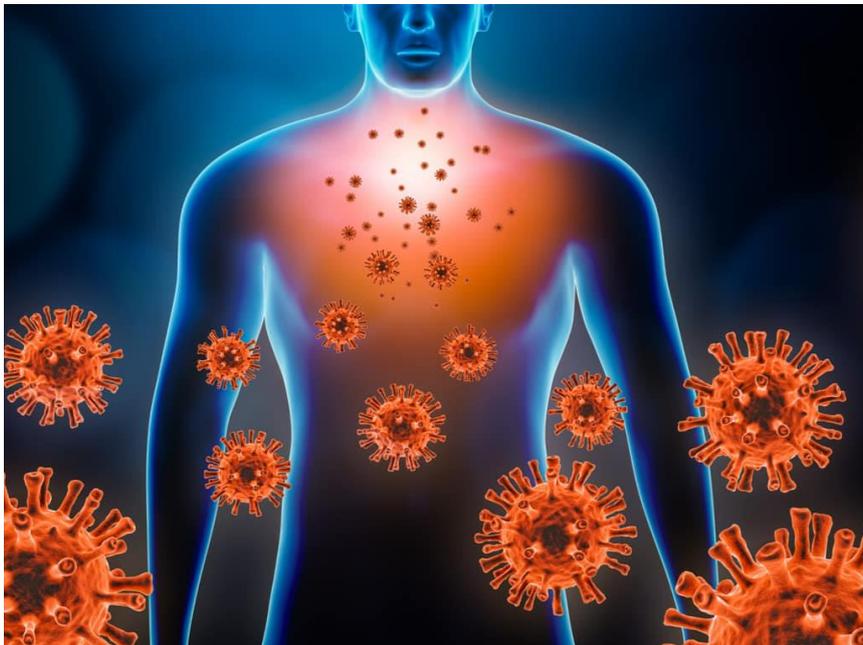


Biología

Tema 12

Inmunología



1. CONCEPTO DE INMUNIDAD. MECANISMOS DE DEFENSA ORGÁNICA

En la lucha por la existencia, los organismos están expuestos a una legión de invasores que no se ven a simple vista y que en ocasiones son más peligrosos que los animales a los que sirven de alimento, puesto que actúan desde dentro y van matando lentamente: los **microorganismos** como los virus, las bacterias, los protozoos y los hongos o las **moléculas tóxicas** producidas por ellos.

Para impedir los efectos tóxicos de los microorganismos o de sus moléculas, los animales han desarrollado a lo largo de la evolución una serie de mecanismos de defensa. Aunque los invertebrados tienen también sistemas de defensa, éstos son muy primitivos y es en los vertebrados donde podemos encontrar los mecanismos más sofisticados, como los que representa el denominado **sistema inmunitario**. La **Inmunología** comprende un conjunto de conocimientos relativos al sistema inmunitario, los fenómenos de inmunidad, sus causas y sus aplicaciones.

La **inmunidad** es un estado de protección o capacidad de resistencia frente a determinadas enfermedades que se adquiere gracias a un conjunto de reacciones de defensa realizadas por el sistema inmunitario de un organismo cuando se expone a la acción de agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y de sus productos metabólicos, a células tumorales, o a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos.

La **respuesta inmunitaria** es un proceso global y coordinado que se desarrolla frente a la presencia de sustancias extrañas (**antígenos**) y protege al organismo mediante una estrategia de barreras de defensa sucesivas, cada una más específica que la anterior.

Existen dos clases de respuestas inmunitarias: innata y adaptativa.

- La **respuesta inmunitaria innata** (también llamada **inmunidad natural** o **inespecífica**). Constituye la primera línea de defensa contra las infecciones. Defiende contra todo tipo de invasiones, no dependiendo de la naturaleza del agente infeccioso. Depende de mecanismos existentes antes de que se produzca el encuentro con el agente patógeno, que se ponen en marcha inmediatamente después de la infección. **Carece de memoria**, es decir que responde del mismo modo frente a infecciones repetidas.
- La **respuesta inmunitaria adaptativa** (también llamada **inmunidad adquirida** o **específica**). Constituye la segunda línea de defensa contra las infecciones. Comprende mecanismos de defensa que se activan tras la exposición a un agente infeccioso. Reconocen a un invasor determinado y luchan exclusivamente contra él. Se caracteriza por una especificidad extraordinaria, capaz de reconocer detalles estructurales de moléculas microbianas y no microbianas (antígenos) y por **poseer memoria**, es decir, que su intensidad y capacidad defensiva aumentan en la segunda y posteriores exposiciones al mismo antígeno.

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, la **humoral** y la **celular**, en las que participan los linfocitos B y T. Sin embargo, es preciso aclarar que, en el organismo, estos dos tipos de defensa actúan conjuntamente y que la separación se hace con un carácter didáctico.

2. MECANISMOS DE DEFENSA INESPECÍFICOS

Son los propios de la respuesta inmunitaria innata. Entre estos mecanismos se encuentran:

- **Externos (barreras primarias):** piel, mucosas de aberturas naturales y revestimientos de tractos interiores.
- **Internos (barreras secundarias):**
 - **Defensa celular inespecífica:** glóbulos blancos (monocitos, macrófagos y neutrófilos) y células cebadas o mastocitos.
 - **Defensa humoral inespecífica:** sistema del complemento e interferón.

Con estos componentes se llevan a cabo procesos como la **fagocitosis** y la **respuesta inflamatoria**.

2.1 Mecanismos de defensa inespecífica o innata externos (Barreras primarias)

Son un conjunto de **barreras físicas y químicas** constituidas por el revestimiento exterior del cuerpo y de las entradas a conductos o tractos interiores, así como las existentes en dichos tractos.

- **La piel.** Es el órgano más externo del cuerpo y constituye la primera barrera que han de franquear los microorganismos invasores. Cuando está intacta, es impermeable a la mayoría de los gérmenes; por eso, cuando se pierde la piel, por ejemplo, en los quemados, las infecciones se convierten en el problema principal. Además, está protegida por un conjunto de **secreciones** que impiden que la mayor parte de los patógenos puedan sobrevivir mucho tiempo sobre ella: por ejemplo, el **bajo pH** (5,5) que generan el ácido láctico y los ácidos grasos del **sudor** y de las **secreciones sebáceas**.
- **Mucosas de algunas aberturas naturales.** La piel se modifica en las aberturas naturales (boca, nariz, ojos y los tractos digestivo, respiratorio y urogenital) para dar lugar a las **mucosas**, que son epitelios muy humedecidos¹. Esto las convierte en lugares idóneos para la penetración de gérmenes, por lo que están protegidas con mecanismos de defensa propios, como la secreción de **saliva** y de **lágrimas** (ambas secreciones contienen **lisozima**, una enzima que destruye la pared de las bacterias) o de **mucus** que, además de contener **inmunoglobulina A** (Ig A) y péptidos antimicrobianos con función antibiótica natural, llamados **defensinas**, atrapa a los microbios y otras partículas extrañas y así pueden ser eliminados mediante el movimiento ciliar, la tos o los estornudos.

¹ La **mucosa** es una membrana húmeda que reviste una cavidad fisiológica que tiene contacto con el exterior. Una **mucosa** es una capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo subyacente, que reviste las paredes internas de aquellos órganos que están en comunicación con el exterior del cuerpo. Suele estar asociada a numerosas glándulas secretoras de mucus. En general, presenta funciones de protección, secreción y absorción.

- **Revestimientos de tractos interiores.** Presentan las siguientes defensas:
 - **Las vías respiratorias** están protegidas por una secreción mucosa donde quedan atrapados los gérmenes; los cilios del epitelio que recubre estas vías barren este mucus hacia la cavidad digestiva.
 - **La cavidad digestiva** está protegida en el estómago por la fuerte acidez reinante y en el intestino se albergan una serie de bacterias simbiotas, que segregan sustancias antibióticas que inhiben la proliferación de otras bacterias competitivas que hubiesen llegado hasta allí.
 - **El tracto génito-urinario** está protegido principalmente por la orina, que, además de tener un pH ácido, actúa como eficaz mecanismo de arrastre.

2.2 Mecanismos de defensa inespecífica o innata internos (Barreras secundarias)

2.2.1 Fagocitosis

Las células implicadas en la defensa por fagocitosis son algunos tipos de leucocitos llamados, en general, **fagocitos**, células muy eficaces en fagocitar y destruir microorganismos, células alteradas y restos celulares. A este grupo pertenecen, entre otros:

- Los **monocitos** son leucocitos que tras permanecer varios días en el torrente circulatorio, pueden migrar a diversos órganos como los pulmones, médula ósea, ganglios, bazo o hígado, y allí se transforman en **macrófagos**.
- 
- Los **neutrófilos**² son leucocitos más abundantes en sangre que los monocitos, pero viven menos, son más pequeños y tienen un núcleo lobulado. Los tejidos infectados liberan sustancias que los atraen, y son capaces de abandonar los vasos sanguíneos a través de los espacios existentes entre las células endoteliales (diapédesis) y desplazarse con movimiento ameboide hacia las zonas donde se ha producido la infección.

La **fagocitosis** es un proceso en el que los fagocitos, que tienen una membrana fina y deformable, emiten pseudópodos que engloban a los microorganismos, formando vacuolas fagocíticas (fagosomas) a las que luego vierten las enzimas de sus lisosomas (fig. 12.1). Las enzimas digieren los gérmenes y así se aprovechan de sus componentes moleculares. Los restos no digeridos son expulsados al exterior.

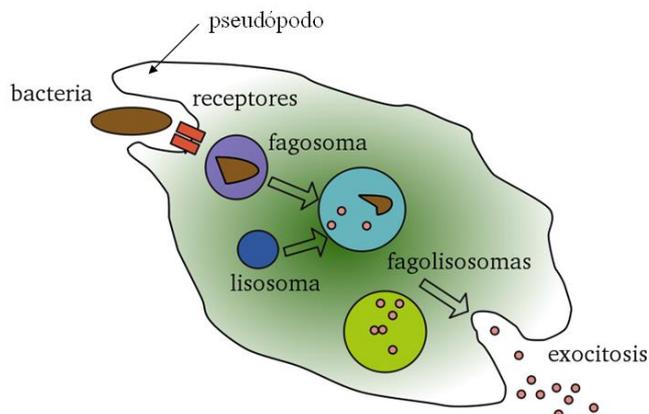


Figura 12.1.- Fagocitosis.

² Los neutrófilos pertenecen a un grupo de leucocitos denominados **granulocitos**, caracterizados por tener numerosos gránulos en el citoplasma, que no son otra cosa que lisosomas. Se clasifican los granulocitos en función de su respuesta a los colorantes. Si se tiñen con colorantes neutros se les denominan neutrófilos, si lo hacen con colorantes ácidos se les denomina acidófilos o eosinófilos y si lo hacen con colorantes básicos, basófilos.

Hay moléculas, como las **opsoninas** (que normalmente son anticuerpos), que actúan fijándose a las paredes de las bacterias, señalándolas y facilitando su unión con la célula fagocítica (fig. 12.2). Tras este proceso, los macrófagos suelen sobrevivir, pero no así los neutrófilos. Los dos tipos de células actúan indiscriminadamente ante cualquier tipo de germen, y repiten el proceso de la misma manera siempre que se produce una infección.

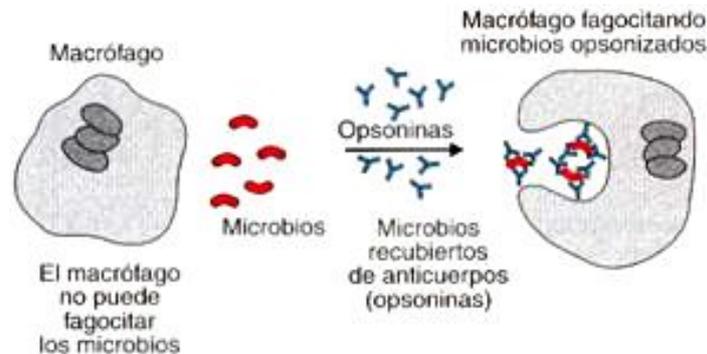


Figura 12.2.-

2.2.2 Respuesta inflamatoria

Cuando la piel y los vasos sanguíneos superficiales se rompen y los gérmenes llegan a las células internas del organismo; éstas liberan una serie de sustancias químicas, llamadas **mediadoras** que van a poner en marcha a la vez dos procesos íntimamente relacionados como son la **coagulación sanguínea** y una **reacción inflamatoria**.

- Las **células cebadas** o **mastocitos** son células que se encuentran en el tejido conjuntivo procedentes de la sangre. En contacto con los gérmenes externos segregan **histamina** y **mediadores**³ (fig. 12.3). La histamina aumenta el flujo sanguíneo a la zona, mediante la dilatación de los capilares, lo que produce una **hinchazón** de la misma, y un **enrojecimiento**.

- Los **macrófagos** son un tipo de leucocitos capaces de fagocitar los gérmenes extraños. Salen de los capilares mediante diapédesis y muchos mueren reventados por la cantidad de gérmenes fagocitados, constituyendo lo que llamamos vulgarmente "**pus**".

- Como consecuencia del aporte sanguíneo hay también un **aumento de la temperatura** en esa zona, aunque, si la infección es fuerte se pueden producir sustancias pirogénicas que hacen aumentar la temperatura corporal, para crear un ambiente desfavorable a la multiplicación de los microorganismos, causando fiebre general.

- Al mismo tiempo se comienza la **coagulación** por efecto de las **plaquetas** o **trombocitos**, para evitar que, a través del flujo sanguíneo, la infección se propague a otras zonas corporales. Las plaquetas liberan **serotonina**, que contribuye a la reacción inflamatoria. Luego comienza ya el proceso de **cicatrización**.

Cuatro, pues, son los síntomas de la respuesta inflamatoria: **hinchazón**, **rubor** o **enrojecimiento**, **calor** y **dolor**, provocado éste último por la excitación continua de las fibras nerviosas libres receptoras y transmisoras de este estímulo, debido a otro mediador, la **prostaglandina**, liberada por las células dañadas.

³ La histamina también es liberada por **leucocitos basófilos**, los cuales fagocitan y juegan un papel parecido al de los mastocitos.

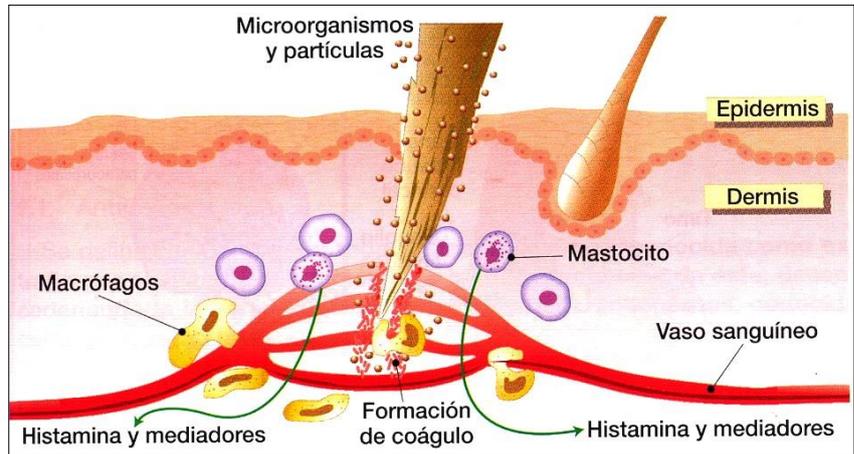


Figura 12.3.- La respuesta inflamatoria.

2.2.3 El interferón

Cuando se produce una invasión por virus, las células infectadas y algunos leucocitos, sintetizan unas pequeñas proteínas, conocidas como interferón, que difunden a las células de su alrededor (fig. 12.4). En las superficies celulares hay unos receptores que, al captar el interferón, inducen a la célula a sintetizar enzimas antivíricas que impiden la proliferación del virus, mediante la inhibición de síntesis de proteínas víricas. Así, si otro virión llegase a estas células alteradas por el interferón, aunque penetre, no puede multiplicarse en ellas y cesa la infección. El interferón también alerta a los leucocitos, provocando bien respuestas inflamatorias o específicas de inmunidad. Como vemos, es difícil en ocasiones separar totalmente los procesos inmunológicos específicos de los inespecíficos. Cabe reseñar que el interferón:

- Sólo es activo en infecciones víricas.
- No actúa directamente contra los virus, sino que estimula en las células la resistencia a la infección vírica.
- También inhibe la proliferación celular, por lo cual se pensó que podría ser un remedio eficaz contra el cáncer, aunque la experimentación no ha corroborado estas expectativas, de momento.

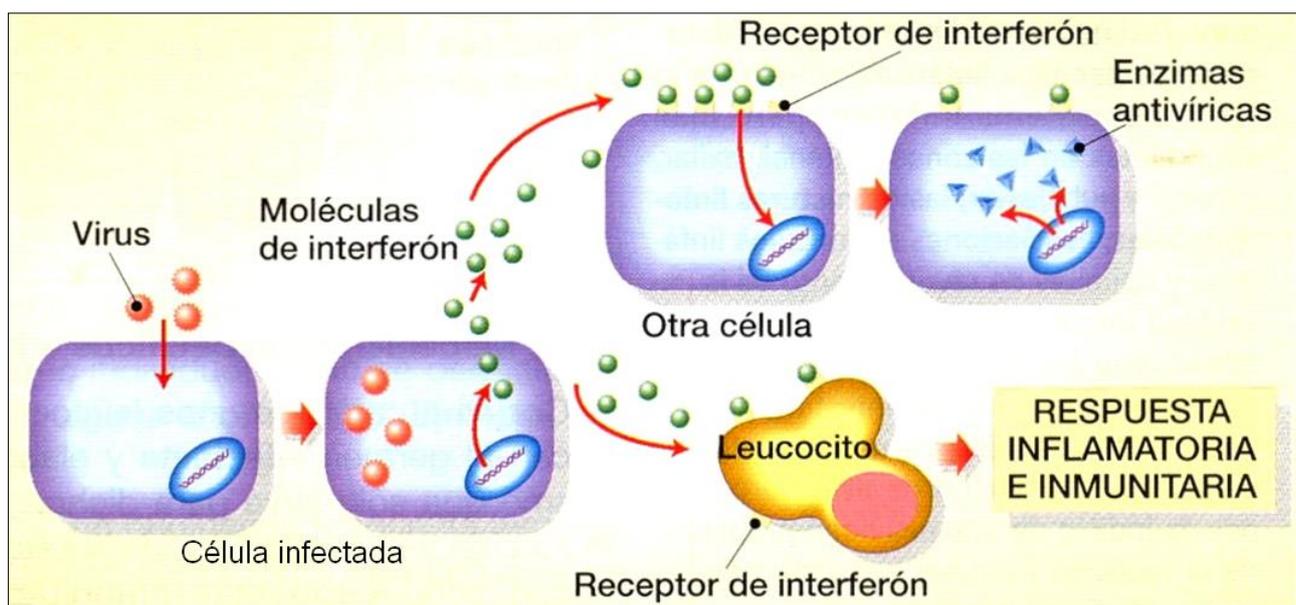


Figura 12.4.- Mecanismo de acción del interferón.

2.2.4. El complemento

El sistema del complemento⁴ está constituido por más de **20 proteínas plasmáticas** (C1, C2, C3, etc.) que se sintetizan en el hígado y están siempre presentes en el plasma en estado inactivo mientras que no haya antígenos.

En presencia de moléculas antigénicas de la superficie bacteriana o de los anticuerpos⁵ unidos a los antígenos de la bacteria, las proteínas del complemento entran en acción mediante un mecanismo de **activación secuencial en cascada**, de manera que unas proteínas activan a otras, que a su vez activan las siguientes y así sucesivamente.

Esta «**cascada del complemento**» amplifica la señal inicial y permite incrementar la velocidad de la respuesta, cuya finalidad es destruir al patógeno. La activación del complemento puede tener lugar por dos vías diferentes:

- La **vía alternativa**, que forma parte de la respuesta inmunitaria innata, en la que el sistema del complemento es activado directamente por moléculas antigénicas de las superficies celulares microbianas (polisacáridos antigénicos) en ausencia de anticuerpos.
- La **vía clásica**, que forma parte de la respuesta inmunitaria adaptativa, en la que la activación del complemento es iniciada por anticuerpos que recubren la superficie de los microorganismos (figs. 12.6 y 12.7).

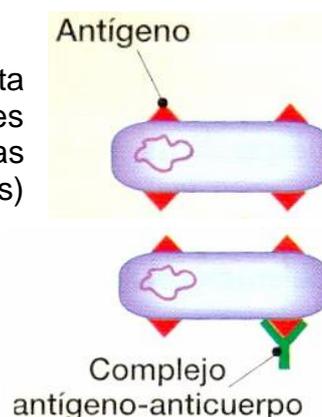


Figura 12.5.-

Ambas vías se diferencian en los componentes iniciales (componentes tempranos del complemento), y conducen a la escisión de la **proteína C3** del complemento en dos fragmentos (componentes centrales): **C3a** y **C3b**:

- El **fragmento C3a** queda libre y, junto a otros componentes del complemento, actúa sobre los **mastocitos** para que liberen sustancias, como la **histamina**, que inicia la **reacción inflamatoria**, con el fin de atraer a los fagocitos al punto de infección.
- El **fragmento C3b** permanece unido a las superficies microbianas y produce dos efectos importantes:
 - **Oponización** de los microorganismos patógenos, es decir, recubre su superficie y facilita su reconocimiento por las células fagocíticas, activando la fagocitosis.
 - **Citolisis**, ya que activa a los componentes tardíos del complemento (C5, C6, C7, C8 y C9) que se insertan en la membrana plasmática de los patógenos y forman **poros**, llamados **complejos de ataque a la membrana (MAC)**, a través de los cuales entra agua y sustancias iónicas al citoplasma, lo que conduce a la lisis celular (fig. 12.7).

⁴ Se denomina así porque complementa y amplifica la acción de los anticuerpos.

⁵ Los **anticuerpos** son proteínas fabricadas por un tipo de glóbulo blanco, los linfocitos B, capaces de reconocer y unirse a los antígenos y destruirlos.

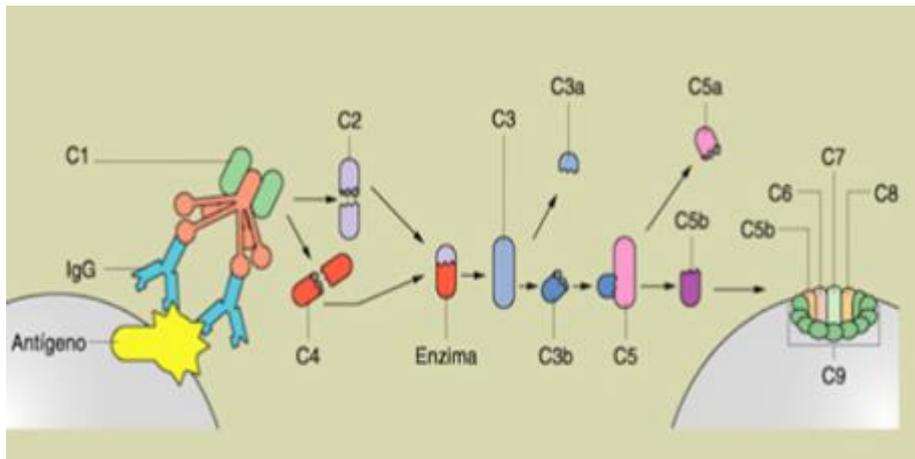


Figura 12.6.- Vía clásica del complemento.



Figura 12.7.- Poro o complejo de ataque a la membrana (MAC).

3. MECANISMOS DE DEFENSA ESPECÍFICA O ADAPTATIVA. EL SISTEMA INMUNE

Cuando se sobrepasa la barrera de la fagocitosis, se pone en marcha el **sistema inmunitario**, que es el conjunto de moléculas, células, tejidos y órganos implicados en la respuesta inmune adaptativa propiamente dicha.

Las moléculas que ponen en acción el sistema inmune son los **antígenos**. En principio, cualquier macromolécula ajena al organismo es reconocida por el sistema inmunitario.

La actuación de este sistema proporciona una **respuesta inmune adaptativa** que es el conjunto de fenómenos mediante los que un antígeno condiciona la formación de **células** o **anticuerpos** capaces de unirse específicamente a él para su neutralización.

Ya sean mediados por células o por anticuerpos, todos los procesos inmunes están relacionados con un tipo de leucocitos o glóbulos blancos, los **linfocitos**.

El sistema inmune o inmunitario lo constituyen todos aquellos órganos o estructuras donde se forman, maduran o se acumulan los linfocitos.

Aunque normalmente tiene lugar conjuntamente la formación de células y anticuerpos específicos frente a un agente extraño, se suelen distinguir dos tipos de respuesta inmune:

- **Respuesta humoral específica:** implica la síntesis de anticuerpos por parte de los *linfocitos B*. Esto ocurre cuando la infección es “extracelular”, es decir, el agente infeccioso se propaga en el plasma sanguíneo o en el espacio intercelular.
- **Respuesta celular específica:** llevada a cabo por los *linfocitos T*. Ocurre cuando la infección es “endocelular”, es decir, el agente patógeno se reproduce dentro de células, como es el caso de los virus.

- La **respuesta inmune**, considerada globalmente (humoral y celular), presenta las siguientes **características**:

- **Especificidad.** Existe una respuesta inmune específica para cada tipo de antígeno. Los linfocitos T (concretamente un tipo de ellos, los Tc o citotóxicos) no son como los fagocitos de la respuesta innata inespecífica que actúan con algo de “miopía” frente al patógeno invasor, sino que reconocen específicamente a las células infectadas y las destruyen. Por otro lado, los linfocitos B al transformarse en células plasmáticas liberarán anticuerpos que se unen específicamente con el antígeno. Las zonas del antígeno que son reconocidas específicamente por los linfocitos, mediante sus receptores de membrana, se denominan *determinantes antigénicos* o *epítomos*.

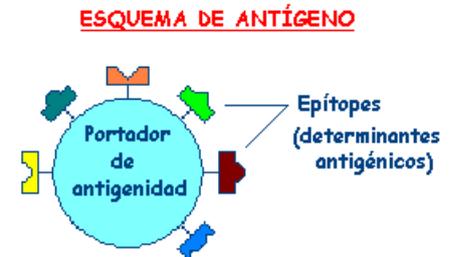


Figura 12.8.-

- **Diversidad.** Los linfocitos de los mamíferos son capaces de reconocer una gran diversidad de antígenos. Se calcula que su sistema inmunitario es capaz de reconocer no menos de 10^9 epítomos distintos.
- **Memoria.** Tras la primera exposición y respuesta del sistema inmunitario a un antígeno (respuesta primaria), se diferencian unos **linfocitos B y T de memoria** que guardan el recuerdo del antígeno; de este modo, ante el supuesto de un segundo contagio, son capaces de intervenir mucho más rápidamente y originar una respuesta secundaria intensa capaz de impedir el desarrollo de la infección. Son responsables del estado de inmunidad del individuo, que puede durar más o menos, en función del tiempo de vida de estos linfocitos, desde unos meses o años hasta toda la vida.
- **Reconocimiento de lo propio/no propio.** El hecho de que los componentes moleculares propios no desencadenen la respuesta inmunitaria se explica (según la **hipótesis** de la **selección clonal**), porque durante la etapa embrionaria todos los linfocitos que producen anticuerpos frente a los antígenos propios son destruidos, y solo sobreviven aquellos que no reconocen los antígenos presentes en esta etapa del desarrollo.

De esta manera, el sistema inmunitario se hace tolerante frente a los antígenos propios y no reacciona frente a ellos; solo actúa cuando reconoce lo no propio. Una alteración del sistema de reconocimiento ocasionada por una mutación puede dar lugar a la aparición de enfermedades autoinmunitarias.

- En los seres humanos, cada célula está recubierta de un conjunto de moléculas que actúan como **marcadores de lo propio**, que son reconocidas por el sistema inmunitario de cada individuo y no desencadenan respuesta inmunitaria (excepto en los casos de enfermedades autoinmunes). Se trata de las moléculas del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC, de major histocompatibility complex)**, que son glucoproteínas y glucolípidos de la membrana plasmática reconocidas por el sistema inmunitario como las “huellas dactilares” de esa célula que acredita su pertenencia al mismo individuo (que es de los suyos). En los seres humanos existen dos clases de moléculas MHC (fig. 12.9):

- **MHC-I:** presentes en todas las células del organismo y sirven para presentar antígenos peptídicos de células propias alteradas (cancerosas o infectadas por virus) a los linfocitos T citotóxicos (Tc).
- **MHC-II:** que solo se encuentran en ciertas células especializadas, las células

presentadoras de antígeno (CPA) como los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B. Sirven para presentar antígenos peptídicos exógenos (del agente infeccioso) a linfocitos T colaboradores (T_H).

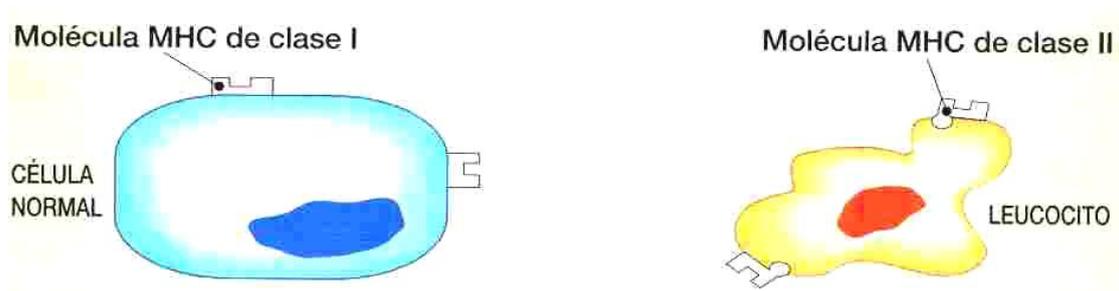


Figura 12.9.-

3.1 Organización del sistema inmunitario

El sistema inmunitario está formado por:

- **Elementos celulares**, los *linfocitos* y las *células presentadoras de antígeno* o CPA (*macrófagos* y *células dendríticas*).
- **Moléculas solubles secretadas por los linfocitos**, los *anticuerpos*.

Ambos se sirven del **aparato circulatorio** y del **sistema linfático** para su difusión y transporte por el organismo.

3.1.1 El sistema linfático

El sistema linfático es un sistema secundario de transporte formado por un conjunto de **vasos linfáticos** por donde circula la **linfa**. Facilita el drenaje de los espacios intercelulares e impide el encharcamiento de los tejidos; además, forma parte del sistema de defensa o inmunitario del organismo, ya que alberga a un **grupo de células**, como los **linfocitos** y las **células presentadoras de antígenos (CPA)** (macrófagos⁶ y células dendríticas) distribuidas por los **órganos linfoides primarios** y **secundarios**, responsables de la respuesta inmunitaria adaptativa (fig. 12.10).

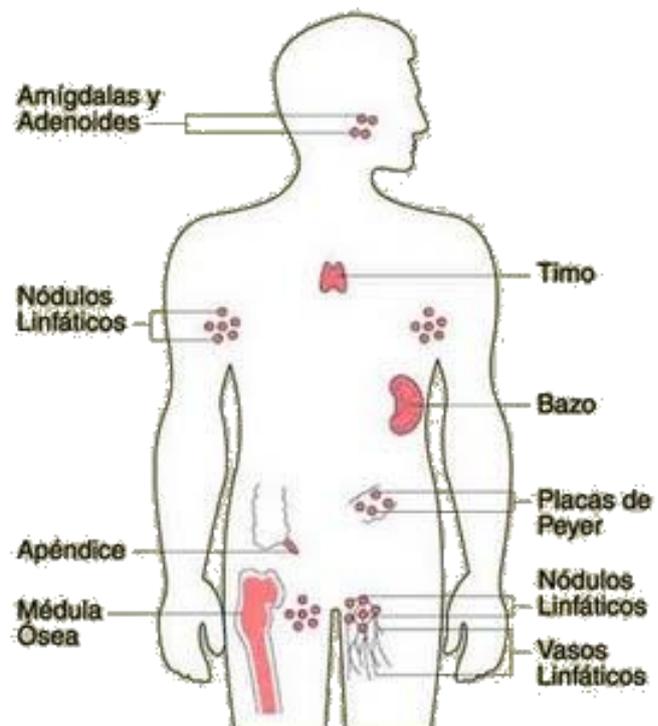


Figura 12.10.- Principales órganos linfoides primarios y secundarios.

⁶ Cuando un antígeno logra penetrar en el cuerpo, es detectado por los macrófagos, que lo fagocitan por un mecanismo de endocitosis. Después, los lisosomas fabrican enzimas hidrolíticas, que deshacen las proteínas del antígeno, transformándolas en pequeños péptidos que son expuestos en la superficie del macrófago gracias a los receptores MHC-II.

Todos los linfocitos se han formado a partir de **células madre hematopoyéticas** localizadas en la **médula ósea roja** de los huesos (y también en el hígado fetal), a partir de las cuales, se originan todas las células de la sangre (fig. 12.11). En los mamíferos, la médula roja ósea se localiza en las *epífisis de los huesos largos*, como el fémur, y en los *intersticios de los huesos esponjosos*, como el esternón, vértebras o la pelvis.

Posteriormente, los linfocitos experimentan un proceso de diferenciación celular en los órganos linfoides primarios y de ahí, pasan a los órganos linfoides secundarios.

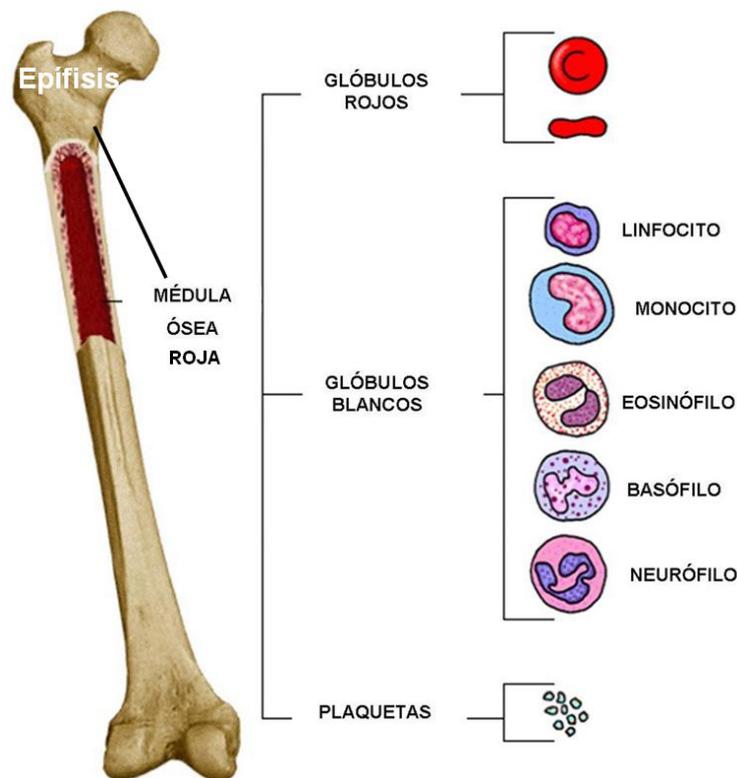


Figura 12.11.- Células sanguíneas que se forman en la médula ósea roja de los huesos.

- **Órganos linfoides primarios o centrales.** Proporcionan ambientes microquímicos específicos para la **maduración o especialización de los linfocitos** y están formados por:
 - El **timo**, donde maduran los *linfocitos T*. El timo aumenta de tamaño hasta la pubertad, pero, una vez alcanzada la madurez sexual, comienza su involución progresiva y queda reducido a algunos islotes activos; de ahí que la respuesta inmunitaria frente a la infección disminuye su eficacia con la vejez.
 - La **médula ósea roja** y el **hígado fetal**, donde maduran los *linfocitos B* (en las aves maduran en un órgano denominado **bolsa de Fabricio**, y de ahí que se llamen B, pues fue el primer lugar donde se descubrieron).

- **Órganos linfoides secundarios o periféricos.** Proporcionan el entorno adecuado para que los linfocitos **se acumulen e interaccionen entre sí y** se pongan en **contacto** por primera vez **con el antígeno** mostrado por las células presentadoras de antígenos (CPA), lo que desencadena la respuesta inmunitaria adaptativa, celular y humoral, que conduce a la producción de células citotóxicas y a la liberación masiva de anticuerpos con el fin de destruir al patógeno o a sus toxinas. Los órganos secundarios del sistema linfoide son:
 - El **bazo**, órgano filtrador de sangre donde se destruyen las células sanguíneas defectuosas.
 - **Los ganglios linfáticos**, pequeñas masas encapsuladas de tejido linfoide intercaladas en los vasos capilares linfáticos. Filtran y depuran la linfa, y son especialmente abundantes en las zonas de pliegues anatómicos como las axilas, las ingles o el cuello. Su inflamación evidencia una infección microbiana y el desencadenamiento de la respuesta inmune, ya que son centros en los que las células fagocíticas filtran y atrapan las partículas antigénicas.
 - Las **estructuras linfoepiteliales**, masas difusas de tejido linfoide asociadas a los epitelios de las mucosas que aparecen en diferentes partes del tubo digestivo. Las **amígdalas** linguales y palatinas, diversos acúmulos de **paredes faríngeas** o el **istmo de las fauces**, las **placas de Peyer** en el intestino delgado y el **apéndice vermiforme** son estructuras de este tipo en las que se acumulan linfocitos.

3.1.2 Componentes celulares. Linfocitos

Son las principales células del sistema inmune. Son células que se encuentran en la sangre y en la linfa, tienen el núcleo grande y redondeado y escaso citoplasma. Se denominan **células inmunocompetentes** porque son la base de los dos tipos de respuesta inmune, la **humoral** y la **celular**.

Existen dos tipos de linfocitos:

- Los **linfocitos B**, que en mamíferos maduran en la médula ósea roja (en el hígado durante su desarrollo fetal) y en las aves en la bolsa de Fabricio. Son los responsables de la **respuesta inmune humoral**.

Estos linfocitos tienen unos **receptores BCR (B Cell Receptor)** situados en la membrana celular (figura 12.12), que resultan ser anticuerpos de superficie, capaces de reconocer a los antígenos y acoplarse a ellos. Una vez unido el receptor al antígeno, se produce una endocitosis, se introduce el antígeno, se fragmenta en el citoplasma y se asocia a los receptores MHC-II de superficie, formando los llamados **complejos antigénicos**, los cuales son reconocidos por linfocitos T (concretamente los linfocitos T colaboradores **TH-2**) que activarán al linfocito B generando dos estirpes celulares: células plasmáticas y células de memoria.

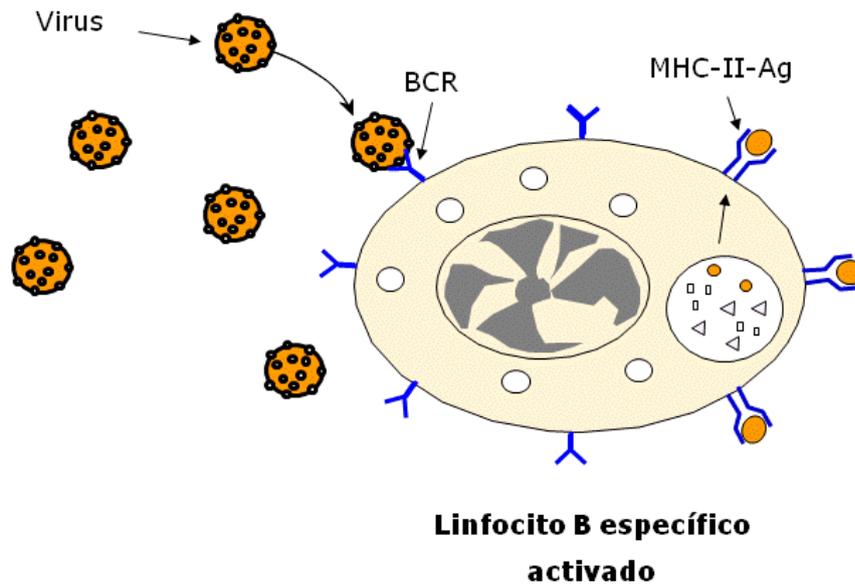


Figura 12.12.-

- **Células plasmáticas.** Aparecen por diferenciación de linfocitos B inmaduros, que aumentan mucho de tamaño y desarrollan una gran masa de retículo endoplasmático rugoso (RER), que genera constantemente enormes cantidades de **anticuerpo** (concretamente Ig M).

Las células plasmáticas se sitúan en la corteza de los ganglios linfáticos y no salen de ellos. En cambio, sí lo hacen los anticuerpos que producen, que acceden a la zona infectada a través de la linfa (fig. 12.10).

- **Células de memoria.** No todos los linfocitos B se transforman en células plasmáticas, algunos se convierten en células de memoria que permanecen en la sangre y continúan fabricando pequeñas cantidades de anticuerpos durante mucho tiempo. Así, una vez superada la infección, si el organismo vuelve a encontrarse con el mismo patógeno, lo que es bastante probable, este dispone de cierta cantidad de anticuerpos específicos contra él (fig. 12.13).

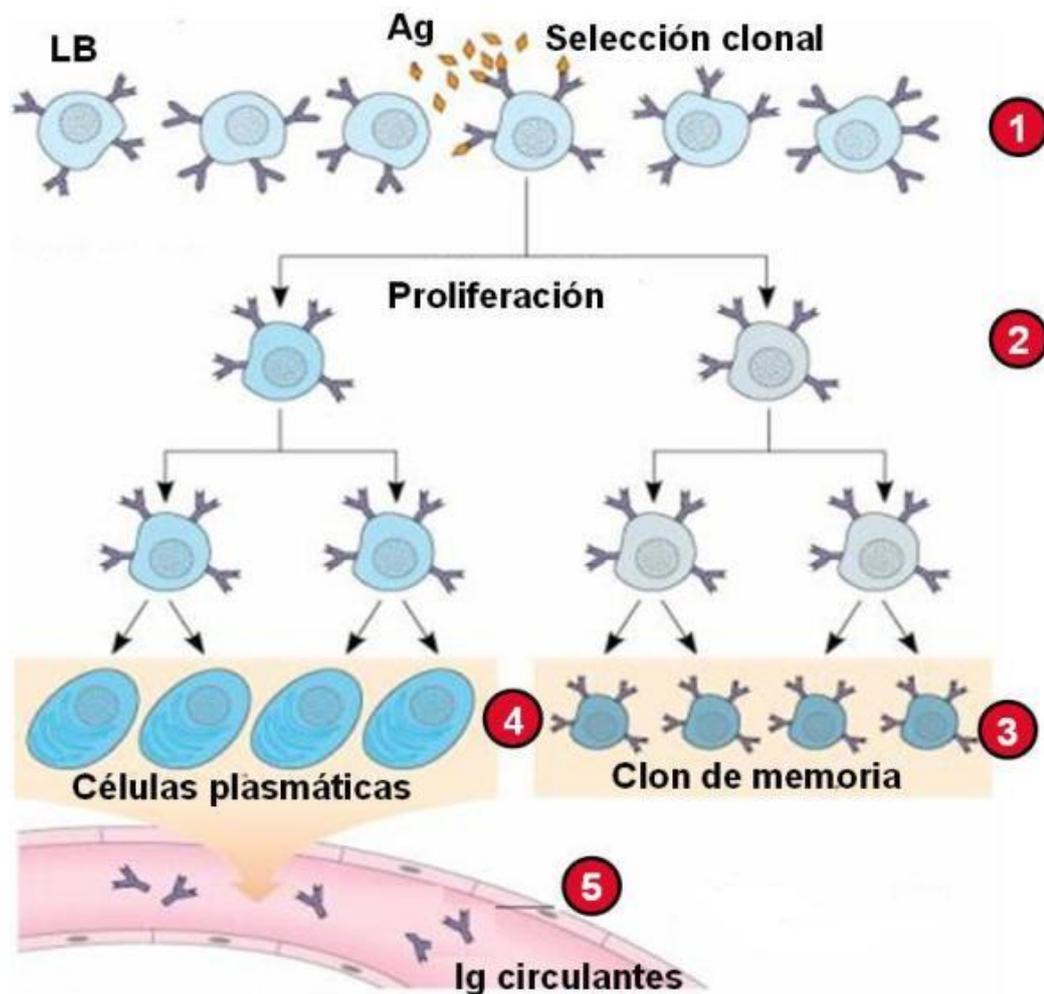


Figura 12.13.- 1) Según la teoría de la selección clonal, de todos los clones de linfocitos presentes en el organismo formados en la médula ósea roja, solo los que tengan receptores BCR (anticuerpos de superficie) complementarios al antígeno presente se unirán a él. 2) El linfocito B (LB) se activa y prolifera. 3) Algunos linfocitos B se diferencian a células de memoria. 4) Otros linfocitos B se diferencian a células plasmáticas. 5) Las células plasmáticas secretan anticuerpos (concretamente Ig M) a la circulación.

- Los **linfocitos T**, que maduran en el timo y no son capaces de producir anticuerpos libres. Son los responsables de la **respuesta inmune celular**. Presentan en su membrana **receptores TCR (T Cell Receptor)**, los cuales detectan antígenos unidos a moléculas del MHC presentes en la membrana de determinadas células (en unos casos en la de células tumorales o infectados por virus y en otros casos en la de células presentadoras de antígeno –CPA-). Los linfocitos T se dividen en tres tipos según que presenten en su membrana plasmática receptores denominados CD4 o CD8:

- **Linfocitos T colaboradores (T_H)**. En sus membranas presentan el **receptor CD4**. Se activan cuando una **célula presentadora de antígeno (CPA -macrófago, célula dendrítica y linfocitos B-)** les muestra el antígeno procedente del agente infeccioso expuesto sobre el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (**MHC-II**) –fig. 12.14-. Se diferencian dos subpoblaciones:

- Los **T_H-1** (o inflamatorios), que activan a los linfocitos Tc citotóxicos y a los macrófagos mediante la secreción de unas moléculas llamadas linfoquinas.
- Los **T_H-2** (o cooperativos), mediante linfoquinas, se encargan de activar a los linfocitos B para que se transformen en células plasmáticas productoras de anticuerpos.

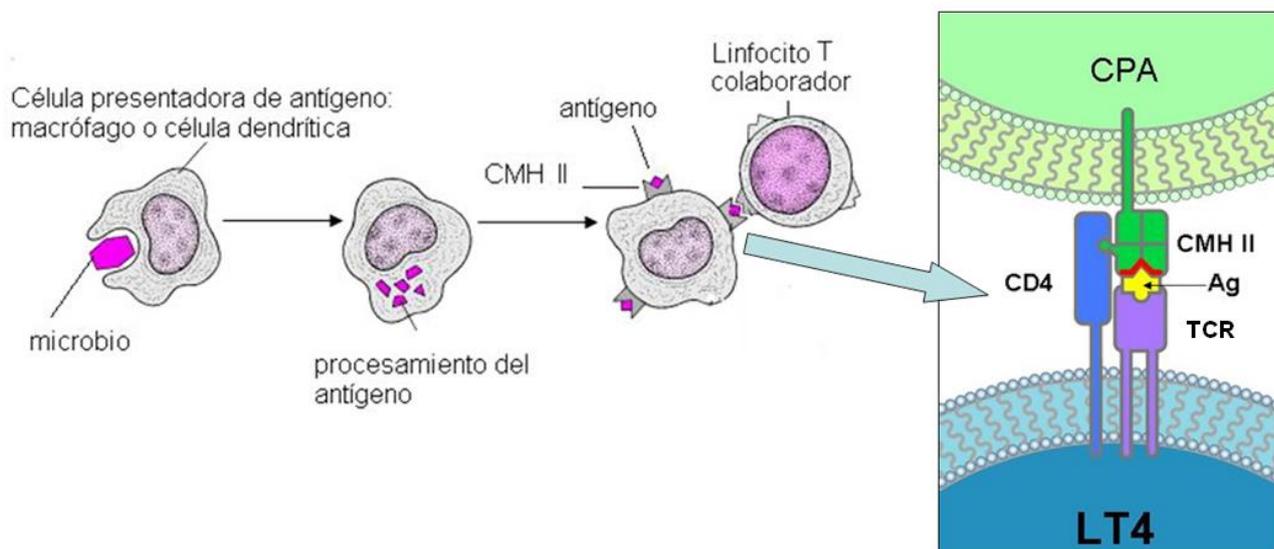


Figura 12.14.- Presentación del antígeno por parte de una CPA al linfocito T.

- **Linfocitos T citotóxicos (Tc).** En sus membranas presentan el **receptor CD8**. Matan directamente células cancerosas o infectadas, especialmente por virus. La muerte celular se produce por contacto directo entre los **receptores TCR** de la membrana de los linfocitos Tc y los antígenos presentes en las moléculas del tipo **MHC-I** de la membrana de la célula tumoral o infectada por virus (fig. 12.15).

Esta unión (el llamado *beso de la muerte*) provoca la formación de poros transmembranales a través de los cuales introducen enzimas hidrolíticas y otras sustancias citotóxicas, lo que ocasiona la destrucción de la célula por lisis directa o por inducción de la **apoptosis** (muerte programada).

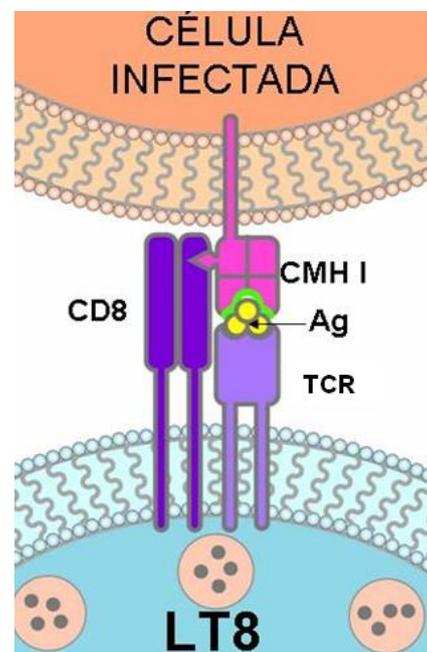


Figura 12.15.-

- **Linfocitos T supresores (Ts).** Proceden de los linfocitos T_H colaboradores a los cuales inhibe su actividad e indirectamente provoca que cese la producción de anticuerpos, es decir, están implicados en el fin de la reacción inmune. También presentan los **receptores CD8**.

Cuando los linfocitos T se activan, algunos permanecen en el tejido linfático como

células de memoria. Estas células continúan dividiéndose durante años, esperando que el patógeno vuelva a invadir el organismo. Cuando esto ocurre, se dividen rápidamente y lo destruyen antes de que pueda ocasionar la infección.

3.1.3 Componentes moleculares. Antígenos y anticuerpos

Los linfocitos B son los responsables de la respuesta inmune humoral, en la cual intervienen antígenos y anticuerpos.

- Los **antígenos** son *todas aquellas sustancias capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria*. En principio, cualquier proteína extraña, e incluso la mayoría de los polisacáridos, pueden actuar como tales.

Aunque los antígenos son fundamentalmente proteínas, muchos son polisacáridos y lípidos complejos que tienen también **capacidad antigénica**, esto es, desencadenan la formación de anticuerpos. Esta característica es responsabilidad exclusiva de una pequeña parte de la estructura de estas macromoléculas, mediante la cual se unen a los anticuerpos o a los receptores antigénicos de los linfocitos. Un **epítipo** o **determinante antigénico** es la porción de la molécula del antígeno que es reconocida por el sistema inmunitario y que se une a los anticuerpos.

Los **haptenos** son moléculas pequeñas sin capacidad por sí mismas de estimular la producción de anticuerpos; sin embargo, cuando se unen a proteínas transportadoras (como por ejemplo la albúmina), son capaces de provocar una respuesta inmune.

- Los **anticuerpos** son *moléculas proteicas del tipo globulinas producidas por los linfocitos B que están destinadas a unirse específicamente a los antígenos*.

Los anticuerpos pueden permanecer adheridos a las membranas de los linfocitos B actuando como receptores de superficie (receptores BCR), o bien ser liberados hacia la sangre donde forman parte de las proteínas plasmáticas, la linfa o las secreciones corporales.

Los anticuerpos son proteínas de conformación globular que, debido a sus propiedades, reciben el nombre de **inmunoglobulinas (Ig)**. Las inmunoglobulinas están formadas por cuatro cadenas de aminoácidos (fig. 12.16):

- **Dos cadenas H (pesadas)** iguales entre sí, y de gran tamaño (contienen alrededor de 400 aminoácidos).
- **Dos cadenas L (ligeras)** más cortas que las H (unos 200 aminoácidos) y también idénticas entre sí.

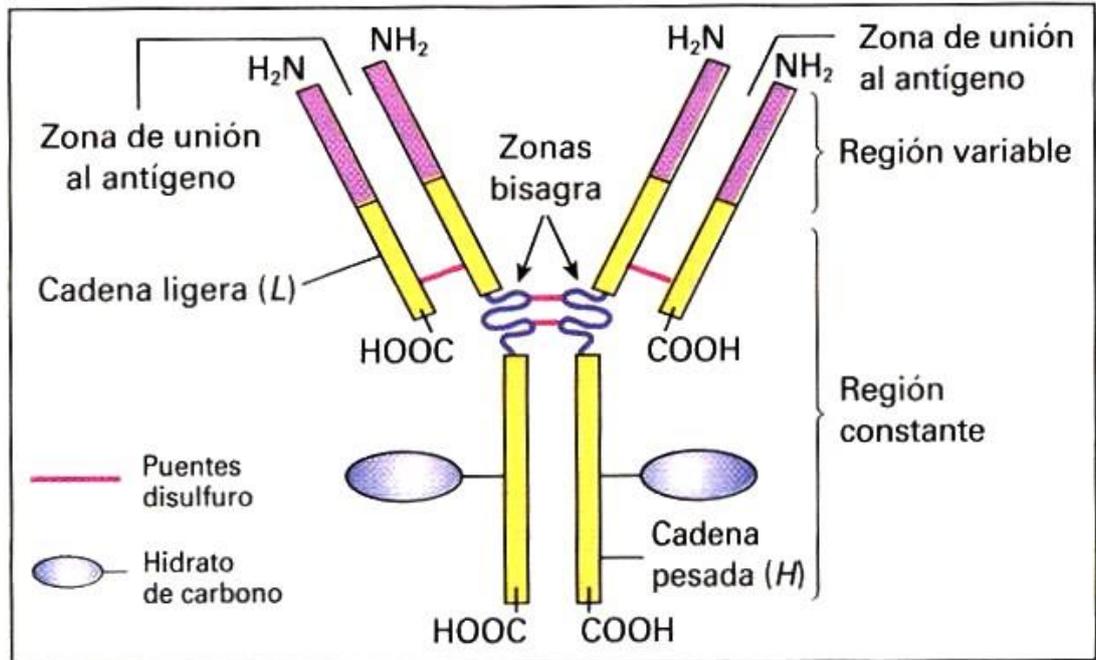


Figura 12.16.- Estructura esquemática de un anticuerpo, concretamente de una Ig E.

Ligadas a las cadenas H hay moléculas de oligosacáridos cuya función aún no se conoce. Las cadenas H y L están unidas entre sí por puentes disulfuro. Se combinan dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras para formar una molécula tridimensional en forma de Y, compuesta por un **tallo** constituido por parte de las dos cadenas pesadas con los radicales ácido (-COOH) terminales y por dos **brazos** formados por el resto de las cadenas pesadas y por las dos cadenas ligeras, todas ellas con los radicales amino (-NH₂) terminales.

En la base de los brazos de las cadenas H hay una zona llamada **bisagra** constituida por unos pocos aminoácidos por donde los brazos pueden moverse libremente respecto al resto de la molécula, lo que facilita la unión a antígenos con diferentes determinantes antigénicos. Los extremos aminados de las cadenas H y L se denominan **porción variable** de la Ig, puesto que cada tipo de anticuerpo tiene esta zona de las cadenas con una secuencia diferente de aminoácidos: los dos extremos de la Y de los anticuerpos son los centros de unión a los antígenos y se les denomina **parátopo**, y permite la unión de, al menos, dos moléculas de un mismo antígeno (se dice que la molécula de anticuerpo es bivalente). Como las inmunoglobulinas forman dímeros o pentámeros, el número de antígenos que pueden fijar puede aumentar hasta 4 o 10, respectivamente.

El lugar de unión con cada antígeno se puede considerar como un hueco entre las porciones variables de una cadena H y otra L en el que encaja el determinante antigénico del antígeno específico. El resto de las cadenas H y L se llama **porción constante** y carece de la propiedad de unirse a los antígenos.

Se conocen cinco tipos diferentes de inmunoglobulinas: **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgD** e **IgE**, las cuales se diferencian entre sí por el tipo de las cadenas H.

3.1.4 La reacción antígeno-anticuerpo

Los anticuerpos, al reconocer a los antígenos, se unen a ellos mediante enlaces de Van der Waals, fuerzas hidrofóbicas o iónicas, en una reacción denominada **antígeno-anticuerpo**. En esta unión, que se lleva a cabo entre las porciones variables de las cadenas H y L del anticuerpo y los determinantes antigénicos, no se establece ningún enlace covalente entre antígeno y anticuerpo, por lo que **la reacción es reversible**.

La reacción antígeno-anticuerpo es extraordinariamente **específica**: un anticuerpo puede reconocer entre una multitud de determinantes antigénicos únicamente aquellos que le son complementarios.

Existen diferentes tipos de reacción antígeno-anticuerpo:

- **Reacción de precipitación.** Cuando los antígenos son macromoléculas solubles con varios determinantes (antígenos polivalentes), los anticuerpos libres en el plasma sanguíneo, al unirse a ellos, forman **complejos tridimensionales insolubles** que precipitan (fig. 12.17). La precipitación es máxima cuando las concentraciones del antígeno y del anticuerpo son iguales.
- **Reacción de aglutinación.** Se produce al reaccionar los anticuerpos con moléculas de antígenos situados en la superficie de bacterias u otras células. Como resultado de esta reacción, las células forman agregados que sedimentan con facilidad (fig. 12.18). Los antígenos de la superficie de las células que provocan aglutinación se denominan **aglutinógenos**, mientras que sus anticuerpos específicos se llaman **aglutininas**. Esto también puede ocurrir en transfusiones con sangres de distinto grupo sanguíneo.

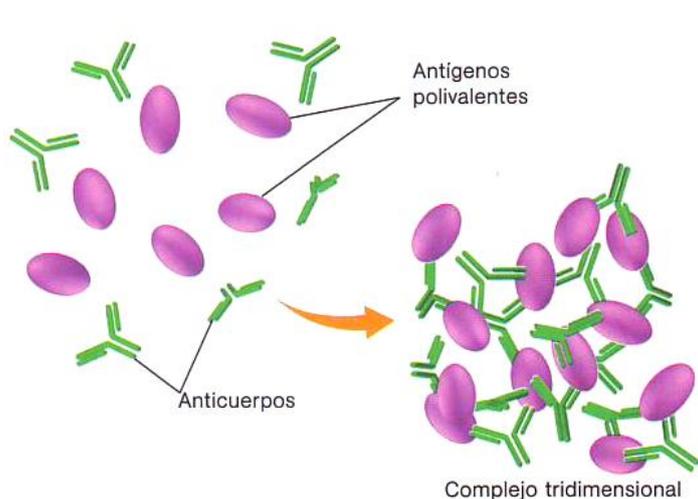


Figura 12.17.- Mecanismos de precipitación.

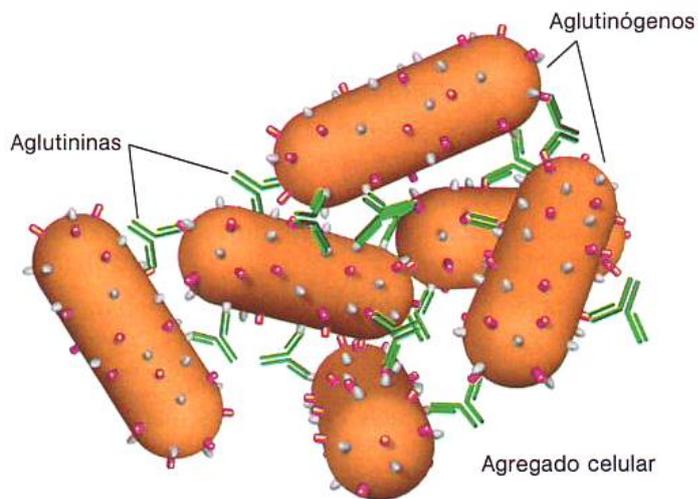


Figura 12.18.- Mecanismos de aglutinación.

- **Reacción de neutralización:** los anticuerpos tienen la propiedad de unirse a bacterias y sobre todo a virus con lo que impiden su unión a los receptores de membrana de las células diana, y la posterior penetración en el citoplasma (fig. 12.19). Los anticuerpos se comportan pues como **antitoxinas**.

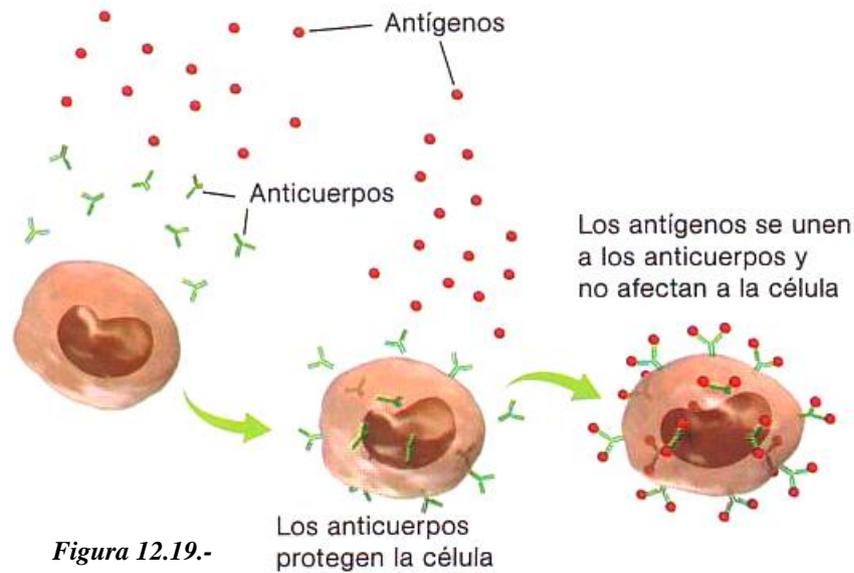


Figura 12.19.-

- **Opsonización.** Las **opsoninas** son anticuerpos que se fijan en la superficie de los microorganismos, marcándolos para que las células fagocíticas los localicen mejor y los fagociten (fig. 12.20).

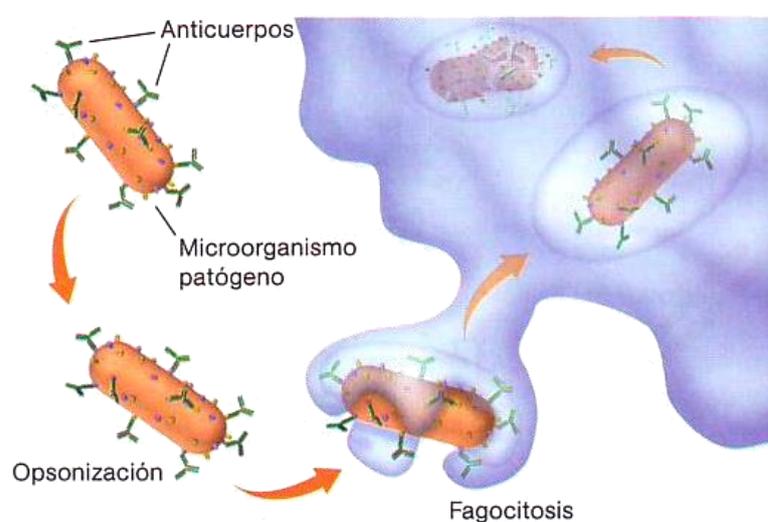


Figura 12.20.-

3.2 Respuesta primaria y secundaria. Memoria inmunológica

Como hemos visto, la detección de moléculas extrañas de tipo inmunogénico, como muchas de las que poseen los microorganismos patógenos, pone en marcha todo el complejo mecanismo de proliferación y maduración de células inmunocompetentes, los linfocitos, y de producción de anticuerpos, lo que hemos denominado respuesta inmune.

Podemos distinguir dos tipos de respuesta inmune:

- **Respuesta primaria.** Es la que se produce ante el primer contacto con un determinado antígeno. En ella se lleva a cabo la cooperación celular entre células presentadoras de antígeno (CPA), linfocitos T_H colaboradores, linfocitos T_c citotóxicos y los linfocitos B. Esta respuesta consta de tres fases sucesivas (fig. 12.21):
 - **Fase de latencia.** Tiene una duración de una a dos semanas, durante la cual el antígeno es identificado y tiene lugar la proliferación de los linfocitos.
 - **Fase logarítmica.** Dura varios días, y en ella, la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas del tipo IgM) aumenta hasta un máximo.
 - **Fase de declinación.** En ella, la concentración de anticuerpos va disminuyendo progresivamente hasta alcanzar niveles muy bajos o anularse. Cuando esto ocurre, la respuesta inmune primaria ha eliminado la infección.
- **Respuesta inmune secundaria.** Cuando el antígeno accede por segunda vez al organismo, y sin que importe el tiempo transcurrido desde el primer contacto, se produce la respuesta inmune secundaria de características muy distintas a la primaria:
 - **La fase de latencia** es mucho más corta, ya que existen células de memoria (linfocitos B y T) que reconocen al antígeno, y rápidamente proliferan.
 - **La producción de anticuerpos,** que en esta segunda respuesta son inmunoglobulinas IgG, es más rápida y de mayor intensidad. Las IgG pueden perdurar largo tiempo en la sangre. Los virus del sarampión, la varicela o la rubéola, por ejemplo, crean un estado inmune permanente en el individuo. Pero el virus de la gripe, que dispone de componentes antigénicos sensibles a las mutaciones, solo provoca una inmunidad temporal.

La respuesta inmune secundaria es tan rápida y efectiva que, gracias a la **memoria inmunológica**, el antígeno es eliminado sin que llegue a producirse ningún síntoma de la enfermedad, de modo que muchas veces el individuo no es consciente de haberla padecido. La memoria inmune, como los recuerdos, se alarga con los años a medida que se establecen más contactos con diferentes patógenos.

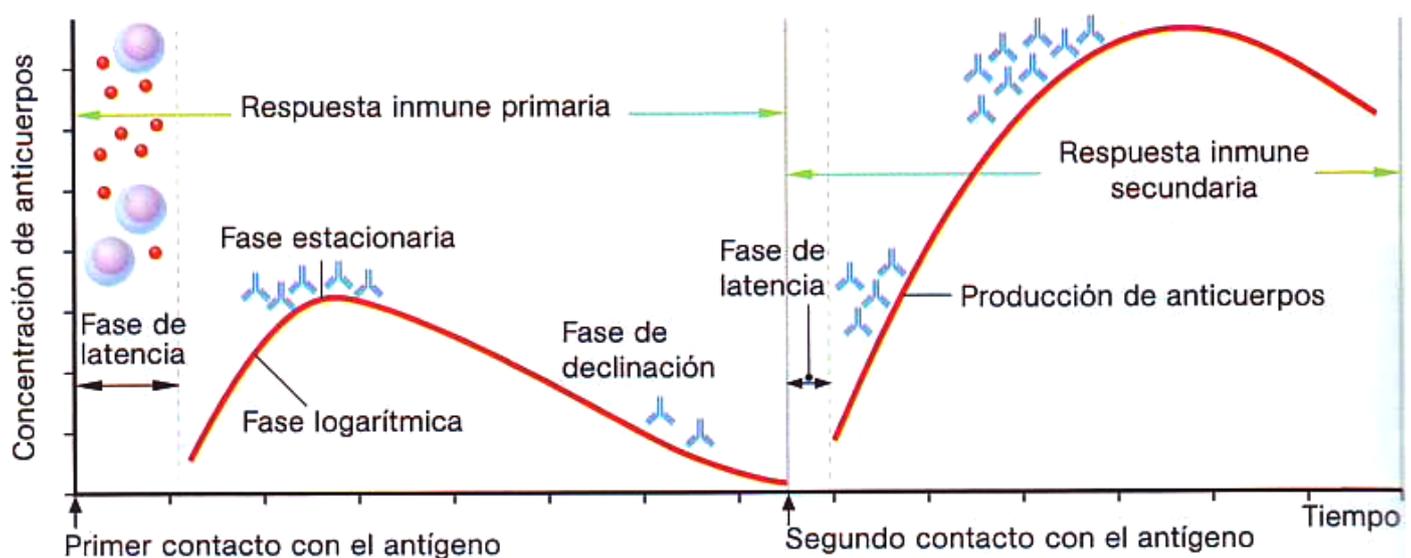


Figura 12.21.- Características de las reacciones inmunes primaria y secundaria.

3.3 Inmunidad natural y artificial. Activa y pasiva

Como hemos visto anteriormente, la **inmunidad** es un estado de protección o capacidad de resistencia frente a determinadas enfermedades que se adquiere gracias a un conjunto de reacciones de defensa realizadas por el sistema inmunitario de un organismo cuando se expone a la acción de agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos y parásitos) y de sus productos metabólicos, a células tumorales, o a macromoléculas, como proteínas y polisacáridos.

Dependiendo de qué tipos de mecanismos desencadenan y consiguen este estado de inmunidad, naturales o bajo la acción humana, se habla de **inmunidad natural** e **inmunidad artificial**, respectivamente. A su vez, dependiendo de si es el organismo el que sintetiza sus propios anticuerpos o bien los recibe de otro, se habla también de **inmunidad activa** o **pasiva**, respectivamente.

3.3.1 La inmunidad natural

Se da este nombre a la **inmunidad desarrollada por procesos naturales o habituales del organismo**.

- **Inmunidad natural activa.** Se da cuando la inmunidad es obtenida por los propios mecanismos del individuo, cuando de forma ocasional y aleatoria penetra un germen en su organismo, tal como hemos descrito en apartados anteriores.
- **Inmunidad natural pasiva.** Se da cuando los anticuerpos son recibidos en estado embrionario a través de la placenta. Se ha comprobado también que, en la mayoría de los mamíferos, la primera leche materna –llamada calostro-, es rica en inmunoglobulinas A y G, que actúan hasta que el bebé va desarrollando sus mecanismos inmunológicos. Es de destacar que, sin embargo, esta forma de adquisición de inmunidad en la especie humana no es relevante.

3.3.2 La inmunidad artificial

Se da este nombre a la inmunidad desarrollada por mecanismos no naturales, es decir, que obedecen a acciones humanas estudiadas y realizadas como técnicas sanitarias.

- **Inmunidad artificial activa.** El principal método de adquisición de este tipo de inmunidad es la **vacunación** o administración de vacunas. Consiste en la introducción de gérmenes muertos o atenuados, incapaces de desarrollar la enfermedad, pero que inducen al sistema inmunitario a producir anticuerpos (fig. 12.22).

Como los antígenos carecen de poder patógeno, pero conservan sus características antigénicas intactas, no se sufren los efectos de la enfermedad, pero tiene lugar una respuesta primaria donde se crean **anticuerpos específicos** y clones de **células de memoria** (linfocitos B y T). En el momento en que el organismo se expone de nuevo al antígeno se produce una respuesta secundaria más rápida y eficaz que la respuesta primaria (fig. 12.23).



Figura 16.22.-

La duración de esta inmunidad es perpetua, es decir, para toda la vida del individuo en cuestión, o bien temporal, con lo cual es necesario administrar **dosis de recuerdo**, con concentraciones de antígeno muy pequeñas que provocan una respuesta inmune secundaria. Nótese que la finalidad de la vacunación es **profiláctica**, es decir, prevenir una enfermedad.

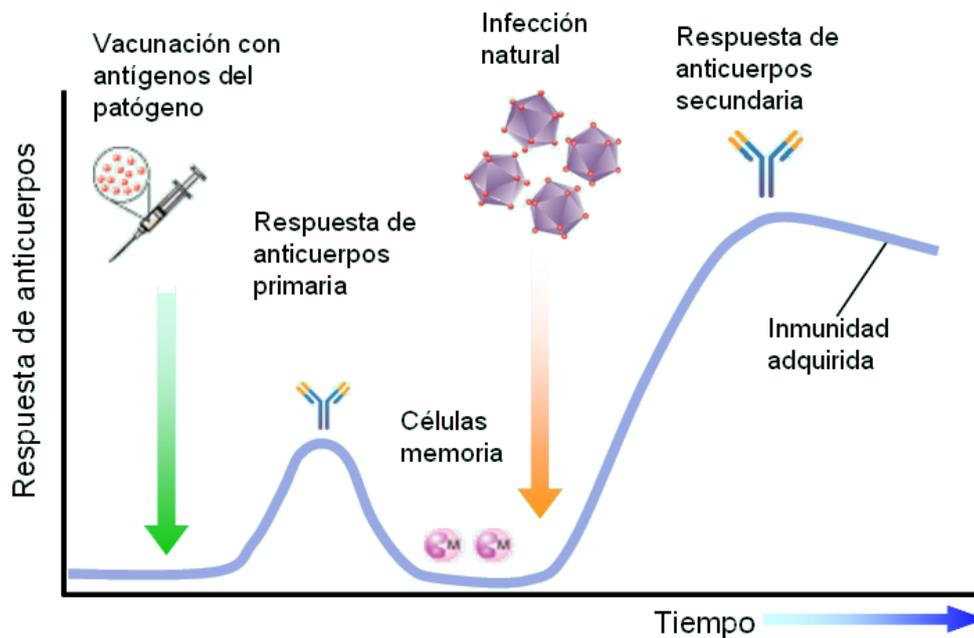


Figura 12.23.-

Las vacunas pueden ser de varios tipos:

- **Formas atenuadas del microorganismo patógeno.** Las vacunas atenuadas están formadas por microorganismos inoos obtenidos a partir de los patógenos naturales tratados para reducir su virulencia. Estas vacunas crean una inmunidad permanente en el individuo que las recibe, debido a lo estable del antígeno. No ocurre así en el caso de la gripe que, a causa de la elevada tasa de mutación que presenta, obliga a inyectar un conjunto de virus que incluye las últimas cepas conocidas, pero no asegura la inmunidad frente a otras nuevas.
- **Microorganismos muertos.** Estas vacunas son las que se utilizan contra algunas enfermedades víricas, como la polio o la rabia, y algunas bacterias como el cólera, la fiebre tifoidea o la tos ferina. Dado que los patógenos están muertos, no se reproducen en el organismo, por lo que su acción antigénica es muy baja; para inducir memoria inmunológica eficaz requieren la administración de dosis de recuerdo.
- **Toxinas bacterianas modificadas químicamente.** Son los llamados **toxoides** o **toxinas inactivas**. No se pueden utilizar toxinas activas porque la cantidad de antígeno necesaria para provocar la respuesta inmune es letal. Son vacunas de este tipo la antitetánica o la antidiftérica.
- **Antígenos purificados.** Son moléculas aisladas (polisacáridos o péptidos) de otros componentes del germen. Por ejemplo, se ha clonado en una levadura el gen responsable de la formación de una glucoproteína del virus de la hepatitis B que, aislada, es la actual vacuna contra esa enfermedad.

- **Inmunidad artificial pasiva.** El principal método para conseguirla es la **sueroterapia**. Consiste en inyectar al individuo que sufre una infección un **suero**⁷ con los **anticuerpos** específicos del germen causante, sin que haya que esperar la respuesta de inmunidad del individuo. De esta manera, se proporcionan anticuerpos de forma inmediata, y la inmunización es efectiva a las pocas horas de su administración (fig. 12.24).

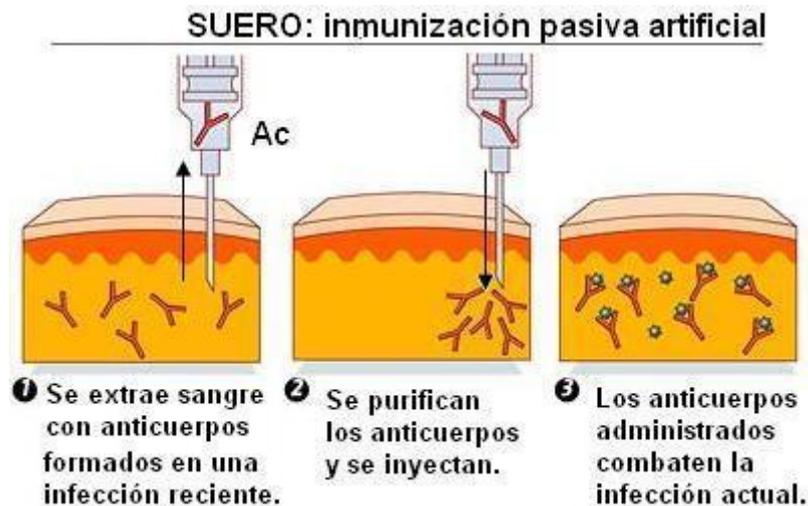


Figura 12.24.-

Pero, dado que el sistema inmunitario no trabaja produciendo anticuerpos, la resistencia que otorga es **poco duradera y no genera memoria**. Esta es una práctica que se lleva a cabo cuando un individuo ya está enfermo y no es posible esperar a que una vacuna haga efecto, o cuando su sistema inmunitario está debilitado y no sintetiza correctamente anticuerpos.

A principios del siglo XX, se utilizaban con frecuencia sueros extraídos de animales domésticos (caballos, cabras, etc.) a los que se les había inoculado el germen. A pesar de que estos sueros eran normalmente eficaces, dado que las inmunoglobulinas de los mamíferos son universales, a veces se desencadenaban **procesos alérgicos**. En la actualidad, las inyecciones de anticuerpos contienen solo inmunoglobulinas humanas y proceden de sueros de individuos hiperinmunes que disponen de grandes cantidades de ese anticuerpo concreto.

Se utilizan sueros como tratamiento contra enfermedades que se desarrollan con gran actividad –rabia, tétanos o difteria- o, en el caso de enfermedades para las que no existe una vacuna eficaz, como en el caso de las hepatitis A y B.

Otro método utilizado es la **quimioterapia**; consiste en la administración de los fármacos o medicamentos que o bien colaboran en la destrucción del agente patógeno, o bien previenen contra un posible contagio en personas con un sistema inmunológico poco eficaz como los enfermos de SIDA.

Los **antibióticos**, son los fármacos más utilizados para combatir las enfermedades infecciosas de tipo bacteriano. Las **sulfamidas** son también sustancias que atacan a los microorganismos patógenos, en especial a las bacterias, por lo que se denominan bactericidas.

⁷ El **suero sanguíneo** o **suero hemático** es el componente de la sangre resultante tras permitir la coagulación de ésta y eliminar el coágulo resultante.

Para terminar, indicar que la finalidad de la sueroterapia y quimioterapia es **terapéutica** y no profiláctica (como lo es en la vacunación), ya que se utilizan sustancias para curar a una persona enferma y no para prevenir una enfermedad.

4. ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

Una gran diversidad de causas puede hacer que se produzca una reacción desproporcionada del sistema inmunitario (**hipersensibilidad**), que éste no funcione (**inmunodeficiencia**) o que se produzca una pérdida de capacidad de distinguir lo propio de lo extraño (**reacción autoinmune**).

4.1. Fenómenos de hipersensibilidad

La **hipersensibilidad** es una respuesta inmunitaria específica que se produce de forma exagerada y causa inflamaciones y lesiones en los tejidos. Este tipo de reacciones se produce tras haber sido sensibilizado el organismo en una primera exposición al antígeno. Se han descrito cuatro tipos principales de hipersensibilidad, dependiendo del efecto que se genera, el proceso inmunitario que lo desencadena y el tiempo que tarda en manifestarse. Entre estas modalidades se encuentra la **hipersensibilidad inmediata o de tipo I (alergias)**.

Las alergias o reacciones alérgicas se llevan a cabo por medio de anticuerpos del tipo IgE que se producen frente a antígenos inocuos, llamados **alérgenos**. Pueden ser alérgenos los pólenes, los hongos, los ácaros del polvo, el pelo, algunos fármacos, venenos de insectos, sustancias presentes en algunos alimentos como los frutos secos, los mariscos, los huevos, etc.

1. **Fase de sensibilización.** Cuando el organismo entra en contacto por primera vez con el alérgeno, los macrófagos lo captan, lo fagocitan y muestran sus fragmentos en superficie gracias a las proteínas del MHC-II. Los linfocitos T colaboradores (T_H) los reconocen, se anclan a ellos y liberan linfocinas que causan la maduración de los linfocitos B vecinos. Estos se transforman en células plasmáticas y liberan grandes cantidades de inmunoglobulinas de tipo E. Las IgE se unen y recubren la superficie de los mastocitos de los tejidos (células cebadas del tejido conjuntivo) y de los basófilos de la sangre. Esta fase transcurre sin síntomas (fig. 12.25).

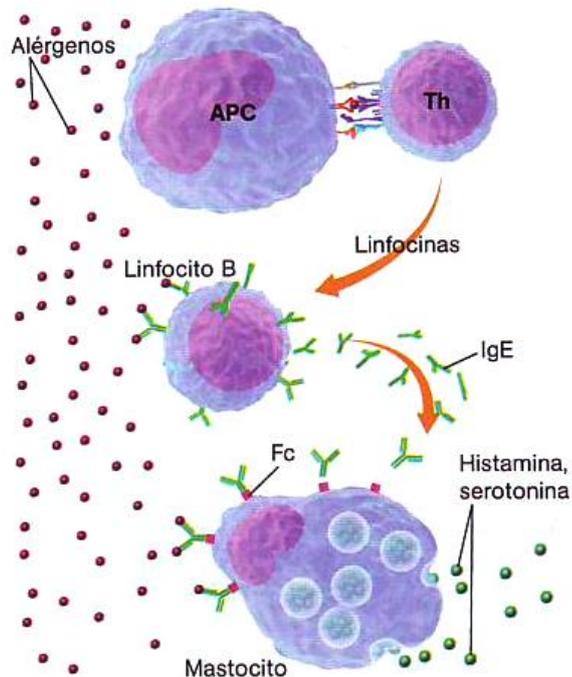


Figura 12.25.-

2. **Fase de activación de los mastocitos.** Tiene lugar a partir del segundo contacto, cuando las moléculas del alérgeno se unen a las IgE de estas células y de los basófilos. Se produce una liberación de mediadores químicos como la histamina, la serotonina o las prostaglandinas.

3. **Fase de alergia.** La liberación de mediadores químicos provoca los síntomas de la alergia, que pueden ser: inflamación de párpados, ojos y mucosas; congestión nasal y estornudos; afecciones como el asma cuando inciden en el árbol bronquial (constricción de bronquios y bronquiolos); vómitos, náuseas y espasmos abdominales en el tracto gastrointestinal.

Como tratamiento, se usan **antihistamínicos** (compiten por la histamina con las IgE), pero que no causan sus efectos. También se somete al paciente a **procesos de desensibilización**, que son similares a la administración de una vacuna; ante dosis crecientes de alérgeno, el sistema inmune genera grandes cantidades de IgG que se unen a él, impidiendo su acceso a las IgE.

4.2. Síndromes de inmunodeficiencia

Con este nombre se designan unas **alteraciones del sistema inmunitario donde las reacciones inmunológicas son insuficientes ante las infecciones de todo tipo o bien no existen.**

Las consecuencias de las inmunodeficiencias son, principalmente:

- **Propensión a padecer múltiples infecciones.** Si la inmunodeficiencia afecta sólo al sistema humoral (deficiencias en los linfocitos y anticuerpos), se presentarán infecciones bacterianas en general. Si la inmunodeficiencia es esencialmente celular (deficiencias en los linfocitos T), las infecciones específicas serán las de crecimiento intracelular, es decir, virus y rickettsias. Las rickettsias son bacterias Gram negativas con forma de cocos, pero que, al igual que los virus, son parásitos intracelulares obligados.
- **Aumento de la aparición de tumores** ya que están controlados por el sistema inmunológico.

Existen inmunodeficiencias congénitas o primarias y adquiridas o secundarias.

4.2.1. Síndrome de inmunodeficiencia congénita

En este caso, las personas nacen con un gen defectuoso situado en el cromosoma X que impide la formación y diferenciación de células inmunocompetentes (linfocitos), como causa más generalizada. Los llamados “niños burbuja” padecen una inmunodeficiencia combinada severa (llamada en inglés **SCID**, *severe combined immunodeficiency*), ya que deben vivir en una habitación estéril y evitar el contacto con persona, animal y objeto portadores de gérmenes. Una de las soluciones viables para remediar este déficit, es el **injerto de médula ósea roja** capaz de formar células inmunocompetentes.

Dado que el trasplante no siempre es eficaz y a veces es complicado encontrar al donante compatible, como alternativa se está utilizando la **terapia génica**. Gracias a esta técnica, se introduce una copia normal del gen defectuoso en células indiferenciadas de la médula ósea del paciente. Estas células infectadas se reimplantarán en la médula roja; allí proliferarán, recuperando la respuesta inmune.

4.2.2. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

En este caso, la deficiencia inmunológica viene causada por el **virus VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana) que infecta los linfocitos T colaboradores (T_H) y los destruye.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) está causado por el **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH o HIV)** que reduce progresivamente la respuesta del sistema inmune y provoca su destrucción. Se desarrollan enfermedades infecciosas oportunistas, como son neumonías y tuberculosis, y tumores malignos, como linfomas o el sarcoma de Kaposi que producen la muerte del paciente.

4.3.1 Características y estructura del VIH

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** fue aislado en 1983 en el Instituto Pasteur de París. Se trata de un virus que pertenece a la familia de los retrovirus, que se caracterizan porque su material genético es ARN y copian su información genética a ADN gracias a la acción de una enzima que poseen, denominada **transcriptasa inversa** o **retrotranscriptasa**.

El VIH tiene una estructura característica formada por (fig. 12.26):

- **La envuelta**, constituida a su vez por una **capa continua interna**, integrada por una sola proteína, la **p 17**, y una **bicapa lipídica externa** como la de cualquier membrana biológica, en la que se insertan dos glucoproteínas, la **gp 41** y la **gp 120**.
- **La cápsida**, de forma troncocónica, hueca y rodeada por la envuelta, constituida por moléculas de la proteína **p 24**, que protege al material genético. Este consiste en dos fragmentos de **ARN monocatenario**, asociados a dos moléculas de **transcriptasa inversa** y a otras enzimas⁸.

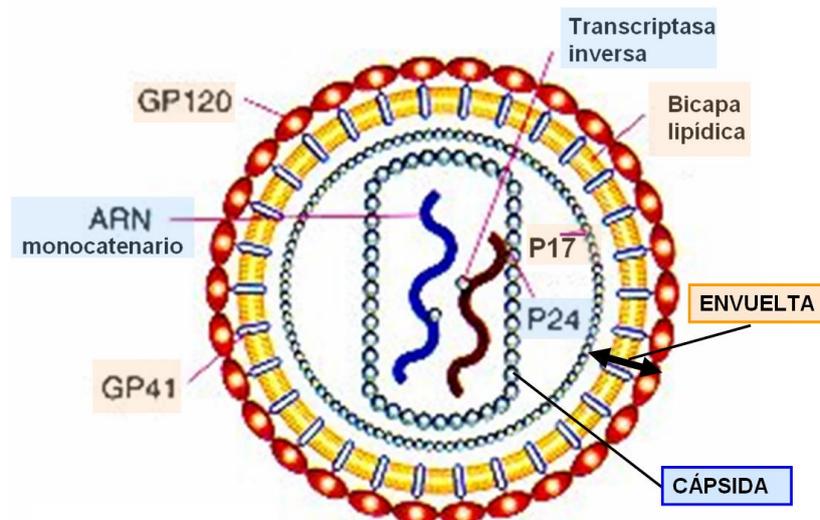


Figura 12.26.-

Existen dos formas del virus del sida: el **VIH-1** y el **VIH-2**. El primero es el más extendido por todo el mundo y también el más devastador. Esta variante ha sido la responsable de más de 40 millones de muertes en 20 años. El VIH-2 ha sido detectado solo en ciertas poblaciones de África occidental; se diferencia en que algunas proteínas de la envuelta son distintas a las del VIH-1 y en que es menos virulento.

⁸ Junto con la transcriptasa inversa, dentro de la cápsida del VIH hay otras dos enzimas, una **proteasa** que actúa fragmentando proteínas que formarán parte del virus y una **integrasa**, necesaria para insertar el ADN del virus en el genoma de la célula.

Ambos tipos están sometidos a mutaciones constantes de su ARN, que se traducen en cambios de sus antígenos de superficie, lo que dificulta encontrar una vacuna. Se ha sugerido también que mutaciones del virus que causan inmunodeficiencias en primates africanos podría haber generado el virus de la inmunodeficiencia humana.

4.3.2 infección por VIH

La infección por VIH se desarrolla en dos fases; una primera **fase asintomática** en la que el virus llega a la sangre y se reparte por todo el cuerpo, y una segunda fase o **fase sida**, que es la **sintomática** en la que se manifiestan los efectos de la infección por el virus.

- **Fase asintomática:** Cuando el virus entra en contacto con un tipo de leucocito o glóbulo blanco, los linfocitos T4 colaboradores (T_H), la glucoproteína gp 120 de la envuelta del virus se une a las membranas de estos linfocitos (también a las de los macrófagos, otro tipo de leucocito), que poseen la proteína CD4 en su superficie. Se produce una fusión de membranas por la cual la cápsida del virus queda libre en el citoplasma del linfocito. Se reabsorben sus proteínas liberándose el ARN, que gracias a la transcriptasa inversa se copia en ADN (fig. 12.27).

Las hebras de ARN desaparecen gracias a las ribonucleasas, y el ADN formado se autocopia, dando lugar a dos fragmentos de doble hélice que se desplazan hasta el núcleo del linfocito y se integran en su genoma. Se completa así el **ciclo lisogénico** del virus, que puede permanecer inactivo en estado de provirus hasta 10 años, en una **fase asintomática**. Durante este tiempo y cada vez que el linfocito se divide, se transmite una copia del ADN vírico a cada una de las células hijas. A los dos meses desde el comienzo de la infección, pueden detectarse en el suero anticuerpos contra el virus, y se habla entonces de un **individuo seropositivo**.

Más pronto o más tarde, el ADN vírico se separa del genoma del linfocito y se expresa: entra en **ciclo lítico**, formándose moléculas de ARN y de ARNm que migran al citoplasma donde se codificarán las proteínas de la cápsida. Tras el ensamblaje con sus respectivos fragmentos de ARN, los virus tratan de abandonar la célula, arrastrando una porción de su membrana. Así se constituye la envuelta. El linfocito libera lentamente virus hasta que muere, y estos virus infectan a otros linfocitos. El número de linfocitos T va disminuyendo hasta que es **incapaz de generar la respuesta inmune celular** (menos de 200 linfocitos por mm^3 de sangre). Los linfocitos B sin el estímulo de los T no producen suficientes anticuerpos para contrarrestar al virus, por lo que **la respuesta humoral también se ve afectada**.

- **Fase sintomática o fase sida**, en la que el sistema inmune está tan debilitado que las infecciones microbianas, incluso las llamadas “oportunistas”, se generalizan. También se desarrollan ciertos tipos de cáncer. El tiempo que media entre la infección por el virus y la aparición de los primeros síntomas del sida puede oscilar entre uno y diez años.

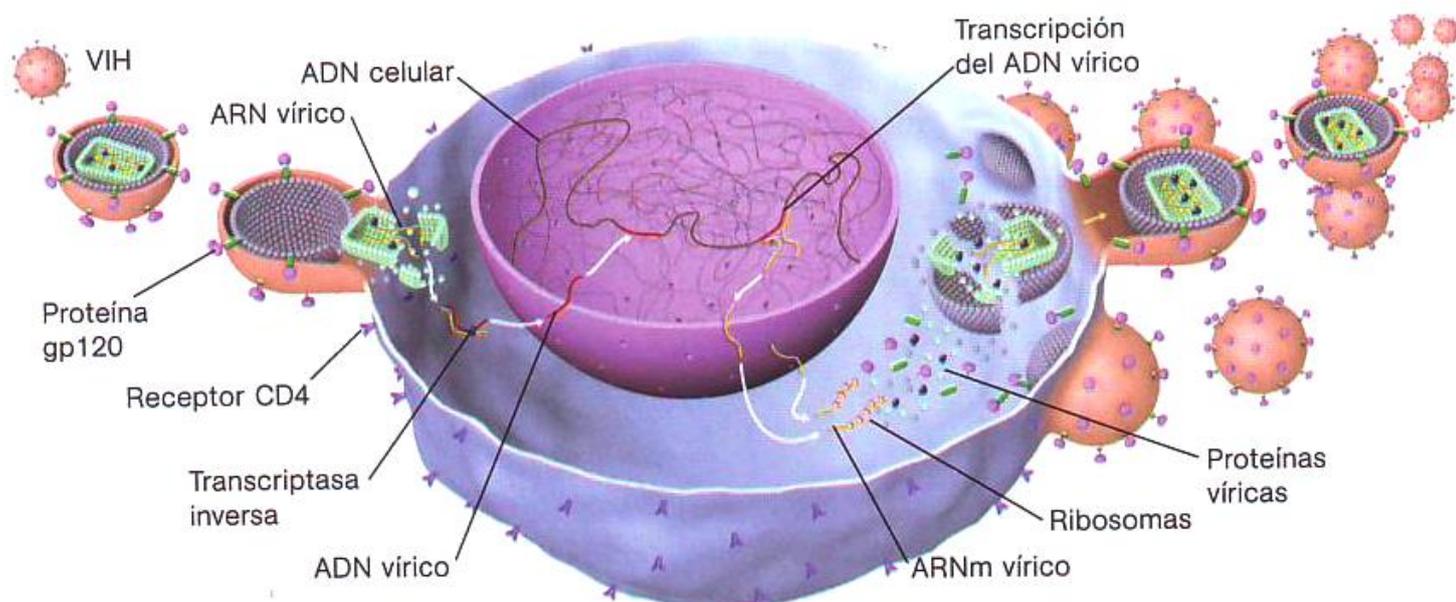


Figura 12.27.- Ciclo de reproducción del VIH.

4.3.3 Contagio, prevención, diagnóstico y tratamiento

El virus se contagia cuando entran en contacto fluidos corporales como:

- **La sangre.** Desde que en 1987 se hizo obligatoria la prueba de detección de anticuerpos anti-VIH, los bancos de sangre solo disponen de sangre de personas seronegativas, por lo que el contagio por transfusión no supone un riesgo. Sí lo supone compartir o entrar en contacto con objetos contaminados como jeringuillas o agujas infectadas, o a través de heridas.
- **Las relaciones sexuales.** Es la vía de contagio más extendida en la actualidad. Se produce cuando el semen o los fluidos vaginales entran en contacto con la sangre, lo que ocurre frecuentemente debido a pequeñas lesiones en las mucosas. Las infecciones de transmisión sexual como la gonorrea, el herpes genital o la sífilis aumentan las probabilidades de contagio. Son grupos de riesgo las personas promiscuas que no usan preservativo.
- **La vía materno-filial.** El porcentaje de hijos de madres seropositivas infectados está en torno a un 30 %. El virus es capaz de atravesar la placenta y llegar a la sangre del feto; también puede contagiarse durante el nacimiento por lesiones en el canal del parto. La lactancia también es una vía de contagio, por la carga viral de la leche materna.

El diagnóstico se realiza actualmente con el **método ELISA**, que consiste en poner en contacto suero del paciente con antígenos del VIH; así se detectan anticuerpos anti-VIH, lo que implica la presencia de virus en el organismo.

No existe hoy por hoy ningún tratamiento que permita destruir y eliminar el virus, pero los medicamentos de los que se dispone (**retrovirales**) ralentizan el curso de la infección, ya que pueden dificultar la transcripción inversa o inhibir las proteasas liberadas por ARN vírico, o impedir que el ADN vírico se integre en el genoma de los linfocitos T. Estos efectos se traducen en una menor carga viral.