

Tema 9.- Defensa frente a microorganismos. Barreras a la entrada de organismos. Respuesta inespecífica a la infección. Respuesta inmune específica. Antígenos y anticuerpos. Células de la respuesta inmune específica. Mecanismo de la respuesta inmune específica. Ejemplo del desarrollo y función del sistema inmune: el sistema inmune intestinal. Reacciones de hipersensibilidad. Inmunodeficiencias. Enfermedades autoinmunes. Superantígenos. Inmunoterapia.

1.- BARRERAS A LA ENTRADA DE MICROORGANISMOS

El cuerpo humano presenta una serie de barreras que evitan la colonización de las partes estériles por microorganismos y que contienen la flora normal en sus ambientes específicos.

Hay **barreras mecánicas** (piel, las mucosas y las células ciliadas del epitelio respiratorio), **sistemas mecánicos de expulsión** de microorganismos (tos, expectoración, orina, sudor) y **barreras químicas** (pH ácido de la vagina, lisozima, complemento).

La respuesta a una infección puede ser **inespecífica** o **específica**.

2.- RESPUESTA INESPECÍFICA A LA INFECCIÓN

La respuesta inespecífica a la infección se produce mediante diversos procesos:

INFLAMACIÓN

Es un mecanismo de respuesta del huésped al daño producido en los tejidos. Se produce porque estos tejidos dañados liberan sustancias químicas activas (histamina, prostaglandinas) que inducen una vasodilatación y un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Por su parte, los fagocitos salen de los vasos sanguíneos (diapedesis) mediante un movimiento quimiotáctico hacia el foco de inflamación donde eliminan los agentes infecciosos. Finalmente se produce la reparación del tejido dañado.

Los síntomas de la inflamación son rubor, calor, tumor y dolor.

FAGOCITOSIS

Los fagocitos son un tipo de leucocitos especializados en la eliminación por fagocitosis de los cuerpos extraños que invaden el cuerpo.

La fagocitosis está inducida por anticuerpos específicos que marcan el objeto a fagocitar mediante un proceso denominado de **opsonización**.

Hay varios tipos de fagocitos:

1.- **Leucocitos polimorfonucleares** producidos en la médula ósea. Son de vida relativamente corta y acción muy rápida. Forman las células del pus lo que las hace las principales defensas frente a bacterias piógenas.

2.- **Macrófagos** son células de larga vida que viajan por la sangre en forma de **monocitos** que se convierten en macrófagos cuando salen del torrente circulatorio. Pueden ser **macrófagos libres** o **macrófagos fijos**, estos últimos están localizados en los ganglios linfáticos.

Los macrófagos son las células más importantes del sistema de defensa conocido como **sistema retículo endotelial**.

CELULAS ASESINAS (*Natural Killer* o NK)

Son un tipo especial de linfocitos especializados en destruir las células infectadas por virus. Probablemente también actúen como defensas inespecíficas frente a protozoos y parásitos.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Es un conjunto de proteínas que facilita la actuación de determinados anticuerpos producidos durante la respuesta específica. Por otra parte, es el principal mediador de la respuesta inflamatoria inespecífica.

Se activa mediante una cascada (**cascada del complemento**) en la que van activándose los diferentes componentes que participan en la opsonización, en la estimulación de la respuesta inflamatoria y en actividad líticas que destruyen microorganismos.

CITOCINAS

Son proteínas solubles que comunican entre sí las células que participan en las respuestas inflamatoria e inmune. Sus actividades son variadas: quimioatrayentes de macrófagos, producción de lesiones en células durante el proceso inflamatorio, colaboración en la destrucción de células infectadas, etc.

Entre las citocinas se cuentan las interleucinas, las linfocinas y los interferones

INTERFERONES

Son proteínas de pequeño tamaño producidas por las células eucarióticas como respuesta a la infección por virus. Son secretadas por las células infectadas y estimulan en otras células (son citocinas) la producción de proteínas con acción antiviral que bloquean los sistemas transcripción del ARN mensajero viral y destruyen el ARNm viral.

Los interferones son específicos de especie. Su utilización como agentes antivirales se basa en su producción por técnicas de ADN recombinante.

FIEBRE

Es una respuesta general a la infección consistente en una elevación anormal de la temperatura.

Se produce como una consecuencia de la alteración de los sistemas de control de la temperatura a nivel del hipotálamo por ciertos agentes (**pirógenos**) entre los que se encuentran el lipopolisacárido y el **pirógeno endógeno** (interleucina 1) producido como respuesta a la inflamación.

3.- RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

La respuesta inmune específica es aquella que se pone en marcha como consecuencia de la invasión del organismo por un agente extraño y se caracteriza porque es específica del agente extraño o de partes de él sin reconocer otros agentes diferentes. En un cuerpo sano normal, pueden producirse muchas respuestas inmunes específicas simultáneamente que están dirigidas contra diferentes agentes extraños o contra diferentes partes de un determinado agente extraño.

Se denomina **inmunidad activa natural** a aquella que se produce como consecuencia de un contacto accidental entre el agente extraño y el cuerpo. Por ejemplo, la que se produce como consecuencia de una infección. La **inmunidad activa artificial** es la que se induce como consecuencia de la puesta en contacto forzada entre el cuerpo y el agente extraño. Por ejemplo, en el caso de una vacunación. La **inmunidad pasiva natural** se produce cuando algunos elementos de la respuesta inmune (los anticuerpos) entran en el feto a través de la placenta. Por último, la **inmunidad pasiva artificial** es la que se adquiere como consecuencia del uso de inmunoglobulinas inyectados (por ejemplo, el uso de antitoxinas tetánicas).

La respuesta inmune se basa en la acción de dos tipos de elementos: la **inmunidad humoral** es la consecuencia de la acción de los anticuerpos y la **inmunidad celular** es la resultante de la acción de sistemas de células.

La respuesta inmune, por último, tiene como propiedades características la **memoria**, la **especificidad** y la **discriminación** entre lo propio y lo extraño.

4.- ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS

Se denomina **antígeno** a aquella molécula o parte de una molécula que es susceptible de ser reconocida por el sistema inmune específico y provoca una reacción específica por parte de este.

Se denomina **anticuerpo** a una proteína que es capaz de unirse de forma específica a un antígeno y que es sintetizada por una célula del sistema inmunitario.

La reacción **antígeno-anticuerpo** consiste en la unión específica del anticuerpo al antígeno en una zona determinada de este. Los anticuerpos **neutralizan** toxinas y virus,

bloquean las adhesinas, **activan** el complemento (IgG e IgM) y **opsonizan** antígenos de forma específica.

Los antígenos pueden tener varios **epítotos** (o **determinantes antigénicos**) que son las partes de las moléculas capaces de inducir la producción de un solo tipo de anticuerpos. Un antígeno determinado (por ejemplo, una proteína extraña) tiene un gran número de determinantes antigénicos por lo que es capaz de inducir la producción de una gran variedad de anticuerpos que reconocen cada uno de los epítotos que tiene.

Para ser antigénica, una molécula debe contener epítotos, ser biodegradable y tener un cierto tamaño (normalmente mayor de 10 KDa). Una molécula menor de ese tamaño puede inducir una respuesta inmune si se asocia con otras para formar un complejo de tamaño molecular suficiente. A las moléculas pequeñas que por sí mismas no son antigénicas y sí lo son en asociación con otras moléculas portadoras se les denomina **haptenos**. En este sentido, una molécula antigénica con varios epítotos puede considerarse como una molécula portadora de diferentes haptenos.

Dentro del sistema inmune hay dos tipos de proteínas que pueden reconocer específicamente antígenos: las **inmunoglobulinas** que constituyen los anticuerpos solubles que se encuentran en el plasma sanguíneo, y los **receptores de los linfocitos T** que son proteínas especializadas de la membrana de este tipo de células. Por último, existe en todas las células un tercer grupo de proteínas especializadas en una interacción similar a la que se establece entre antígeno y anticuerpo que es necesaria para la identificación de células infectadas con virus. Son las proteínas del **sistema mayor de histocompatibilidad (MHC)**.

ESTRUCTURA Y TIPOS DE ANTICUERPOS

Los anticuerpos están formados por dos cadenas proteicas pesadas (**cadena H**) y dos cadenas ligeras (**cadena L**) unidas por puentes disulfuro. Uno de los dos extremos de las cadenas ligeras y de las pesadas son muy variables (**región variable**) mientras que las partes centrales y el otro extremo de cada cadena es constante. En la región variable se encuentra la zona en la que se producirá la interacción con el antígeno y esa variabilidad es responsable de la variabilidad de los anticuerpos.

Los anticuerpos pertenecen a un tipo de proteínas que forma la **familia de las inmunoglobulinas**. A esta familia pertenecen también los **receptores de los linfocitos T** y las proteínas del **sistema mayor de histocompatibilidad (MHC)**.

Existen cinco clases diferentes de inmunoglobulinas:

IgA que se encuentran como monómeros circulantes en el suero y como dímeros de inmunoglobulina en las mucosas

IgD, IgE, IgG tienen la estructura monomérica descrita. La IgG es capaz de atravesar la placenta y puede encontrarse en el feto causando una inmunidad natural pasiva.

IgM forma pentámeros que no son capaces de atravesar la placenta. Estos anticuerpos son los que aparecen principalmente en la respuesta inmune primaria (la primera vez que se reacciona frente a la infección)

Se denomina **respuesta primaria** a la que tiene lugar cuando se produce por primera vez una infección. En esta respuesta se sintetizan inicialmente IgM y al cabo de un tiempo IgG. En la **respuesta secundaria** que tiene lugar en sucesivas infecciones (o cuando la infección se cronifica) se produce principalmente IgG.

5.- CÉLULAS DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA.

La respuesta inmune depende de la actividad de una serie de células producidas en la médula ósea durante el proceso hematopoyético.

Las diferentes estirpes celulares del sistema inmune y su genealogía es la siguiente: a partir de una **célula madre** de la médula ósea se producen dos tipos de células precursoras, el **precursor linfoide** que dará lugar a los diferentes tipos de linfocitos y a las células de memoria, y el **precursor mieloide** que dará lugar a las diversas células sanguíneas (plaquetas, eritrocitos, leucocitos polimorfonucleares y macrófagos). Las células de la rama mieloide participan en la respuesta inespecífica a la infección.

Las células de la rama linfoide son de dos tipos: los **linfocitos T**, y los **linfocitos B**. Estos últimos, más adelante, pueden diferenciarse en **células plasmáticas** productoras de anticuerpos y **células de memoria**

Como se ha dicho, las células del sistema inmune se producen en la **médula ósea** de los adultos y se desplazan por el cuerpo por medio de la sangre y del sistema linfático. En los **ganglios linfáticos** hay una gran densidad de células inmunitarias encargadas de eliminar agentes extraños y de inducir la respuesta inmune específica. Además de la médula ósea, hay dos órganos del cuerpo que participan de forma especial en el proceso de maduración de las células del sistema inmune: el **bazo** y el **timo** a los que hace referencia el nombre de los dos tipos de células iniciales de la rama linfoide.

6.- MECANISMO DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

En el proceso de inducción de la respuesta inmune participan diferentes tipos de células.

1.-Activación de los linfocitos B. Los linfocitos B son una población de células que circula por nuestra sangre y sistema linfático. Dentro de esta población, hay muchas subpoblaciones que se diferencian porque en su membrana llevan una variante distinta de molécula de anticuerpo. Cuando un linfocito B encuentra en la sangre un antígeno que reconoce la inmunoglobulina que lleva en su membrana el linfocito se activa y se transforma en una célula plasmática que segrega grandes cantidades de su anticuerpo característico¹. La activación del linfocito B también puede producirse como consecuencia de las señales que reciba de linfocitos T activados.

Mientras haya antígeno presente, la célula plasmática continuará produciendo anticuerpos. Cuando el antígeno ya no esté más presente, algunos linfocitos B específicos se diferenciarán en células de memoria que tienen una larga vida y son

¹ Inicialmente la célula plasmática recién diferenciada produce anticuerpos de tipo IgM. Posteriormente puede *cambiar de clase* y pasar a producir otros tipos de anticuerpos (IgA, G, D).

fácilmente diferenciables en nuevas células plasmáticas si el antígeno volviera a estar presente, produciéndose, de esta forma, una respuesta inmune más rápida.

2.- Activación de los linfocitos T. Los linfocitos T maduran en el timo y se caracterizan por tener en su membrana unas proteínas relacionadas ontogénicamente con los anticuerpos que se denominan receptores de linfocitos T (TCR). Estos TCR son capaces de unirse específicamente a las proteínas de tipo MHC presentes en la superficie de los macrófagos cuando en estas proteínas, a su vez, hay restos de proteínas extrañas. Al activarse, los linfocitos T emiten señales moleculares (citoquinas) que estimulan a otros linfocitos de tipo B y a sí mismos entrando en un proceso de multiplicación y de diferenciación en sucesivas subpoblaciones de linfocitos T que reconocen el antígeno presentado por la proteínas MHC y se ocuparán de distintas funciones específicas de la respuesta inmune celular.

Cada antígeno es capaz de activar sólo un tipo de células T y, además, una pequeña proporción de estas (en torno a 10^{-5}). Sin embargo, hay ciertas moléculas denominadas **superantígenos** que son capaces de estimular una proporción mayor de linfocitos T (hasta una proporción de 0.2) de manera inespecífica. Esto da lugar a la producción de una gran cantidad de interleucinas y a síntomas tales como vómito, náuseas, shock. Entre los antígenos más conocidos están el de *Staph. aureus* responsable de shock tóxico y las toxinas estreptocócicas.

3.- Función de los macrófagos. Los macrófagos fagocitan inespecíficamente antígenos opsonizados y otros productos extraños o restos celulares. Cuando los macrófagos digieren proteínas, exportan algunos fragmentos de estas proteína digeridas al exterior de la célula uniéndolas a las proteínas del sistema MHC. De esta forma se **presentan** al exterior celular los restos de las proteínas digerida. Si la proteína digerida es extraña, también lo serán sus restos. Estos restos de proteínas extrañas presentadas al exterior por las proteínas del MHC son reconocidos por linfocitos T mediante sus receptores TCR.

4.- Función de las células plasmáticas Producir anticuerpos circulantes. estas células se producen como resultado de la diferenciación de linfocitos B activados.

5.- Función de las células de memoria Son individuos de una población de linfocitos B de larga vida que pueden ser activados rápidamente como consecuencia de una nueva infección.

6.- Las células de otros tejidos no macrófagos también tienen moléculas MHC en su superficie y pueden activar de esta forma linfocitos T.

7.- EJEMPLO DEL DESARROLLO Y FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNE: EL SISTEMA INMUNE INTESTINAL

Para controlar las grandes poblaciones de microorganismos que hay en el intestino se desarrolla un sistema inmune específico que comprende varias barreras:

1.- El epitelio intestinal supone una barrera física y, además, segrega grandes cantidades de antibióticos peptídicos por las **células de Paneth**. Entre estos antibióticos peptídicos destaca la **angiotensina 4** que actúa sobre *Listeria* y sobre *Enterococcus*

faecalis; pero no sobre las bacterias Gram-negativas. La cantidad de angiotensina 4 aumenta cuando cambia la dieta de la lactancia a la dieta adulta.

2.- La respuesta inmune específica (adaptativa) está mediada por células B y T parte de cuyo desarrollo tiene lugar en órganos linfoides específicos del intestino conocidos como **placas de Preyer**. El desarrollo de estas células depende del contacto con las bacterias intestinales de forma que las bacterias comensales ayudan al desarrollo de las placas de Preyer.

3.- Además de los linfocitos derivados de las placas de Preyer en el intestino existe una gran cantidad de células T que se denominan **linfocitos intraepiteliales**. Las bacterias también contribuyen al desarrollo de estos linfocitos en la superficie del epitelio.

Se piensa que un inadecuado desarrollo del sistema inmune en la infancia por falta a la exposición a estimuladores (hipótesis de la higiene) puede dar lugar posteriormente al desarrollo de patologías alérgicas o, en el caso del intestino. Al desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales².

8.- REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad (**alergias**) son un tipo de respuesta inmune en la que hay un daño en los tejidos del propio organismo. Hay varios tipos de reacciones alérgicas que dependen, en algunos casos, de anticuerpos y en una variante de células T. En los casos más graves (**reacción anafiláctica**) se puede producir shock y muerte del paciente como consecuencia de la liberación masiva de compuestos vasoactivos que terminan por producir un fallo circulatorio.

Las reacciones anafilácticas son poco frecuentes; pero deben tenerse en cuenta en casos como los de alergia a la penicilina (que actúa como un hapteno) o en casos de terapia por vacunación.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

En este tipo de reacción participa un grupo de **linfocitos T de hipersensibilidad retardada** y se produce entre unas horas y unos días (24 – 48 h) del contacto del paciente con el agente inductor de la respuesta.

Este tipo de reacción está dirigida contra microorganismos .y es el resultado del contacto de la piel con ciertos productos químicos sensibilizantes lo que produce **dermatitis de contacto**. Son ejemplos de esta reacción la alergia a la hiedra, a ciertos cosméticos y a ciertos fármacos.

Los síntomas de esta hipersensibilidad son el prurito, eczema y respuesta inflamatoria (hinchazón). Como consecuencia de la reacción se produce una cierta destrucción de tejidos.

Un ejemplo práctico de este tipo de reacción es la que se produce durante la **prueba de la tuberculina (prueba de Mantoux)** en la que el resultado positivo es consecuencia de una hipersensibilidad retardada.

² ASM News **71**: 77-83

Hay algunas infecciones bacterianas que producen este tipo de respuesta. Entre ellas se encuentra la tuberculosis, lepra, brucelosis, parotiditis y ciertas infecciones fúngicas. En todas ellas se puede usar un ensayo de inyección del antígeno para comprobar la exposición previa al patógeno de forma similar a lo que se hace con la prueba de la tuberculina.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Esta respuesta está mediada por anticuerpos producidos por linfocitos T activados y comprende las **alergias**. La respuesta puede ser desde leve a grave (**choque anafiláctico**³). Los antígenos que causan respuestas alérgicas se denominan **alergenos**. Entre el 10% y el 20% de la población presenta algún tipo de respuesta alérgica.

La respuesta anafiláctica se produce como sigue: un antígeno alergénico desencadena la producción de **IgE**⁴ que se unen por su parte constante a *células cebadas* (**mastocitos**⁵) y a **leucocitos basófilos**⁶. Después de una segunda exposición del organismo al antígeno las IgE se unen al él y estimulan la producción de **mediadores alérgicos** por los mastocitos y los basófilos. Entre estos mediadores están la **histamina** y la **serotonina** que provocan **vasodilatación** y **contracción del músculo liso** causando dificultades respiratorias, eritema, abundante producción de moco, estornudo, prurito y enrojecimiento ocular.

Las razones por las que los alérgicos producen grandes cantidades de IgE en respuesta a sustancias que no inducen este tipo de respuesta en otros individuos son todavía desconocidas. De hecho, un tercio de la gente que produce un exceso de IgE no desarrolla síntomas alérgicos. Hay algunos datos epidemiológicos curiosos tales como que las alergias son menos frecuentes en niños que viven en entornos rurales (hipótesis de que la higiene hace “vago” al sistema inmune), o que las alergias son más frecuentes en poblaciones que trabajan en oficinas. También se constata una pequeña diferencia en la incidencia por sexos: las alergias son ligeramente más frecuentes en niños que en niñas, aunque estas diferencias se compensan posteriormente en la edad adulta.

El **choque anafiláctico** se caracteriza por una grave dificultad para respirar debido a una vasodilatación masiva con caída de la tensión arterial, prurito y eritema. Estos casos hay que tratarlos rápidamente con adrenalina para evitar la muerte del paciente.

9.- INMUNODEFICIENCIAS

Pueden ser **primarias** cuando son debidas a anomalías genéticas o a defectos en el desarrollo embrionario (por ejemplo, niños que carecen de timo) y **secundarias** que pueden ser, a su vez, transitorias (durante ciertas enfermedades como el sarampión) o irreversibles (pérdida de la médula ósea, del bazo, etc.). Por otra parte, hay enfermedades infecciosas (como el SIDA) en las que las células del sistema inmune son eliminadas por el patógeno produciendo la inmunodeficiencia.

³ El término anafilaxis es etimológicamente sinónimo de alergia.

⁴ La IgE es la respuesta natural del cuerpo humano a las infecciones por parásitos.

⁵ Los mastocitos son células del tejido conectivo adyacentes a los capilares en todo el organismo.

⁶ Los basófilos representan el 1% de la población leucocitaria.

Los pacientes **inmunocomprometidos** requieren un cuidado especial para prevenir las infecciones.

10.- ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Se producen por la reactivación de linfocitos T o B autoreactivos. La mayoría de estas enfermedades son de curso lento; pero con el tiempo resultan graves. Hay enfermedades autoinmunes debidas a procesos mediados por anticuerpos y otras debidas a procesos mediados por células.

Ejemplos de enfermedades autoinmunes:

Diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino-dependiente causada por anticuerpos autoreactivos que actúan sobre los islotes de Langerhans.

Lupus eritematoso sistémico (SLE) producido por una respuesta masiva de anticuerpos contra diferentes componentes celulares, ADN, nucleoproteínas, factores de coagulación, etc. En esta enfermedad, los complejos antígeno-anticuerpo circulantes pueden depositarse en diferentes tipos de tejidos o en diferentes órganos (riñón, bazo) donde activan el sistema del complemento y se produce un daño local grave.

Esclerosis múltiple causada por autoanticuerpos que reaccionan con componentes del sistema nervioso central

Cuando el daño se localiza en ciertos órganos (diabetes mellitus, hipotiroidismo autoinmune) la enfermedad se puede controlar suministrando los productos de las células afectadas (insulina o tiroxina, respectivamente). Cuando la enfermedad es sistémica (esclerosis múltiple, SLE, miastenia grave) el tratamiento se basa en la utilización de inmunosupresores.

Parece ser que el componente genético en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes es muy importante.

11.- SUPERANTÍGENOS

Se denominan así ciertas toxinas producidas por estafilococos y estreptococos responsables del **síndrome de shock tóxico**, enfermedad producida por la **enterotoxina estafilocócica** y por la **toxina exfoliativa estreptocócica**. En ambos casos, el desarrollo de la enfermedad depende de la acción del sistema inmune.

Estos antígenos se unen a una de las cadenas de los receptores de linfocitos T (TCR) en un sitio diferente al normal. De esta forma se puede llegar a estimular al 10% de las células T del individuo afectado, mientras que un antígeno normal no estimula a más del 0.1% de los linfocitos T. Esta activación masiva de los linfocitos T causa un efecto inflamatorio generalizado y shock.

12.- INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia puede ser **pasiva** cuando se trata de estimular este tipo de respuesta inmune mediante la administración de anticuerpos o **activa** mediante la **vacunación** consistente en estimular la respuesta inmune mediante la administración de un antígeno protector capaz de inducir la producción de anticuerpos efectivos en el control del patógeno.

La inmunoterapia es el mecanismo más efectivo de supresión de la infección a largo plazo. No siempre es posible, aunque ha permitido controlar un gran número de enfermedades. Sin embargo, aún hoy se estima que mueren cada año en torno a un millón y medio de niños menores de cinco años por enfermedades frente a las que hay vacunas y que en torno a 27 millones de niños pasa los cinco primeros años de vida sin acceso a vacunas disponibles⁷.

En España, las enfermedades sometidas al **programa nacional de vacunación** son las siguientes (agrupadas por las vacunas que se administran simultáneamente):

- poliomielitis
- difteria, tétanos, tos ferina
- sarampión, rubéola, parotiditis
- hepatitis B
- *H. influenzae*
- Meningococo

⁷ Nature **433**: 345.