XTART
FP SALUD

UF4

Mecanismos de defensa innata y adaptativa

Fisiopatología general

ÍNDICE

Mapa conceptual 03

1 Elementos de defensa frente a la enfermedad 04

1.1. Las cininas 06

1.2. Las células de defensa 07

1.3. Las inmunoglobulinas (Ig) 09

1.4. El sistema del complemento 11

2 Respuesta inmunitaria innata y adaptativa 13

2.1. Tolerancia inmune 13

2.2. Respuesta inmune innata 14

2.3. Respuesta inmune adaptativa o específica 14

2.4. Inmunoedición 18

3 Patología del sistema inmune 20

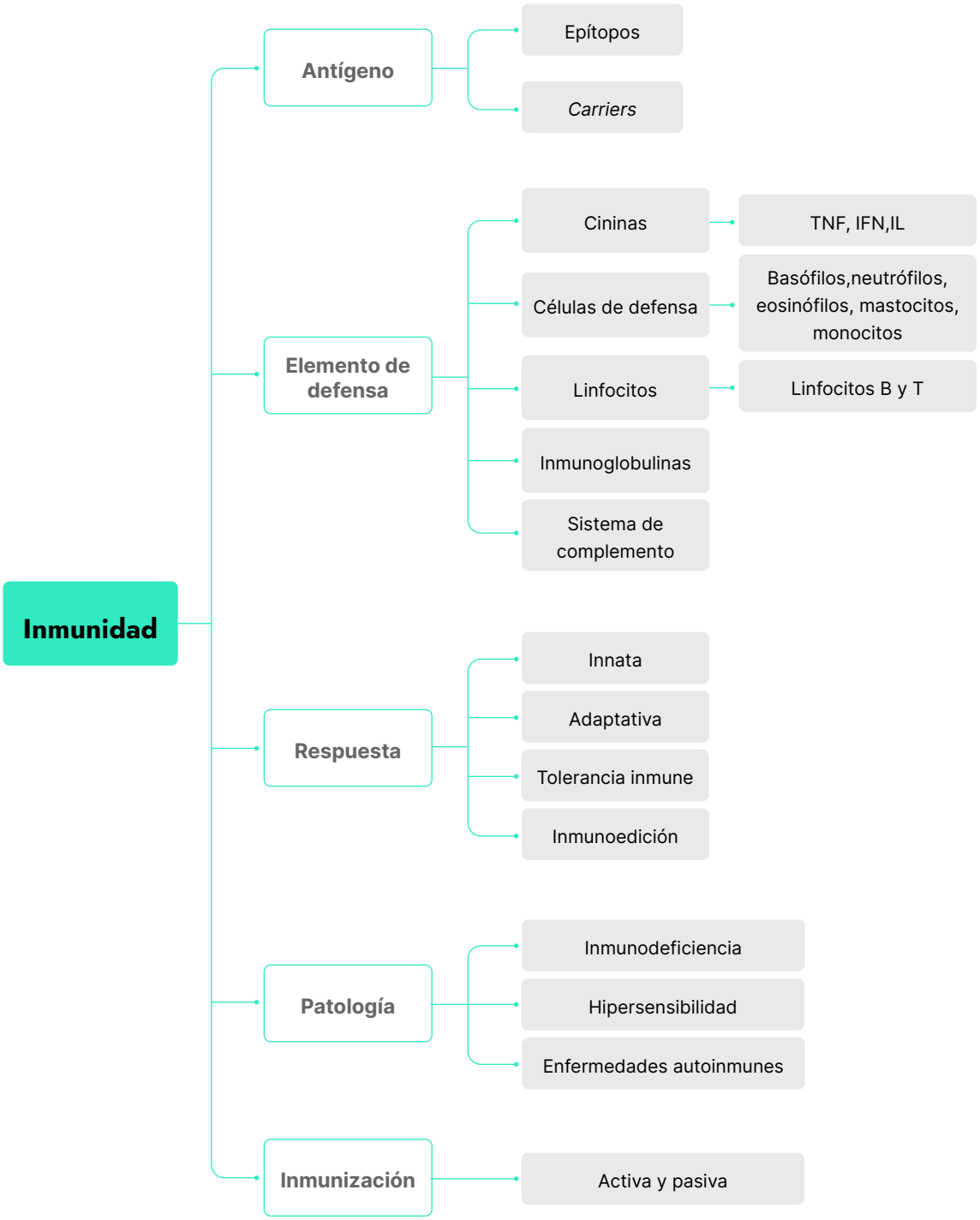
3.1. Síndromes de inmunodeficiencia 20

3.2. Reacciones de hipersensibilidad 22

3.3. Enfermedades autoinmunes 23

4 Inmunización 25

Mapa conceptual



01 Elementos de defensa frente a la enfermedad

DEFINICIÓN

El sistema de defensa **(inmunidad)** integra un conjunto de procesos, inespecíficos y específicos, que se ponen en marcha cuando una sustancia extraña **(antígeno),** bien de forma independiente o bien presente en un microorganismo, entra en contacto con nuestros tejidos. Su finalidad es neutralizar y eliminar los antígenos.

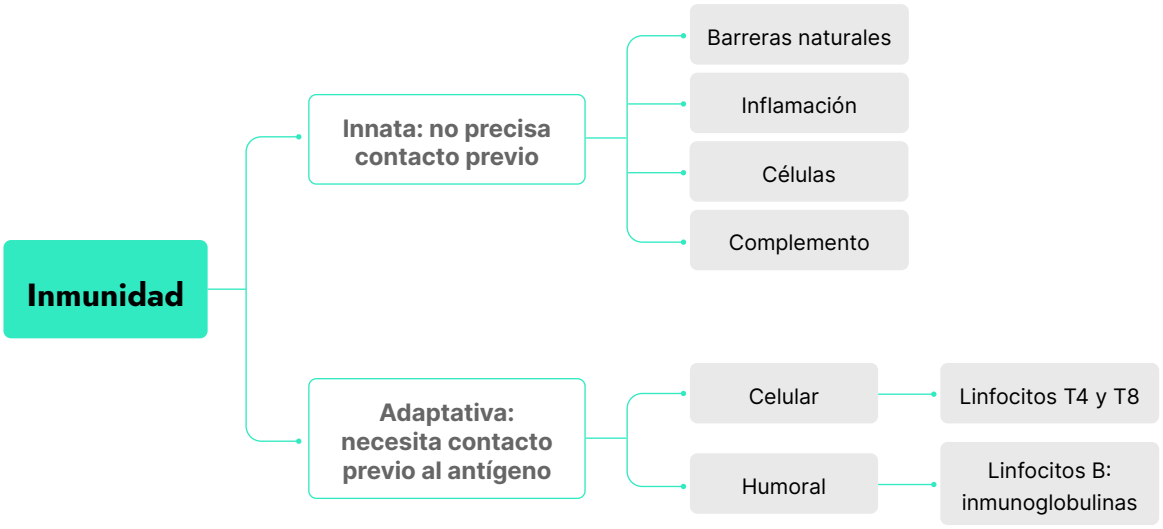
DEFINICIÓN

Un **antígeno** es una sustancia capaz de estimular una respuesta inmunológica, pero no toda la sustancia se comporta como un antígeno. Dentro de su estructura hay determinadas regiones que sí tienen capacidad antigénica (se denominan **epítopos** o **determinantes antigénicos)** y otras que no (se denominan ***carriers*** o **transportadores).**

Se consideran tres tipos de epítopos: los **conformacionales,** que dependen de la estructura tridimensional; los **secuenciales,** que dependen del orden de los aminoácidos; y los **neoepítopos,** que no aparecen en la molécula original pero sí cuando se metaboliza o desnaturaliza.

Hay sustancias sin capacidad antigénica *per se,* pero que pueden adquirirla si se unen a otra que funciona como un ***carrier.*** A estas sustancias, generalmente de pequeño tamaño, se las llama **haptenos.**

Los sistemas de defensa actúan mediante una respuesta innata **(inmunidad innata)** y una respuesta adaptativa **(inmunidad adaptativa o específica),** y en ellos participan tanto elementos celulares (respuesta celular) como diversas sustancias con diferentes funciones, como las **inmunoglobulinas** o **anticuerpos (respuesta humoral).**



Esquema 1. Inmunidad.

IMPORTANTE

Los mecanismos de defensa se inician gracias a que en todos los tejidos hay células de vigilancia **(macrófagos tisulares, células dendríticas, células de Langerhans, microglía)** y en los órganos linfoides hay **linfocitos de memoria.** Ante un agente agresor, estas células de vigilancia inician un proceso que crea un **microambiente adecuado (inflamación)** para la respuesta inmunitaria, a la vez que se atraen células de **inmunidad innata** (monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y linfocitos NK), y presentan los antígenos a las células de **inmunidad adaptativa** (linfocitos T y B). La comunicación entre células se hace por medio de **citocinas,** con la participación de otras, como el **complemento.**

1.1. Las cininas

DEFINICIÓN

Las **cininas, citocininas** o **citoquinas** son un conjunto de proteínas y glucoproteínas producidas por distintas líneas celulares que **regulan,** por mecanismos activadores (agonistas) o inhibidores (antagonistas), **la respuesta inmune y la inflamatoria.**

Las cininas pueden actuar sobre la célula que las produce, sobre una célula vecina (implicando interacciones intercelulares) o en forma soluble.

- **Factores de necrosis tumoral (TNF).** La **TNF-α** es producida por las células del **sistema mononuclear fagocítico** en respuesta a una infección o un daño tisular. La **TNF-β (linfotoxina)** es producida por los linfocitos T8. Tienen múltiples funciones relacionadas con **fenómenos inflamatorios y autoinmunes,** cuyo objetivo es la apoptosis de los microorganismos agresores o infectados, porque casi todas las células, sobre todo las neoplásicas, tienen receptores para los TNF.
- **Interferones (IFN).** Son proteínas con actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora que participan en los procesos de defensa contra células invadidas por virus. Hay cuatro tipos de IFN, pero el que tiene una mayor relevancia en la respuesta inmune es el **IFN-γ,** que es producido por los linfocitos y estimula los macrófagos y los neutrófilos.
- **Interleucinas (IL).** Se conocen más de veinte interleucinas, que tienen cuatro funciones básicas: **estimular la inflamación** (proinflamatorias), **inhibir la inflamación** (antiinflamatorias), **estimular la respuesta inmune,** tanto la innata como la adaptativa, y **estimular la hematopoyesis.** Se identifican por las letras IL y un número.
- **Factores reguladores de líneas celulares (GM-CSF, G-CSF y M-CSF).** Son glucoproteínas que estimulan la formación de distintas líneas sanguíneas (hematopoyesis).

1.2. Las células de defensa

Las células que participan en el sistema inmunológico son sanguíneas o proceden de ellas.

Basófilos. Actúan preferentemente en infecciones parasitarias y son mediadores de la inflamación. En su membrana tienen inmunoglobulina E (IgE) que al reaccionar con un antígeno provoca que los basófilos liberen el contenido de sus gránulos: **hidrolasas ácidas,** vasodilatadores (**histamina** o **heparán),** anticoagulantes **(heparina)** y broncoconstrictores **(leucotrienos,** con una importante capacidad inflamatoria). Esta liberación granular es potenciada por algunos fragmentos de los factores del complemento (ver más abajo).

Eosinófilos. Intervienen en infecciones parasitarias y bacterianas y en reacciones inflamatorias de tipo alérgico, ya que en sus gránulos tienen **leucotrienos** además de **factor activador de las plaquetas, TNF** e **IL-5,** entre otros. En la membrana tienen receptores para varias **inmunoglobulinas, factores del complemento** y otros.

Monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y de la microglía. Los monocitos son leucocitos mononucleares de los que derivan los macrófagos, que se distribuyen por todos los tejidos formando, junto a las células dendríticas, las de Langerhans y las de la microglía, el **sistema mononuclear fagocítico (SMF).** Tienen en su membrana moléculas **HLA de clase II,** lo que les permite presentar los antígenos a los linfocitos T. Además, producen **TNF** e **IL-1,** que estimulan la proliferación de los linfocitos T.

Células de la respuesta inmune innata

Mastocitos o células cebadas. Son células periféricas del tejido conectivo que se originan en la médula ósea y solo aparecen en sangre en sus formas inmaduras. Tienen prácticamente las mismas características que los basófilos y están implicadas en las reacciones inflamatorias, alérgicas y de hipersensibilidad.

Neutrófilos. Realizan funciones de **fagocitosis** en infecciones bacterianas gracias a receptores de membrana que les permiten reconocer componentes microbianos, proteínas del complemento y citocinas activadoras, como **IFN-γ, TNF** e **IL-8,** entre otras.

Esquema 2. Células de la respuesta inmune innata.

IMPORTANTE

Muchas células pueden sintetizar diferentes moléculas a partir de un ácido graso poliinsaturado, el **ácido araquidónico,** del que derivan los **leucotrienos** (proinflamatorios y broncoconstrictores) y las **lipoxinas** (antiinflamatorias), por un lado, y las **prostaglandinas** (múltiples acciones), las **prostaciclinas** (antiagregantes plaquetarios y vasodilatadoras) y los **tromboxanos** (antiagregantes plaquetarios y vasoconstrictores).

Linfocitos

DEFINICIÓN

Son las **células efectoras del sistema inmune adaptativo,** aunque también participan en la defensa innata. Se trata de leucocitos mononucleares con distintos receptores de membrana CD (repasa la Unidad 2), que permiten clasificarlos en distintos tipos.

Linfocitos implicados en la respuesta inmune innata	**Linfocitos de la inmunidad innata, linfocitos *natural killer* o NK.** Son linfocitos que en su membrana expresan el CD16 y, en algunos casos, el CD56. Se encargan de destruir tanto células infectadas por virus como células tumorales, activando la apoptosis.

Tabla 1. Linfocitos implicados en la respuesta inmune innata.

Linfocitos, implicados en la respuesta inmune adaptativa	**Linfocitos T.** Son los linfocitos de la respuesta celular (citotóxica), además de regular la respuesta inmune. Se han identificado varios tipos: • **Linfocitos T4** (CD4). Sus receptores TCR reconocen antígenos asociados a moléculas HLA de clase II. Se transforman en tres tipos: — **Linfocitos T *helper* 1 (Th1).** — **Linfocitos T *helper* 2 (Th2).** — **Linfocitos T *helper* 17 (Th17).** • **Linfocitos T8** (CD8). Sus receptores TCR reconocen antígenos asociados a moléculas HLA de clase I.
	Linfocitos B y células plasmáticas. No tienen ni CD4 ni CD8, pero sí otros marcadores como el CD19. En su membrana tienen **IgD** e **IgM,** que les permiten reconocer antígenos específicos.

Tabla 2. Linfocitos implicados en la respuesta inmune adaptativa.

1.3 Las inmunoglobulinas (Ig)

Están formadas por cuatro cadenas peptídicas, dos pesadas **(H)** y dos ligeras **(L).** Ambas cadenas pesadas se unen entre sí por puentes disulfuro (-S-S-), y cada cadena ligera está unida a una cadena pesada también por un puente disulfuro.

Cada una de las cadenas tiene una porción constante **(C)** y una porción variable **(V).** La porción variable es la que confiere especificidad a la molécula para un determinado epítopo.

Considerada la molécula en su totalidad, también se diferencian dos fragmentos, uno denominado **Fc** y otro denominado **Fab;** el Fc permite a la Ig unirse a otras Ig o a las membranas celulares, mientras que el Fab contiene los **parátopos,** que reaccionan con los **epítopos (unión Ag-Ac).**

La zona de unión entre los fragmentos Fab y Fc es móvil (por lo que también se llama **zona bisagra),** lo que permite a la Ig modificar su estructura tridimensional para adaptarse mejor a los antígenos.

Se han identificado cinco tipos distintos de cadenas pesadas α, μ, γ, δ y ε, que dan lugar a los cinco tipos de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgG, IgD e IgE.

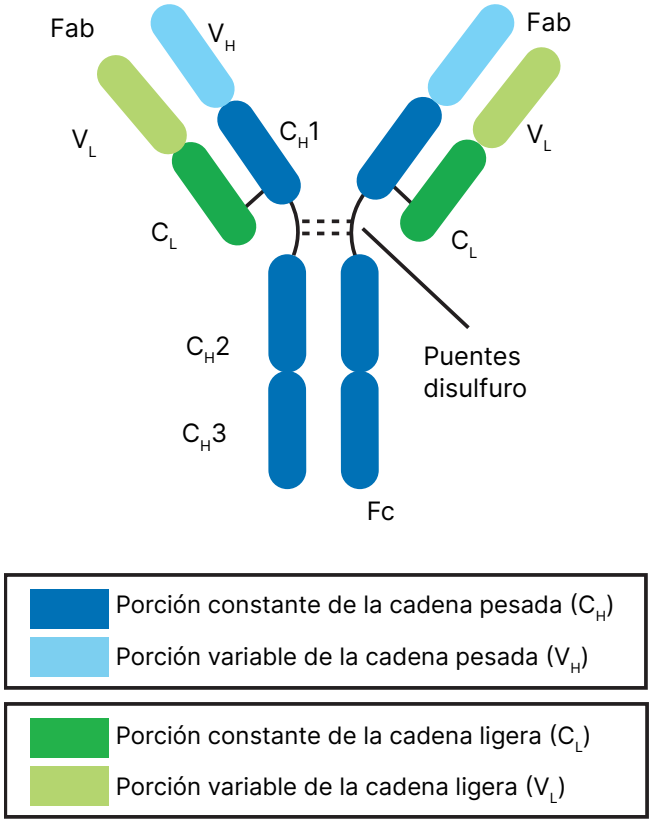


Fig. 1. Las inmunoglobulinas (Ig).

En la siguiente tabla vemos algunas características de los diferentes tipos de Ig:

INMUNOGLOBULINA	CARACTERÍSTICAS	FUNCIONES
IgG	Es la más abundante (75 %) y la única que atraviesa la barrera placentaria, por lo que al feto le sirve como mecanismo de defensa intraútero, aunque también puede causar una enfermedad inmune. Se produce en la respuesta secundaria, pudiendo quedar en la sangre de forma permanente y provocando inmunidad.	Además de bloquear antígenos, estimula los neutrófilos y los macrófagos y activa el complemento.
IgM	Representa entre el 5 y el 10 % de todas las inmunoglobulinas. Es la primera que se produce en una respuesta humoral (respuesta primaria), pero su efecto dura poco tiempo. Se encuentra en plasma en forma pentamérica, cinco unidades unidas por la llamada proteína J. También se encuentra en la superficie de los linfocitos B.	Aglutina complejos Ag-Ac y activa el complemento.
IgA	Representa hasta el 15 % de todas las inmuno-globulinas. Se trata de una inmunoglobulina sérica, por lo que aparece en secreciones como saliva, sudor, lágrimas, leche materna fortaleciendo las barreras naturales. Se encuentra en forma dimérica; dos moléculas unidas por una pieza secretora.	Proporciona protección a la entrada de microorganismos a nivel de piel y mucosas.
IgE	Representa menos del 1 % de todas las inmunoglobulinas. Está presente en la superficie de eosinófilos y basófilos, aumentando en las reacciones alérgicas.	Estimula a macrófagos, eosinófilos y basófilos. Es importante en la defensa contra los parásitos y en la respuesta inflamatoria.
IgD	Casi inexistente en el plasma, aparece unida a la membrana de los linfocitos B.	Probablemente está relacionada con la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas, mediando en la respuesta humoral.

Tabla 3. Características de los diferentes tipos de inmunogloblulinas.

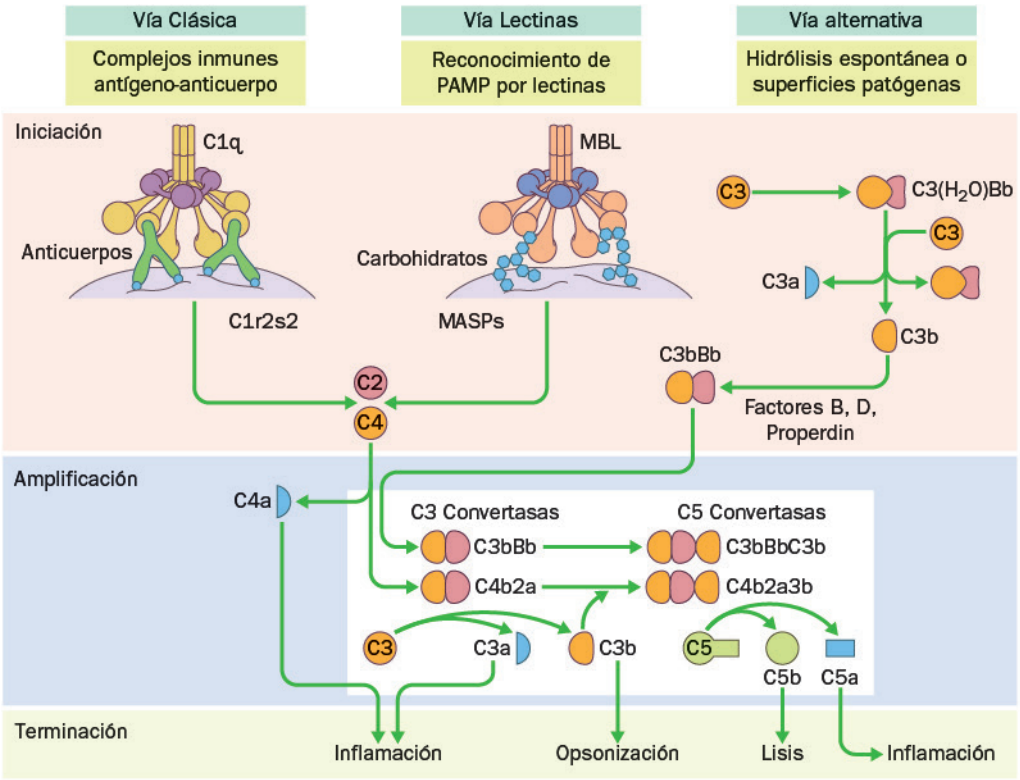
1.4. El sistema del complemento

¿SABÍAS QUE...?

Está formado por un conjunto de **9 proteínas plasmáticas** (se nombran con la letra C y un número), que se activan en cascada por diferentes mecanismos.

Constituye una línea de defensa **inespecífica innata** contra los microorganismos, aunque también participa **amplificando la respuesta inmune adaptativa** y provocando la **opsonización** de los microorganismos y las células infectadas.

Se han identificado tres líneas de activación del sistema del complemento: vía clasica, lectinas y alternativa. Las tres vías van a confluir en la ruptura del **C5** en dos fragmentos, **C5a** y **C5b.** Este último se une al formado por **C6, C7, C8** y **C9** y forma un complejo **(complejo atacante de membrana** o **MAC)** que ataca la membrana del microorganismo agresor, formando poros por los que entran proteínas proteolíticas que acaban provocando la apoptosis.

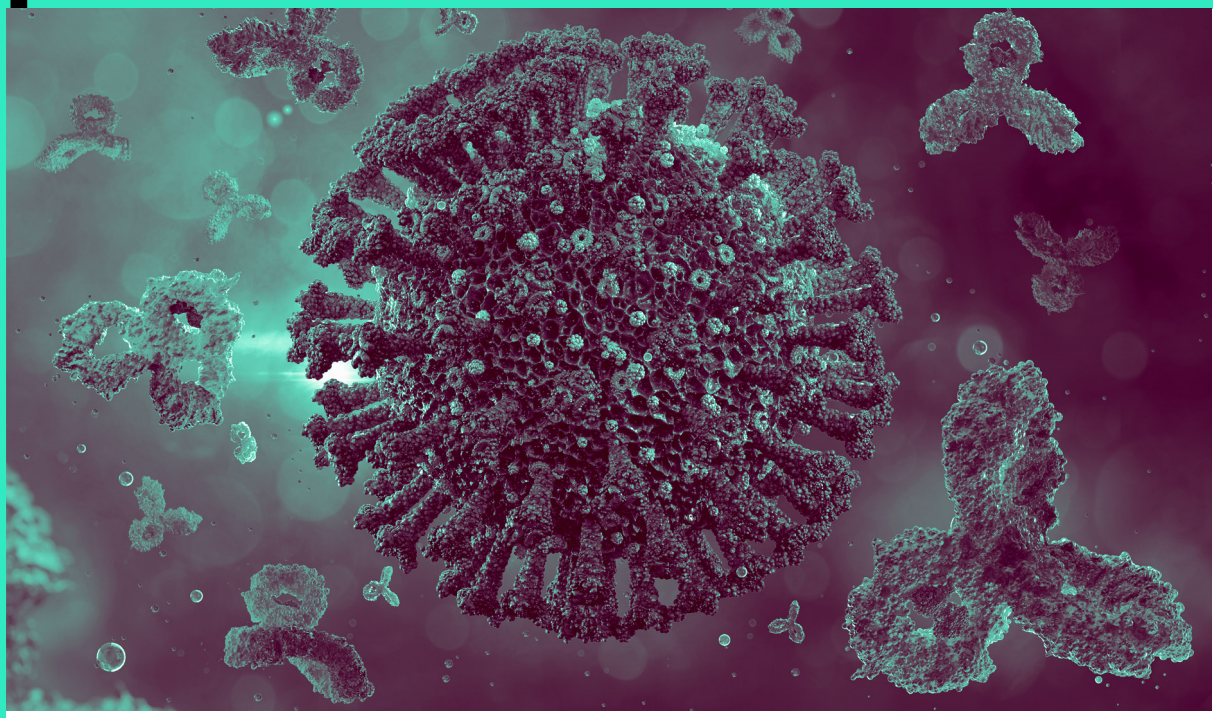


Esquema 3. El sistema del complemento.

Los fragmentos que se van formando en la cascada de activación realizan distintas acciones:

- Los fragmentos **C3a, C4a** y **C5a,** también llamados **anafilotoxinas,** se unen a basófilos y células cebadas y provocan la liberación de sus gránulos.
- Los fragmentos **C3a** y **C5a** y el complejo **C5b67** facilitan la diapédesis.
- El fragmento **C3b** tiene varias e importantes funciones:
  - Es la principal **opsonina** y facilita la fagocitosis.
  - Provoca la aglutinación de los virus, que forman una masa que es más fácilmente reconocida por los macrófagos.
  - Al unirse a los complejos Ag-Ac facilita su eliminación.

1 CASO PRÁCTICO



SECUENCIA EN LA INFECCIÓN

Un microorganismo potencialmente patógeno ha invadido nuestro cuerpo. Explica brevemente los niveles de defensa que tratan de evitar la enfermedad.

SOLUCIÓN

Barreras y acción de macrófagos tisulares que inducen inflamación local para favorecer la fagocitosis.

Activación de linfocitos T y puesta en marcha de respuesta celular (linfocitos T8) y humoral (linfocitos B productores de inmunoglobulinas).

02 Respuesta inmunitaria innata y adaptativa

¿SABÍAS QUE...?

La respuesta inmune integra un conjunto de procesos que tienen como finalidad combatir la acción de microorganismos patógenos, parásitos y sustancias potencialmente peligrosas para impedir el daño de los tejidos y ayudar en la restauración de la normalidad.

Desde el punto de vista funcional distinguimos dos tipos de respuesta inmunológica: una **innata,** general, y otra **adaptativa** o **específica.** Esta última depende de los linfocitos T **(respuesta celular)** y de los linfocitos B **(respuesta humoral).**

2.1. Tolerancia inmune

Para que los sistemas de defensa sean efectivos, es una condición necesaria que estos mecanismos sean capaces de distinguir entre lo propio y lo extraño y solo reaccionen frente a lo extraño **(tolerancia inmunológica).** Para que esto sea así, cuando empieza a desarrollarse el sistema inmunológico hay que hacer un trabajo previo (tiene lugar en el feto y en los primeros años de vida), que básicamente consiste en presentar los antígenos propios al sistema inmune para estimular la producción de clones celulares específicos **(linfocitos autorreactivos)** que reconozcan a esos antígenos, y después eliminar estos clones. Así, solo quedarán en el cuerpo células linfocitarias precursoras «vírgenes», llamadas **linfocitos *naïve,*** que se localizan en los órganos linfoides secundarios, sobre todo en los **ganglios linfáticos** (los veremos en la Unidad 7).

La supresión inmune se produce en la médula ósea (para los linfocitos B) y en el timo (para los linfocitos T). Médula ósea y timo son los órganos linfoides primarios.

2.2. Respuesta inmune innata

Se inicia como una respuesta no específica ante cualquier agresión, gracias a que las células implicadas tienen una serie de receptores en su membrana para moléculas de los microorganismos agresores (moléculas **PAMP)** o para moléculas del interior de las células que han quedado expuestas tras la destrucción celular (moléculas **DAMP).** En la respuesta inmune innata participan:

- **Barreras naturales,** como la piel o las mucosas, que tienen las condiciones adecuadas para dificultar la entrada de los microorganismos.
- **Células efectoras,** fundamentalmente las polimorfonucleares (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), así como las del sistema mononuclear fagocítico, células cebadas y linfocitos NK. Unas van a provocar un cuadro inflamatorio necesario para atraer a la zona a las células sanguíneas y facilitar su salida de los vasos sanguíneos **(diapédesis)** y su aproximación a la zona agredida **(quimiotaxis),** así como los fenómenos fagocitarios que pretenden eliminar la infección; otras, como los linfocitos NK, inducen la apoptosis de las células infectadas.
- **Proteínas efectoras,** como los factores de complemento (que ya hemos comentado anteriormente), los factores de la coagulación y los llamados **reactantes de fase aguda.**

Dada su íntima relación con la infección y la inflamación, la desarrollaremos más detenidamente en la siguiente Unidad.

2.3. Respuesta inmune adaptativa o específica

La respuesta inmune adaptativa tiene las siguientes características:

- Es **específica.** Cada antígeno tiene una respuesta única que se mantiene en el tiempo al generar clones de células especializadas en ese antígeno.
- Es **lenta.** Comparada con la innata, que es muy rápida e inmediata, la primera respuesta adaptativa requiere un tiempo para actuar.
- Tiene **memoria.** De tal forma que, si el mismo antígeno vuelve a atacar, la respuesta es mucho más rápida.
- Es **autolimitada.** A medida que el antígeno va siendo eliminado, la respuesta va disminuyendo.
- No es **autorreactiva.** Distingue entre lo propio y lo extraño (al igual que la respuesta innata), por lo que no reacciona contra antígenos propios.

Esquema 4. Características de la respuesta inmune adaptativa.

Los antígenos son captados inicialmente por las células del sistema mononuclear fagocítico **(células presentadoras de antígeno),** que los procesan y los exponen en su membrana asociados a los marcadores HLA.

A. Respuesta celular

En este caso, la agresión suele ser por patógenos intracelulares (virus, parásitos o bacterias fagocitadas) que van a desencadenar una respuesta mediada por linfocitos T4 y T8.

En el **primer caso,** la presentación de **epítopos** asociados a moléculas HLA de clase II que interaccionan con los receptores TCR, más la existencia de **IL-1** y la interacción de distintos receptores CD, como el CD28, el CD45 o el CD58, provocan la estimulación de los linfocitos T4, que liberan **IL-2** para amplificar la señal de proliferación celular, a la vez que exponen en la membrana receptores para esta y otras cininas.

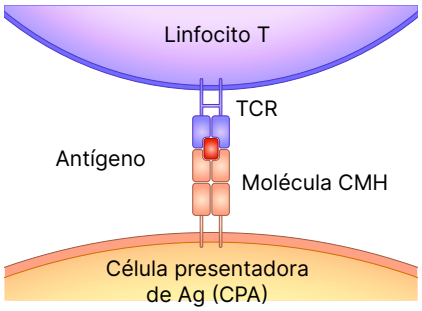


Fig. 2. Presentación de antígenos.

Una vez que se presenta el epítopo a los linfocitos T4, se produce un proceso de verificación y esa población de linfocitos T4 se especializa en ese epítopo y no volverá a responder a ningún otro. La consecuencia es la proliferación de esa línea de linfocitos T4 especializados mediante la producción de IL-2, que estimula la división del linfocito estimulado, generándose tres líneas linfocitarias T4 específicas para el epítopo:

- **T4 efectores** (encargados de estimular la respuesta de otras células de defensa, como los linfocitos B, T8 y NK).
- **T4 supresores o reguladores o Treg** (que controlan la respuesta para que no sea excesiva).
- **T4 de memoria** (en los que ya no es necesaria la verificación del epítopo, lo que permite una respuesta más rápida).

Los linfocitos T4 efectores presentan los epítopos a una línea de linfocitos B al mismo tiempo que producen diferentes interleucinas, como la IL-1, la IL-6 o la IL-21.

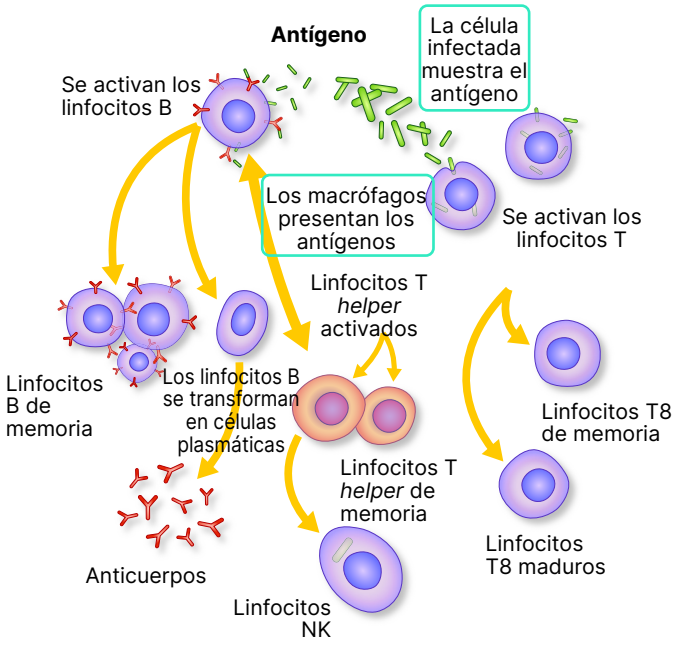


Fig. 3. Secuencia de la respuesta celular.

En el **segundo caso,** la presentación de epítopos se hace directamente a los linfocitos T8 asociados a moléculas HLA de clase I que interaccionan con los receptores TCR. Los linfocitos T8 activados se unen a las células diana liberando las **perforinas,** que abren poros en sus membranas permitiendo la introducción de las **granzimas,** que a su vez activan **caspasas** que favorecen la apoptosis y la destrucción celular, todo ello incrementado por la acción del **TNF.**

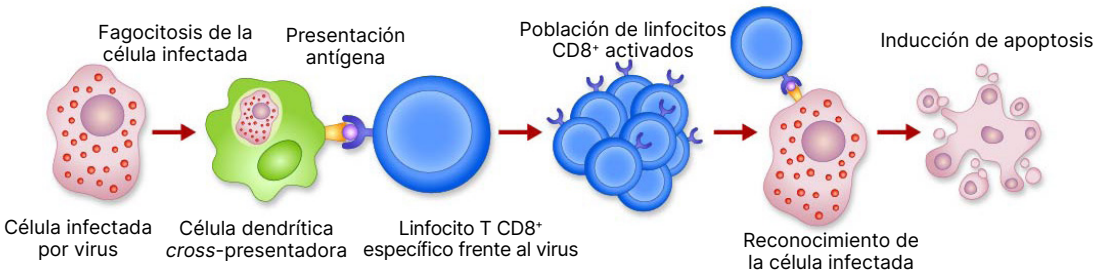


Fig. 4. Presentación de epítopos a T8.

B. Respuesta humoral

En este caso, las células efectoras van a ser los linfocitos B mediante la producción de inmunoglobulinas (Ig o Ac). Esta respuesta humoral puede depender o no de los linfocitos T4. Suele ser independiente de los linfocitos T cuando el antígeno no es una proteína (polisacáridos, glucolípidos o ácidos nucleicos), y dependiente de los linfocitos T cuando se trata de proteínas.

Los linfocitos B responden al estímulo antigénico proliferando y dividiéndose. La consecuencia de la proliferación va a ser la transformación del linfocito B en **célula plasmática** productora de IgM, pero también se van a generar linfocitos B de memoria que, en una segunda unión al epítopo, responden más rápidamente produciendo IgG específica que permanece en sangre, constituyendo la base de la inmunidad mediada por anticuerpos.

El papel de las Ig es la unión al antígeno (unión epítopo-parátopo), lo que provoca un complejo Ag-Ac que neutraliza al antígeno y favorece su destrucción por células fagocitarias al hacerlo insoluble.

La unión entre el anticuerpo y el antígeno es específica y reversible y también puede estimular el sistema del complemento, que opsoniza al complejo Ag-Ac incrementando su eliminación. Al mismo tiempo, los Ag del complejo pueden interaccionar con las Ig de membrana de los linfocitos B bloqueando su respuesta.

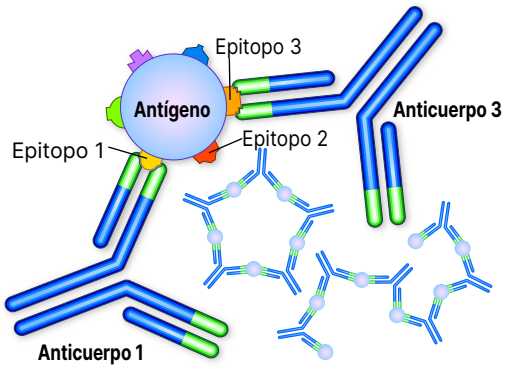


Fig. 5. Complejo Ag-Ac.

2.4. Inmunoedición

Es el proceso inmunológico por el que se trata de eliminar las células neoplásicas. Junto a este proceso, se ha involucrado el papel de la inflamación en la génesis de las neoplasias (ver la Unidad 6).

La inmunoedición consta de tres fases, que pueden ser independientes o secuenciales:

1. **Eliminación.** Es una fase de inmunovigilancia en la que se activan tanto la respuesta innata, mediada por linfocitos NK, como la adaptativa, mediada por linfocitos T8 cuando aparece una célula neoplásica. Con ella suelen eliminarse todas las células neoplásicas.
2. **Equilibrio.** En esta fase actúan los linfocitos T8 tratando de destruir las células tumorales que hayan resistido la fase de eliminación. Se instaura un equilibrio (de ahí el nombre) entre las células neoplásicas y los linfocitos T8 que impiden la expansión de la neoplasia. En esta fase se mantendría un cierto grado de inflamación en los tejidos, lo que se ha relacionado con una mayor propensión al desarrollo del tumor porque se van a ir generando mutaciones que presentan moléculas de baja antigenicidad, que las ocultan a la acción de los linfocitos T8.
3. **Escape.** Si los mecanismos de inhibición inmune de las células neoplásicas tienen éxito, pueden reproducirse sin oposición y el tumor se desarrolla.

En la fase de escape parece tener un papel importante la homeostasis del medio tumoral inflamatorio (ácido y bajo en oxígeno), que facilita la acción de los **linfocitos Treg,** que actuarían inactivando las células dendríticas presentadoras de Ag y los linfocitos T8 por varios mecanismos:

- Mediante la producción de una cinina supresora, la IL-10.
- Por su potente actividad citotóxica.
- Porque es capaz de «agotar» la IL-2 del medio tumoral.

De hecho, las neoplasias con un fuerte infiltrado inflamatorio tienen peor pronóstico.

2 CASO PRÁCTICO



INMUNIDAD NATURAL

Elvira tuvo sarampión cuando era pequeña. Ahora es adulta y acaba de tener un hijo al que le han puesto la vacuna del sarampión, y tiene dudas respecto a si se lo puede contagiar a ella y padecerlo otra vez. ¿Cómo le aclararías sus dudas?

SOLUCIÓN

Cuando pasó el sarampión, se iniciaron en ella los mecanismos inmunes para eliminar el virus (tanto la respuesta innata como la adaptativa), quedando células T de memoria y células B de memoria, así como IgG específica para los antígenos víricos e IgA de superficie que dificultan la entrada del virus por vía respiratoria. Aun así, si llegara a entrar, la IgG neutralizaría los antígenos víricos y los linfocitos T y B de memoria activarían la respuesta celular y humoral en horas, impidiendo el desarrollo de la enfermedad.

03 Patología del sistema inmune

IMPORTANTE

El sistema inmune puede fallar en determinadas circunstancias, bien por una respuesta insuficiente **(inmunodeficiencia),** bien por respuestas exageradas a antígenos externos **(reacciones de hipersensibilidad)** o bien porque se desarrollan anticuerpos contra estructuras corporales propias **(enfermedades autoinmunes).**

3.1. Síndromes de inmunodeficiencia

Bajo este nombre se reúnen una serie de enfermedades que pueden afectar al sistema mononuclear fagocítico **(histiocitosis),** a la inmunidad innata o a la adaptativa.

1. **Histiocitosis.** Se trata de una serie de enfermedades caracterizadas por la proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico (también conocidas como **histiocitos).**

   Todas las histiocitosis son idiopáticas, aunque en algunos casos se han relacionado con el consumo de tabaco, que podría inducir mutaciones (sobre todo en la **histiocitosis de las células de Langerhans,** también llamada histiocitosis X o de tipo I). La consecuencia es la síntesis de citocinas proinflamatorias que provocan manifestaciones inflamatorias en varios órganos, como huesos, piel, ganglios, bazo, pulmón...

2. **Alteraciones del sistema inmune innato.** Se trata de problemas relacionados con elementos solubles, como los del complemento o los receptores de las moléculas **PAMP** y **DAMP.**

   - El sistema del complemento puede estar afectado por diversos motivos, como una síntesis deficiente de alguno de sus componentes, una estimulación anormal o alteraciones en el control. Dependiendo de cuáles sean la causa y la vía afectada pueden aparecer diferentes trastornos, como procesos autoinmunes, infecciones de repetición, síndromes hemolíticos, angioedema, alteraciones en la adhesión leucocitaria u otros.

- En el caso de la alteración de los receptores PAMP y DAMP, se traduce en la imposibilidad de reconocer antígenos agresores y, por tanto, en la aparición de enfermedades infecciosas por estafilococos, encefalitis herpética, cistitis de repetición, micosis cutáneas, procesos inflamatorios o síndromes autoinmunes.

3. **Deficiencias de la inmunidad específica.** Son un grupo de enfermedades genéticas o adquiridas que pueden ser primarias (propias del sistema inmune) o sindrómicas, es decir, que aparecen en el curso de enfermedades de otros órganos o sistemas. Se han descrito más de 350 enfermedades del sistema inmune específico, que se pueden producir por diferentes mecanismos:

   - Destrucción de las células inmunes, bien por agentes externos o por procesos autoinmunes.
   - Alteraciones del desarrollo de receptores para el antígeno, incluidos los déficits en la síntesis de inmunoglobulinas.
   - Alteraciones en el desarrollo de la transducción de señales (segundo mensajero).
   - Defectos en la cooperación intercelular; por ejemplo, cuando falla la expresión de los antígenos de histocompatibilidad y no se pueden presentar los antígenos.
   - Alteraciones en las células efectoras por un fallo en la producción de citocinas o en sus receptores.
   - Alteraciones en la regulación de la respuesta, por deficiencia de citocinas o por la aparición de citocinas inhibitorias.
   - Alteraciones en el desarrollo de los órganos linfoides primarios.

Sea cual sea la causa, las consecuencias van a ser de tres tipos:

- Aumento de las infecciones.
- Aumento de la probabilidad de desarrollar una neoplasia.
- Aumento de las reacciones de hipersensibilidad.

3.2. Reacciones de hipersensibilidad

DEFINICIÓN

También conocidas como **respuestas alérgicas** o, simplemente **alergia,** son respuestas inmunes excesivas desencadenadas por un antígeno al que denominamos **alérgeno.**

Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos dependiendo de la velocidad de instauración, el tipo de anticuerpo o células implicado y la localización de las lesiones.

REACCIÓN	CARACTERÍSTICAS
Tipo I o anafiláctica	Mediada por IgE, que reacciona con el alérgeno en la membrana de basófilos y mastocitos. La unión Ag-Ac provoca la apertura de canales de calcio y la liberación de mediadores como histamina, heparina y proteasas (reacción inflamatoria inicial en minutos). Además, se liberan citocinas que atraen a eosinófilos y neutrófilos (reacción inflamatoria tardía, en horas). La gravedad del cuadro alérgico depende de si es local (contacto cutáneomucoso) o sistémica (anafilaxia), cuando el alérgeno entra por vía parenteral (como la picadura de un insecto o una inyección). En este último caso aparece un cuadro general de urticaria, angioedema, broncoespasmo, edema laríngeo, náuseas, vómitos e insuficiencia circulatoria aguda que puede provocar la muerte (la veremos en la Unidad 7).
Tipo II, citotóxica o citolítica	Se produce una respuesta en horas, mediada por IgG que activa el complemento o las células del sistema mononuclear fagocítico. El ejemplo más característico es la reacción contra medicamentos que se han fijado en la membrana de las células sanguíneas. La acción del complemento y de las células macrofágicas destruye las células sanguíneas **(hemólisis)** y produce anemia, leucopenia o trombopenia.
Tipo III, mediada por inmunocomplejos	En este caso se forman complejos Ag-Ac en exceso que se fijan en diversas estructuras activando el complemento, que destruye las estructuras anatómicas donde se han fijado los complejos. Suele aparecer horas después de la exposición al alérgeno.
Tipo IV, ligada a células	Se trata de una reacción tardía (de días) en la que hay una respuesta mediada por linfocitos T que lesionan estructuras corporales, como sucede por ejemplo en las dermatitis por contacto, en las que un hapteno es presentado por las células de Langerhans y la respuesta celular de linfocitos T8 es exagerada y produce las lesiones típicas en la piel: eritema, edema y vesículas.

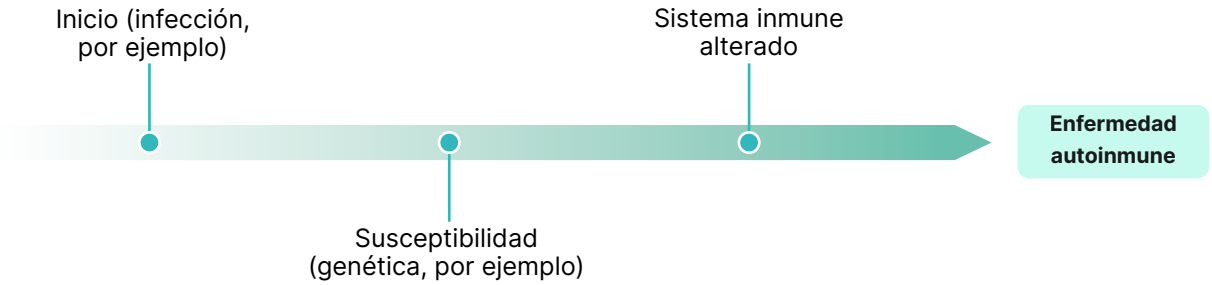
Tabla 4. Reacciones de hipersensibilidad.

3.3. Enfermedades autoinmunes

¿SABÍAS QUE...?

Las enfermedades autoinmunes se desarrollan por un fallo en los mecanismos de tolerancia inmunológica, lo que hace que el sistema inmune se active contra estructuras propias.

En muchas ocasiones tienen un componente genético asociado a una **alteración del complejo mayor de histocompatibilidad,** del **complemento** o de **cininas** como la TNF, pero también se ha relacionado con **alteraciones epigenéticas** (de regulación de la expresión genética) o con **factores externos** (bacterias, virus, agentes inorgánicos...). Recientemente se ha involucrado la respuesta inmune mediada por linfocitos Th17 en la génesis de la autoinmunidad.



Esquema 5. Enfermedad autoinmune.

Existen más de ochenta enfermedades autoinmunes con entidad propia, y en casi todas se puede identificar la presencia de autoanticuerpos específicos, como por ejemplo:

- Anticuerpos antinucleares (ANA o AAN).
- Anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-DNAdn).
- Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA).
- Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.
- Anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti MBG).
- Anticuerpos antitiroglobulina.
- Anticuerpos antimitocondriales.
- Anticuerpos antimúsculo liso.

Veremos alguna de las principales enfermedades autoinmunes cuando veamos la patología de los distintos aparatos y sistemas.

3 CASO PRÁCTICO



ALERGIA PRIMAVERAL

Alfonso tiene alergia primaveral. Cuando se produce la floración, aumentan las concentraciones de polen en la atmósfera y él padece síntomas y signos inflamatorios en los ojos y la mucosa nasal y respiratoria, con rinorrea (hiperproducción de moco) y estornudos. Indica qué tipo de reacción es y el mecanismo fisiopatogénico.

SOLUCIÓN

Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo I local o cutáneo-mucosa, principalmente a nivel de vías respiratorias. Se produce porque el alérgeno activa el sistema mononuclear fagocítico, que a su vez desencadena un cuadro inflamatorio local por la liberación del contenido de los gránulos de eosinófilos, basófilos y mastocitos.

04 Inmunización

DEFINICIÓN

La **inmunización** es un procedimiento médico que trata de **estimular las defensas** del organismo frente a un determinado agente infeccioso provocando una reacción inmunológica **(reacción inmune primaria)** que estimule la producción de Ig y de linfocitos de memoria. Así, cuando se produzca una infección por el agente infeccioso sobre el que se ha inmunizado, se genera una respuesta secundaria rápida que lo destruya impidiendo la enfermedad.

La inmunización se hace sobre todo contra virus, pero también existen vacunas contra bacterias e incluso contra parásitos. Todas impiden el desarrollo de la **enfermedad infecciosa,** pero no todas impiden la **infección** (invasión de los microorganismos) ni, por tanto, el contagio. Son más efectivas para evitar el contagio si, además de IgG, generan IgA.

Dependiendo del mecanismo por el que se produce la inmunización, podemos hablar de:

- **Inmunización pasiva.** Consiste en introducir en el cuerpo los anticuerpos específicos contra los antígenos agresores. En este caso no se estimula el sistema inmune, sino que, directamente, aportamos al cuerpo las Ig que actuarán como defensa frente una infección. La inmunización pasiva es temporal, porque las Ig exógenas desaparecen en poco tiempo.
- **Inmunización activa o vacunación.** Consiste en introducir en el cuerpo antígenos bacterianos o víricos o incluso bacterias o virus inertes o sin capacidad infectiva. Se trata de estimular al sistema inmune para que produzca sus propios anticuerpos y que quede memoria para cuando se produzca la exposición a los virus o las bacterias contra los que se creó la inmunización.

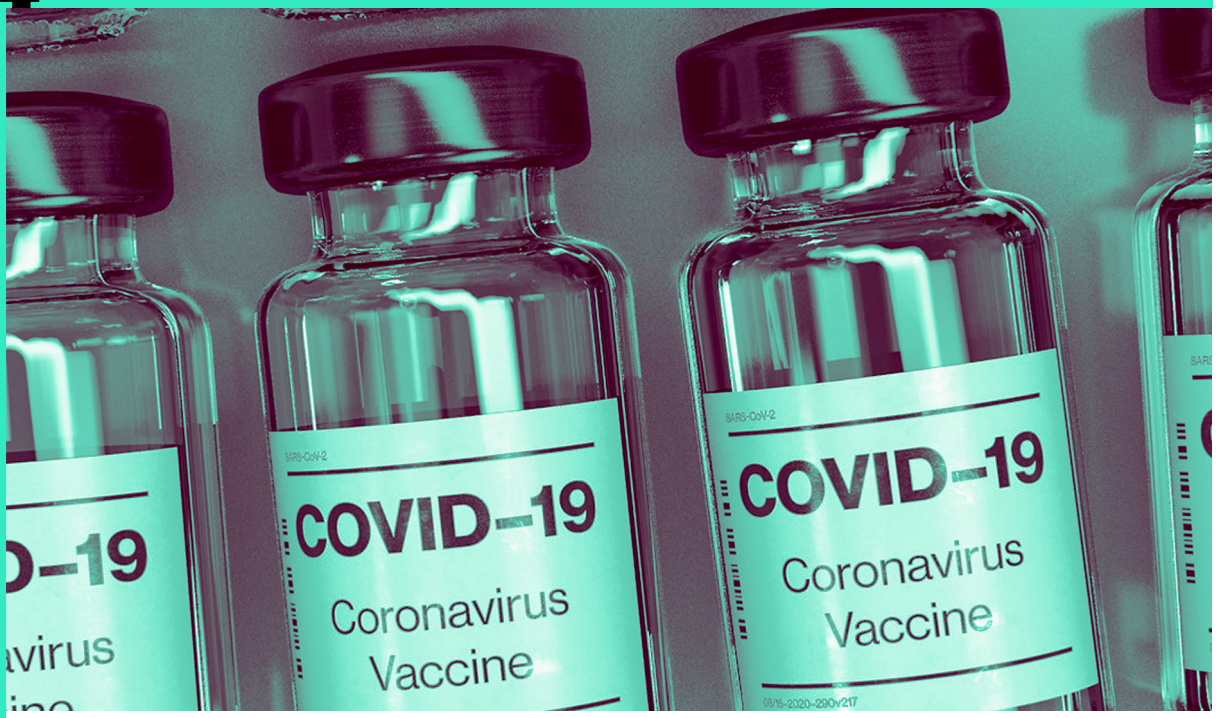
TIPOS DE VACUNAS	CARACTERÍSTICAS
Vacunas con antígenos	Pueden aislarse o, mediante técnicas de ingeniería genética, sintetizarse en laboratorio. En la actualidad hay antígenos contra neumococos, meningococos o virus de la hepatitis.
Vacunas atenuadas	Contienen agentes bacterianos o víricos con cepas mutantes vivas no virulentas. Se utilizan contra enfermedades víricas como la poliomielitis, la rubéola o el sarampión.
Vacunas inactivadas	En este caso contienen bacterias o virus muertos, pero también tienen menos antígenos, por lo que suelen ser necesarias vacunaciones de refuerzo. Se utilizan contra virus y bacterias como la rabia, la fiebre tifoidea, la tosferina o la difteria.
Vacunas acelulares	Incluyen partes o productos de los microorganismos, como parte de la pared bacteriana, toxoides (que son las toxinas previamente tratadas para que no sean tóxicas, pero mantienen su capacidad inmunógena) u otros. Se utilizan en los casos de bacterias que producen muchas toxinas, como las del tétanos o la difteria.
Vacunas con ARNm	Recientemente se ha desarrollado un tipo de inmunización contra el coronavirus utilizando un ARNm contra un fragmento de proteína vírica. Lo que se ha hecho es aislar una proteína vírica y trocearla fabricando por ingeniería genética el ARNm que codifica ese fragmento proteico. Al introducirlo por vía intramuscular, nuestras células traducen la información de ese ARNm y producen el fragmento proteico, desarrollando posteriormente anticuerpos contra él y provocando así la inmunidad.
Vacunas de vectores	Se utilizan para enfermedades víricas. Se trata de manipular un virus ADN (vector) quitándole su capacidad para replicarse (infecta, pero no produce una enfermedad) e introducir en él parte del código genético de otro virus (patógeno) sobre el que queremos inmunizar. Al introducir el vector, la célula parasitada transcribe el gen y fabrica la proteína correspondiente, contra la que nuestro sistema inmune formará anticuerpos.

Tabla 5. Tipos de vacunas.

VÍDEO LAB

Para consultar el siguiente vídeo sobre **PCR,** escanea el código QR o pulsa aquí.

4 CASO PRÁCTICO



MECANISMO DE ACCIÓN DE UNA VACUNA

En 2020 se produjo una pandemia por coronavirus y se desarrollaron varios tipos de vacunas, unas con ARNm y otras con vectores. ¿Qué diferencias presentan en cuanto a su mecanismo de acción?

SOLUCIÓN

Las vacunas de ARNm tratan de que las células de defensa utilicen ese ARNm para fabricar un fragmento de proteína vírica que después reconocen como antígeno, porque no es una proteína propia.

Los vectores son virus no patógenos en los que se ha introducido el ADN del coronavirus. Al penetrar en nuestras células, ese ADN se transcribe y se sintetizan proteínas víricas que se reconocen como antígenos y se desarrolla la defensa inmune.

XTART

FP SALUD