

TEMA 17

EL SISTEMA INMUNITARIO

1. LOS MECANISMOS DEFENSIVOS DEL ORGANISMO

LAS DEFENSAS EXTERNAS: primera línea defensiva del organismo. Impiden la entrada de gérmenes en el organismo

- Es **inespecífica**: actúa sobre cualquier tipo de germen
- Se diferencian **tres tipos de mecanismos defensivos**:
 - a) **Mecanismos físicos**: se encuentran en la **piel** y en las **mucosas** que recubren la parte externa del cuerpo y las cavidades de los aparatos que comunican con el exterior
 - b) **Mecanismos químicos**: son **secreciones** que destruyen o impiden el desarrollo de los gérmenes (**sudor, lágrimas, saliva**, etc)
 - c) **Mecanismos microbiológicos**: son la **flora bacteriana autóctona**

LAS DEFENSAS INTERNAS (SISTEMA INMUNITARIO): conjunto de mecanismos que tienen los seres vivos para defenderse y rechazar las sustancias ajenas (**antígenos**) que penetran en su interior

- Este mecanismo **se pone en marcha cuando los patógenos atraviesan la primera línea defensiva**
- **Respuesta inmunitaria: reacción del sistema inmunitario ante la entrada de un antígeno**
- La respuesta inmunitaria **puede ser:**
 - a) **Respuesta inmunitaria innata o inespecífica:** es la **segunda línea defensiva del organismo**
 - b) **Respuesta inmunitaria adaptativa o específica:** es la **tercera línea defensiva del organismo** y sólo actúa cuando un organismo lo ha provocado

CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA:

- **Especificidad:** los antígenos activan a determinados linfocitos
- **Clonalidad:** los linfocitos activados originan linfocitos idénticos genéticamente
- **Autotolerancia:** diferencia lo propio de lo ajeno. Cuando falla, produce enfermedades autoinmunes
- **Memoria inmunológica:** linfocitos capaces de recordar cada antígeno

TIPOS DE RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA:

- a) **Adaptativa primaria:** se produce **tras el primer contacto con el antígeno**
 - Es **más lenta que la respuesta secundaria** y también **menos duradera**
 - **Se liberan inmunoglobulinas M (IgM)**
- b) **Adaptativa secundaria:** se produce **tras un posterior contacto con el antígeno**
 - Es **más rápida, más intensa y duradera** que la respuesta secundaria por la presencia de linfocitos con memoria
 - **Se liberan inmunoglobulinas G (IgG)**

La respuesta adaptativa **puede ser:**

- a) **Respuesta humoral:** el sistema inmunitario produce **inmunoglobulinas Ig** que se unen al antígeno destruyéndolo
- b) **Respuesta celular:** el sistema inmunitario produce **células especializadas que destruyen al antígeno** o a las propias células que están infectadas

La respuesta humoral y la celular		
	Inmunidad humoral	Inmunidad celular
Microorganismo	Bacterias extracelulares.	<ul style="list-style-type: none"> • Microorganismos fagocitados por un macrófago. • Otras formas acelulares, como los virus replicándose en el interior de una célula.
Linfocitos que responden	Linfocitos B.	Linfocitos T.
Mecanismo efector	Los anticuerpos secretados eliminan las bacterias.	<ul style="list-style-type: none"> • Activación del macrófago que da lugar a la muerte de los microorganismos. • Lisis de la célula infectada.

2. LA COMPOSICIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

LOS ÓRGANOS Y LOS TEJIDOS LINFOIDES

- Se diferencian, maduran y acumulan células inmunocompetentes que forman el sistema inmunitario
- Se dividen en dos grupos:
 - a) **Órganos linfoides primarios:** órganos (**médula ósea y el timo**) en los que se diferencian y maduran los linfocitos B y T
 - **Médula ósea roja:** se localiza en las **cavidades del tejido óseo esponjoso**
 - En mamíferos: los linfocitos B se diferencian y maduran en ella
 - En aves: los linfocitos B se diferencian y maduran en la bolsa de Fabricio (relacionada con la cloaca)
 - **Timo:** órgano situado **en la cavidad torácica**. En él se diferencian y maduran los linfocitos T

b) **Órganos y tejidos linfoides secundarios:** en los órganos y tejidos linfoides **los antígenos se acumulan e interaccionan con los linfocitos**

- **Ganglios linfáticos:** se encuentran **entre la red de vasos linfáticos**.
 - **Filtran** las partículas antígenas de la linfa evitando su paso a la sangre
 - Los **linfocitos T y B de los órganos primarios entran en contacto con el antígeno**
- El **bazo:** órgano situado en la parte superior izquierda de la cavidad abdominal
 - **Se filtra la sangre y se retienen las partículas antígenas** que transporta
- El **tejido linfoide asociado a mucosas (MALT):**
 - **Asociación de tejido linfoide no encapsulado con diferentes mucosas que las protege**
 - Incluye: amígdalas, adenoides, apéndice, placas de Peyer

LAS CÉLULAS INMUNOCOMPETENTES (LEUCOCITOS):

a) **Línea mieloide:**

- Las **células se forman y maduran en la médula**
- Tienen **capacidad fagocítica**
- **Fagocitos:** células que se desplazan mediante **seudópodos**
- **Tipos de fagocitos:** granulocitos, monocitos, macrófagos, y mastocitos
 - **Granulocitos:**
 - **Núcleo lobulado** y numerosas **granulaciones citoplasmáticas**
 - Hay **tres tipos:**
 - **Neutrófilos:** son **los primeros que llegan a la zona de infección**
 - **Eosinófilos:** **intervienen en procesos de parasitosis**
 - **Basófilos:** **intervienen en procesos alérgicos**
 - **Monocitos y macrófagos:**

Monocitos: células grandes sin granulaciones citoplasmáticas. **Aparato de Golgi muy desarrollado y muchos lisosomas.** Al aumentar su tamaño y su capacidad fagocítica se convierten en macrófagos

Macrófagos: **fagocitan partículas extrañas y células propias lesionadas** (respuesta inespecífica). Tienen **función secretora.**

- **Mastocitos:** parecidos a los basófilos pero **con un núcleo sencillo.** Se encuentran **en el tejido conectivo y en las mucosas.** Intervienen en la liberación de mediadores inflamatorios

b) Línea linfoide:

- **Incluye los linfocitos que intervienen en los mecanismos de defensa específicos junto con los macrófagos**
- **Son células redondeadas con un núcleo muy grande, citoplasma escaso y sin granulaciones**
- **No tienen capacidad fagocítica**
- **Se desarrollan y maduran en los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo)**
- **Se acumulan grandes cantidades en el bazo**
- **Hay tres tipos de linfocitos:**
 - 1) Linfocitos B o células B:**
 - **Se producen en la médula ósea**
 - **Responsables de la inmunidad específica humoral**
 - **Producen anticuerpos específicos ante la presencia de un antígeno**
 - **Si no son estimulados por un antígeno, mueren por apoptosis**
 - **Si se unen a un antígeno específico dan lugar a: células plasmáticas y linfocitos B con memoria**

Células plasmáticas:

- **Son grandes y con un retículo endoplasmático muy desarrollado**
- **Produce gran cantidad de anticuerpos**
- **Viven pocos días**

Linfocitos B con memoria o células B con memoria:

- **Son similares a los linfocitos B vírgenes**
- **Guardan recuerdo del antígeno**
- **Se activan en contacto con el antígeno**
- **Tienen vida indefinida**

2) Los linfocitos T:

- **Se diferencian y maduran en el timo**
- **Del timo pasan a los órganos linfoides secundarios**
- **Son los responsables de la inmunidad específica celular pero también colaboran en la inmunidad humoral**
- **Se diferencian dos grupos:**

Linfocitos T citotóxicos o T8

- **En su membrana se encuentra la glucoproteína receptora CD8**
- **Destruyen células propias infectadas por gérmenes, células tumorales y células extrañas**

Linfocitos T auxiliares, T colaboradores o T4

- **En su membrana se encuentra la glucoproteína receptora CD4**
- **Segregan citosinas que estimulan la respuesta de otras células**
- **Activan los macrófagos, linfocitos T citotóxicos y los linfocitos B**

3) Las células asesinas naturales o células NK

- **Son linfocitos de mayor tamaño que los B y los T**
- **Realizan dos funciones:**
 - a) Acción citotóxica: induciendo la apoptosis de las células (la muerte) infectadas por gérmenes y células tumorales**
 - b) Acción reguladora: liberando citosinas que regulan los linfocitos B y T**

LAS MOLÉCULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

A) Componentes del complemento:

- Son **proteínas** (de membrana y plasmáticas)
- Favorecen: la **inflamación, fagocitosis, activación de macrófagos y lisis celular**

B) Las citocinas:

- **Proteínas de baja masa molecular**
- Producidas por macrófagos y linfocitos T4
- **Regulan la respuesta inmunitaria e inflamatoria**
- Destacan los: **interferones, linfocinas, factores de necrosis tumoral**

c) LOS ANTICUERPOS O INMUNOGLOBULINAS

- Los producen las **células plasmáticas**
- **Reaccionan con los antígenos**

3. LOS ANTÍGENOS

- **ANTÍGENOS:** moléculas extrañas a un organismo que introducidas en él desencadenan una respuesta inmunitaria específica dirigida a su destrucción
 - Son **proteínas, polisacáridos, complejos o moléculas sintéticas**
 - Si los antígenos se unen a moléculas transportadoras → **HAPTENOS**
 - El **EPÍTOPO** o **determinante antigénico** son **antígenos unidos a anticuerpos y a receptores de los linfocitos** por una pequeña parte de su superficie
 - Tipos de antígenos según su estructura y su origen:

Los tipos de antígenos	
Según su estructura	Según su origen
Antígenos particulares. Son moléculas que forman parte de estructuras biológicas, cubiertas de células, flagelos, etc.	Xenoantígenos. Son moléculas que pertenecen a individuos de especies diferentes a las del receptor, como puede ser un virus, una bacteria, etc.
Antígenos solubles. Son moléculas antigénicas libres, como proteínas, polisacáridos, etc.	Isoantígenos. Son moléculas que pertenecen a individuos de la misma especie que el receptor, como los aglutinógenos A y B de la especie humana.
Haptenos. Son antígenos incompletos, que por sí solos no tienen carácter antigénico.	Autoantígenos. Son moléculas del propio organismo que, de forma anómala, actúan antigénicamente.

LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD:

- Son **glucoproteínas** que se localizan en la **superficie** de todas las **células de vertebrados**
- **Codificadas por un grupo de genes** llamados **MHC** (complejo mayor de histocompatibilidad)
- Son **característicos de cada individuo**
- Según su estructura **pueden ser:**
 - **MHC de clase I:**
 - Se encuentran **en la mayoría de las células nucleadas del organismo**
 - **Presentan péptidos antigénicos** procedentes de proteínas endógenas
 - **MHC de clase II:**
 - Se encuentran **en células presentadoras del antígeno**
 - **Presentan péptidos antigénicos** procedentes de proteínas exógenas

4. LOS ANTICUERPOS O INMUNOGLOBULINAS

- Son **glucoproteínas** presentes en el **suero, fluidos tisurales** y en la **superficie de algunas células**
- Tienen **forma de Y**
- Son bivalentes, con **dos zonas de unión idénticas** (en los brazos de la Y) **al antígeno**
- Tienen **parte proteica y parte glucídica**
- **Parte proteica formada por:**
 - **Dos cadenas ligeras (L) idénticas:** constan de **200 aminoácidos**. Pueden ser **kappa (k) y lambda (λ)**
 - **Dos cadenas pesadas (H) idénticas:** constan de unos **400 aminoácidos**. Pueden ser **(alfa), (delta), (épsilon), (gamma), (mu)**, que determinan las **cinco clases de anticuerpos**
- **Se distinguen los dominios y las regiones de las cadenas:**
 - Los **dominios:** **zonas con un plegamiento** característico tanto en las cadenas L como en las H. **Se estabilizan mediante un puente disulfuro intracatenario**
 - Las cadenas:
 - Una **región constante**, en el **pie de la Y** en la parte inferior de los brazos de ésta
 - **Dos regiones variables**, en los **extremos de los brazos** de la Y (**PAROTOPO** = lugar de unión con los **determinantes antígenos**)
- **Parte glucídica:** cadenas de **polisacáridos unidos covalentemente a la región constante de las cadenas H**

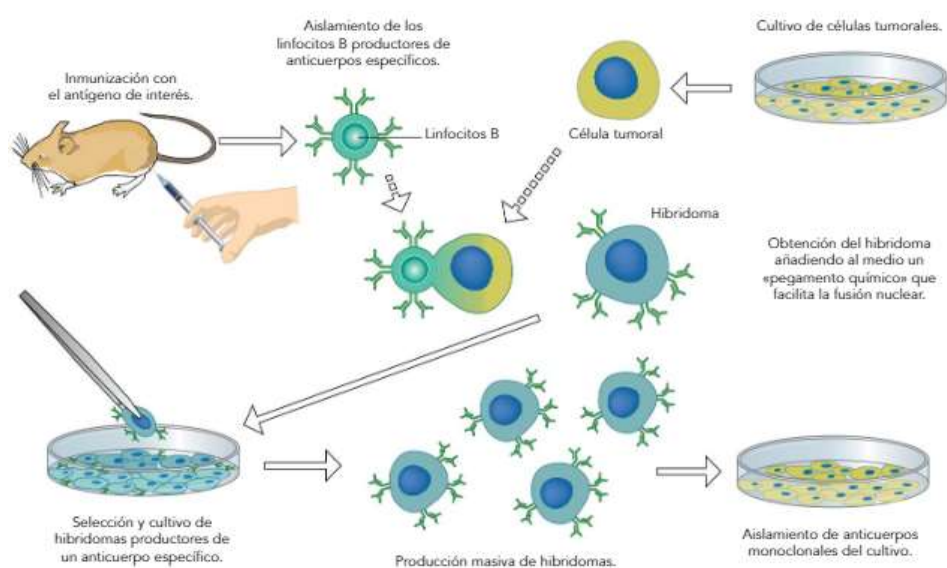
REACCIÓN ANTÍGENO-ANTICUERPO

- Los **anticuerpos se unen al antígeno con la finalidad de destruirlo**
- Se unen **mediante enlaces débiles**
- La **unión** se establece **entre el determinante antigénico o epítipo y el parotopo del anticuerpo**
- **Reacción muy específica:** los anticuerpos se unen a los **antígenos complementarios**
- **Tipos de reacciones:**
 - Reacción de **neutralización:** el **anticuerpo elimina los efectos negativos del antígeno** sobre el organismo
 - Reacción de **precipitación:** los **antígenos** al unirse a los anticuerpos **forman complejos insolubles que precipitan**
 - Reacción de **aglutinación:** los **anticuerpos** (aglutininas) **al unirse a los antígenos** (aglutinógenos) **se forman agregados (aglutinación)** que **sedimentan**, facilitando su destrucción
 - Reacción de **opsonización:** los **anticuerpos** (opsoninas) **se unen a determinados antígenos favoreciendo la fagocitosis**

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMo)

- **Conjunto de moléculas de anticuerpos idénticas**, con la **misma especificidad**, producidas por un único clon de linfocitos B
- Consiste en la **fusión *in vitro* de linfocitos B con células tumorales** procedentes de un mieloma
- **Resultado:** se obtiene una **célula llamada HIBRIDOMA**, que hereda del linfocito B la **capacidad de producir un determinado anticuerpo**
- El **hibridoma se clona** produciéndose células que producen el mismo anticuerpo
- **Aplicaciones:** *determinar grupos sanguíneos humanos, proteínas asociadas a diversos tipos de cánceres, transportar fármacos hasta el antígeno*, etc.

Cómo se generan los anticuerpos monoclonales:



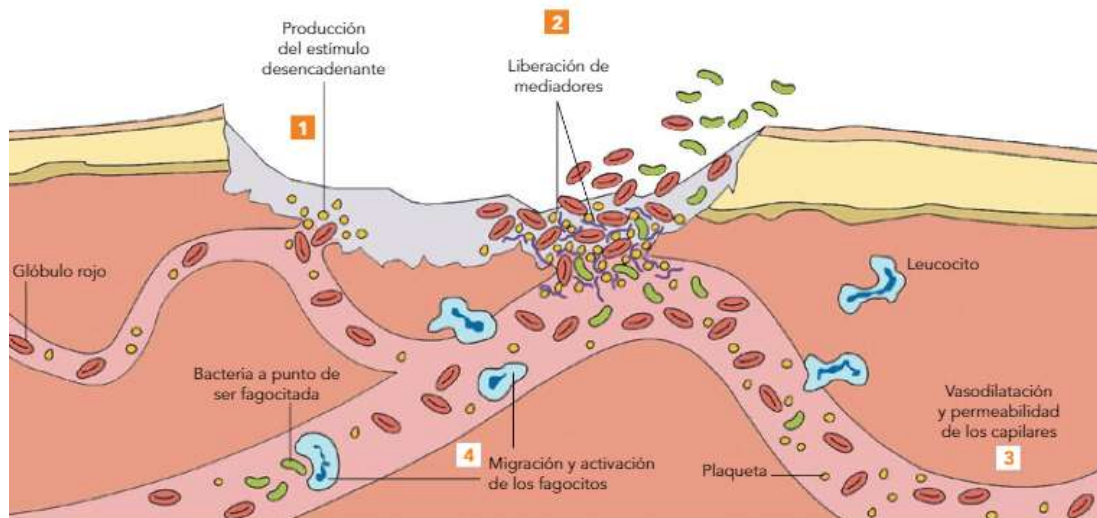
5. LA RESPUESTA INMUNITARIA INESPECÍFICA

REACCIÓN INFLAMATORIA

- Es el **primer mecanismo defensivo**
- Es un **mecanismo local e inespecífico** cuya **finalidad** es **aislar, inactivar y destruir los agentes agresores y restaurar las zonas dañadas**
- **Síntomas: rubor, calor, dolor, tumor**
- **Células que intervienen: fagocitos** que fagocitan a los invasores (pus)
- **Etapas:**
 - 1º Producción del estímulo desencadenante:** entrada de un germen o sustancia extraña
 - 2º Producción y liberación de mediadores de inflamación:** histamina, serotonina, etc
 - 3º Acciones desencadenantes por los mediadores en la zona afectada:**

- **Vasodilatación de los capilares:**
 - **Aumento del flujo sanguíneo** en la zona
 - **Aumentan los leucocitos**, anticuerpos y componentes del complemento
 - Manifestación: **enrojecimiento (rubor) e incremento de calor en la zona**
- **Aumento de la permeabilidad de los capilares:**
 - Las **células endoteliales se retraen y facilitan la salida de los fagocitos**, anticuerpos, componentes del complemento, etc.
 - **Salen hacia el tejido lesionado**
 - **Se origina un edema** (hinchazón)
 - La **presión del edema sobre las terminaciones nerviosas es lo que causa el dolor**
- **Migración y activación de los fagocitos:**
 - Los **fagocitos son atraídos hacia el foco de infección**
 - Los **primeros que llegan son los neutrófilos**
 - Los neutrófilos **tratan de eliminar las sustancias extrañas** y los gérmenes
 - **El proceso se favorece con la opsonización**

Cómo ocurre una reacción inflamatoria



EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- Es un **conjunto de proteínas con función defensiva**
- Activación del complemento:
 - El conjunto de proteínas se encuentra inactiva
 - **La activación se inicia ante la presencia de un microorganismo invasor**
 - La activación **ocurre a través de dos reacciones consecutivas:**
 - 1º Unión secuencial de los componentes del complemento (componentes tardíos: C5, C6, C7, C8 y C9)**
 - Son el complejo de ataque de la membrana
 - Producen el desequilibrio osmótico que provoca la lisis del germen
 - 2º Unión de los componentes tardíos a través de reacciones de escisión de las proteínas que activan los componentes tempranos del complemento (C1, C2, C3, C4, factor D, factor B)**

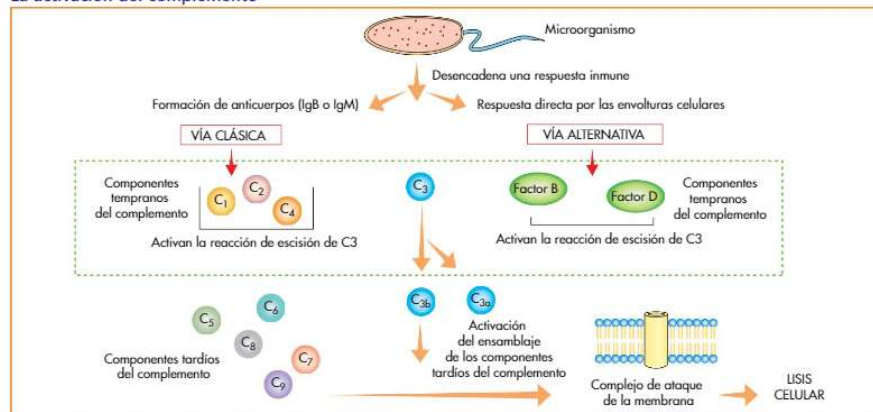
El componente central de éstos es el **C3 que puede ser activado por dos vías:**

 - A) Vía clásica: intervienen los componentes C1, C2, C4.** Se desencadena por la unión de anticuerpos (IgG o IgM) que se unen al antígeno (microorganismo)
 - B) Vía alternativa: intervienen el factor D y el factor B.** Se desencadena directamente por las envolturas celulares de los organismos invasores

- **Funciones del sistema complemento:**

- **Destrucción celular:** destruye a las células invasoras rompiendo su membrana gracias a los complejos de ataque de membrana (CAM)
- **Activación de la inflamación:** se produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de los capilares
- **Oponización:** la opsonización de las células invasoras facilitando su fagocitosis

La activación del complemento



6. LA RESPUESTA INMUNITARIA ESPECÍFICA

- Se produce contra el antígeno que la desencadena

A) Respuesta inmunitaria celular:

- Se produce frente a:
 - **Microorganismos de crecimiento y desarrollo intracelular** (bacterias, hongos, virus y protozoos)
 - **Células extrañas procedentes de otro organismos** (ejemplo en trasplantes)
 - **Células propias tumorales**
- La realizan los: **linfocitos T citotóxicos, linfocitos T auxiliares** (en colaboración con macrófagos)

- **Proceso de activación de la respuesta celular:**

- 1º Reconocimiento del antígeno:**

- Los **linfocitos T sólo reconocen antígenos que están en la superficie de ciertas células unidos a moléculas MHC** (antígeno de histocompatibilidad)
 - **El macrófago se activa cuando detecta un antígeno extracelular**, fagocitándolo por endocitosis
 - Las **proteínas del antígeno se fragmentan en péptidos** que se unen a moléculas MHC de tipo II
 - Si el antígeno es intracelular, alguno péptidos se unen a moléculas MHC tipo I

- 2º Activación de los linfocitos:**

- Los **linfocitos T auxiliares reconocen las moléculas MHC tipo II**. Se produce la activación por la interleucina-1 que libera macrófagos
 - Los **linfocitos T citotóxicos reconocen las moléculas MHC tipo I**. Se produce la activación por la interleucina-2 que segrega los linfocitos T llamados Th2. Los linfocitos T segregados se adhieren a la célula diana destruyéndola

- B) Respuesta inmunitaria humoral:**

- Los **anticuerpos actúan sobre los antígenos**
- Intervienen: **linfocitos B (forman los anticuerpos)** y **linfocitos T auxiliares (TH2)**
- Hay **dos tipos de respuesta humoral**, pero la más frecuente es en la que colaboran los linfocitos B y los linfocitos T auxiliares:
 - 1º **Los linfocitos T auxiliares reconocen las moléculas MHC tipo II** que llevan los macrófagos, se unen a él, **se activan y proliferan**
 - 2º **Un linfocito B inactivo reconoce el antígeno que activó el linfocito T auxiliar**
 - 3º **El linfocito B internaliza el antígeno por endocitosis**, lo procesa, presentando algunos péptidos
 - 4º **El linfocito B presenta el antígeno a los linfocitos T auxiliares activados**
 - 5º **Los linfocitos T auxiliares reconocen el complejo péptido-MHC-II** del linfocito B, uniéndose a él y segregando interleucinas
 - 6º **El linfocito B se activa y prolifera en células plasmáticas** y linfocitos B con memoria
 - 7º **Las células plasmáticas segregan anticuerpos** que se unen a los antígenos para neutralizarlos o destruirlos