

2.3 INMUNOLOGÍA BÁSICA DE LA INFECCIÓN

La inmunología humana se ocupa del estudio de la respuesta del organismo a las proteínas extrañas y los mecanismos mediante los cuales se protege de los agentes infecciosos.

La función principal del sistema inmune es defendernos del ataque de los múltiples patógenos con los que nos enfrentamos en el transcurso de nuestra vida. Consta de dos partes:

Un sistema de detección que reconoce las proteínas extrañas

Diversos mecanismos que impiden la proliferación de los agentes infecciosos en el organismo.

La respuesta inmune es específica.

Sin embargo, estas defensas no son perfectas y podrían fracasar o reaccionar en forma tardía. En estas circunstancias podría producirse infección y daño derivado del sistema inmune en sí.

Las sustancias extrañas que ingresan en el organismo e inducen respuestas inmunes se denominan **antígenos** (Ag). Una reacción posible es la producción de proteínas llamadas **anticuerpos** (Ac). Otra es la activación de células que destruyen las células infectadas por contacto directo, estimulando de otros procesos de aniquilación y otros medios.

Respuesta Inmune

Los ~~anticuerpos son moléculas~~ constituidas por proteínas e hidratos de carbono. Se producen en las **células Linfoides**, en respuesta a una estimulación antigénica. Son específicos y se fijan a los antígenos para que el organismo pueda eliminarlos. Pertenecen a un grupo de proteínas séricas humanas, las **gammaglobulinas** y se denominan **inmunoglobulinas**.

La estructura básica de la molécula de anticuerpo consiste en dos tipos de cadenas peptídicas. Una tiene un peso molecular cercano a 50,000 y recibe el nombre de "cadena pesada". La otra tiene un peso molecular de alrededor de 25,000 y es la "cadena liviana". Todos los anticuerpos constan de dos cadenas pesadas en "Y" y dos livianas unidas a los brazos de la "Y", como se ilustra en la figura 5, pero algunas inmunoglobulinas son múltiplos de la unidad básica. La molécula se mantiene unida mediante puentes químicos.

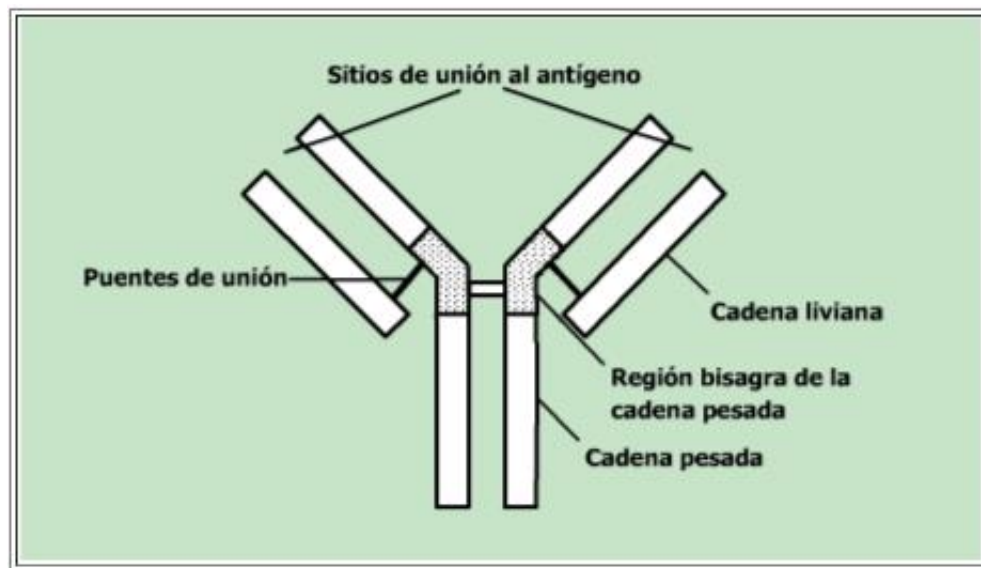


Figura 5: Esquema de una molécula de IgG

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son productos de las células B, capaces de unirse de forma específica a un fragmento de antígeno. Un antígeno es toda estructura que es reconocida por el sistema inmunológico. Si además el antígeno es capaz de producir una respuesta inmune específica se denomina inmunógeno. No sólo se reconocen sustancias ajenas a nuestro organismo, lo que es propio también es siempre reconocido pero no es atacado, pues existe un sistema de control que permite que no se elimine. En la autoinmunidad, el sistema inmune pierde la tolerancia a determinados antígenos propios de modo que reacciona ante lo propio como si fuera extraño. Un antígeno corresponde químicamente a una proteína, glúcido o glucoproteína. Es, por tanto, una estructura relativamente grande. Dentro de esta estructura global las partes que son reconocidas de forma específica se denominan epítomos o determinantes antigénicos. Hay sustancias antigénicas que no son capaces por sí solas de provocar una respuesta inmune, son los denominados haptenos (es el caso de muchos fármacos). Si estos haptenos se combinan con una proteína transportadora o carrier, adquieren la capacidad inmunógena. Las respuestas de anticuerpos primarias son el resultado de la activación de las células B, previamente no estimuladas, mientras que las respuestas secundarias se deben a la estimulación de clones expandidos de células memoria. La respuesta secundaria está caracterizada por una producción más rápida y más abundante de anticuerpos así como por el aumento de la afinidad media de estos anticuerpos. Los anticuerpos se producen en una forma asociada a la membrana y en una forma secretada. La Ig de membrana, sobre la superficie de la célula B, es el receptor de la célula B para el antígeno. Los anticuerpos secretados, neutralizan los antígenos, activan el sistema de complemento y opsonizan antígenos aumentando su fagocitosis por diferentes células riabiles. Las tres regiones hipervariables de una cadena ligera, y las tres regiones hipervariables de la cadena pesada, pueden mantenerse juntas en el espacio tridimensional para formar la superficie de unión al antígeno. Por esto, a las regiones hipervariables se las denomina regiones determinantes de la complementariedad (CDR, del inglés complementary-determining regions). Las diferencias de secuencia en esta región permiten distinguir anticuerpos producidos por diferentes clones de células B y son la base estructural del idiotipo. Hay entre 10(7) y 10(11) moléculas de anticuerpo diferentes en cada individuo, cada uno con una secuencia de aminoácidos única en los lugares de combinación con el antígeno. El tratamiento de la molécula de Ig con la enzima digestiva papaína escinde ésta en tres fragmentos, dos idénticos (Fab) y un tercero (Fc). El fragmento Fab, es el responsable de la unión al antígeno (del inglés, antigen binding). El fragmento Fc o fragmento cristizable contiene la mayor parte de la región constante de las dos cadenas pesadas, incluyendo los enlaces disulfuro de la región denominada bisagra; y ejerce importantes funciones. Diferentes isotipos de anticuerpos se unen a receptores de Fc sobre los eosinófilos, los mastocitos y las células agresoras naturales, y estimulan sus funciones al unirse al antígeno. Otros receptores de Fc de las células epiteliales y placentarias median el transporte transepitelial de los anticuerpos IgA e IgG respectivamente.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), están formadas por cuatro cadenas de aminoácidos, dos cadenas pesadas o cadenas H (del inglés, heavy) y dos cadenas ligeras o cadenas L, que se unen entre sí por puentes disulfuro, resultando una disposición en forma de Y. Las dos cadenas H y las dos cadenas L de una molécula dada de Ig son idénticas entre sí. Hay dos tipos de cadenas L, denominadas kappa (k) y lambda (l). Por otra parte existen cinco clases o isotipos de cadena H, que sí determinan diferencias funcionales importantes como se describirá mas adelante: cadenas g1 (IgG1), g2 (IgG2), g3 (IgG3), g4 (IgG4), m (IgM), a1 (IgA1), a2 (IgA2), d (IgD) y e (IgE). A la secuencia de aminoácidos de los dominios amino terminales se les llama regiones variables (V), para distinguirlas de las regiones constantes (C), del resto de la cadena, que están más conservadas. Los tramos dentro de las regiones V que muestran una extraordinaria diversidad se llaman regiones hiperva

Existen cinco tipos de inmunoglobulinas (Ig): IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

Según el tipo o isotipo de cadena H que posean las inmunoglobulinas, se dividen en 5 clases con propiedades distintas
IgG:son las más abundantes. Existen al menos cuatro subclases de IgG. Predominan en la respuesta inmunitaria secundaria y tienen actividad antitoxina. Activan el sistema de complemento facilitando así la fagocitosis. Atraviesan la placenta, por lo que confieren inmunidad al neonato. Median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o ADCC que es un proceso lítico que ejercen varias poblaciones celulares, diferentes a los linfocitos T citolíticos, como neutrófilos, eosinófilos, monocitos y especialmente los NK (células agresoras naturales o Natural Killer),y que requiere para la muerte de la célula diana que ésta esté recubierta por IgG específica. – IgM:se producen en la respuesta inmunitaria primaria. Son formas arcaicas de elevado peso molecular se secretan a la circulación en forma pentamérica, activan fácilmente el sistema del complemento y actúan como opsoninas (recubren al agente extraño y facilitan su fagocitosis por los macrófagos). – IgA: es el anticuerpo predominante en las secreciones seromucosas y constituye la defensa ante las infecciones bacterianas. No atraviesa la placenta, pero puede transmitirse al recién nacido en el calostro. Los eosinófilos pueden utilizar la IgA para dirigir la ADCC. – IgD:minoritaria en el plasma, se encuentra en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parece jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígeno. – IgE: también escasa en plasma, aparece en la membrana de basófilos y mastocitos, juega un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, anafilaxia, y también reacciones parasitarias. La interacción de las IgE de la superficie celular con un alérgeno induce la degranulación de los mastocitos, liberando sustancias farmacológicamente activas, como la histamina, prostaglandinas y otros intermediarios de la respuesta inflamatoria.

El 73% de las inmunoglobulinas totales corresponde a la IgG. Este es el principal anticuerpo de la respuesta inmune y en general, persiste mucho tiempo, La IgG posee una sola unidad básica (véase Fig. 5)

El 8% de las inmunoglobulinas totales corresponde a la IgM, que es el primer anticuerpo producido en la respuesta inmune y persiste hasta que el nivel de IgG aumenta. La IgM posee cinco unidades básicas ligadas a través de los extremos de las cadenas pesadas (véase fig. 6)

El 18% de las inmunoglobulinas totales corresponde a la IgA. Esta predomina en las secreciones y mucosas y protege la superficie corporal. La IgA posee dos unidades básicas ligadas a través de los extremos de las cadenas pesadas y una proteína específica llamada cadena "J" (véase fig.7)

El 1% de las inmunoglobulinas totales corresponde a la IgD e IgE, muy especializadas, La IgD se encuentra en la superficie de los [linfocitos](#), en los que actúa como receptor. La IgE se asocia con las reacciones alérgicas, se localiza en la superficie de los [mastocitos](#) y [basófilos](#) y puede inducir la liberación de ciertas sustancias [bioactivas](#) como la [histamina](#). Este módulo se centra en la IgG e IgM

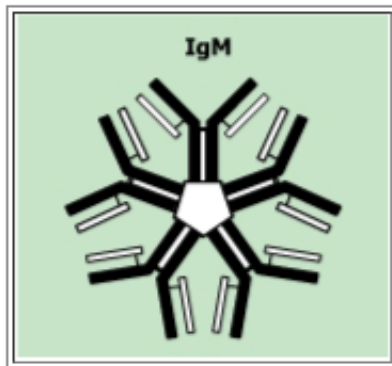


Figura 6: Esquema de una molécula de IgM

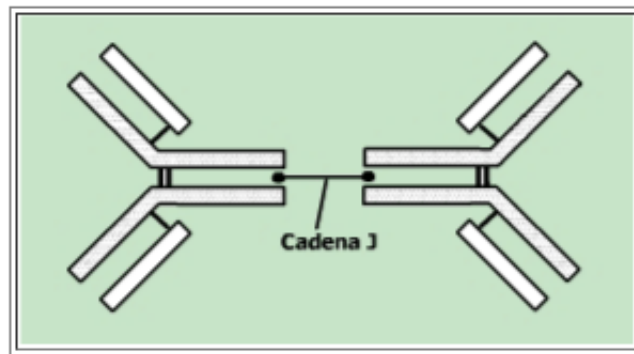


Figura 7: Esquema de una molécula de IgA

Respuesta Celular

La respuesta celular es otro componente del sistema inmune que tiene lugar en presencia de los mismos antígenos que inducen la producción de anticuerpos. Ocurre en forma simultánea con la respuesta de anticuerpos o humoral. Involucra dos grupos de linfocitos:

Los principales constituyentes celulares del sistema inmunitario son los linfocitos, los fagocitos mononucleares y las células accesorias relacionadas. Las células que integran este sistema se organizan en tejidos especializados o en agrupaciones más o menos difusas por todo el organismo. Hay órganos que juegan un papel central en la respuesta: la médula ósea (origen de todas las células sanguíneas: las células madre pluripotenciales dan lugar a células progenitoras mieloides o linfoides) y el timo, progenitor linfoide que da lugar a través de un proceso de maduración y selección, a los linfocitos T. Existen también órganos secundarios o periféricos como el bazo y los ganglios cuya estructura optimiza el contacto íntimo y las interacciones entre las poblaciones celulares que cooperan en la generación de las respuestas inmunitarias. Todos estos núcleos linfoides están conectados entre sí por el sistema linfático, que además de mantener la volemia captura los antígenos presentes en líquido intersticial de los tejidos llevándolos a los ganglios donde quedan retenidos e interaccionan con las células del sistema inmunológico. Un elemento clave asociado a las células, imprescindible para el desarrollo de la respuesta inmunitaria es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En el ser humano se identifica como HLA (antígeno leucocitario humano), y su presencia es imprescindible para la presentación del antígeno. Sólo los antígenos presentados por el HLA, pueden ser reconocidos por algunos tipos celulares, como los linfocitos T. El MHC, es un

Son células que proceden del timo o tejidos linfoides asociados a la piel o mucosa intestinal, carecen de inmunoglobulinas de superficie, pero presentan otros marcadores de superficie, como el CD2. El receptor que identifica al antígeno presentado por las moléculas de HLA se le conoce con el nombre de complejo TCR (complejo receptor de la célula T).

La existencia de otros marcadores determina la clasificación de las subpoblaciones de células T:

Población CD4+: expresa en la membrana la molécula CD4. Sólo reconocen al antígeno cuando les es presentado en conjunción con una molécula de histocompatibilidad de clase II (HLA-D) (Restricción MHC (HLA) de clase II). Existen dos tipos, las células Th1 ("inflamatorias") (1) y las Th2 (helper o colaboradores)

La principal función de las Th1 es la activación de macrófagos. Las Th2 activan células B. – **Población CD8+ o LTC (linfocitos T citotóxicos):** expresan en la membrana CD8. Sólo reconocen al antígeno cuando les es presentado en conjunción con una molécula de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, B,C).(Restricción MHC (HLA) de clase I). Sus principales funciones son la citotoxicidad y la inmunosupresión.

Población CD TCRgd+: expresan CD2 y a diferencia de las anteriores CD3/ TCRgd. Constituyen un porcentaje muy pequeño del total de células T y sus funciones son poco conocidas.

1.2.1.2. Reconocimiento del antígeno por las células T Las células T reconocen antígenos sólo sobre la superficie de células accesorias en asociación a los productos de los genes MHC propios. Se conoce como restricción MHC de tipo I al reconocimiento restringido de las células CD8+, a los antígenos asociados a los productos de los genes MHC I. Los antígenos diana de los LTC CD8+ son las proteínas sintetizadas en el interior de la célula, como los antígenos virales y los antígenos tumorales. Al contrario de la expresión restringida de las moléculas de clase II, casi todas las células expresan moléculas de clase I, y tienen la capacidad de mostrar antígenos peptídicos asociados a estas moléculas del MHC sobre la superficie celular. Esto asegura que cualquier célula que sintetice proteínas virales o mutantes puede estar marcada para su reconocimiento y muerte por LTC CD8+. Se conoce como restricción MHC de tipo II, al reconocimiento restringido de las células CD4+ a los antígenos asociados a los productos de los genes MHC II. Las proteínas exógenas extrañas son internalizadas por la APC o célula presentadora de antígeno, donde sufren un procesamiento que asegura que porciones de una proteína se unan a la moléculas de clase II del MHC y formen complejos inmunogénicos. Tanto la presentación de antígenos restringida por la clase II del MHC como la generación de complejos péptido-clase I del MHC, son funciones normales y continuas de las células, que no discriminan entre proteína propias y extrañas. Será la célula T la que reconocerá ese antígeno como extraño. La primera vez que se produce el reconocimiento por el TCR de una célula T, de un antígeno unido a la molécula de MHC es necesario que se unan el marcador CD28 del linfocito T con una molécula de superficie de la célula presentadora de antígeno llamada B7 (coestimulación). En caso de no producirse este reconocimiento generado por la unión de B7 con el CD28 del linfocito T, no sólo no existiría la activación sino que se entraría en un estado de anergia que haría refractaria la célula.

