo.

- La presencia de antígenos microbianos con epítomos muy similares a proteínas MHC (**mimetismo molecular**) y a otras moléculas propias, que desencadenan reacciones contra estas (**reacciones cruzadas**).

Estas alteraciones pueden deberse a factores genéticos, endocrinos (exceso de hormonas que afectan a la médula ósea y al timo) o ambientales (radiaciones, drogas...). Las enfermedades autoinmunitarias afectan a un 5 por ciento de la población.

Enfermedades autoinmunitarias

Estas enfermedades pueden interesar a un órgano específico, como el páncreas en la diabetes mellitus tipo 1, o a un gran número de ellos (enfermedad multisistémica), como en el lupus eritematoso. En cualquier caso, su tratamiento es muy complicado, generalmente con **inmunodepresores**, por lo que la persona está expuesta a cualquier infección. Algunas enfermedades autoinmunes son:

- **Miastenia grave.** Se forman anticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina, el **neurotransmisor** de los músculos esqueléticos. Estos dejan de responder a la señal de las neuronas y no se contraen; poco a poco se van debilitando, pudiéndose llegar a la parálisis total.
- **Artritis reumatoide.** En esta enfermedad los macrófagos y los linfocitos T y B atacan los autoantígenos del revestimiento de las articulaciones, lo que produce inflamaciones crónicas y dolorosas. Parece ser que existe una predisposición genética: todos estos enfermos poseen el factor reumatoide, un tipo específico de IgM.
- **Esclerosis múltiple.** En este caso los linfocitos T actúan sobre las bandas de mielina de las neuronas del cerebro y de la médula espinal. Como resultado, estas neuronas pierden en parte o totalmente su capacidad de transmisión, causando los síntomas típicos de la enfermedad: parálisis, fatiga, alteraciones en la vista...
- **Enfermedad de Graves.** Se forman anticuerpos que se unen a los receptores de la hormona estimulante del tiroides (TSH), aumentando su actividad. Esto provoca gran producción de tiroxina (hipertiroidismo) que da lugar a intolerancia al calor, ansiedad, pérdida de peso...
- **Lupus eritematoso.** Se fabrican anticuerpos contra el ADN y las histonas, originando gran variedad de lesiones, entre las que destaca una insuficiencia renal muy grave.
- **Anemia hemolítica.** Se forman anticuerpos contra los eritrocitos (glóbulos rojos).
- **Diabetes mellitus juvenil.** Se ven afectadas células β del páncreas productoras de insulina.

4.2. Inmunodeficiencias. El SIDA

La inmunodeficiencia es la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada frente a antígenos extraños. Se produce porque el sistema inmunitario no funciona correctamente, o incluso ha sido eliminado; como resultado, la respuesta inmunitaria es de baja intensidad o nula, por lo que las infecciones serán más usuales y, en general, más graves. Hay dos tipos de inmunodeficiencias:

1. **Inmunodeficiencias congénitas o heredadas.** Su origen es genético, y aparecen al nacer o pocos meses después. Son poco frecuentes, pero muy graves. Pueden afectar a todo tipo de defensas.

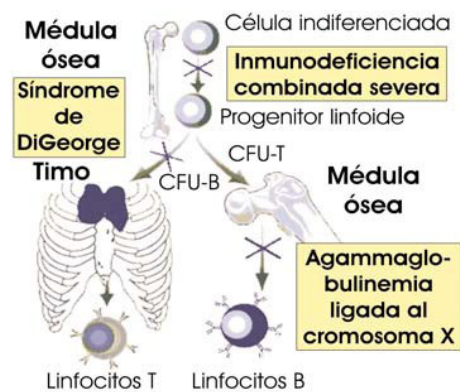


Ilustración 10.30. *Procesos afectados en algunas inmunodeficiencias. CFU-T y CFU-B son células formadoras de colonias T y B, respectivamente, que aun no expresan en su superficie los receptores TCR (en el primer caso) y BCR (en el segundo).* (Fuente: <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular>).

Entre estas enfermedades podemos destacar las **inmunodeficiencias severas combinadas**, caracterizadas por un déficit de linfocitos T y B [véase la ilustración 10.30]. Los individuos afectados sufren continuas infecciones, que suelen ser mortales a menos que se produzca un aislamiento completo del exterior (“niños burbuja”). Actualmente se están desarrollando técnicas de **terapia génica** [véase la ilustración 7.28] para curar la enfermedad.

2. Inmunodeficiencias adquiridas. Aparecen en cualquier momento de la vida. Los factores que las desencadenan son variados: la desnutrición, radiaciones ionizantes que afecten a la hematopoyesis (formación y desarrollo de células sanguíneas), fármacos —usados en radioterapia y quimioterapia, o los inmunosupresores (corticoesteroides y ciclosporina) empleados en los trasplantes—, infecciones... Estas últimas son las más frecuentes, siendo el ejemplo más representativo el SIDA.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

Es una enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) del que se conocen dos tipos (VIH-I y VIH-II) y unas 25 variantes, lo que dificulta en gran medida la obtención de vacunas y medicamentos eficaces. Este virus ataca y destruye los linfocitos T_H o $CD4^+$ (colaboradores). El proceso de la infección presenta las siguientes etapas:

- **Período de ventana.** Dura pocas semanas. El VIH penetra en el cuerpo a través de una herida, por contacto directo con la sangre u otros fluidos corporales de una persona infectada, por transfusión sanguínea de sangre contaminada, de la madre al hijo durante la gestación, el parto o la lactancia... En la sangre, el VIH se une y penetra en los linfocitos T_H . La unión se realiza por el reconocimiento específico entre una proteína del virus, la **gp120**, y el correceptor $CD4$ de los linfocitos T_H . El individuo (que ya puede transmitir la enfermedad) tiene unos síntomas iniciales que son fácilmente confundidos con una gripe; después, ya no muestra ningún signo.
- **Período de latencia o asintomático.** Dentro de los linfocitos, los virus se multiplican y lentamente el sistema inmunitario se va deteriorando, especialmente el número y la funcionalidad de los linfocitos T_H . En esta etapa no se produce ningún síntoma. El sistema inmunitario fabrica gran cantidad de anticuerpos (especialmente IgG) que son fácilmente detectables en el suero (individuos **seropositivos**).
- **Período sintomático tardío o reproductivo.** Paulatinamente la tasa de linfocitos T_H va disminuyendo; cuando hay menos de 150 por mm^3 (en una persona sana hay más de 1 000 por mm^3) el enfermo no es capaz de ofrecer una respuesta

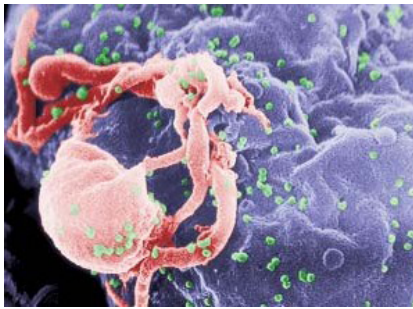


Ilustración 10.31. Micrografía electrónica de virus VIH-1 (esferas de color verde) saliendo de un linfocito (Fuente: <http://phil.cdc.gov/phil>).

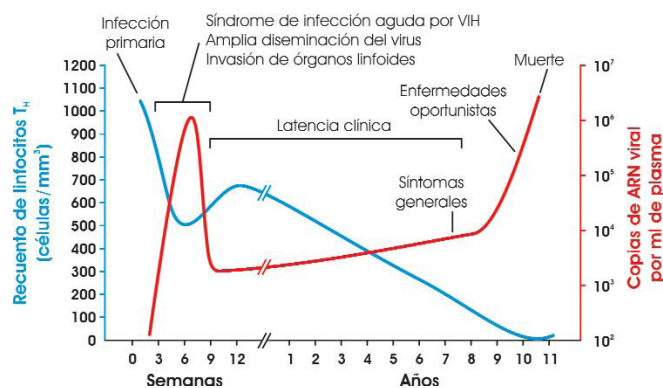
inmunitaria adecuada contra las infecciones, y se desarrolla entonces la inmunodeficiencia (el SIDA). La muerte sobreviene por infecciones oportunistas (*tuberculosis, neumonías...*) o por tipos raros de cáncer, como el *sarcoma de Kaposi*.

Hoy en día aún no existe un tratamiento eficaz para detener el avance del SIDA y se realizan numerosas campañas de prevención que hacen hincapié en evitar prácticas de riesgo (compartir jeringuillas, no utilizar preservativos en las relaciones sexuales ocasionales...).

Cuando ya la enfermedad está establecida, se utilizan medicamentos específicos que retardan la progresión del síndrome, aunque no son capaces de eliminar el virus. Estos medicamentos interfieren en la multiplicación del virus o impiden la unión del virus a los correceptores CD4 de los linfocitos.

Actualmente se aplica la llamada **terapia triple**, que combina tres fármacos (nelfinavir, zidovudina y lamivudina) que ha conseguido reducir el número de muertos anuales por SIDA. Mientras, se sigue investigando en la síntesis de una vacuna eficaz.

Ilustración 10.32. Gráfica que muestra la evolución estándar del SIDA desde la infección por el VIH hasta la muerte del paciente (Fuente: <http://en.wikipedia.org/wiki>).



4.3. Reacciones de hipersensibilidad. Las alergias

La **hipersensibilidad** es una respuesta inmunitaria específica que se desencadena de forma desproporcionada. Se distinguen cuatro tipos de hipersensibilidad:

A. Hipersensibilidad de tipo I (alergias)

Se origina al reaccionar el sistema inmunitario contra antígenos inofensivos llamados **alérgenos**. En un primer contacto con el alérgeno se produce en el individuo una **sensibilización**, por causas aún no bien conocidas, en la que los linfocitos T_H inducen la activación de linfocitos B que producen anticuerpos IgE; estos se fijan, por la región Fc, a la superficie de basófilos y mastocitos. En posteriores contactos, el alérgeno se une directamente a estas IgE y provoca que los basófilos y mastocitos liberen altas



Ilustración 10.33. *Desencadenamiento de una reacción alérgica ante la presencia de un grano de polen (Fuente: <http://www.niaid.nih.gov>).*

dosis de **histamina** y otras sustancias que desencadenan una respuesta inmunitaria exagerada, con síntomas como el **asma** (constricción y obstrucción de los bronquios), la **rinitis** (estornudos y congestión nasal) y, si afecta al tracto digestivo, náuseas, espasmos abdominales, diarrea o vómitos.

Si la reacción alérgica es generalizada se denomina **anafilaxia**. A veces la respuesta inmunitaria es extrema (**shock anafiláctico**) con liberación masiva, por parte de basófilos y mastocitos, de sustancias que provocan, entre otros síntomas, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca, constricción bronquiolar..., pudiendo causar la muerte del individuo.

Entre los alérgenos más comunes destacan el veneno de abeja, el polen (de gramíneas, de olivo...), las esporas de mohos, las heces de los ácaros del polvo, el pelo o las plumas de animales (gatos, gansos...), algunos medicamentos (penicilina, aspirina...) o ciertos alimentos (cacahuets, marisco...).

Las alergias se tratan con **antihistamínicos**, sustancias que neutralizan la liberación de histamina. En casos graves, se usan otros fármacos para aliviar los síntomas: los **broncodilatadores** para dilatar los bronquios, los **corticoides** para disminuir la inflamación...

La solución "definitiva" consiste en **desensibilizar** al individuo mediante técnicas de inmunoterapia: tras la identificación del alérgeno mediante pruebas cutáneas se le aplican al paciente dosis crecientes del mismo, hasta lograr la desensibilización completa. Con este método se logra producir anticuerpos IgG que se unen al alérgeno e impiden que este se acople a los IgE situados en los basófilos y mastocitos.

B. Hipersensibilidad de tipo II (citotóxica dependiente de anticuerpos)

Este mecanismo se da en la enfermedad hemolítica del recién nacido, la *eritroblastosis fetal* [véase la ilustración 10.34], en las transfusiones sanguíneas no compatibles y en el rechazo hiperagudo en los trasplantes. En este caso, los anticuerpos circulantes IgG e IgM del receptor opsonizan unos antígenos presentes en las células extrañas y activan la vía clásica del sistema del complemento: se liberan fragmentos quimiotácticos como C5a, lo que provoca la infiltración de células polimorfonucleares y NK y la subsiguiente muerte celular.

C. Hipersensibilidad de tipo III

La hipersensibilidad de tipo III está mediada por complejos inmunitarios (antígeno-anticuerpo). Es muy similar a la de tipo II, pero los antígenos no están unidos a células sino que circulan libres en la sangre. La reacción antígeno-anticuerpo provoca agregados que no son eliminados por los macrófagos como sería normal, sino que se acumulan y producen una activación excesiva

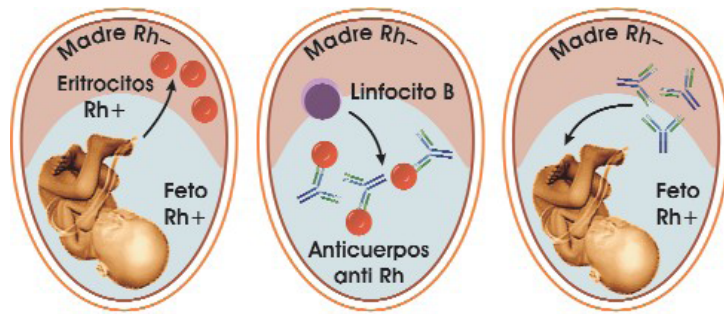


Ilustración 10.34. La eritroblastosis fetal se produce cuando la madre es Rh- y el feto Rh+. A) En el momento del parto pueden pasar glóbulos rojos portadores del antígeno Rh+ del feto a la madre. B) Como consecuencia, los linfocitos B de la madre quedan sensibilizados. C) En un embarazo posterior, las células sensibilizadas producen anticuerpos (IgG) anti Rh+ que pasan de la madre al feto y reaccionan con los glóbulos rojos de este, llegando a la destrucción de los mismos. Para prevenir este fenómeno, actualmente se inyecta a la madre, después del primer parto, inmunoglobulinas IgG anti Rh+ que reaccionan con los determinantes Rh+ de los glóbulos rojos fetales que han pasado a la circulación materna, con lo cual se evita que la madre forme anticuerpos frente al factor Rh (Fuente: ASH).

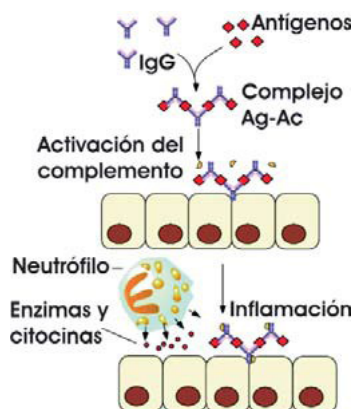


Ilustración 10.35. Esquema del desencadenamiento de la reacción de hipersensibilidad tipo III (Fuente: <http://www.microbiologytext.com>).

del complemento y de los leucocitos polimorfonucleares. Como consecuencia, se desencadena una respuesta inflamatoria en la que se liberan enzimas que atacan y destruyen los tejidos.

Este tipo de hipersensibilidad es frecuente en el caso de infecciones persistentes, en algunas enfermedades autoinmunitarias como la *artritis reumatoide* o el *lupus eritematoso sistémico*, en casos de inmunización pasiva como la *enfermedad del suero* y en el tratamiento con algunos medicamentos.

D. Hipersensibilidad de tipo IV (mediada por células)

Tiene lugar una o dos semanas después del primer contacto con el antígeno. Durante este tiempo, los linfocitos T_H son activados y se forman linfocitos de memoria. Ante un segundo contacto con el antígeno, se produce una respuesta secundaria muy intensa con liberación de gran cantidad de citocinas. Estas atraen y activan especialmente a los macrófagos, originando una inflamación que por su magnitud lesionan, en ocasiones gravemente, los tejidos afectados.

El caso más común es la **dermatitis de contacto** originada por cosméticos, prendas de vestir, bisutería o ciertos metales en contacto directo con la piel.

También se produce una hipersensibilidad de tipo IV —aunque mediada por linfocitos T_C que actúan directamente sobre las células diana— en la destrucción de células infectadas por un virus o de células tumorales y en el rechazo tardío a órganos trasplantados. En ambos casos los síntomas son similares a la hipersensibilidad de tipo I.

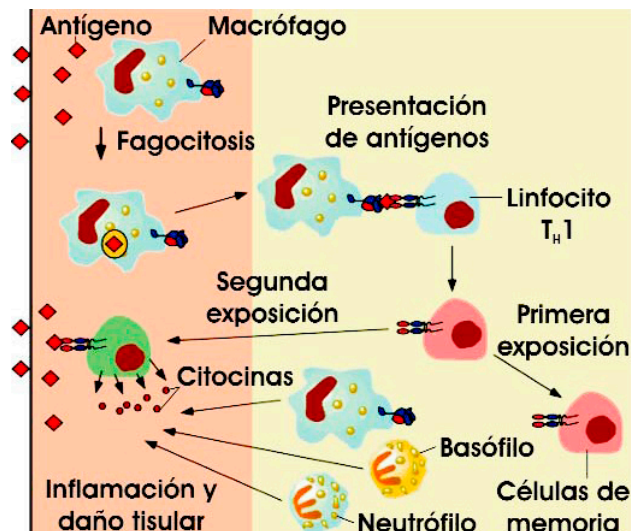


Ilustración 10.36. Esquema del desencadenamiento de la reacción de hipersensibilidad tipo IV (Fuente: <http://www.microbiologytext.com>).

4.4. Mecanismos de inmunidad tumoral. El cáncer

Un cuerpo humano sano se puede asemejar a un ecosistema en equilibrio que intercambia materia y energía con su entorno y tiende a mantener sus parámetros fisiológicos y morfológicos dentro de unos márgenes adecuados. El “ecosistema humano” está formado por un conjunto de poblaciones celulares, donde la norma es la cooperación y el autosacrificio: cada célula se divide, se diferencia, actúa y muere cuando sea necesario para el bien del organismo; si los mecanismos que controlan la proliferación de un tipo particular de células fallan, se pierde el equilibrio, se forma una masa de células (**tumor**) de crecimiento autónomo, progresivo e incontrolado, que se dividen de forma anárquica y altera la forma, el tamaño y el funcionamiento del órgano afectado. El tumor (o **neoplasia**) es **benigno** si sus células permanecen juntas —frecuentemente rodeadas por una membrana de contención o cápsula— y **maligno** si se dispersa a otros órganos (**metástasis**), en cuyo caso hablamos de **cáncer**.

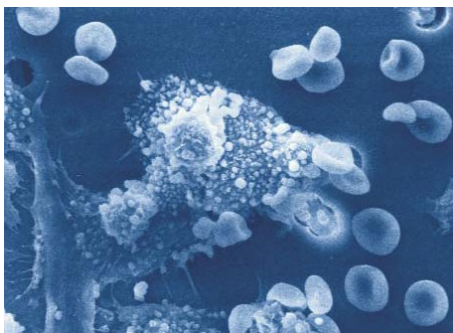


Ilustración 10.37. Célula cancerosa atacada por macrófagos (Fuente: <http://visualsonline.cancer.gov>).

Una célula normal se puede transformar en cancerosa por múltiples causas: por una mutación inducida por **agentes carcinógenos** (sustancias químicas como el amianto, las anilinas y el alquitrán, o agentes físicos como la luz UV, los rayos X y las radiaciones nucleares) o por la acción de los **virus oncogénicos**, que activan la expresión de determinados **oncogenes** responsables del cáncer.

Las células cancerígenas presentan antígenos en su superficie que las diferencian de las células normales y que son identificadas como extrañas por el sistema inmunitario. De hecho, muchas células tumorales son eliminadas, antes de que se detecte el cáncer, tanto por las defensas

inespecíficas como específicas. Sin embargo, en ocasiones, el sistema inmunitario no logra eliminar todas las células cancerígenas que se producen continuamente, y sobreviene entonces la enfermedad. El sistema inmunitario puede fallar, entre otras cosas, porque:

1. No se detectan los antígenos de superficie de las células tumorales, debido a que carecen de alguna molécula que impida su correcta presentación o a que están ocultos por moléculas *no sospechosas*.
2. Las células cancerosas producen sustancias que interfieren en el funcionamiento de los linfocitos T_C.
3. Las células cancerosas presentan, frecuentemente, muchas moléculas con carácter antigénico, lo que provoca un bloqueo de los receptores de los linfocitos T_H, impidiendo así el reconocimiento de nuevas células alteradas.

Lo que está demostrado es que el cáncer se desarrolla más fácilmente en situaciones de inmunodeficiencia: en enfermos de SIDA, en personas de edad avanzada o sometidas a tratamientos con inmunosupresores... Los principales tratamientos del cáncer incluyen:

- La **cirugía** (extirpación del tumor y de los ganglios linfáticos próximos a él).
- La **radioterapia** (bombardeo del tumor con isótopos radiactivos).
- La **quimioterapia** (administración de fármacos que impiden la división de las células cancerosas).
- La **inmunoterapia antitumoral**, que consiste en aplicar técnicas como la administración de linfocitos o de células NK activadas, el suministro de moléculas como interferón, interleucinas (principalmente IL-2), factores estimulantes de clones de linfocitos T y **anticuerpos monoclonales** [véase el apartado siguiente], o la utilización de vacunas en algunos tipos de cáncer.

Anticuerpos monoclonales

En la respuesta inmunitaria se producen, para un determinado antígeno, un gran número de anticuerpos distintos (poli-clonales) que reconocen los distintos epítomos de ese antígeno. Un **anticuerpo monoclonal** (del inglés *monoclonal antibody*) es un anticuerpo estructuralmente homogéneo capaz, por tanto, de unirse a un determinado antígeno siempre de la misma manera. Se obtienen por fusión de un clon de linfocitos B (obtenido de un animal) y una célula tumoral (para garantizar una multiplicación rápida e indefinida). Las células híbridas obtenidas, denominadas **hibridomas**, se aíslan, se cultivan y si produce anticuerpos que se unan correctamente y siempre de la misma manera al antígeno, ya están en disposición de ser utilizados clínicamente para:

- **Diagnóstico.** La identificación y el aislamiento de multitud de sustancias (por ejemplo, citocinas y otras proteínas), lo que facilita el diagnóstico de un gran número de enfermedades.
- **Tratamiento.** En enfermedades autoinmunitarias, cancerígenas o infecciosas, y para evitar el rechazo en los trasplantes.

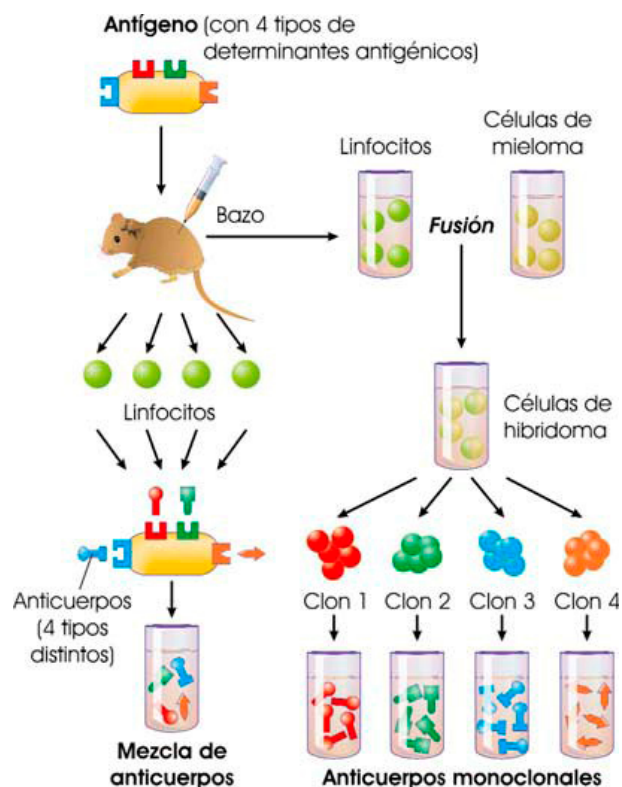


Ilustración 10.38. Proceso de obtención de anticuerpos monoclonales (derecha). A la izquierda se indica cómo en el interior del animal tiene lugar la formación de anticuerpos específicos para los determinantes antigénicos presentes en la superficie del antígeno. Si se extrae suero del animal, este contendrá los distintos tipos de anticuerpo (antisuero polyclonal). (Fuente: ASH).

5. Mecanismos del rechazo. Formas de prevención

Iniciábamos esta Unidad comentando cómo, desde hace muchas décadas, se recurre a la técnica de los trasplantes para solucionar situaciones que ponen en peligro la salud de un individuo. En la actualidad las técnicas quirúrgicas están muy avanzadas y se pueden trasplantar la práctica totalidad de órganos o tejidos: piel, hueso, córnea, riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea...

En la mayor parte de los casos, el proceso requiere la eliminación del tejido u órgano dañado y la implantación (injerto) de otro que reúna las condiciones adecuadas para la supervivencia del receptor. Pero uno de los principales inconvenientes que plantea este tipo de intervenciones es el **rechazo** del órgano trasplantado (caracterizado por lisis celular, lesiones en los vasos sanguíneos e inflamación). Por este motivo, antes de realizar un trasplante, es necesario llevar a cabo numerosas pruebas en los posibles receptores y en el donante para asegurar la compatibilidad; es decir, que las proteínas MHC, así como los antígenos responsables de los grupos sanguíneos, sean iguales o lo más parecidos posible.

El fenómeno del rechazo puede iniciarse al cabo de tan solo unos minutos después del trasplante (**rechazo hiperagudo**), debido fundamentalmente a la preexistencia de anticuerpos en la sangre del receptor que reconocen como extrañas las moléculas MHC del donante. En otros casos se produce transcurridas entre 24 y 48 horas después del trasplante (**rechazo agudo**), debido a una reacción de hipersensibilidad de tipo II. Y en un tercer caso, el rechazo se produce al cabo de varias semanas o de meses (**rechazo tardío o crónico**), debido a una hipersensibilidad de tipo IV.

No siempre es posible encontrar al donante más adecuado (compatible) para reducir la probabilidad de rechazo. Por ello se suministran al paciente fármacos inmunosupresores, como los **corticosteroides** (que disminuyen la acción de los macrófagos) y la **ciclosporina A** (que bloquea los receptores de las interleucinas). Sin embargo, estos fármacos producen una inmunodeficiencia prolongada, con riesgo para estos pacientes de sufrir enfermedades infecciosas. Por tal razón se están investigando otras líneas de actuación, basadas en la síntesis de anticuerpos monoclonales dirigidos contra los linfocitos que participan en el rechazo, para potenciar su tolerancia. Sin duda, el sistema inmunitario humano guarda aún muchos interrogantes que abrirán nuevas e interesantes expectativas en la investigación biomédica.

Actividades

23. La vacuna sería el método más eficaz para prevenir el SIDA. ¿Por qué hasta la fecha no se ha podido desarrollar una vacuna eficaz para esta enfermedad?
24. Ciertos medicamentos o sus metabolitos se unen a la superficie de las plaquetas y producen una enfermedad, la *púrpura trombocitopénica medicamentosa*, debido a un proceso de hipersensibilidad. Explica qué tipo de hipersensibilidad se ha generado.
25. La dermatitis de contacto se denomina erróneamente alergia de contacto. ¿Por qué no es correcto considerarlo como un tipo de alergia?
26. ¿Existe alguna diferencia entre la respuesta inmunitaria que se desencadena en la autoinmunidad y la de los procesos de hipersensibilidad?
27. A un deportista, tras un análisis sanguíneo, le detectan una tasa de hematocrito (porcentaje de la sangre constituido por células) del 52 % (el valor normal es del 42 al 45 % en el hombre y del 38 al 42 % en las mujeres) y le acusan de doping. Más tarde confiesa haber realizado una autotransfusión. ¿Qué ventaja, a nivel inmunológico, tiene la autotransfusión frente a una transfusión normal?
28. Explica qué procesos se desencadenarían en el organismo para eliminar células cancerígenas.
29. Explica qué tipo de respuesta inmunológica se produce en un xenoinjerto.



Recuerda

- Las inmunopatologías son enfermedades ocasionadas por alteraciones en el funcionamiento del sistema inmunitario.
- Hay tres tipos básicos: las debidas a una acción inmunitaria errónea, como en las enfermedades autoinmunitarias; las producidas por una respuesta inmunitaria insuficiente, como el SIDA; y las generadas por una respuesta inmunitaria excesiva, como las hipersensibilidades —de tipo I (alergias), de tipo II o citotóxicas, de tipo III o mediadas por complejos antígeno-anticuerpo y la de tipo IV o mediada por células—.
- El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el responsable de la destrucción de los linfocitos TH o CD4+
- (colaboradores) y se manifiesta, al cabo de los años, en un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- El cáncer (desarrollo anormal de un conjunto de células que se dividen incontroladamente) da lugar a una respuesta inmunitaria que se puede detectar en sus fases o seguir su evolución después de un tratamiento.
- El trasplante de órganos desencadena una reacción inmunitaria en el organismo receptor, denominado rechazo, contra el nuevo tejido. Este puede ser: hiperagudo, agudo o tardío.

Solucionario

1. En este experimento, las gallinas del segundo grupo murieron, pero las del primero siguieron vivas. Pasteur había descubierto que la bacteria, si se dejaba crecer durante largo tiempo, podía volverse avirulenta, es decir, no causar la enfermedad. Parece ser que esta bacteria avirulenta estimulaba “algo” en la gallina que la volvía resistente a posteriores infecciones (es decir, inmune a esa enfermedad). Hoy sabemos que lo que se estimula en la gallina es la formación de anticuerpos y que la técnica utilizada es la **vacunación**.
2. El cultivo en un medio sólido como el agar impide la difusión de las bacterias, con lo cual se pueden obtener colonias bien delimitadas a partir de su cultivo.
3. Por el aire: patógeno respiratorio; por el agua o los alimentos: patógeno intestinal; por vía directa: patógeno vaginal y el de la sangre de los vertebrados (este último también puede ser transmitido por vectores); por el suelo: patógeno de la planta de los pies.
4. Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), en humanos conocidos como HLA, solo están presentes en células nucleadas, como los glóbulos blancos (leucocitos). Los eritrocitos humanos, durante su proceso de maduración, pierden el núcleo.
5. Sí. El organismo está expuesto continuamente a muchas sustancias contra las que no desarrolla respuesta inmune porque se ha hecho tolerante a ellas. Existen, sin embargo, muchas sustancias, los haptenos, que por su bajo peso molecular no desencadenan la respuesta inmune, a no ser que estén unidas a proteínas del organismo. Otro ejemplo claro son los llamados materiales biocompatibles (por ejemplo, el titanio) muy usados en las prótesis óseas.
6. Las células plasmáticas (procedentes de la activación de los linfocitos B) presentan un retículo endoplasmático rugoso muy desarrollado debido a que este orgánulo es el lugar donde maduran y se modifican los anticuerpos sintetizados por los ribosomas (recordemos que las inmunoglobulinas son proteínas que se producen como respuesta a la presencia de antígenos).
7. La Ig M tiene 10 lugares de unión a antígenos; la IgG, 2; la Ig A, 4; la IgE, 2 y la IgD, 2.
8. Las quemaduras destruyen la piel, en mayor o menor grado, con lo que se pierde la protección (barrera física) que este órgano supone para el organismo y aumenta considerablemente el riesgo de infecciones.
9. Un exceso o unas medidas higiénicas agresivas disminuye las barreras defensivas de los organismos ya que pueden eliminar el manto lipídico de la piel, producido por las glándulas sebáceas. También incrementa el pH de la piel y elimina parte de la flora bacteriana autóctona.
10. Al tomar bicarbonato se eleva el pH del estómago lo que facilita la infección de microorganismos perjudiciales que anteriormente eran neutralizados en este órgano.

11. El uso de antibióticos orales (muy inespecíficos) elimina la flora bacteriana del tracto digestivo, con lo que aumenta la posibilidad de colonización de este aparato por microorganismos nocivos resistentes al antibiótico, como el hongo *Candida albicans*, causantes de fuertes diarreas. La suspensión del antibiótico y la toma de productos lácteos fermentados contribuye a la rápida restauración de la flora bacteriana autóctona.
12. La reacción se desplazará hacia uno u otro lado dependiendo de las concentraciones de antígenos y de anticuerpos, de la intensidad de la reacción y especialmente del grado de complementariedad entre antígeno y anticuerpo.
13. Sí, se puede dar la unión antígeno-anticuerpo pero en este caso la unión de cada epítipo al anticuerpo es competitiva, es decir, los distintos determinantes antigénicos compiten entre sí para unirse al anticuerpo (aunque pueden existir distintas zonas de fijación del epítipo dentro del parátipo del anticuerpo).
14. La IgM porque presenta 10 sitios de unión al antígeno.
15. Deben poseer un receptor específico para la porción Fc de los anticuerpos IgG.
16. La vía alternativa se activa directamente sobre la superficie de muchos microorganismos, y es por tanto, más rápida que la vía clásica. La vía clásica ha de esperar a que se formen los anticuerpos que ponen en marcha esta vía.
17. Favorece la fagocitosis porque atrae por quimiotaxis a los neutrófilos y los macrófagos.
18. El paciente, en el momento del análisis, presenta una hepatitis A, ya que los elevados niveles de IgM (primer anticuerpo en desarrollarse ante una infección) contra el virus de la hepatitis A así lo indican. Como también se detectan anticuerpos IgG (anticuerpos de memoria) contra el virus de la hepatitis B, deducimos que en una época anterior el paciente tuvo contacto con el virus de la hepatitis B, independientemente de que hubiese desarrollado o no la enfermedad.
19. Las vacunas deben tener dos propiedades:
 - Eficacia, pues tiene que desencadenar una respuesta inmune correcta.
 - Inocuidad, es decir, que estén desprovistas de poder patógeno.
20. La tasa de glóbulos blancos doble a la normal puede ser indicativa de una infección crónica en estado latente (recordemos que la mujer aparentemente está sana) y la elevación significativa en el nivel de una proteína, probablemente se corresponda con la síntesis de inmunoglobulinas (IgM e IgG) contra la infección.
21. Los anticuerpos IgG, recordemos que son responsables de la memoria inmunológica, que presenta la niña contra el virus del SIDA los recibió de su madre a través de la placenta (inmunización natural pasiva). Los anticuerpos que los niños reciben de su madre desaparecen en los primeros 6 meses, al tiempo que el sistema inmunitario del niño madura y comienza a producir los propios. El que no se detecten más anticuerpos contra el VIH indica que, afortunadamente, la niña no ha tenido contacto con dicho virus, ni durante la gestación ni durante el parto (situación poco probable, pero posible) por lo que no desarrollará la enfermedad (SIDA).
22. La decisión es correcta. A esta práctica se la denomina **serovacunación**. El suero (inmunización pasiva) actúa en los primeros momentos de la urgencia y posteriormente es sustituido por la inmunización activa (producción de anticuerpos propios) que proporciona la vacuna. Esta práctica se utiliza también contra el botulismo y la rabia.

- 23.** Aunque la vacunación sería lo más efectivo contra el VIH, hasta el momento no se ha podido diseñar una vacuna eficaz porque el material genético del virus está sometido a mutaciones constantes, debido a su alta tasa de multiplicación [véase la Unidad 7], que se traducen en modificaciones en la estructura de sus proteínas de superficie (determinantes antigénicos) y, en consecuencia, en un gran número de variantes del virus; por todo ello es muy difícil diseñar vacunas contra el VIH.
- 24.** En este caso se ha generado una hipersensibilidad de tipo II, al unirse los medicamentos o sus metabolitos (antígenos) a las plaquetas, las transforman en las dianas de los anticuerpos.
- 25.** En las alergias participan anticuerpos IgE, mientras que en la dermatitis de contacto intervienen los linfocitos T_H.
- 26.** No hay diferencias, los antígenos propios inducen una respuesta inmune y sirven eventualmente de diana a los productos generados en ella, de la misma manera que lo harían los antígenos exógenos. Las variaciones de la respuesta inmune dependerán de las características del autoantígeno como son su origen, localización, accesibilidad y disponibilidad; de igual forma sucedería con los antígenos exógenos.
- 27.** Una autotransfusión tiene la ventaja, a nivel inmunológico, de no comportar riesgo de rechazo, ni de ninguna otra reacción inmunitaria (como un shock anafiláctico), se consideraría como un autotrasplante (o autoinjerto). Desde el punto de vista deportivo, es muy cuestionable, siendo considerada esta práctica como un “doping biológico” ya que supone un mayor aporte de oxígeno a los tejidos (como a los músculos) al disponer en la sangre de más glóbulos rojos que un deportista normal.
- 28.** La secuencia de acontecimientos que tienen lugar para la eliminación de células cancerígenas es la siguiente: en primer lugar intervienen de forma inespecífica los macrófagos, las células NK y los leucocitos polimorfonucleares, que pueden actuar directamente o bien mediante la liberación del factor de necrosis tumoral. Más tarde, los linfocitos T_H secretan linfocinas que favorecen la acción de los linfocitos T_C y la activación de los macrófagos y de los linfocitos B. Estos últimos se diferencian a células plasmáticas y sintetizan anticuerpos antitumorales que se unen a las células cancerosas y estimulan la acción de los macrófagos y de las células NK, y activan el complemento por la vía clásica.
- 29.** Se produce un rechazo rápido del injerto debido a la disparidad antigénica entre las dos especies implicadas; existen en el receptor anticuerpos naturales preformados (pertenecientes a la clase IgM) que ante la presencia de los determinantes antigénicos del injerto activan rápidamente al sistema de complemento y provocan el rechazo hiperagudo del órgano transplantado.

Glosario

Asepsia

Conjunto de técnicas usadas para despejar de microorganismos el campo de trabajo.

Inmunodepresores

Sustancias que debilitan el sistema inmunitario y, en consecuencia, las respuestas inmunológicas.

Neurotransmisor

Biomolécula sintetizada generalmente por una neurona que transmite el impulso nervioso de una neurona a otra atravesando un pequeño espacio.

Bibliografía

ASIMOV, I.: Fotosíntesis. Barcelona, Plaza & Janés, 1992.

Uno de los más conocidos divulgadores científicos, y también afamado escritor de ciencia-ficción, nos muestra con estilo claro y ameno el proceso del que depende la vida. Aunque se trata de un libro antiguo (fue escrito en 1968), su principal atractivo es que, partiendo de preguntas casi triviales (¿por qué no se agotan la comida ni el oxígeno?), logra introducirnos en la comprensión de los esfuerzos de tantos científicos por desentrañar el mecanismo de la fotosíntesis.

CAIRNS-SMITH, A. G.: Siete pistas sobre el origen de la vida. Madrid, Alianza, 1990.

El autor, emulando a Sherlock Holmes, va buscando “pistas” entre los seres vivos actuales para intentar averiguar su origen, lo que le permite explorar la estructura y funcionamiento de las células desde una perspectiva sorprendente, prescindiendo de tecnicismos.

DE DUVE, C.: La célula viva (2 tomos). Barcelona, Prensa Científica, 1988.

En este libro, su autor, premio Nobel de Medicina, nos introduce en un maravilloso viaje por el interior de una célula eucariótica viva, reduciéndonos con la imaginación al tamaño de bacterias y permitiéndonos nadar a nuestro gusto por su interior. Combina magistralmente la amenidad y el rigor científico, y constituye la mejor forma de adentrarse en los contenidos de la asignatura.

MAYNARD SMITH, J., Y SZATHMÁRY, E.: Ocho hitos de la evolución. Barcelona, Tusquets, 2001.

Obra que recorre de forma panorámica la evolución de los seres vivos, desde el origen de la vida hasta la aparición del lenguaje, jalonándola de una serie de “transiciones principales” (la aparición de las células, el surgimiento del sexo, la emergencia de la pluricelularidad...). Dirigido a un público no especializado, hace hincapié en los principales problemas que deben resolver los biólogos y trata muchos de los aspectos de la asignatura desde una perspectiva evolutiva.

SCHRÖDINGER, E.: ¿Qué es la vida? Barcelona, Tusquets, 1983.

Es uno de los textos más influyentes en la historia de la Biología, escrito en 1944 por uno de los físicos más prestigiosos. Schrödinger, presentándose a sí mismo como un “físico ingenuo”, intenta dilucidar —con prosa clara y argumentos persuasivos— los problemas de la herencia y la organización celular; parte únicamente de consideraciones físicas y predice la estructura de los genes antes del descubrimiento de la doble hélice.

SOL, C. Y OTROS: Selectividad Biología: pruebas de 2006. Madrid, Anaya, 2007.

Es un libro bastante económico en el que se plantean y se resuelven las cuestiones formuladas en pruebas de acceso a la Universidad de toda España.

TEIXIDÓ, F.: Biología. Schaum. Madrid, McGraw-Hill/Interamericana, 2005.

Adaptado al currículo vigente de segundo curso de bachillerato, en cada uno de sus capítulos se resumen de forma concisa los principales conceptos de Biología, se aportan instrucciones y consejos para no cometer errores en los exámenes y se proponen y resuelven multitud de ejercicios y problemas. Útil para preparar las pruebas de acceso a la Universidad.

VOGEL, G. Y ANGERMANN, H.: Atlas de biología. Barcelona, Omega, 1987.

Se trata de un libro que conserva plena vigencia en la presentación de los contenidos básicos de la Biología de forma esquemática y asociada siempre a ilustraciones claras y detalladas.

WATSON, J.: La doble hélice. Barcelona, Salvat, 1987.

Best-seller internacional desde su publicación, en 1968, narra de forma autobiográfica los acontecimientos que desembocaron en el descubrimiento de la estructura del ADN. Constituye una interesante descripción del modo en que trabajan los científicos, de sus anhelos y sus mezquindades; en suma, un relato de la naturaleza del éxito.

Aviso legal

El contenido de esta unidad es adaptación del existente en el libro de Biología para 2º de Bachillerato a distancia (NIP0: 660-09-096-2).

Adaptación: César Martínez Martínez
Asesor Técnico Docente Biología y Geología. CIDEAD, 2016.

La utilización de recursos de terceros se ha realizado respetando las licencias de distribución que son de aplicación, acogiéndonos igualmente a los artículos 32.3 y 32.4 de la Ley 21/2014 por la que se modifica el Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. Si en algún momento existiera en los materiales algún elemento cuya utilización y difusión no estuviera permitida en los términos que aquí se hace, es debido a un error, omisión o cambio de licencia original.

Si el usuario detectara algún elemento en esta situación podrá comunicarlo al CIDEAD para que tal circunstancia sea corregida de manera inmediata.

En estos materiales se facilitan enlaces a páginas externas sobre las que el CIDEAD no tiene control alguno, y respecto de las cuales declinamos toda responsabilidad.



DIRECCIÓN GENERAL DE
FORMACIÓN PROFESIONAL

