

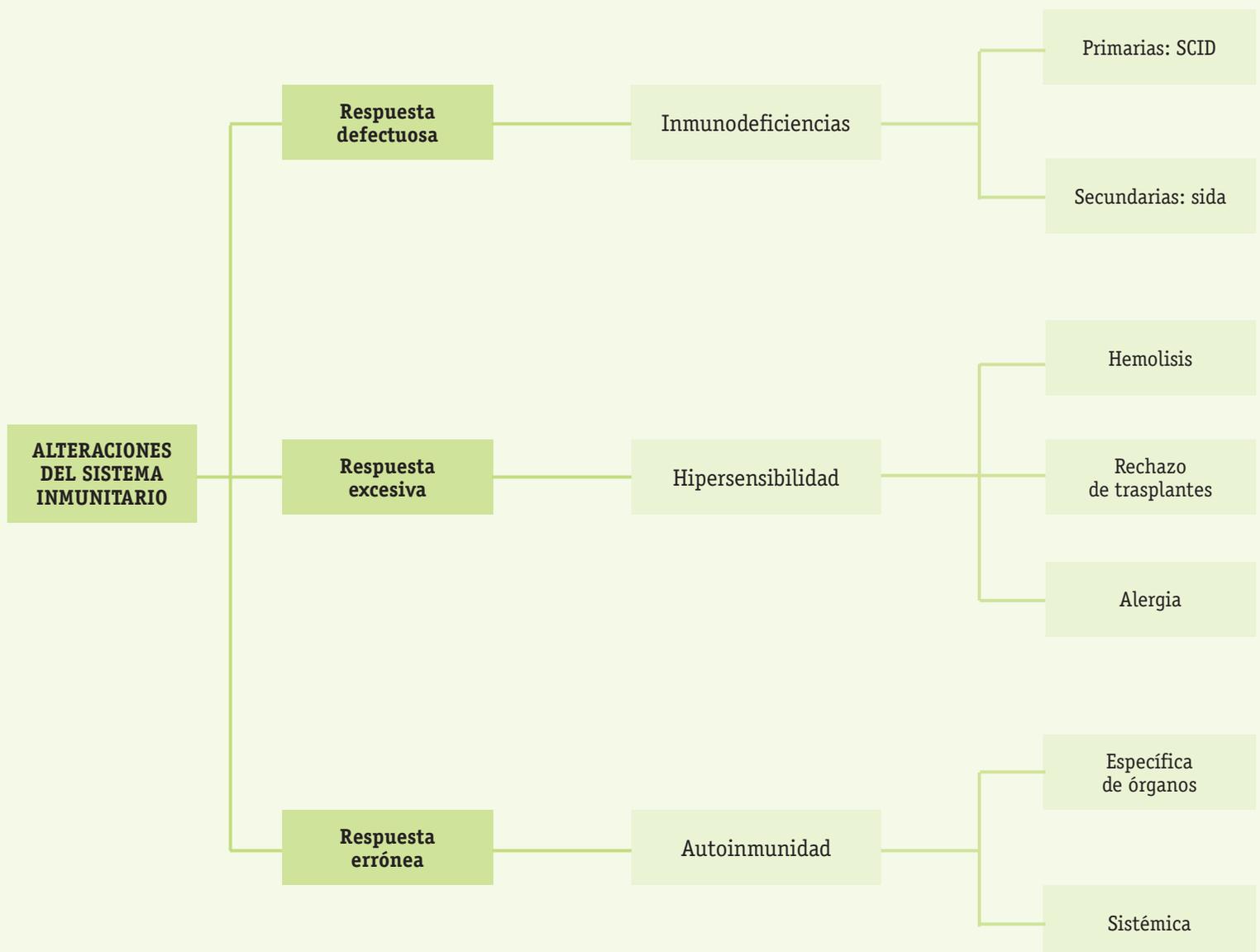
# ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario puede considerarse como un conjunto de moléculas, tejidos y órganos perfectamente engranado para elaborar una serie de respuestas frente a situaciones muy diversas que pueden amenazar el equilibrio homeostático de un organismo. Este sistema puede sufrir alteraciones o modificaciones que desembocan en enfermedades o situaciones que ponen en peligro la integridad del organismo o, incluso, pueden causar la muerte por infecciones recurrentes o choques anafilácticos.

La **inmunopatología** es la rama de la medicina y la veterinaria que se ocupa del estudio de todas las enfermedades y procesos patológicos relacionados con alteraciones del sistema inmunitario o de su respuesta. El conocimiento del origen o la causa de estas anomalías puede ayudar a su resolución.



# 19





## 19.1 ¿Qué ocurre cuando el sistema inmunitario no funciona bien?

El funcionamiento del sistema inmunitario (SI) puede verse alterado por muchas causas. Algunas tienen origen genético, por lo que se consideran **congénitas** o **innatas**, mientras que otras se desarrollan a lo largo de la vida del organismo y se denominan **adquiridas** (por ejemplo, el sida o los procesos de alergia). Muchos de estos procesos desembocan en enfermedades que se conocen como **inmunopatologías**: enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, en las que falla el mecanismo de discriminación entre lo propio y lo extraño:

Tipo de inmunidad	Antígeno	Proceso patológico	Ejemplos
<i>Defectuosa</i>	—	Inmunodeficiencia	Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID) o Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)
<i>Excesiva</i>	Aloantígeno (ajeno)	Rechazo	Trasplante de médula ósea o de órganos
	Alérgeno (ajeno)	Alergia	Rinitis alérgica, anafilaxis
	Patógeno	Hipersensibilidad	Hemolisis, dermatitis
<i>Errónea</i>	Autoantígeno (propio)	Autoinmunidad	Lupus eritematoso, artritis reumatoide

**Tabla 19.1.** Alteraciones de la respuesta inmune que dan lugar a procesos patológicos, en función del antígeno. Los antígenos se consideran «propios» cuando son moléculas del propio organismo, mientras que son «ajenos» si son externos al organismo, como un tejido o un grano de polen.

## 19.2 Inmunodeficiencias: alteración de los componentes del sistema inmunitario

Las inmunodeficiencias son patologías que se caracterizan por la ausencia física o funcional de algún componente del sistema inmunitario. Pueden ser **inespecíficas** si afectan a componentes inespecíficos del sistema inmunitario, como los macrófagos o el complemento, o **específicas** si afectan a los linfocitos o al tejido linfoide.

A veces, el sistema inmunitario queda totalmente paralizado, mientras que en otras ocasiones el efecto es más selectivo, produciéndose una incapacidad para sintetizar un determinado tipo de anticuerpos o una deficiencia en el funcionamiento de un tipo de célula T en particular.

Ambos tipos de inmunodeficiencia alteran la capacidad de un organismo para defenderse de patógenos (bacterias, virus y hongos) y afectan también a mecanismos tan importantes como el control del desarrollo de tumores aumentando, en consecuencia, su aparición. Se manifiestan como infecciones recurrentes, que aparecen una vez tras otra, sobre todo a nivel respiratorio, y que suelen derivar en una neumonía. Son comunes las infecciones en la boca (llagas), ojos y aparato digestivo. Otros síntomas son pérdida de peso y retraso del desarrollo en niños.

Como veremos a continuación y atendiendo a su origen, las inmunodeficiencias pueden clasificarse en **congénitas** o **primarias** y en **adquiridas** o **secundarias**.

### + Más datos

#### Tratamiento de las **inmunodeficiencias**:

- Inmunodeficiencias **primarias**:
  - Trasplante de médula ósea.
  - IgG intravenosa (IgGIV) en SCID o en inmunodeficiencias selectivas de anticuerpos.
  - Terapias génicas con linfocitos y células madre en SCID.
- Sida:
  - Inhibidores de las enzimas del virus: proteasa y transcriptasa inversa.
  - Terapia génica con ARN antisentido o ribozimas.
  - ¿Vacunas frente a la proteína gp120 de la envoltura?

## A. Inmunodeficiencias congénitas o primarias

Son inmunodeficiencias debidas a anomalías genéticas ligadas a menudo al cromosoma X, por lo que afectan más a varones (60%) que a mujeres. Un ejemplo de este tipo de enfermedad es la **inmunodeficiencia severa combinada** (conocida como **SCID**, por sus siglas en inglés) que padecen los denominados «niños burbuja». Este es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por una disfunción de los linfocitos, lo que provoca la muerte del paciente antes de los dos años por infección masiva. Hasta ahora, el único tratamiento curativo es el trasplante de células madre hematopoyéticas de un individuo HLA compatible.

Desde la década de 1990 se están utilizando distintas terapias génicas basadas en el restablecimiento de dos de las mutaciones causantes del síndrome: la mutación de la cinasa Janus asociada con déficit de adenosina desaminasa (ADA), enzima del catabolismo de nucleótidos de purina (Figura 19.1) y, en el caso de SCID ligada al cromosoma X, la deficiencia de la cadena  $\gamma$  y del receptor de interleucinas en células Th y NK.

### Ten cuidado

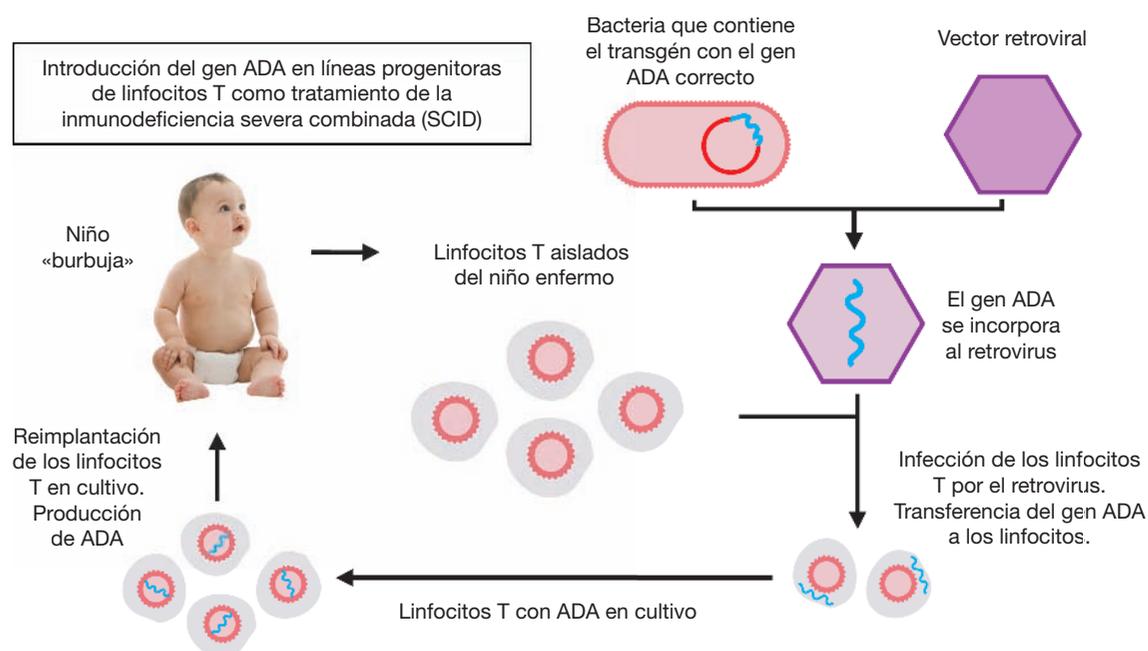


Que no te despiste encontrar en los exámenes *quinasa* como *cinasa* o *interleuquinas* como *interleucinas*, indistintamente. Ambas formas son correctas.

### CEO



Para saber más sobre las **terapias génicas en niños burbuja**, visita el CEO.



**Fig. 19.1.** El primer protocolo clínico de inserción de un gen se aprobó en 1989 y consistía en introducir el gen de la enzima ADA en linfocitos T extraídos de una niña de 4 años con SCID. Tras la incorporación del nuevo material genético, estos linfocitos se reinyectaron en la niña. Como los linfocitos no son células madre y tienen una vida limitada la curación no era definitiva, por lo que tenía que repetirse a intervalos regulares.

## B. Inmunodeficiencias adquiridas o secundarias

Son inmunodeficiencias que aparecen a lo largo de la vida del individuo y que están causadas por múltiples factores: disfunción orgánica, infección vírica, irradiación o contaminación química. Se observan prácticamente tras cualquier enfermedad grave, por ejemplo, cáncer, enfermedades hematológicas (anemia aplásica, leucemia y mielofibrosis), enfermedades de riñón, hígado o bazo. Por ejemplo, la diabetes hace que el elevado nivel de glucosa en sangre afecte a la función de los glóbulos blancos y se produzca una inmunodeficiencia. También causan inmunodeficiencia secundaria estados de desnutrición extrema (pérdida de peso de hasta el 70-80% con respecto al peso recomendado) o el uso de fármacos inmunosupresores, como los que se utilizan durante los trasplantes y los tratamientos frente al cáncer.

### Más datos



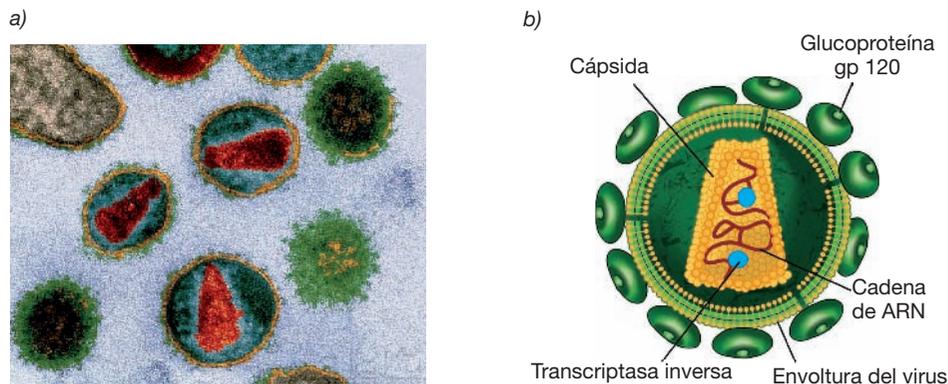
Según la OMS, en el año 2007, más de 33 millones de personas en el mundo estaban infectadas por VIH (60 millones en total desde 1981). Además, en ese año se contabilizaron 2,5 millones de nuevas infecciones y murieron 2,1 millones de personas a causa del sida (unos 30 millones desde 1981).



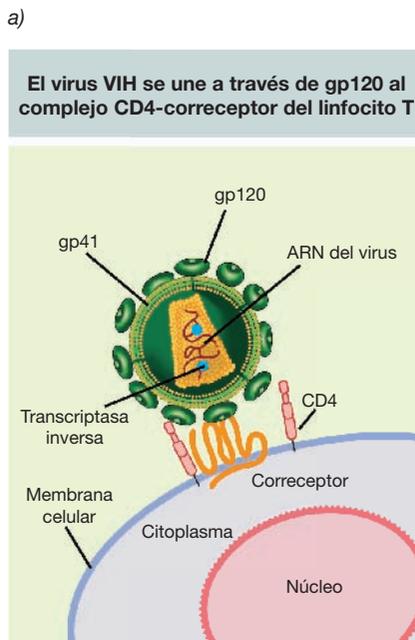
### C. Infección por VIH: el sida

El **sida** o **Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida** es la última fase clínica de la infección por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**, un retrovirus del género *Lentivirus* de ARN que probablemente proviene del virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS). El VIS infecta al chimpancé común (*Pan troglodytes troglodytes*), pero ha saltado la barrera de especie y ha infectado al ser humano (Figura 19.2), convirtiéndose en el VIH.

**Fig. 19.2.** Morfología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). a) Fotografía del virus VIH al microscopio electrónico. b) Esquema del virus, en el que destaca la glucoproteína gp120, que se une a la molécula CD4 de los linfocitos Th como mecanismo de infección. El VIH es un retrovirus con ARN que contiene el gen de una transcriptasa inversa, que transforma el ARN en ADN dentro de la célula infectada, para que pueda tener lugar la replicación del virus.



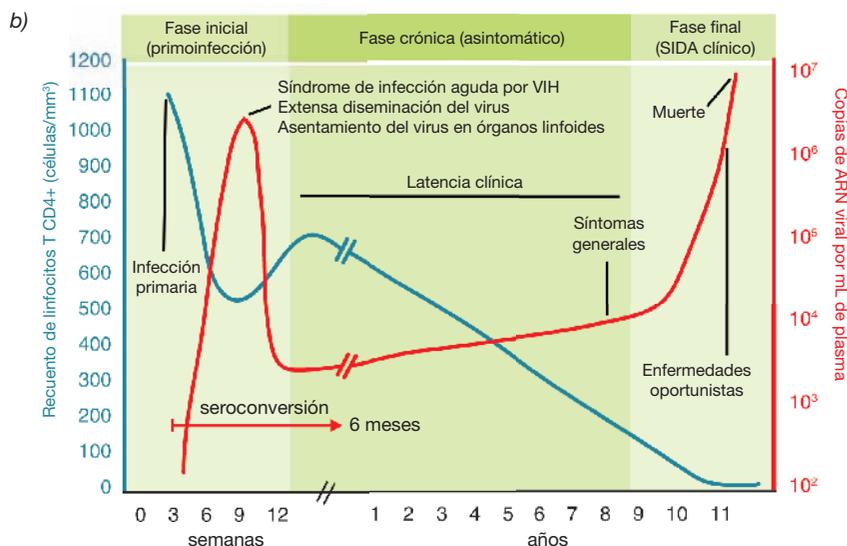
El virus se encuentra en la mayoría de los fluidos corporales, aunque su transmisión se produce a través de la sangre, el semen y la placenta. La infección se manifiesta por aparición de anticuerpos en plasma frente al virus, lo que se denomina **seroconversión**. Tras un periodo de latencia en que el sistema inmunitario controla al virus, este pierde el control y se produce la enfermedad con la disminución del número de linfocitos Th < 200 células/mm<sup>3</sup> (los valores normales son de 1000-4500 linfocitos/mL). A partir de este momento se desencadenan una serie de situaciones patológicas que dan origen al sida (Figura 19.3 y Tabla 19.2).



**Fig. 19.3.** Mecanismo de infección del VIH y desarrollo del sida. a) Esquema de la entrada del VIH en los linfocitos Th a través del reconocimiento de CD4. b) Evolución de la infección hasta el desarrollo de sida y la muerte de la persona infectada. En la gráfica se compara la evolución en el número de copias del ARN del virus con el número de linfocitos T CD4+.

<i>Neumonía por Pneumocistis carinii</i>	Infección pulmonar de la que no puede defenderse el organismo.
<i>Candidiasis esofágica</i>	Infección por el hongo <i>Candida albicans</i> .
<i>Criptococosis</i>	Infección del sistema nervioso por el hongo <i>Criptococcus</i> .
<i>Toxoplasmosis</i>	Infección causada por el protozoo <i>Toxoplasma gondii</i> .
<i>Herpes</i>	Erupciones cutáneas en diversas partes del cuerpo causadas por virus.
<i>Sarcoma de Kaposi</i>	Cáncer de piel asociado con un herpesvirus.

**Tabla 19.2.** Manifestaciones clínicas del sida.



## 19.3 Hipersensibilidad

Se define como una respuesta inmune adaptativa excesiva ante sustancias normalmente inofensivas como alimentos, polen, medicinas o metales. Por norma general tiene como resultado la lesión de tejidos y puede incluso causar la muerte.

Tradicionalmente, las **reacciones de hipersensibilidad** se dividían en cuatro tipos dependiendo del mecanismo implicado en las mismas y del tiempo que tardan en manifestarse: si lo hacen inmediatamente, tipos I a III (entre minutos y horas) o de forma retardada, tipo IV (si tarda más de 24 horas en manifestarse). Recientemente se ha definido un tipo V, denominado **hipersensibilidad estimuladora** en la que anticuerpos específicos se unen a receptores celulares de otras sustancias (por ejemplo hormonas) produciendo el mismo efecto que dichas sustancias:

Hipersensibilidad inmediata			Hipersensibilidad retardada	
Tipo I : anafiláctica o humoral	Tipo II: citotóxica	Tipo III: mediada por inmunocomplejos	Tipo IV: mediada por células	Tipo V: estimuladora o neutralizante
Se produce IgE que se une por el segmento Fc al mastocito (célula clave). Mediada por histamina y otras aminas vasoactivas. La degranulación ocurre cuando el alérgeno (2.ª exposición) se une a la IgE del mastocito. No hay muerte celular. <b>Ejemplos:</b> reacciones alérgicas, anafilaxis.	El anticuerpo (IgG o IgM) se une al antígeno de la superficie celular o de la membrana basal por el Fc. Los anticuerpos unidos al antígeno se unen a leucocitos y activan el complemento, atrayendo a más leucocitos. Esta reacción daña la superficie celular. <b>Ejemplos:</b> hemólisis, alergia a penicilinas, eritroblastosis fetal.	Se forman complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) solubles que se unen a leucocitos y activan el complemento, atrayendo a más leucocitos. Se produce un daño en el tejido cercano, especialmente por la acción de neutrófilos. <b>Ejemplos:</b> lupus eritematoso, artritis reumatoide.	No participan los anticuerpos, sólo células. La célula «diana» portadora del antígeno es destruida por la acción de linfocitos T citotóxicos y linfocinas. <b>Ejemplos:</b> rechazo de trasplantes, dermatitis de contacto.	Mediada por anticuerpos dirigidos frente a receptores de hormonas que, tras su unión al receptor, inducen el mismo efecto que las hormonas o inhiben la recepción de los agonistas, provocando efectos nocivos como inflamación. <b>Ejemplos:</b> orbitopatía distiroidea, miastenia gravis.

Tabla 19.3. Los cinco tipos de hipersensibilidad.

### A. Hipersensibilidad de tipo I: alergias

La palabra alergia proviene de un término griego que significa «capacidad alterada del organismo para reaccionar ante sustancias inocuas». Está producida por antígenos en principio inocuos, denominados **alérgenos**.

#### A.1 Etapas de la reacción alérgica

- En un primer contacto con el **alérgeno**, se produce una respuesta inmune primaria similar a la inducida por cualquier antígeno, solo que las células plasmáticas generan IgE específica del alérgeno en lugar de IgM o IgG, esta fase se denomina de **sensibilización** y no suele producir ningún síntoma externo.
- La IgE en circulación se une a receptores específicos en la membrana de **mastocitos** y **basófilos**, especialmente abundantes en la nariz, ojos, pulmones y aparato gastrointestinal.
- Cuando aparece de nuevo el alérgeno, este se une a la IgE fijada a leucocitos, induciendo el entrecruzamiento de dos moléculas de IgE que actúan como receptoras en la membrana de la célula y la transmisión de la señal que desencadena la liberación de **sustancias mediadoras**, como histamina, leucotrienos, heparina, etc., en el proceso de **degranulación**, que actúan sobre distintos órganos y tejidos causando los síntomas típicos de la alergia (Figura 19.4).

CEO

En el CEO encontrarás una **animación** sobre la **hipersensibilidad** y la **alergia**.

Recuerda

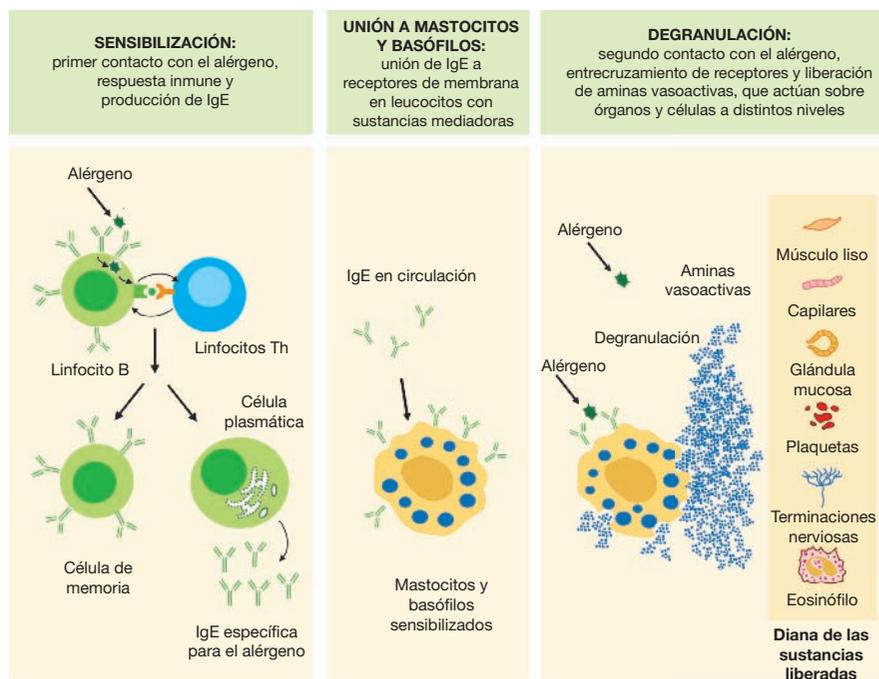
Son muchos los agentes que pueden convertirse en alérgenos. De hecho, cada agente contiene varios alérgenos, casi siempre proteínas, de modo que cada paciente alérgico a un agente puede estar sensibilizado frente a distintos alérgenos del mismo agente. Por ejemplo, los alérgicos a los gatos realmente lo son a varias proteínas microscópicas de la piel del gato. Sin embargo, otros agentes no proteicos, como la mayor parte de los medicamentos, necesitan unirse a una proteína (transportadora) para generar una reacción alérgica.

#### Clasificación de los alérgenos

Los alérgenos se clasifican según la vía de entrada en el organismo en **neumoalérgenos** (por inhalación, como polen, esporas o polvo), **trofoalérgenos** (por ingestión, como alimentos y algunos medicamentos), **por inyección** (vacunas y antibióticos inyectables) y **por contacto** (lana, seda, plásticos, cosméticos, etc.).



Fig. 19.4. Fases de la reacción alérgica.



### + Más datos

#### Prevención y tratamiento de las alergias

- Evitar el contacto con el alérgeno.
- Medicamentos: antihistamínicos, que previenen los efectos de la histamina, y corticoesteroides, que son antiinflamatorios.
- Desensibilización o vacunas: inyección de alérgeno en dosis crecientes hasta conseguir un cambio de clase IgE a clase IgG.

Esta reacción da lugar a un grupo de trastornos alérgicos denominados en su conjunto **enfermedades atópicas** o por **atopía (conjuntivitis alérgica, rinitis, dermatitis alérgica, urticaria, asma bronquial, etc.)**, todas ellas vinculadas a procesos alérgicos. Entre estas enfermedades se encuentra la **anafilaxis**, reacción generalizada que puede desembocar en un choque anafiláctico y en la muerte del paciente.

El desarrollo de estos procesos está determinado tanto por factores genéticos como ambientales. En estudios realizados en familias atópicas se han identificado regiones en los cromosomas 11q y 5q determinantes de este proceso.

## ■ B. Hipersensibilidad de tipo II: reacciones hemolíticas

Las transfusiones entre grupos sanguíneos incompatibles pueden provocar una reacción inmunológica que desemboca en hemolisis, anemia, insuficiencia renal, shock o muerte, ya que en el suero de las personas de un grupo sanguíneo existen anticuerpos preformados que pueden reaccionar con antígenos de membrana de los eritrocitos de un grupo diferente, como en los casos de reacciones postransfusionales por incompatibilidad ABO y en la **eritroblastosis fetal**, por incompatibilidad de Rh entre madre e hijo.

## ■ 19.4 Tolerancia y autoinmunidad

El sistema inmunitario, además de proteger al organismo de patógenos o alérgenos, es el encargado de permitir el contacto con moléculas extrañas beneficiosas así como respetar a los tejidos propios, lo que se conoce como *tolerancia*. Cuando se rompe la *tolerancia*, se producen fenómenos de **autoinmunidad**.

### ■ A. Tolerancia y rotura de la misma

El término **tolerancia** se refiere a la carencia de reactividad inmunológica específica frente a un antígeno, ya sea propio (**autoantígeno**) o extraño (**tolerógeno**), como resultado de una exposición a dicho antígeno. En condiciones fisiológicas, la tolerancia a los componentes propios se adquiere durante el desarrollo fetal (tolerancia fetal) o en edades tempranas.

### ! Importante

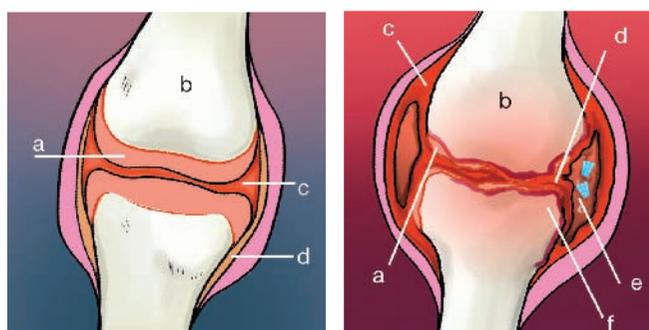
La tolerancia es específica del antígeno y se pierde tras la eliminación del mismo. Entre los factores que la inducen se encuentran la dosis de antígeno, su vía de administración (oral o intravenosa) y el grado de exposición al mismo.

El mecanismo para obtener tolerancia a nivel general es la **selección clonal negativa**, que supone la eliminación en el timo de células T autorreactivas por procesos de **apoptosis**. En el caso de la tolerancia oral (vía de entrada de trofoalérgenos o alérgenos de los alimentos) están implicadas las **placas de Peyer**, las células epiteliales de las vellosidades intestinales, linfocitos intraepiteliales y aquellos que están diseminados a lo largo del intestino.

## B. ¿Qué es la autoinmunidad?

La **autoinmunidad** se define como pérdida o ausencia de tolerancia a lo propio, situación en la cual se desarrolla una respuesta inmune frente a autoantígenos. Estas respuestas causan daños en células o tejidos como consecuencia de los mecanismos fisiológicos que utiliza la respuesta inmune normal. Tradicionalmente, las enfermedades autoinmunes se dividen en:

- **Específicas de órgano.** La enfermedad afecta al órgano donde reside el antígeno que interviene en la reacción; por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto (tiroides), miastenia gravis (sistema neuromuscular), diabetes juvenil autoinmune (células del páncreas) o esclerosis múltiple (vaina de mielina de los nervios).
- **Multiorgánicas o sistémicas.** Afectan a varios órganos en los que se depositan los complejos autoantígeno-autoanticuerpo, aunque en algunos casos pueden afectar más a órganos determinados; por ejemplo, el lupus eritematoso sistémico (LES) afecta al riñón y la artritis reumatoide (AR) a las articulaciones. En los siguientes esquemas se observa una articulación normal (izda.) y una AR (drcha):



- a. Cartilago
- b. Hueso
- c. Líquido sinovial
- d. Membrana sinovial

- a. Destrucción del cartilago
- b. Hueso
- c. Líquido sinovial
- d. Membrana sinovial erosionada
- e. Moléculas TNF- $\alpha$
- f. Destrucción del hueso



**Fig. 19.5.** Radiografía que muestra las manos de una mujer con artritis reumatoide. Es una enfermedad crónica, sistémica, en la que aparece inflamación en las articulaciones con destrucción de cartilago y hueso.

Algunas enfermedades autoinmunes aparecen con una incidencia relativamente elevada (la AR aparece en el 0,5% de la población), mientras que muchas otras se consideran enfermedades raras (<5 casos por cada 10000 habitantes).

Una de las características principales de algunas enfermedades autoinmunes es la aparición de anticuerpos frente a antígenos de localización intracelular. Muchos de ellos son específicos de una determinada enfermedad y permiten su diagnóstico. Por ejemplo, en el LES aparecen **anticuerpos antinucleares** (ANA) que reconocen antígenos del nucleolo, el nucleoplasma o la matriz nuclear.

Entre los factores que determinan la aparición de enfermedades autoinmunes podemos encontrar:

- **Genéticos.** Su frecuencia se asocia con determinados alelos del sistema HLA humano.
- **Ambientales.** Agentes infecciosos que pueden inducir un fenómeno de **mimetismo** molecular, por ejemplo, en pacientes con fiebre reumática aparecen anticuerpos que reaccionan tanto con el estreptococo como con el tejido cardiaco del enfermo.
- **Factores hormonales.** Como los estrógenos, por lo que son más frecuentes en mujeres que en varones (la proporción ♀:♂ está entre 4:1 para la diabetes de tipo I y la AR, y 50:1 para la tiroiditis de Hashimoto y la hepatitis autoinmune clásica).

### Más datos



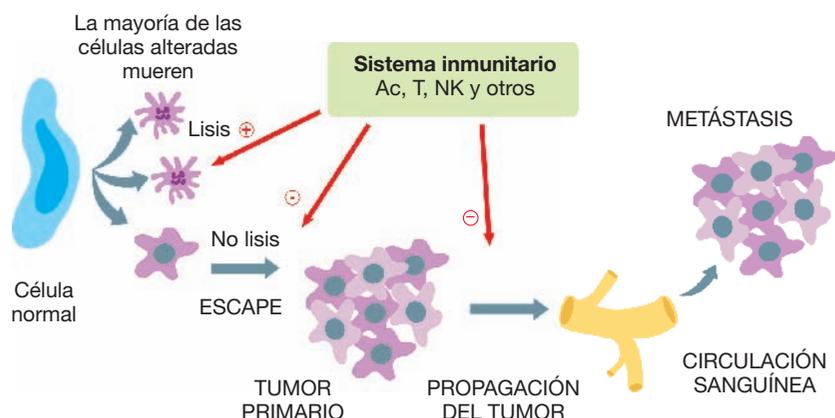
#### Tratamientos de las enfermedades autoinmunes

- **Agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**, como ibuprofeno o naxopreno.
- **Glucocorticoides**, por su acción antiinflamatoria: cortisona, prednisona.
- **Inmunosupresores**, que inhiben de forma específica el sistema inmunitario: ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato o tacrolimús.
- **Modificadores de la respuesta biológica (MRB)**, que bloquean de forma específica la respuesta inmune: anticuerpos que bloquean las citocinas implicadas en los procesos autoinmunes.



## 19.5 Inmunidad tumoral

### A. Defensa del huésped frente a tumores



**Fig. 19.6.** La teoría de la inmunovigilancia frente a tumores supone que las células tumorales poseen antígenos que no se encuentran en las células normales. Estos antígenos son reconocidos por el SI como extraños, e inducen una respuesta inmune que lleva a la muerte de dichas células. Si escapan a su control, se desarrolla un tumor in situ que puede propagarse a través del sistema circulatorio y formar una metástasis en otro tejido.

Los tumores son masas celulares de proliferación incontrolada asociada a cambios en el metabolismo y en la diferenciación celular (Figura 19.6). La mayoría comienza con una única célula que ha acumulado muchas mutaciones. Los tumores invaden tejidos vecinos y, con frecuencia, colonizan sitios distantes al lugar de origen. Esto es lo que se denomina **metástasis**.

En la conversión de una célula normal en tumoral intervienen muchos factores:

- Agentes químicos y radiaciones ionizantes (rayos UVA, asbestos, clorofenos, etc.).
- Errores durante la duplicación celular del ADN.
- Interacción de determinados agentes virales con el genoma de la célula huésped.
- Factores hereditarios, entre otros.

Este proceso se denomina **oncogénesis** y los agentes que la inducen, **carcinógenos**.

#### Y además...

##### Tasa de mutaciones

A lo largo de la vida de un mamífero se producen un promedio de  $1 \times 10^{12}$ - $10^{16}$  divisiones celulares. La tasa de mutaciones es de  $1 \times 10^{-6}$  mutaciones por gen y división; por tanto, cada gen sufre un promedio de  $1 \times 10^6$ - $10^{10}$  mutaciones en las distintas células del organismo.

### B. Concepto de inmunovigilancia

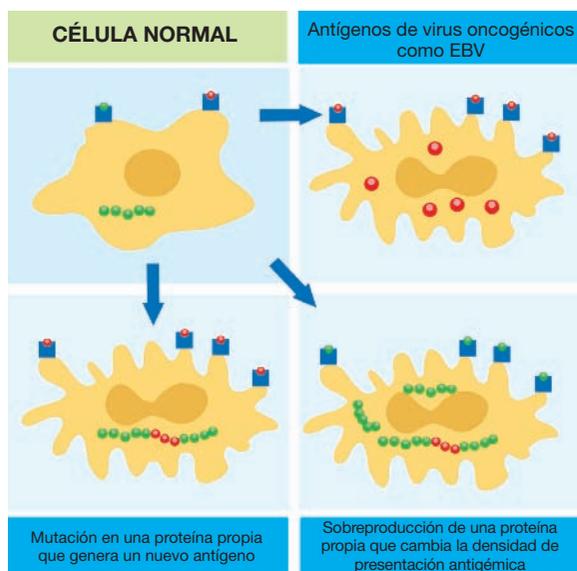
Diariamente se generan en el organismo numerosas células potencialmente malignas que el sistema inmunitario (SI) se encarga de destruir para evitar la aparición de tumores. Considerando la alta tasa de mutaciones de las células (véase el cuadro del margen), es lógico pensar que el organismo posee un mecanismo eficaz que lo protege de esta amenaza continua. Así se plantea la **teoría de la inmunovigilancia** (Figura 19.6) ya que el SI juega un papel principal en este mecanismo. Las células tumorales expresan antígenos de manera diferencial con respecto a las células normales, lo que hace que sean reconocidas como extrañas y destruidas. Sin embargo, si escapan al control férreo del SI o este último no desempeña bien su papel, puede aparecer un tumor e, incluso, metástasis.

Hay varias pruebas que confirman esta teoría: la mayor incidencia de tumores en casos de inmunodeficiencia (por ejemplo, en el sida), la aparición de infiltrados de linfocitos en tumores, así como la aparición de linfocitos CD8 citotóxicos frente al tumor, entre otras.

### C. Antígenos relacionados con los tumores

Algunos de los mecanismos de oncogénesis suponen la alteración de genes implicados en diferenciación o proliferación. Esto hace que aparezcan en las células proteínas alteradas que funcionan como antígenos. Entre estos encontramos (Figura 19.7):

- **Antígenos específicos de tumores.** Como su nombre indica, aparecen solamente en los tumores. Son proteínas citoplasmáticas asociadas con varios tipos de tumores como el melanoma maligno o el osteosarcoma. Aunque puedan inducir anticuerpos específicos, no dan lugar a una respuesta inmune adecuada para controlar el cáncer.
- **Antígenos asociados a tumores.** Proteínas no específicas de tumores pero que se expresan en estos en mayor medida o de forma aberrante. Pueden ser:



**Fig. 19.7.** Ejemplos de antígenos asociados a tumores.

- **De origen viral:** tras una infección de un virus oncogénico, por ejemplo, el virus Epstein-Barr (EBV), que produce el linfoma de Burkitt; el virus del papiloma humano, que origina cáncer de cuello de útero, o el virus de la hepatitis B, que provoca cáncer de hígado.
- **Reactivación de genes embrionarios:** normalmente expresados en células embrionarias y que no se expresan en adultos, por ejemplo el antígeno carcinoembrionario (CEA) o las fetoproteínas.
- **Proteínas oncogénicas:** productos de mutaciones en protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores de ADN. Estos genes mutados dan lugar a un producto modificado que se convierte en antígeno tumoral.

## D. Mecanismos efectores antitumorales y de escape de los tumores

Los mecanismos responsables de la acción citostática (interrupción de la división celular) y citotóxica del SI son muy heterogéneos. En el caso de los tumores actúan:

- Los linfocitos Th o CD4 que producen citocinas y los Tc o CD8 de acción citotóxica.
- Las células NK que inducen la lisis de las células tumorales.
- Los macrófagos que atacan a las células tumorales como si fueran patógenos (liberación de enzimas lisosomales, metabolitos reactivos de  $O_2$ , NO y factor de necrosis tumoral [TNF]) y promueven la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos), lo que permite el acceso de células y moléculas antitumorales al interior del tumor.
- Los mediadores solubles o citocinas: interferón- $\gamma$ , IL-2, TNF y aquellos que participan en la respuesta inflamatoria.

A pesar de todos estos factores, los tumores escapan al control inmune exhibiendo múltiples **mecanismos de evasión**, algunos de los cuales se muestran en la Figura 19.8.

Además de los mecanismos mostrados en la figura, también contribuyen al desarrollo de tumores su crecimiento exponencial que los hace «resistentes» al ataque inmune y la **ignorancia inmunológica** que se produce en tejidos inmunoprivilegiados donde no llega el sistema inmunitario, como el sistema nervioso central (SNC), los ojos o los testículos.

## 19.6 Inmunidad frente a los trasplantes

### A. Definición de trasplante y tipos

Un trasplante o injerto es la transferencia de células vivas, órganos o tejidos de una parte del organismo a otra o de un individuo a otro. En este proceso se habla de **donante**, o individuo del que procede el tejido u órgano, y de **receptor**, aquel individuo que lo recibe. Las Figuras 19.9 y 19.10 recogen distintos tipos de trasplantes y sus características.

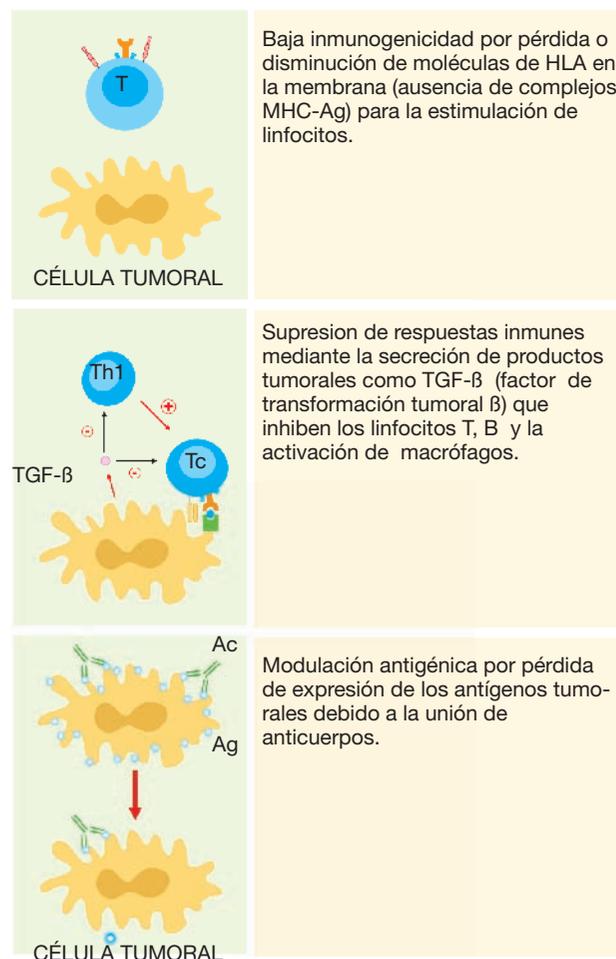


Fig. 19.8. Mecanismo de evasión de los tumores al control del sistema inmunitario.

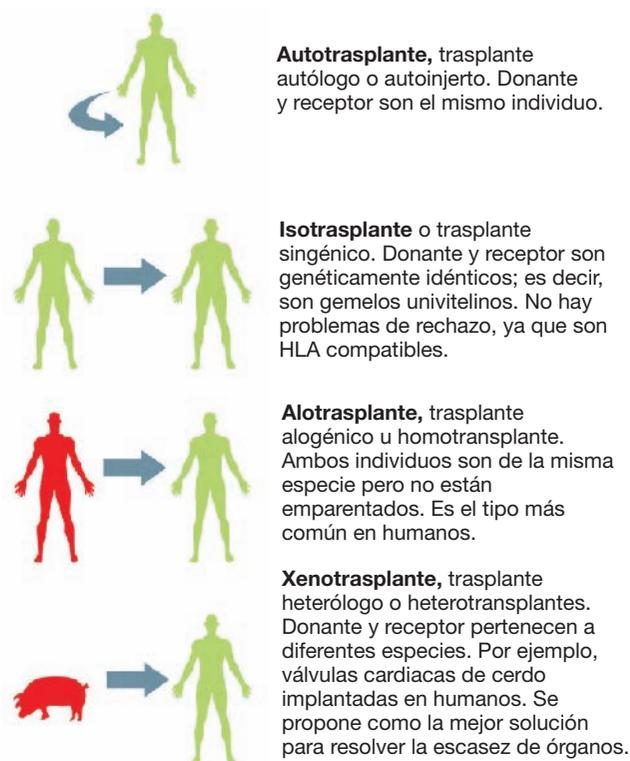
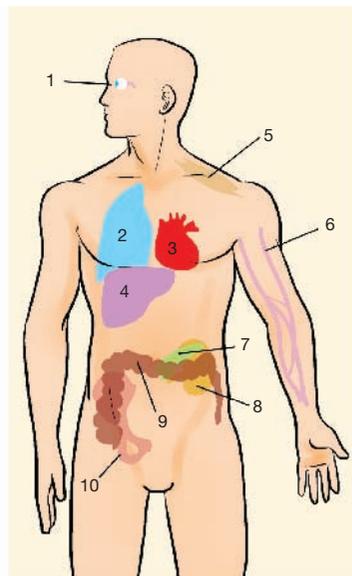


Fig. 19.9. Clases de trasplantes según la relación entre donante y receptor.



## B. Rechazo de los trasplantes

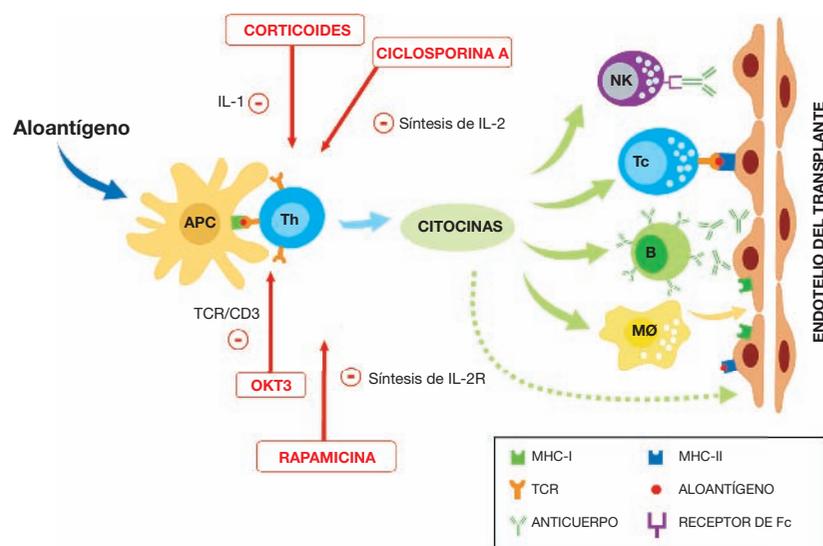


- 1. Córnea:** a partir de cadáveres, no es necesaria la inmunosupresión. Aproximadamente 3 000 trasplantes por año en nuestro país.
- 2. Pulmón:** de donante en muerte cerebral. 185 trasplantes en 2007. A menudo se realizan trasplantes de corazón/pulmón.
- 3. Corazón:** de donante en muerte cerebral. HLA compatible. Riesgo de daño de la arteria coronaria probablemente mediado por anticuerpos del hospedador. 241 trasplantes en 2007.
- 4. Hígado:** tanto de cadáver como de donante vivo. Intervención quirúrgica compleja. Resistencia al rechazo hiperagudo. Riesgo de EICH (enfermedad injerto contra huésped). 1 112 trasplantes de cadáver y 25 de vivo.
- 5. Piel:** principalmente autólogo (víctimas quemadas), injertos de piel cultivada a partir de la dermis del propio paciente.
- 6. Tejido vascular:** trasplante de válvulas cardíacas y de segmentos arteriales tanto de cadáveres como de vivos.
- 7. Páncreas:** a partir de cadáveres, puede ser suficiente el trasplante de los islotes. Aumenta el trasplante de páncreas/riñón en casos de diabetes avanzada. 76 trasplantes en 2007.
- 8. Riñón:** de donante vivo o de cadáver ABO y HLA compatible. Normalmente se requiere inmunosupresión. Riesgo muy bajo de EICH. 2 210 trasplantes de cadáver y 133 de donante vivo en 2007.
- 9. Intestino:** trasplante complicado por la gran cantidad de tejido linfoide asociado. En 2007 se realizaron tan solo 5 trasplantes en nuestro país.
- 10. Médula ósea:** aspiración de donantes vivos ABO y HLA compatibles e implantación por vía intravenosa. Es raro el rechazo pero existe riesgo de EICH.

**Fig. 19.10.** Principales tipos de trasplante. Cada trasplante presenta un grado de dificultad diferente, ya que hay que considerar la posibilidad de aparición de rechazo y la necesidad de inmunosupresión adicional. En la figura se proporcionan los datos del número de trasplantes durante el año 2007 en España (fuente: Organización Nacional de Trasplantes).

El trasplante puede ser el tratamiento más adecuado en casos de enfermedades renales, hepáticas, cardíacas o hematopoyéticas (formación de las células sanguíneas). El problema surge cuando el receptor y el donante no son genéticamente idénticos, ya que el sistema inmunitario del receptor reconoce el injerto o trasplante como extraño y desencadena una respuesta inmune conocida como **rechazo**, la cual puede producirse tan solo minutos u horas después del trasplante (**rechazo hiperagudo**), días (**rechazo acelerado**), durante el primer mes (**rechazo agudo**) o, incluso, hasta años después del mismo (**rechazo crónico**). Por tanto, el principal factor que influye en el rechazo es la compatibilidad (es decir, la coincidencia) entre el MHC de clase I del donante y el del receptor, lo que en humanos se denomina **compatibilidad HLA**. Esto se soluciona, en parte, buscando un órgano o tejido con el mayor grado de compatibilidad HLA posible, y mediante el uso de **agentes inmunosupresores**.

En la Figura 19.11 se presenta la reacción de rechazo, junto con el modo de acción de algunos agentes inmunosupresores. Como vemos, la respuesta de rechazo se inicia con el procesamiento del aloantígeno del trasplante por las células dendríticas del órgano trasplantado (células presentadoras de antígenos o APC), bien *in situ*, bien tras su paso al torrente circulatorio. Cuando estas células llegan a los ganglios linfáticos del receptor se produce la activación de los linfocitos, su migración al órgano trasplantado y la producción de lesiones en el mismo que, generalmente,



**Fig. 19.11.** Cascada de acontecimientos inmunológicos que se inicia con el reconocimiento del aloantígeno del injerto y termina con la reacción frente al órgano trasplantado y un posible rechazo. En rojo aparecen los fármacos que bloquean dicha respuesta y previenen el rechazo y su punto de actuación. MØ: macrófagos. APC: células presentadoras de antígenos. Th, Tc, NK y B: linfocitos implicados en la respuesta inmune. TCR/CD3: receptor del linfocito T; IL-2R: receptor de la IL-2.

comienzan por las células endoteliales. De este modo, se produce un proceso inflamatorio en el tejido trasplantado, con intiltración de linfocitos. En la mayoría de los casos esta respuesta puede controlarse con fármacos inmunosupresores como ciclosporina A, rapamicina, tacrolímús, corticosteroides o anticuerpos monoclonales frente a CD3, como el OKT3, entre otros. El uso de un tipo u otro depende del tipo de órgano trasplantado.

La ciclosporina A ha supuesto uno de los hitos de la inmunosupresión. Este polipéptido cíclico de origen fúngico ha sido utilizado con éxito en el trasplante renal y en enfermedades autoinmunes desde los años ochenta, y ha permitido que este tipo de trasplantes sea algo casi rutinario. Inhibe la síntesis de interleucina 2 (IL-2) y de interferón (IFN), pero tiene el problema de que induce hepatotoxicidad. En la actualidad está siendo sustituida por otros inmunosupresores de origen similar, como el tacrolímús.

En el caso del trasplante de médula ósea o de órganos que contienen células linfoideas se desarrolla una patología conocida como enfermedad injerto contra huésped (EICH), en la que son las células inmunes del tejido trasplantado las que desarrollan una respuesta inmune contra el huésped.

## C. Reflexión ética ante los nuevos retos de los trasplantes

En muchas ocasiones, la medicina ofrece el trasplante como única alternativa para que los pacientes vuelvan a su vida normal. La opinión pública está a favor del trasplante como un acto de solidaridad y altruismo. Sin embargo, existen consideraciones morales, añadidas a las meramente científicas y médicas, que hay que tener en cuenta. En el caso de los **alotrasplantes** de cadáver es necesario contar con el consentimiento del donante antes de la muerte o de sus familiares, y certificar la muerte encefálica antes de realizarlo.

Sin embargo, uno de los problemas más importantes para determinados trasplantes es la gran desproporción entre el número de pacientes que requieren trasplante y el número relativamente constante e insuficiente de donantes. Por este motivo, se están desarrollando técnicas nuevas como el **alotrasplante de donante vivo** HLA compatible (sobre todo de hígado y otros tejidos que se regeneran fácilmente), el **cultivo de tejidos** (córnea o piel) o el **xenotrasplante** (órganos y tejidos animales), en los que estas autorizaciones no son necesarias. El xenotrasplante de órganos de cerdo se plantea como otra buena solución a la escasez de órganos. Aunque filogenéticamente no sea el animal más próximo al hombre, se ha elegido el cerdo porque sus órganos son de tamaños similares y es un animal socialmente aceptado. En estos momentos se experimenta el trasplante de corazón de cerdo a babuinos o primates no humanos.

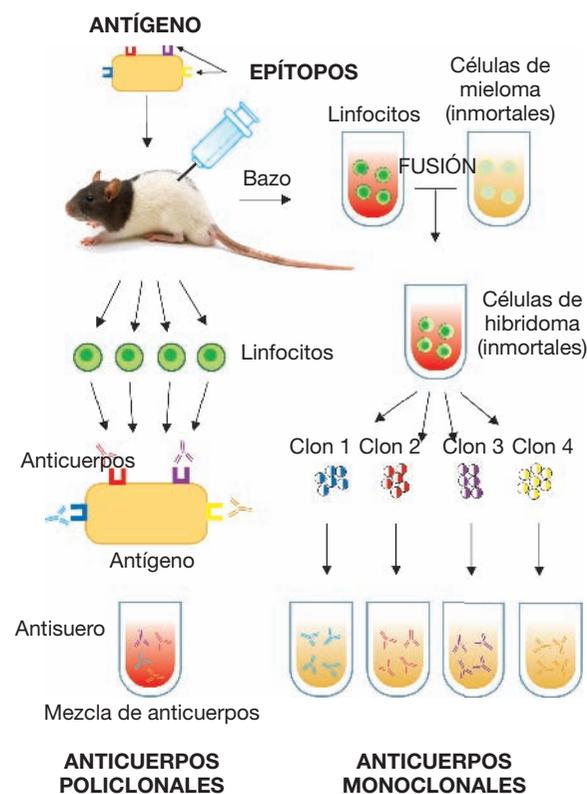
Los trasplantes de órganos y tejidos tradicionales están dejando paso a nuevas posibilidades como, por ejemplo, los **trasplantes multitejido** (como los de antebrazo o rostro), los **tejidos artificiales** y el **trasplante de células madre**, como base de la medicina regenerativa. Actualmente, el mayor problema bioético se asocia al uso de células madre, ya que esto puede suponer la destrucción de embriones humanos. Estas células se obtienen del propio cuerpo, a partir de órganos que las contienen, como la médula ósea o el cordón umbilical; de gónadas de fetos abortados y de embriones en fase de blastocitos (días cinco a catorce después de la concepción). Las dos últimas opciones tienen implicaciones éticas difíciles de valorar. En nuestro país se ha empezado a establecer el marco legal para este tipo de investigación con embriones y células de cordón umbilical como fuente de células madre.

## 19.7 La inmunoterapia y la importancia de los anticuerpos monoclonales

La **inmunoterapia** se define como el conjunto de tratamientos para distintas enfermedades que emplean los componentes del sistema inmunitario y sus respuestas. Su importancia radica en que podemos obtener fármacos tan específicos como los anticuerpos monoclonales (Acmos) que actúan como «proyectiles» dirigidos contra las células «diana» que expresan las moléculas reconocidas por el anticuerpo. Además se utilizan como agentes terapéuticos las citocinas, los linfocitos (Figura 19.12; consulta también la Figura 19.1 para el caso de la terapia de ADA) y los macrófagos o células dendríticas, etc.

Al contrario que los anticuerpos policlonales (véase el Apartado 18.3 en la Unidad anterior), los Acmos reconocen específicamente un epítipo del antígeno (recordemos que los antígenos pueden tener más de un epítipo), lo que los hace mucho más específicos a la hora de reconocer la célula o molécula diana. Los Acmos se están utilizando en el tratamiento de distintos tipos de **tumores**, por sí solos, por su capacidad para activar el sistema de complemento, o conjugados a toxinas naturales (por ejemplo, la ricina de *Ricinus communis*), fármacos o sustancias radiactivas. También son herramientas muy útiles para pruebas diagnósticas y en microscopía.

Por último, podemos destacar el desarrollo por primera vez de una vacuna contra un tumor producido por un virus, el cáncer de cuello de útero producido por el virus del papiloma humano (VPH) que fue aprobada en el año 2008.



**Fig. 19.12.** Proceso de obtención de anticuerpos policlonales y monoclonales (Acmos) a partir de ratones inmunizados con un antígeno que contiene varios epítopos. Para obtener anticuerpos policlonales, el ratón se inmuniza con pequeñas cantidades del antígeno en varias dosis hasta que se detectan en el suero del animal anticuerpos. Para obtener Acmos se extirpa el bazo (donde residen gran número de linfocitos B específicos de antígeno) de un animal inmunizado con el antígeno, y se aíslan los linfocitos esplénicos. Estos linfocitos se fusionan con células cancerígenas de mieloma, obteniéndose una célula híbrida denominada hibridoma, que es inmortal y produce Acmos. A continuación, este hibridoma se aísla y se coloca en condiciones idóneas para la producción de anticuerpos que pueden purificarse de forma similar a otras proteínas. Mientras que los linfocitos B aislados pueden crecer aislados del animal de origen tan solo unos días, los hibridomas producidos a partir de ellos crecen durante años.



## PRUEBA 1

Los casos de alergia a numerosas sustancias naturales o artificiales son cada vez más frecuentes entre la población.

- a) ¿Qué tipo de reacción del sistema inmunitario son las alergias?
- b) ¿En qué consisten?

*Canarias, septiembre de 2003*

### CLAVES Y CONSEJOS

Las preguntas sobre hipersensibilidad y, en especial, sobre alergia son bastante frecuentes aunque, en muchas ocasiones, como apartado de preguntas más amplias que abarcan otros aspectos de la respuesta inmune o del sistema inmunitario, por lo que es aconsejable que tengas muy claros estos conceptos.

## ■ Antes de responder

### 1. Lee atentamente y fíjate

El enunciado es claro, se pregunta qué tipo de reacción inmune es la alergia. Como sabemos es una reacción de hipersensibilidad y supone una respuesta anómala del sistema inmunitario. El mecanismo de la reacción alérgica ha quedado bien explicado en el texto (Figura 19.4).

### 2. Recuerda

- Las alergias son reacciones de hipersensibilidad de tipo I, que se manifiestan de forma inmediata y están mediadas por IgE.
- Se producen frente a antígenos que normalmente no son nocivos y que se denominan alérgenos (alimentos, polen, esporas, etc.).
- Los alérgenos se clasifican en función de la vía de entrada en el organismo (neumoalérgenos, trofoalérgenos, por contacto, etc.).
- En el proceso de reacción alérgica se diferencian varias etapas, entre las que destaca una **fase de sensibilización** y otra de **degranulación**.
- Sus efectos pueden ir desde procesos inflamatorios hasta la muerte por choque anafiláctico.

### 3. Cómo responder a la pregunta

- Indica qué significa hipersensibilidad, cómo se produce y qué efectos tiene sobre el organismo.
- Haz referencia a los distintos tipos de hipersensibilidad (I-V) y nombra algunas de las características principales de cada tipo con ejemplos.
- Define claramente los conceptos de alergia, alérgeno, reacciones alérgicas y anafilaxis.
- Puedes incluir tipos de alérgenos y qué tipos celulares participan en la reacción. Haz un esquema de la reacción alérgica.
- Por último, en el texto se incluye un cuadro (*Más datos*) con información sobre cómo prevenir y tratar las alergias.

## ■ Responde a la pregunta

### 1. Estructura tu respuesta

Puedes empezar definiendo la hipersensibilidad, indicando algunas de sus características. Después define la alergia como un tipo de hipersensibilidad, qué la produce y cómo se produce. Destaca alguna respuesta alérgica específica.

### 2. Respuesta

La hipersensibilidad es una respuesta inadecuada o exagerada del sistema inmunitario que se da en individuos predispuestos a la misma. Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en varios tipos dependiendo de la rapidez de la respuesta: inmediata (de minutos a horas, tipos I a III) o retardada (hasta días, tipo IV) así como del mecanismo inmunológico que media en la reacción (inmunoglobulinas, inmunocomplejos, linfocitos, etc.). Recientemente se ha definido un tipo V denominado hipersensibilidad estimuladora, en la que anticuerpos específicos se unen a receptores hormonales produciendo el mismo efecto que la hormona. Estas se originan tanto frente a sustancias inocuas como a patógenos y producen desde fenómenos de inflamación y lesiones de los tejidos hasta muerte por choque anafiláctico. Algunos ejemplos son las reacciones hemolíticas como la eritroblastosis fetal y la hemólisis por incompatibilidad ABO, la alergia de contacto o la rinitis alérgica.

La alergia es una reacción de hipersensibilidad de tipo I, inmediata, que supone una respuesta inmune excesiva frente a antígenos ambientales, como polen, alimentos, ácaros del polvo, caspa o pelo animal, entre otros. Las sustancias que desencadenan una reacción de este tipo se denominan alérgenos y se clasifican según la vía de entrada en el organismo en neumoalérgenos (por inhalación), trofoalérgeno (vía oral), por inyección (vacunas) y por contacto (lana, seda).

En la primera exposición al alérgeno, se desencadena una respuesta inmune específica en la que se sintetiza IgE específica para el alérgeno en lugar de IgG. Esta fase se denomina de sensibilización. La IgE sintetizada reconoce receptores específicos en la superficie de mastocitos y de eosinófilos, células inmunes cargadas de sustancias mediadoras de la alergia como histaminas o leucotrienos. En la segunda exposición, el complejo alérgeno-IgE se fija a la superficie de mastocitos y eosinófilos, se produce agrupación de receptores y se desencadena un proceso de degranulación de las sustancias mediadoras. Esto ocasiona una respuesta inflamatoria que, en determinadas ocasiones, puede desembocar en una anafilaxis, que se caracteriza por una brusca caída de la presión arterial y del gasto cardíaco (choque anafiláctico), que puede provocar en pocos minutos la muerte del individuo.

La prevención de la alergia pasa por evitar el contacto con el alérgeno y se trata con medicamentos antihistamínicos y antiinflamatorios. Las vacunas consisten en la inyección de dosis crecientes de alérgeno hasta conseguir el cambio de clase IgE a clase IgG.

### RECUERDA

No olvides que las reacciones alérgicas se caracterizan por la aparición de IgE específica del alérgeno. Existen muchas situaciones que pueden confundirse con reacciones alérgicas como, por ejemplo, la intolerancia a alimentos. Esta se diferencia claramente de la alergia porque no tiene base inmunológica y no se puede detectar en el plasma del paciente alérgico de inmunoglobulina de tipo E o de ningún otro tipo contra el compuesto causante de dicha reacción.

### SIGUE PRACTICANDO

**1>** Trastornos de la inmunidad. Alergias y anafilaxia. Inmunodeficiencias y autoinmunidad.

*País Vasco, junio de 2005*

**2>** Define los conceptos siguientes: *a)* Patogenicidad, *b)* Trasplantes, *c)* Alergia, *d)* Linfocitos T.

*Extremadura, septiembre de 2004*

**3>** Responda a las siguientes cuestiones:

*a)* ¿Qué tipo de virus es el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)? ¿Qué infecta específicamente y cómo actúa?

*b)* Explique las diferencias entre la respuesta celular y la respuesta humoral del sistema inmunitario.

*Murcia, junio de 2007*



## PRUEBA 2

Recientemente, se ha realizado un trasplante múltiple que se ha descrito como un logro médico espectacular: a una niña que sufría una enfermedad degenerativa se le han trasplantado ocho órganos diferentes. A pesar de los avances técnicos sigue siendo un gran problema la posibilidad de que el organismo huésped rechace los órganos implantados.

- a) ¿A qué es debido el problema del rechazo? Razona tu respuesta valiéndote de tus conocimientos de biología.
- b) ¿Qué tipo de fármacos se utilizan para que los órganos trasplantados no sean rechazados por el organismo huésped?
- c) ¿Qué son los xenotrasplantes? ¿Qué problemas pueden causar?

*País Vasco, junio de 2004*

## ■ Antes de responder

### RECUERDA

**MHC** (*major histocompatibility complex*) son las siglas utilizadas con mayor frecuencia para designar al **complejo principal de histocompatibilidad**. En muchos textos en español se encuentra abreviado como **CPH**, o, incluso, **CMH** (por complejo mayor de histocompatibilidad). El MHC aparece en la mayoría de los vertebrados, por lo que en humanos se denomina **HLA** (antígenos leucocitarios humanos).

### 1. Lee atentamente y fíjate

La pregunta hace referencia a un caso real de un trasplante múltiple y a los problemas derivados del mismo. Esto no debe despistarte ya que la base de la pregunta es el mecanismo de rechazo de los trasplantes en general y la manera de controlarlos.

El apartado *a)* se centra en el mecanismo del rechazo, que se basa en la compatibilidad MHC entre el donante y el receptor. En el apartado *b)* se hace referencia a los fármacos inmunosupresores que actúan impidiendo la activación de los componentes del sistema inmunitario, recuerda que hemos mencionado algunos en el texto.

Para el apartado *c)*, recuerda la clasificación de trasplantes dependiendo de la relación entre el donante y el receptor.

### 2. Recuerda

El rechazo es la respuesta inmune que se produce cuando el donante y el receptor no son compatibles (genéticamente idénticos) y puede producirse en tan solo unos minutos u horas tras el trasplante o hasta varios años después.

El xenotrasplante es aquel en el que el donante y el receptor son de especies diferentes (por ejemplo, de cerdo a humano). En la actualidad se realizan xenotrasplantes de células, mientras que el de órganos está todavía en fase experimental.

### 3. Cómo responder a la pregunta

Piensa en todos los elementos que intervienen en un trasplante: donante, órgano o tejido, receptor, relación donante/receptor, rechazo, control del rechazo, etc. Así podrás estructurar adecuadamente la respuesta.

## ■ Responde a la pregunta

### 1. Estructura tu respuesta

Se trata de una pregunta con tres apartados, dos de ellos divididos a su vez en dos partes. En el último apartado es importante que pienses por qué es necesario recurrir a otras especies como fuente de órganos y tejidos.

### 2. Respuesta

- a) Desde que se empezaron a realizar trasplantes de tejidos y órganos, el principal problema surgido ha sido el rechazo por parte del receptor. Cuando esto ocurre se habla de incompatibilidad entre los tejidos del donante y del receptor. Los estudios sobre este problema revelaron la existencia de antígenos glucoproteicos presentes en la superficie de todas las células que se consideran las proteínas responsables del rechazo y se denominan MHC (complejo principal de histocompatibilidad). Estas proteínas son como una segunda huella dactilar para una persona, específicas de cada individuo. El proceso inmunológico que tiene lugar en los rechazos de trasplantes consiste en que el MHC del donante se presenta como un antígeno ante el receptor y este responde contra él. De este modo se pretende eliminar el órgano o injerto considerado como un elemento extraño. Los rechazos pueden ser procesos muy rápidos que se producen minutos u horas después del trasplante o pueden producirse meses, o incluso años después de la intervención.
- b) Con la finalidad de que el organismo huésped no rechace los órganos trasplantados se estudian, en primer lugar, los sistemas de histocompatibilidad tanto del donante como del receptor, para comprobar que sean lo más compatibles posible. También se dispone de fármacos inmunosupresores, como la ciclosporina o los corticosteroides que ayudan a controlar la reacción de rechazo. El uso de ciclosporina A ha permitido que algunos trasplantes sean hoy en día un método rutinario, aunque su hepatotoxicidad ha hecho que se esté sustituyendo por otros fármacos de origen similar, como tacrolímus.
- c) En materia de trasplantes, es mucho mayor la demanda de órganos que la oferta por parte de donantes. Esta situación provoca que anualmente fallezcan decenas de miles de personas en espera de un órgano. Dicha necesidad humana y clínica ha orientado a científicos a la búsqueda de alternativas que puedan resolver el problema que genera la insuficiencia de órganos. De esta manera, sus estudios y experimentos han derivado en la posibilidad de aplicar el xenotrasplante, técnica que consiste en implantar en el organismo humano células, tejidos y órganos de otras especies animales. En la experimentación correspondiente se ha empleado como modelo animal principalmente al cerdo, cuyos órganos tienen casi el mismo tamaño que los del ser humano. Otras opciones son los trasplantes de tejidos cultivados en laboratorio, los tejidos artificiales o los trasplantes de células madre en desarrollo.

### CLAVES Y CONSEJOS

Las preguntas sobre trasplantes son bastante frecuentes. En algunas autonomías se pregunta en concreto sobre los trasplantes de células madre. Si este es el caso, recuerda que estas son células indiferenciadas que pueden emplearse para terapias celulares y trasplantes por su capacidad de diferenciación, sin los problemas actuales ligados a los aloinjertos: escasez de donantes histocompatibles, necesidad de inmunosupresores con efectos secundarios y rechazo. Aunque el problema es, a veces, su procedencia y que no existe aún una legislación clara sobre su utilización. Al pie de la página tienes un ejemplo de este tipo de preguntas.

### SIGUE PRACTICANDO

**3>** Explica el papel del sistema inmunitario en el rechazo de trasplantes. ¿Que son las células madre? ¿Por qué las células madres no dan lugar a rechazo?

*Islas Baleares, junio de 2006*

**4>** El virus del sida infecta a linfocitos T4 provocando a la larga su destrucción. ¿Qué consecuencia crees que traerá para el individuo la infección por el virus? Razona la respuesta.

*Cantabria, junio de 1998*



## Actividades propuestas

- 1> Los niños que padecen SCID se conocen como «niños burbuja». ¿Sabrías explicar por qué? Señala posibles soluciones terapéuticas a este síndrome. Busca ejemplos de terapia génica.
- 2> Pensado en el mecanismo de infección del VIH específico de linfocitos CD4, explica por qué los pacientes con sida tienen una incidencia de infecciones y de tumores tan elevadas. ¿Considerarías al VIH como la «causa principal» de la muerte por sida?
- 3> El sida se considera como la epidemia del siglo xx y, aunque en los países industrializados se considera hoy en día como una enfermedad crónica no ocurre lo mismo en los países del tercer mundo, donde sigue siendo mortal. Busca la última información epidemiológica de la enfermedad. ¿Qué países son los más afectados? ¿Puedes enumerar alguno de los fármacos que se utilizan para su tratamiento?
- 4> Explica las diferencias entre la vacuna contra la polio y una vacuna contra un alérgeno. ¿Funcionan mecanismos similares? ¿Son ambas reacciones específicas? ¿Qué cambio de clase de inmunoglobulina se pretende con la desensibilización?
- 5> La presencia de alergia en una persona se detecta mediante el test de Prick. Busca información sobre este tipo de pruebas y sobre cómo se realiza. ¿En qué tipo de hipersensibilidad incluirías estos ensayos?



- 6> ¿Todas las intolerancias a alimentos son de tipo alérgico? ¿Sabes cómo se introducen los distintos tipos de alimentos a los bebés? ¿Crees que puede tener algún

significado inmunológico el hecho de que se introduzca el huevo como último alimento? ¿Son todas las reacciones a alimentos de tipo alérgico?

- 7> La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el complejo *Mycobacterium*, en el hombre especialmente *Mycobacterium tuberculosis*, y constituye una de las enfermedades con mayor prevalencia del mundo. La prueba para determinar si una persona ha estado en contacto con la bacteria se denomina prueba de Mantoux. Explica en qué consiste esta prueba y cuál es su base inmunológica.
- 8> ¿Sabes si las alergias y las enfermedades atópicas tienen un componente genético? ¿Cómo podrías comprobar este hecho? Pregunta a tus familiares si padecen algún tipo de alergia.
- 9> La eritroblastosis fetal o enfermedad hemolítica del recién nacido es una hipersensibilidad de tipo II, caracterizada por hemólisis de la sangre de un bebé Rh incompatible con su madre, ¿Por qué se da esta reacción? ¿Se produce con todos los hijos nacidos? ¿Se produce tanto para Rh+ como para Rh-? Busca información sobre la enfermedad y sobre cómo tratarla.
- 10> Lee esta noticia detenidamente:

*El uso de células madre para curar enfermedades reumáticas es un campo de trabajo prometedor. A nivel de autoinmunidad se está trabajando con células madre hematopoyéticas y tiene resultados realmente buenos. Se aplica a nivel experimental en pacientes con enfermedades graves que no responden a otros tratamientos. Ahora los científicos necesitamos saber si la enfermedad autoinmune se puede curar con células madre o no...*

*Adaptado de La nueva España Asturias, 8 de marzo de 2008.*

Explica brevemente este párrafo. Define los términos que crees que están relacionados con la inmunología. ¿Conoces alguna enfermedad reumatoide? Define qué tipo de enfermedad es y cómo se podrían utilizar las células madre.

- 11> Muchas de las enfermedades autoinmunes se consideran enfermedades huérfanas. ¿Qué significa esto? ¿Cómo se define una enfermedad rara? ¿Son las enfermedades autoinmunes enfermedades raras según esta definición?



## Actividades propuestas



- 12>** Busca información sobre el factor reumatoide (FR) y cómo se determina. ¿Con qué enfermedad se asocia? A nivel inmunológico, ¿qué diferencia encuentras entre la artrosis y la artritis reumatoides?
- 13>** Actualmente se considera que la predisposición a sufrir una enfermedad autoinmune está determinada básicamente por el genotipo MHC. ¿Cómo crees que se puede estudiar esto? ¿Crees que podría hacerse a través de estudios familiares? Busca información sobre la incidencia de las principales enfermedades autoinmunes y su relación con el HLA.
- 14>** Los trasplantes pueden dividirse en trasplantes de órganos y de tejidos. Pon al menos tres ejemplos de cada uno de ellos.
- 15>** ¿Por qué son importantes los trasplantes de órganos entre especies? ¿Cómo se denominan? ¿Por qué se elige el cerdo y no el chimpancé como donante?
- 16>** Criterios de muerte encefálica. Busca la información correspondiente a la declaración de muerte cerebral necesaria para realizar una donación.
- 17>** ¿Sabes lo que es un banco de órganos y de cordón umbilical? ¿Cuál es su utilidad? ¿Cómo crees que se pueden conservar estos tejidos?
- 18>** La ciclosporina A, la azatioprina y diversos esteroides son fármacos inmunosupresores administrados a los pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano (riñón, corazón, etc.). ¿Qué efecto tiene cada uno de estos fármacos?
- 19>** Los trasplantes de células madre son hoy en día uno de los puntos clave de la investigación biomédica, ¿por qué crees que son tan polémicos? ¿Cuáles crees que son los problemas bioéticos de estos trasplantes?
- 20>** La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha autorizado el primer trasplante de cara en nuestro país, que se realizará probablemente a principios de 2009 en el Hospital La Fe de Valencia. Comenta qué problemas observas en este tipo de trasplantes desde el punto de vista inmunológico, ¿y desde un punto de vista ético? Busca otros ejemplos similares de trasplante múltiple.
- 21>** ¿Cómo influye el HLA en los trasplantes? ¿Qué significa compatibilidad o incompatibilidad HLA? ¿Quién tiene más posibilidades de encontrar un donante HLA compatible?
- 22>** Comenta la siguiente noticia:
- Células inmunitarias contra células cancerosas: Investigadores estadounidenses desarrollan una estrategia para tratar el neuroblastoma utilizando linfocitos T citotóxicos del propio paciente.*
- Jano.es, 3 de noviembre de 2008*
- 23>** Diferencias entre anticuerpos monoclonales y policlonales: ¿cómo se obtienen ambos? ¿Cuáles son más específicos a la hora de reconocer el antígeno? Busca ejemplos de animales que puedan utilizarse para obtener ambos tipos de anticuerpos.
- 24>** Desde su aparición en 1974, los anticuerpos monoclonales se han revelado como una de las herramientas más útiles en el campo de la investigación, diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Pero estos anticuerpos no solo se utilizan en el ámbito clínico, sino también en muchas otras disciplinas ajenas a la inmunología (bioquímica, genética, acuicultura, oceanografía, etc.). Busca aplicaciones de los anticuerpos monoclonales que no pertenezcan estrictamente al campo de la inmunología.
- 25>** Cuando algunos microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis* se hacen resistentes a los efectos microbicidas de los macrófagos activados, se desarrolla una infección crónica. Esta infección tiene un patrón característico que se denomina granuloma. Busca información sobre estas estructuras y explica cuál es su función.



## Autoevaluación

- 1>** Los basófilos y mastocitos:
- Aparecen los dos en tejido conjuntivo.
  - No proceden de un progenitor común de la médula ósea.
  - Los dos son granulocitos.
  - Son células que se originan en la médula ósea.
- 2>** La inmunodeficiencia primaria se produce por:
- Una infección vírica que provoca una falta de activación del SI.
  - Hipersensibilidad a una bacteria o a un virus.
  - Autoinmunidad a una bacteria o a un virus.
  - Una alteración génica que lleva a la falta de activación del SI.
- 3>** ¿Cuál es el receptor del VIH?
- CD8.
  - CD4.
  - CD3.
  - CD45.
- 4>** La autoinmunidad se produce cuando:
- Un linfocito reconoce como antígeno a una molécula de membrana de células de nuestro cuerpo.
  - El SI no puede actuar.
  - El SI responde frente a una sustancia inocua como si se tratara de un antígeno.
  - Un linfocito reconoce como extraño a un antígeno.
- 5>** Los mastocitos se degranulan principalmente a través de los receptores para:
- IgA.
  - IgE.
  - IgE o IgM.
  - Todas las anteriores.
- 6>** La tolerancia es la capacidad:
- Del organismo para soportar parásitos.
  - Del SI para atacar a parásitos.
  - Del SI para distinguir lo propio de lo extraño.
  - Del organismo para adaptarse a la presencia de antígenos.
- 7>** La clasificación de enfermedades autoinmunes en organoespecíficas y sistémicas, se realiza en función de:
- La patogenia o evolución de la enfermedad.
  - La etiología o causa de la enfermedad.
  - La distribución en el organismo de los antígenos contra los que se genera la respuesta.
  - Que se encuentren o no asociadas al sistema HLA.
- 8>** Los tumores pueden evadir el SI:
- Por no expresar MHC de clase I en superficie.
  - Por no expresar moléculas de adhesión en superficie.
  - Secretando citocinas que inhiben la respuesta inmune.
  - Todas las anteriores son correctas.
- 9>** El trasplante entre individuos de una especie, pero genéticamente distintos, se llama:
- Alotrasplante.
  - Autotrasplante.
  - Isotrasplante.
  - Xenotrasplante.
- 10>** Los trasplantes originan:
- Inmunodeficiencia congénita.
  - Autoinmunidad.
  - Inmunidad adquirida.
  - Hipersensibilidad.
- 11>** Los alérgenos:
- Producen inmunodeficiencia primaria.
  - Son antígenos muy activos que provocan hipersensibilidad.
  - Son sustancias inocuas que provocan hipersensibilidad.
  - Son un tipo de anticuerpo.
- 12>** La ciclosporina es:
- Un inmunosupresor.
  - Un alérgeno.
  - Una molécula de adhesión.
  - Una citosina.

### Soluciones

1. d; 2. d; 3. b; 4. a; 5. b; 6. c; 7. c; 8. d; 9. a; 10. c; 11. c; 12. a