

# Sistema Inmune

Luis Augusto OLMEDO

## **INTRODUCCIÓN**

Los seres superiores están en permanente defensa de su integridad biológica ante agresores externos o células propias alteradas (células tumorales o transformadas y envejecidas). La capacidad de defensa comienza en la vida intrauterina, madura y consolida en los primeros años de vida, conformando complejos mecanismos humorales y celulares en constante interacción y regulación con gran sensibilidad, poder de vigilancia y eficacia determinando un integrado mecanismo de protección denominado sistema inmune. A este sistema lo integran moléculas, células, tejidos y órganos que tienen un destino común y es mantener la homeostasis, permitiendo la supervivencia de la especie y la evolución de los organismos vivos.

La medicina ha fijado como fecha del nacimiento de «la inmunología» al 1º de julio de 1796, momento en que Eduardo Jenner expuso al virus de la viruela a James Phipps, niño de 10 años de edad al que había vacunado 6 semanas antes con material de una pústula extraída de la mano de Sarah Nilmes, ordeñadora de oficio que adquirió la enfermedad de una vaca llamada Blosson, de la cual aún se conserva las ubres en un hospital de San Jorge, en Londres. 75 años después Luis Pasteur introdujo el término «Inmune» en el sentido que hoy le damos.

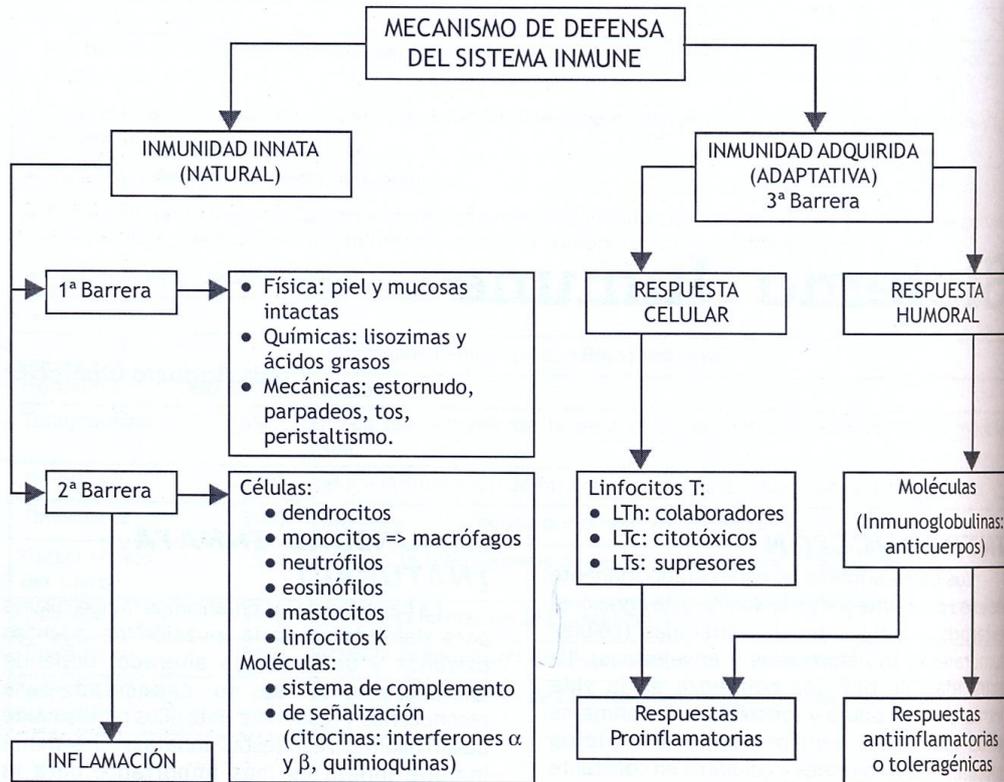
## **INMUNIDAD INNATA (NATURAL)**

La habilidad de los organismos multicelulares para defenderse de la invasión de agentes extraños y de lo propio alterado, depende exclusivamente de su capacidad para reconocerlos y responder ante ellos rápidamente desarrollando respuestas innatas. El sistema inmune innato es más importante para la supervivencia que el sistema inmune adquirido; evidencia de ello es que los vertebrados pueden vivir sin linfocitos durante años, pero la ausencia de neutrófilos los volvería inviables en pocos días.

Durante la evolución, el sistema innato apareció antes que el adaptativo, por lo cual muchos de los mecanismos de la inmunidad innata existen en todos los organismos multicelulares, pero, la respuesta inmune innata está codificada en el genoma, y para ello, los genes productores debieron aparecer en el curso de la evolución antes que los mecanismos del sistema innato.

Las características fundamentales de las respuestas inmunes innatas son:

1- Reconocen los patógenos por receptores codificados genómicamente, o sea, que las posibilidades ya están incluidas en el momento del nacimiento y no pueden ser modificadas a través del tiempo.



2- Los receptores de moléculas patógenas, tienen una amplia especificidad. Reconocen muchas estructuras molecularmente relacionadas. A esas estructuras se las denomina Patrones o Patentes Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP)

3- Los PAMP son esencialmente polisacáridos y polinucleótidos presentes en los microorganismos, y esa estructura química no se encuentra en el hospedador.

4- Los PAMP sólo son reconocidos por Receptores de Patentes o Patrones de Patogenicidad (RPP).

5- La respuesta es inmediata, se produce en el mismo momento en que el RPP establece contacto con el PAMP.

6- No queda memoria inmunológica del encuentro, de tal manera, que las respuestas posteriores no se modifican cuantitativamente ante futuros ingresos del mismo antígeno.

Son PAMP, entre otros:

1- El péptidoglucano (mureína) de bacterias Gram<sup>+</sup>.

2- Los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram<sup>-</sup>

3- La manosa de las levaduras.

Como vemos, todos son de naturaleza muy diferentes, pero sólo son estructurales de microorganismos y no de sus hospedadores. Las estructuras que componen los PAMP son esenciales para la vida de los microorganismos.

Los PAMP son estructuras químicas compartidas por clases enteras de patógenos, por lo que los RPP pueden detectar cualquier infección en un estadio evolutivo muy temprano, pero lo hacen bajo la simple premisa de sustancia extraña, sin discriminar de que microorganismo se trata específicamente.

### Barreras naturales

#### Primera barrera

Física, química y mecánica.

a) Barrera física: la piel y los epitelios que recubren los sistemas respiratorio, digestivo y genitourinario, representan la primera barrera de la inmunidad natural que impide la penetración de patógenos al organismo. Para que la piel y mucosas cumplan la función de barrera física deben permanecer intactas. Por mucho, la prevalencia de los procesos infecciosos se establece a través de las mucosas y no de la piel, merced a la gran eficacia de ésta como barrera antiinfecciosa, gracias a la epidermis dotada de epitelio escamoso estratificado; queratinocitos que se desprenden en capas cornificadas inhibiendo la colonización de la piel por microorganismo patógenos; relativa sequedad de la epidermis y pH ácido, inviable para la mayoría de las bacterias que viven a pH neutro.

b) Barrera mecánica: los epitelios que recubren los órganos no presentan una organización única por lo que, para hacer frente al desafío microbiano al que se ven expuestas algunas mucosas, deben recurrir a un amplio conjunto de mecanismos microbiostáticos y microbicidas de la inmunidad innata. (mecanismos que inhiben la multiplicación celular o lisan a los microorganismos). El mucus es un gel viscoelástico formado por mucinas secretadas por los epitelios asociados con las mucosas que por acción mecánica cumple una importante función protectora antimicrobiana en las mucosas al bloquear la adherencia de microorganismos a los epitelios expulsándolos por: movimiento ciliar, tos, estornudo. Igual protección mecánica antimicrobiana ofrecen las lágrimas, saliva, orina, vómito, incremento del

peristaltismo intestinal en diarreas, etc. A nivel de piel el primer mecanismo de barrera mecánica lo constituye la decamación celular impidiendo concentraciones patogénicas del microorganismo.

c) Barrera química: las secreciones de piel y mucosas proveen al sistema inmune innato de un amplio repertorio de sustancias microbiostáticas y/o microbicidas tales como: lactoferrina, lisozima, defensina, aglutininas, histaminas y ácido láctico (pH ácido vaginal), como a nivel de piel a la primera barrera química la conforman los ácidos grasos, secreciones sebáceas, altas concentraciones de sales en sudor, etc.

#### Segunda barrera

- Células:
  - Dendrocitos
  - Monocitos => Macrófagos
  - Neutrófilos
  - Eosinófilos
  - Mastocitos
  - Linfocitos K
- Moléculas:
  - Sistema de Complemento
  - De Señalización (citocinas: interferones  $\alpha$  y  $\beta$ , quimioquinas)

#### Células del sistema inmune innato

Granulocitos neutrófilos: Estas células son las encargadas de iniciar la destrucción bacteriana y tisular en la fase aguda de la infección, luego los monocitos convertidos en macrófagos terminan de eliminar a las bacterias (estadio proinflamatorio), y luego los propios macrófagos inician la reparación celular (estadio antiinflamatorio). Se encuentran en médula ósea (pool de reserva), en circulación (pool circulante) y en los tejidos. Los neutrófilos del pool circulante son los que se pueden contar en un recuento de leucocitos y los del pool de reserva en médula ósea son movilizados en caso de infección y por lo tanto responsables de la neutrofilia en las infecciones bacterianas.

Monocitos: son leucocitos circulantes que al extravasarse se transforman en macrófagos.

Macrófagos: Actúan como células presentadoras de antígenos ante linfocitos con memoria inmunológica.

En respuesta a PAMP secretan diferentes citocinas (de reclutamiento leucocitario, proinflamatorias, orientadores del curso de la respuesta inmune y tolerogénicas-antiinflamatorias o de reparación celular) Los macrófagos son células de vida prolongada y muy eficientes en infecciones intracelulares.

Dendrocitos: los dendrocitos han evolucionado para cumplir con la función biológica de presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes (son los linfocitos que no han tenido contacto previo con el antígeno), permitiendo iniciar la respuesta inmune adaptativa. Como células de la inmunidad natural son las encargadas de capturar antígenos en los tejidos donde se ha establecido la infección. Captan al agente patógeno, lo fagocitan, procesan y migran a los nodos linfoides drenantes para presentar al antígeno en forma secuencial al linfocito T virgen. Los dendrocitos epidérmicos cuantitativamente sólo constituyen el 1% de las células de la epidermis, no obstante debido a sus numerosos y largos procesos, ocupan aproximadamente el 25% de la superficie epidérmica, controlando eficientemente el ingreso de microorganismos por esta vía. Los dendrocitos inmaduros se activan al contactar con un PAMP a través de sus RPP y cuando fagocitan al microorganismo, los dendrocitos maduran, lo que implica pérdida de su capacidad endocítica y adquieren la capacidad de migrar a los nodos linfoides drenantes actuando como célula presentadora de antígeno (CPA) profesionales ante el linfocito T virgen. En posteriores ingresos al organismo de ese mismo antígeno, la CPA es el macrófago, y lo hace ante un linfocito con memoria.

Basófilos y mastocitos: en condiciones normales, los basófilos se encuentran en muy baja proporción en sangre (menos del 1%). Desde el punto de vista funcional inmunológico, ambas poblaciones (basófilos y mastocitos) se caracterizan por poseer abundantes granulaciones basófilas que contienen histamina,

heparina, y factor quimiotáctico eosinófilo. Poseen receptores para la porción Fc de la IgE, cuya activación induce a la degranulación, dando origen a procesos alérgicos. (vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, salida de exudados y edema. A nivel de la musculatura lisa, los mediadores liberados producen broncoespasmos.

Eosinófilos: conforman el 2-5% de los leucocitos en personas sanas. Son eminentemente tisulares como los macrófagos. Su concentración en sangre se incrementa en procesos alérgicos y parasitosis. Se dirigen al área de infección atraídos por gradiente de moléculas quimiotácticas (IL-8 y PAMP). Tienen poca actividad fagocítica y su acción biológica de eliminar patógenos la realizan liberando al medio circulante el contenido de sus gránulos microbicidas.

Linfocitos K : cumplen una función destacada en la inmunidad antiviral, antitumoral y contra ciertas bacterias y parásitos intracelulares. Son capaces de mediar en forma directa la destrucción (citotoxicidad) de células infectadas y transformadas. Se destacan por producir citocinas, especialmente Interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ). Expresan un sistema único de reconocimiento de células infectadas o transformadas, basado en un delicado equilibrio sustentado en la percepción de señales inhibitorias y estimuladoras por parte de un complejo sistema de receptores.

#### *Moléculas del sistema inmune innato*

Además de las células que intervienen en la respuesta inmune innata, en la misma, también participan componentes moleculares (ó humorales), que son productos biológicos de distintas células de la economía que cumplen la función de mediadores o efectores inmunológicos.

- Moléculas: A- Sistema de Complemento
- B- Proteínas de fase aguda
- C-Citoquinas: Interferones
- tipo I:  $\alpha$  -  $\beta$  y Quimioquinas.

A-Sistema de Complemento: entre los componentes humorales de la inmunidad innata, el Sistema de Complemento es el de mayor

impacto en la defensa antimicrobiana, fundamentalmente contra microorganismos extracelulares y con cápsula. El Sistema de Complemento (SC) está formado por un grupo de más de treinta proteínas que constituyen el 15% de las globulinas séricas. Las proteínas del SC en su mayor parte son sintetizadas por los hepatocitos y sus componentes se encuentran en forma inactiva (como pro-enzimas), hasta que el contacto con los microorganismos lo activa en cascada, formándose durante la activación complementos activos con funciones biológicas microbiostáticas y/o microbicidas. El SC puede activarse por tres vías diferentes:

- \* Vía clásica: es la más lenta porque las proteínas del SC deben unirse a la porción Fc de inmunoglobulinas.

- \* Vía alterna o de la properdina: la activan los lipopolisacáridos (LPS) de bacterias Gram-.

- \* Vía de las lectinas: las lectinas son proteínas de alta especificidad por hidratos de carbono específicos, por ejemplo la manosa activa la vía de las lectinas.

**B- Proteínas de fase aguda (PFA):** las PFA o reactivantes de fase aguda median poderosos mecanismos antimicrobianos a la vez que protegen al hospedador de posibles acciones perjudiciales asociadas con el desarrollo de reacciones inflamatorias. Las PFA son mediadores lipídicos como el ácido araquidónico y eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos) son metaloproteinasas de matriz involucradas con la destrucción de hueso y colágeno en las enfermedades periodontales .

**C- Moléculas de señalización. Citoquinas:** grupo de moléculas, producidas por distintos tipos de células que actúan como mediadores solubles dirigiendo, señalizando y regulando la respuesta inmune natural y adquirida. Según su función biológica las citocinas se clasifican en:

- \* De reclutamiento leucocitario: quimioquinas o quimiotácticas. IL-8

- \* Proinflamatorias: Interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e IL-6.

- \* Orientadoras del curso de la respuesta inmune adquirida: IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, Interferon  $\gamma$  (INT $\beta\gamma$ ). En este ambiente de

citocinas el LTCD4+ se transforma en linfocito T colaborador 1 (LTh1) colaborador de respuestas celulares proinflamatorias. En tanto si el ambiente de citocinas lo conforman la IL-4 el LTCD4+ se transforma en LTh2 colaborador de respuesta humoral proinflamatoria.

- \* Moduladoras – Tolerogénicas – Antiinflamatorias y de Reparación Tisular: IL-10, Factor Transformante de Crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ).

### Interferones (IFN)

Los interferones pertenecen a una familia multigénica de citocinas. Se las agrupa en dos tipos:

- \* Tipo I: comprenden al IFN  $\alpha$  e IFN  $\beta$ . Se los llama no inmunes y los producen los leucocitos y fibroblastos respectivamente.

- \* Tipo II: comprende al IFN  $\gamma$ , llamado inmune por que lo produce el LTh1.

Los interferones están capacitados para ser mediadores y/o efectores de diferentes acciones biológicas, más allá de la capacidad antiviral del IFN  $\alpha$ , antitumoral del IFN  $\beta$  y de mediar la reacción del hipersensibilidad de tipo IV (celular o retardada). Modulan diversos procesos biológicos como el crecimiento celular, la diferenciación celular, la apoptosis, la respuesta inmune innata (IFN  $\alpha$  y IFN  $\beta$ ) y adaptativa (IFN  $\gamma$ ).

### Quimioquinas

Superfamilia de citocinas pequeñas (de 8-14 KDa), estructuralmente relacionadas que tienen como principal función biológica dirigir la migración de distintas poblaciones leucocitarias a sitios específicos donde desarrolla la función biológica que le es propia. A esta función la cumplen gracias a un gradiente de concentración de moléculas quimiotácticas que se incrementan hacia el sitio de la infección. Este tipo de citocinas (quimioquinas) está conformada por moléculas tan diferentes como: C<sub>3</sub>a - C<sub>5</sub>a (del Sistema de Complemento), intermediarios lipídicos de la inflamación como leucotrienos B<sub>4</sub>, péptidos formilados producidos por degradación de proteínas bacterianas y una extensa familia de citocinas.

## **INMUNIDAD ADQUIRIDA (ADAPTATIVA O ESPECÍFICA)**

Los mecanismos de la inmunidad natural (1º y 2º línea de defensa), son comunes a todo ser vivo (invertebrados o vertebrados). Sin embargo la inmunidad adquirida (3º barrera de defensa) es producto de la evolución y de la presión de los microorganismos sobre nuestro sistema biológico. La inmunidad adaptativa sólo está presente en organismos superiores (vertebrados).

### **Características de la inmunidad adaptativa**

1- Reconoce lo propio: posee tolerancia a antígenos propios gracias a la delección de líneas linfocitarias (clones) reactivos a nuestros propios antígenos (autoantígenos). La tolerancia a lo propio es un proceso aprendido durante la ontogenia mediante el cual nos volvemos tolerantes a nuestras propias células y moléculas.

2. Reconoce lo extraño: reconocer lo extraño es un proceso genético y se logra mediante el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), mediante las moléculas de clase I ó de clase II. (llamadas moléculas de restricción inmunológica).

3. Especificidad antigénica: cuando un microorganismo ingresa en el organismo de un vertebrado (ej. el hombre), el patógeno selecciona un clon linfocitario (clon: línea celular linfocitaria específica) específico y lo activa provocando su diferenciación y posterior proliferación celular en dos líneas diferentes:

A- Células productoras de efectores inmunológicos.

B- Células con memoria inmunológica.

Para que esto ocurra, cada individuo posee aproximadamente  $10^9$  -  $10^{11}$  linfocitos organizados en líneas celulares (clones) capaces de reconocer un antígeno específico presente en la superficie de una CPA acompañada de moléculas de clase I ó clase II del MHC. Los microorganismos se alojan en compartimentos intracelulares o extracelulares, por lo cual el sistema inmune debe recurrir a diferentes

estrategias para neutralizar o eliminar todo agente infeccioso produciéndole el mínimo daño al hospedador. La presentación de péptidos microbianos a los linfocitos activa la respuesta inmune adaptativa y la formación de efectores y mediadores inmunológicos, los que eliminarán al patógeno por diferentes mecanismos y a la vez generan linfocitos con memoria.

4- Memoria inmunológica: el sistema inmune adaptativo modifica su respuesta ante un segundo contacto con el mismo antígeno, lo que se traduce en mayor eficacia.

Para interpretar la inmunidad adaptativa es imprescindible conocer el papel que cumple el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) del sistema linfocitario humano (HLA).

### **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)**

La principal diana de la respuesta inmunitaria son la moléculas del MHC (moléculas Clase I o Clase II, llamadas moléculas de restricción de la respuesta inmune) el MHC en el sistema humano se denomina HLA y su principal característica es el polimorfismo extremo que expresan, al punto que dos individuos tomados al azar por lo general difieren en sus moléculas HLA (de ahí la necesidad de compatibilidad entre donantes y aceptores de órganos).

Los genes que codifican las moléculas Clase I y Clase II del MHC se encuentran en una pequeña porción del brazo corto del cromosoma VI. Cada uno de los genes expresa un elevado polimorfismo en la población humana, por lo que cada variante de cada molécula presenta un repertorio diferente de péptidos. Esto explica la estrategia del sistema inmune para evitar la evasión de patógenos a la respuesta inmunitaria, necesidad de compatibilidad en transplante de órganos entre donante y aceptor y justificar la enfermedades autoinmunes. Las moléculas Clase I y Clase II de MHC son esenciales para que el TCR del LT reconozca al ligando (ligando: CPA más moléculas Clase I ó II del MHC más epítotope antigénico secuencial).

Todos los componentes del sistema inmune (células y moléculas de la inmunidad natural y adquirida), funcionan en forma integrada,

coordinada y autorregulada en condiciones de respuestas normales, que son la que tienen por función mantener la homeostasis.

La activación de los LB produce efectores inmunológicos humorales: inmunoglobulinas (anticuerpos). Los  $LTCD_8^+$  (LTc: citotóxicos) son responsables de reacciones inmunológicas mediadas por células, produciendo proteínas catiónicas denominadas «perforinas» que producen poros en células infectadas por virus y su consiguiente lisis osmótica (salida de elementos imprescindibles como DNA y RNA y entra agua haciendo estallar a la célula infectada) al igual que lo que sucede con células transformadas o tumorales.

### **ONTOGENIA: Generación de linfocitos B y T**

Los linfocitos B y T, al igual que las células del sistema inmune, se originan en la médula ósea a partir de un precursor común denominado célula precursora pluripotente hematopoyética según la teoría monofilética. Estas células tienen la capacidad de autorrenovarse y generar distintos tipos celulares. En los adultos, la mayoría de estas células, se encuentran en la médula ósea, sin embargo, estas células están capacitadas para migrar a la circulación, por lo que pueden en bajas concentraciones encontrarse en sangre periférica.

Los linfocitos B maduran en médula ósea. La maduración implica que se vuelven inmunocompetentes al adquirir los receptores celulares de superficie (BCR de linfocitos B virgen: IgD e IgM. BCR de linfocito B con memoria: IgM e IgG).

Los linfocitos T maduran en el timo en donde se vuelven inmunocompetentes:

1- Adquieren los receptores de célula T. (TCR: moléculas  $LTCD_8^+$  para LTc: citotóxicos y moléculas  $LTCD_4^+$  para linfocitos colaboradores (LTh). Las moléculas  $CD_4$  y  $CD_8$  se llaman moléculas de diferenciación linfocitaria).

2- Aprenden a reconocer moléculas de Clase I ó Clase II del MHC, llamadas moléculas de restricción de la respuesta inmune.

3- Adquieren la tolerancia inmunológica a los antígenos propios al producirse la delección

de todos los clones T, reactivas a nuestros propios antígenos.

Es de destacar que durante la ontogenia linfocitaria, la mayoría de las células mueren por apoptosis antes de alcanzar la madurez.

### **Cinética de la respuesta inmune adaptativa**

La respuesta inmune es el centro de la inmunidad adquirida o específica. Implica una serie de procesos secuenciales que comienzan con el reconocimiento de lo extraño o propio alterado y culminan con la formación de efectores inmunológicos. La cinética de la respuesta inmune es una sucesión coordinada y regulada de pasos que pueden diferenciarse en tres etapas bien definidas:

1º Etapa: Reconocimiento y procesamiento del antígeno T dependiente mediante una CPA profesional (dendrocito o macrófago). Estas células fagocitan al patógeno, lo digieren mediante sus enzimas lisosomales, generan las moléculas pertinentes del MHC (Clase I o Clase II según el patógeno sea intra o extracelular respectivamente), y así se conforma el ligando, en donde la CPA sobre su plasmalema expresa secuencialmente al antígeno juntamente a la molécula del MHC que hubiere lugar. La CPA migra posteriormente del foco infeccioso vía linfática al nodo linfoide drenante y en la paracortical espera al linfocito T específico para ese antígeno. Aquí se producirá o no el reconocimiento entre el TCR y el ligando específico.

2º Etapa: Presentación antigénica y cooperación celular. Mediante diferentes citocinas se produce un microambiente específico para que el  $LTCD_4^+$  (LT colaborador) se diferencie en  $LTh_1$  : linfocito T colaborador 1, o  $LTh_2$  : linfocito T colaborador 2). Una vez diferenciados cada linaje producirá diferentes clases de citocinas las que determinarán la vía de la respuesta inmune. Así el  $LTh_1$  mediante sus citocinas propiciará una respuesta inmune específica celular y el  $LTh_2$  mediante sus citocinas guiará el curso de la respuesta inmune humoral ( formación de moléculas efectoras de inmunoglobulinas).

3º Etapa: Producción de efectores inmunológicos

- Los  $LTh_1$  producirán como efectores inmunológicos linfocitos T citotóxicos (LTC), los cuales destruyen al patógeno por mecanismo de apoptosis (virus), o lisis osmótica de células transformadas (tumores).

- Los  $LTh_2$  producirán como efectores inmunológicos moléculas de anticuerpos (inmunoglobulinas), las que por diferentes mecanismos destruirán al patógeno extracelular (neutralización, activación del sistema de complemento, opsonización y fagocitosis).

### Reacciones inmunológicas humorales (mediadas por anticuerpos)

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ac - Ig) son grandes moléculas glucoproteicas conformadas por dos cadenas polipeptídicas pesadas y dos livianas conformando una estructura de Y, en la cual los brazos de la Y son las porciones variables (fab) y sitios específicos de reconocimiento con alta especificidad para un antígeno; mientras que el cuerpo de la Y es la porción Fc o porción constante de la molécula de inmunoglobulina e inespecífico en cada clase de antígeno.

Los anticuerpos (Ac) son elaborados en grandes cantidades por los plasmocitos derivados de los linfocitos B. En el estadio de maduración los linfocitos B experimentan procesos de reorganización y combinación genética, produciéndose así una enorme variación clonal:  $10^6$  -  $10^9$  tipos de diferentes linfocitos, cada uno con capacidad de elaborar un Ac específico. Todas las células derivadas de la expansión clonal

de un linfocito B conforman un clon que elabora el mismo tipo de Ac.

Los linfocitos B están presentes en toda formación linfoide a excepción del timo, en tanto que en los nodos linfoides, las células predominantes son los linfocitos B.

Los linfocitos B vírgenes se reproducen tras el contacto con el Ag específico rápidamente y lo hacen en los centros germinativos de los nodos linfoides originando una población de plasmocitos productores de grandes cantidades de anticuerpos (IgM: inmunoglobulina no protectora cuya función es unirse al antígeno para neutralizarlo, activar el Sistema de Complemento por la vía clásica y la opsonización y fagocitosis). Esto constituye la respuesta inmunespecífica humoral primaria, tras la cual quedan LB sensibilizados por ese antígeno llamados linfocitos B con memoria. Los linfocitos B con memoria permanecen en circulación largos períodos de tiempo y al tomar contacto nuevamente con el mismo antígeno, se activan en forma inmediata produciendo como efector inmunológico IgG (anticuerpo protector) esto constituye la respuesta inmunespecífica humoral secundaria.

Debe interpretarse en base a lo descripto, que todas las células y moléculas que intervienen en la respuesta inmune específica humoral son mediadores inmunológicos salvo los anticuerpos (inmunoglobulinas) que son los únicos efectores inmunológicos.

En el ser humano existen cinco isotipos de anticuerpos o inmunoglobulinas: IgM- IgD-IgG- IgA e IgE.

IgM: son moléculas efectoras de la respuesta inmune primaria humoral. No es protec-

| Diferencias entre la respuesta inmune adaptativa humoral primaria y secundaria  |                                       |
|---|---------------------------------------|
| Respuesta inmune natural primaria   | Respuesta inmune natural y secundaria |
| 1. Alcanza el nivel máximo de efectores tras un largo período de latencia (LAB) | 1. Nivel máximo de efecto: es corto   |
| 2. De poca intensidad   | 2. Mayor intensidad                   |
| 3. Predomina IgM (no protectora)  | 3. Predomina IgG (protectora)         |
| 4. Vida media de efectores: corta   | 4. Vida media de efectores: larga     |

tora. Participan en la activación del Sistema de Complemento por la vía clásica y a nivel diagnóstico su presencia indica infección reciente primaria. Conforman el BCR (receptor de LB virgen y LB con memoria).

**IgD:** juntamente con la IgM conforman el receptor de los LB virgen (BCR).

**IgG:** se producen solo en la respuesta inmune secundaria humoral. Son anticuerpos protectores, pueden trasvasarse a los tejidos infectados y son las únicas inmunoglobulinas con capacidad de atravesar la placenta protegiendo al feto y recién nacido.

**IgA:** son anticuerpos tolerogénicos o antiinflamatorios. Se encuentran en secreciones externas (calostro, lágrimas, leche materna). Protege a las mucosas, fundamentalmente a las relacionadas al medio externo.

**IgE:** es la inmunoglobulina reagénica. Participa de las reacciones inflamatorias y alérgicas, mediante degranulación de mastocitos a los que se fijan por su porción Fc y con las porciones Fab se unen al antígeno favoreciendo la degranulación con liberación de mediadores inflamatorios que cumplen una amplia variedad de funciones biológicas, por ejemplo: 1- sobre los vasos: producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, salida de exudados y edema. 2- sobre el músculo liso: producen contracción. Ejemplo: la broncoconstricción típicas de las alergias.

### Reacciones inmunológicas celulares (mediadas por células)

Son las que nos protegen de microorganismos intracelulares (virus), células propias transformadas (tumores-cáncer), tejidos y órganos transplantados. El reconocimiento de lo extraño es un concepto genético, que obedece a las moléculas clase I y clase II del MHC. Todas las células nucleadas (excepto eritrocitos) pueden formar moléculas de clase I del MHC, en cambio sólo las CPA forman moléculas de clase II del MHC. En el cromosoma 6, cerca del

centrómero, en el brazo corto, existen los locus ABC y D. Los locus AB y C codifican moléculas de clase I, y el loci D codifica moléculas de clase II del MHC. A estas moléculas se las llama moléculas de restricción de la respuesta inmunitaria, ya que, si bien ante un patógeno se activan todos los mecanismos inmunológicos, es significativamente mayor la formación de moléculas de clase I cuando el microorganismo es intracelular: respuesta celular (virus) en tanto las moléculas de clase II para microorganismos extracelulares: respuesta humoral. Si bien los Th1 reconocen al antígeno expresado en compañía de moléculas de clase I y el Th2 reconoce al antígeno expresado en compañía de moléculas de clase II estas células mediadoras regulan su cooperación celular inmunológica en forma autocrina para evitar inmunopatologías por desequilibrio o mala direccionalidad de sus efectores inmunológicos.

**ANTIGENO:** es toda molécula extraña que en un individuo inmunocompetente es capaz de inducir, una respuesta inmunitaria e interactuar con los efectores inmunológicos de dicha respuesta, ó solo interactuar con los efectores inmunológicos. Aquel antígeno que desarrolle el total de la cinética de la respuesta inmune se llama INMUNÓGENO, mientras que el que es tan solo capaz de reaccionar con los efectores de la respuesta inmune se llama HAPTENO (ó Antígeno incompleto).

Un Inmunógeno debe reunir las siguientes características:

\*La molécula, célula o tejido debe ser extraña (poseer lejanía evolutiva, mientras más lejana más inmunogénica).

\*Carácter macromolecular: capaz de contener muchos y diferentes tipos de antígenos en la misma molécula, así estimula diferentes clones linfocitarios garantizando la eliminación o neutralización del patógeno.

\*Peso molecular elevado: 7.000 Dalton para proteínas y 70.000 Dalton para hidratos de carbono (los lípidos son Haptenos).

## HISTOLOGÍA HUMANA - Tejidos y Sistemas

### DIFERENCIA ENTRE CELULAS DE LA INMUNIDAD NATURAL Y ADQUIRIDA

| INMUNIDAD NATURAL  | INMUNIDAD ADQUIRIDA   |
|--|---|
| 1. No pueden recircular: solo abandonan el torrente sanguíneo para cumplir una función protectora y mueren en los tejidos.   | 1. Pueden recircular: pasan de la circulación a los tejidos y vía linfática vuelven a la circulación.   |
| 2. Solo poseen Receptores de Patrones de Patogenicidad (RPP):Humorales y celulares, los que les confiere bajo grado de especificidad.  | 2. Poseen un amplio repertorio de receptores de antígenos específicos de alta afinidad ( $10^9$ - $10^{11}$ ): esto les confiere alto grado de especificidad.                           |
| 3. La respuesta no está basada en la expansión clonal: acuden rápidamente a la zona de infección atraídos por gradientes de moléculas quimioattractantes desde los vasos a los tejidos infectados. | 3. Está basada en la expansión clonal: acuden más tardíamente ya que la célula T Ag específica debe proliferar y expandirse clonalmente para producir una respuesta eficaz: CLONALIDAD. |
| 4. No poseen memoria inmunológica: responden de igual forma e intensidad ante cada encuentro con el mismo antígeno.  | 4. Poseen memoria inmunológica: en cada nuevo contacto con el mismo Ag la respuesta es más rápida, de mayor magnitud y especificidad.   |
| 5. La acción de los efectores inmunológicos es de corta duración.  | 5. La acción de los efectores inmunológicos permanece por tiempo prolongado.  |

### **Epítoto -Punto inmuno dominante- (PID)**

Existen regiones particulares del antígeno denominadas epítotoes, que es la parte del antígeno heterólogo y disparadora de la respuesta inmune. El punto inmune dominante (PID) es una fracción menor del epítoto antigénico conformado por dos o tres aminoácidos en una secuencia específica diferente de los oligopéptidos homólogos (propios)

Un hapteno es una célula o molécula que no reúne las características de un inmunógeno, Necesita de una proteína o carrier para activar la respuesta inmune (proteínas séricas o tisulares), pero los efectores de la respuesta se producen contra el hapteno, no contra el carrier o transportador del antígeno incompleto.

### INMUNOPATOLOGÍAS

|                       | Estímulo                | Respuesta                       | Patologías                     |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <b>Sistema inmune</b> | Ag. inocuo              | Excesiva                        | Hipersensibilidad              |
|                       | Extraño-propio alterado | Disminuida                      | Inmunodeficiencias             |
|                       | Ag. propio              | Mal direccionada                | Sistema inmune                 |
|                       | Ag. propio alterado     | Inadecuada (cuali-cuantitativa) | Transformación celular- cáncer |

El exceso de respuesta a antígenos inocuos como el polen (denominado alérgeno) se llama hipersensibilidad. (Ej: alergia). La falta de respuesta a los patógenos, inmunodeficiencia, la respuesta a Ag propios (denominados autoantígenos) se denomina autoinmunidad, el rechazo de Ag de otro individuo de la misma especie (aloantígenos) se llama aloinmunidad o rechazo y cuando falla el control celular, transformación celular o cáncer.

### **Alergenos**

Antígenos inocuos para personas inmunonormales. Son disparadores de un tipo de inmunopatología que es la hipersensibilidad.

Características de un alérgeno:

\*Bajas concentraciones disparan la respuesta inmune exagerada.

\*Alta solubilidad: necesaria para atravesar mucosas.

\*Bajo peso molecular: para facilitar la aerodinamia y su dispersión en el ambiente.

\*Capacidad de inducir producción de IgE por los plasmocitos en personas atópicas (alérgicos).

\*Capacidad enzimática: mediante proteasas facilitadoras del ingreso a mucosas.

### **Áreas de aplicación de la Inmunología**

· Profilaxis de enfermedades infecciosas (vacunas).

· Transfusiones sanguíneas: la inmunología hizo posible descubrir grupos sanguíneos y antígenos séricos frente a éstos.

· Trasplante de órganos mediante el conocimiento del sistema HLA humano (moléculas clase I y clase II del MHC).

· Oncología o inmunopatologías.

· Herramientas diagnósticas- método analítico: serología (reacción Ag Ac).

· Biotecnología: DNA recombinante- hibridaciones celulares, Ac monoclonales.

· Medicina legal: identificación mediante Ag de histocompatibilidad.