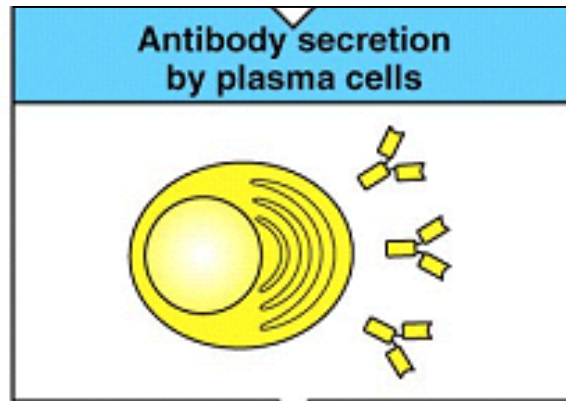


Parte III

La respuesta inmunitaria

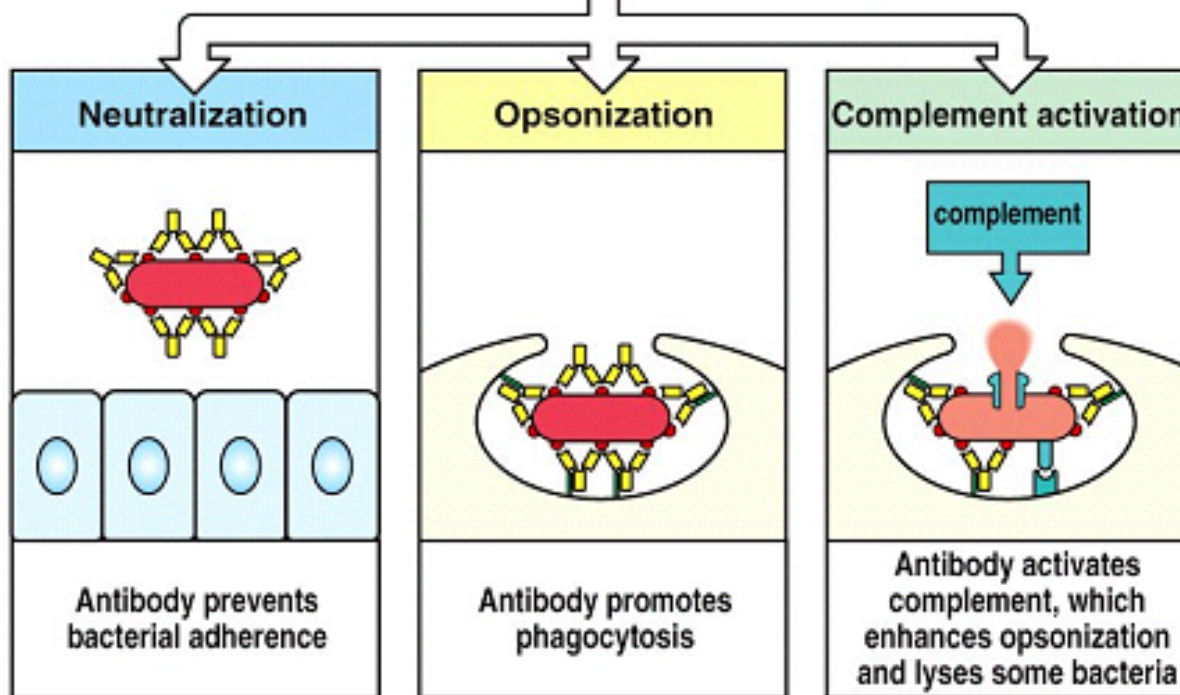
La respuesta inmune humoral



La respuesta inmune humoral está mediada por anticuerpos secretados por células plasmáticas.

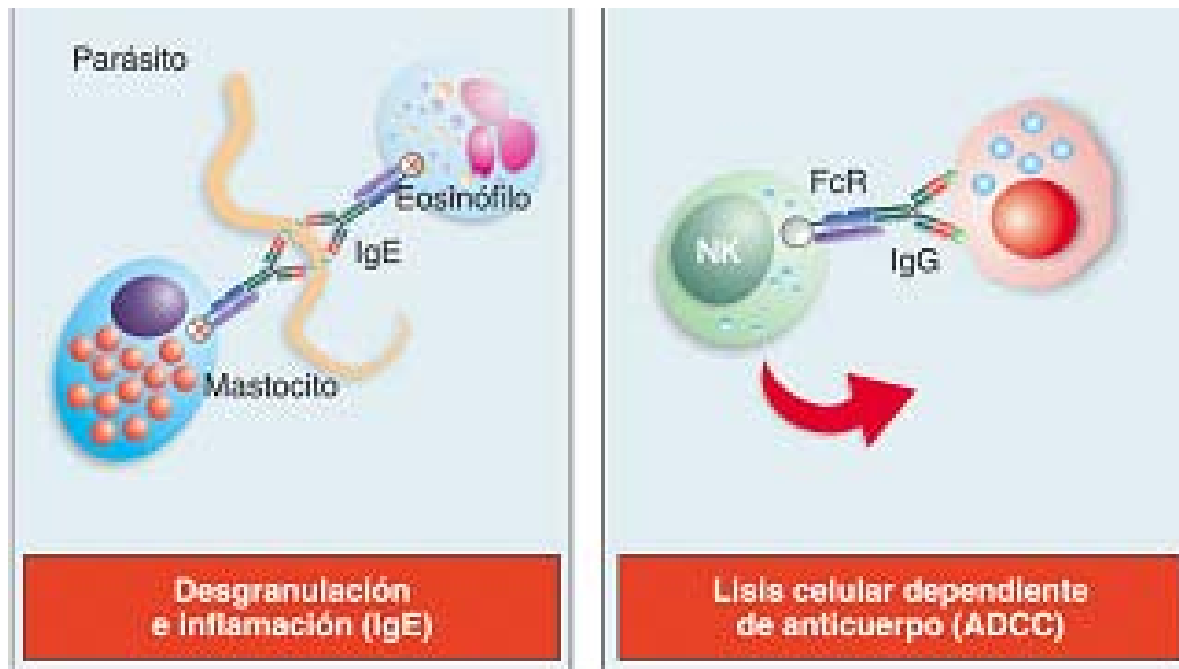
Su principal misión es la eliminación de patógenos extracelulares.

Los anticuerpos producidos protegen al huésped de tres formas: neutralización, opsonización y activación del complemento.



La respuesta inmune humoral

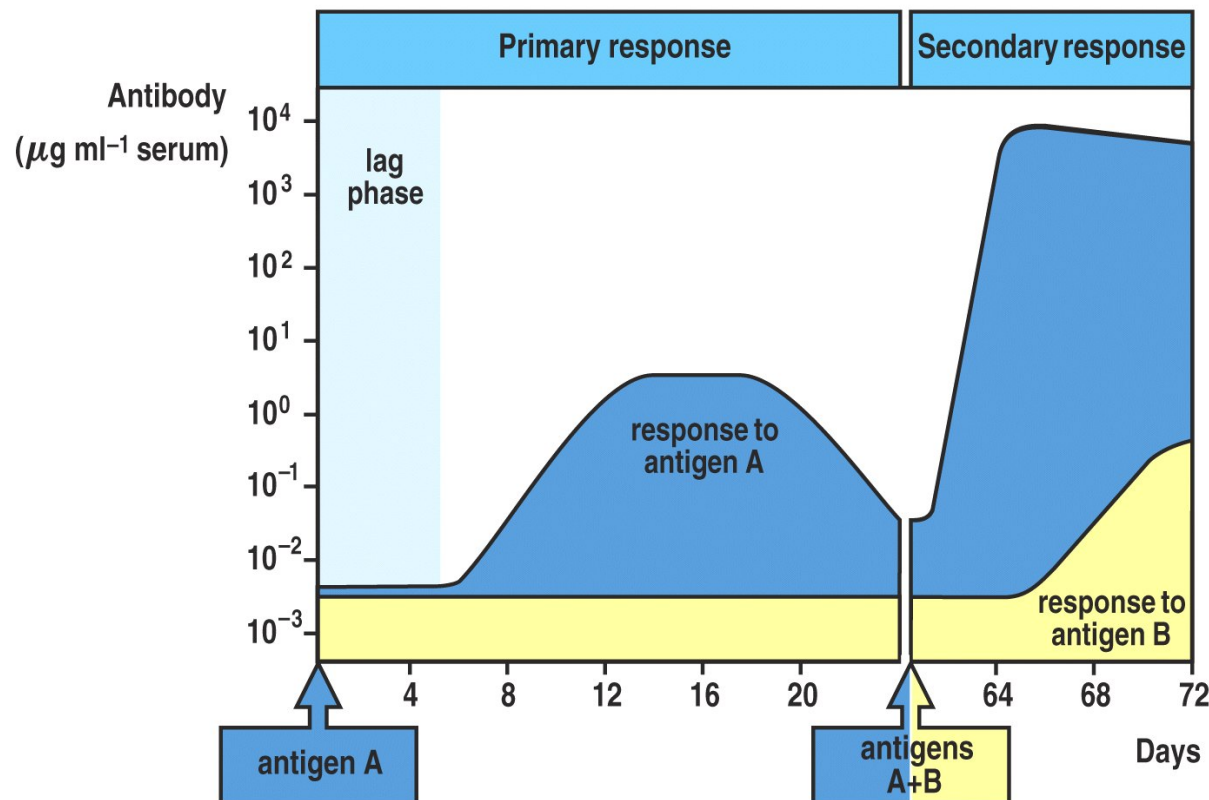
Los anticuerpos también ayudan a desencadenar inflamaciones activando la desgranulación.



Respuesta primaria y secundaria

Respuesta humoral primaria: consiste en la activación de linfocitos B vírgenes. Hay una expansión clonal de linfocitos específicos y genera células plasmáticas (células B efectoras) y células memoria.

Respuesta humoral secundaria: consiste en la activación de células memoria



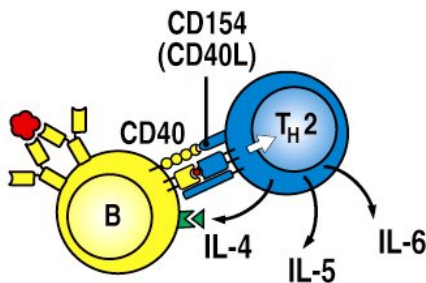
Activación de linfocitos B

La activación de linfocitos B puede tener lugar por dos rutas distintas

1. Ciertos antígenos solos (secuencias muy repetitivas; lipopolisacaridos) que agrupan varios receptores (**timo-independiente**). Respuesta más débil y no suele generar células memoria. Solo producen IgM
2. Dependiente de células $T_H 2$ efectoras (**timo-dependiente**)

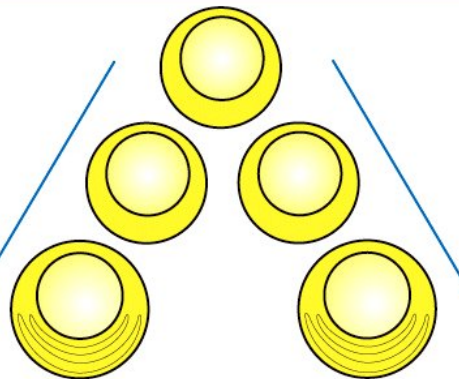
activación

Antigen recognition induces expression of effector molecules by the T cell, which activates the B cell



expansión clonal

B cell proliferation



diferenciación

Differentiation to resting memory cells and antibody-secreting plasma cells

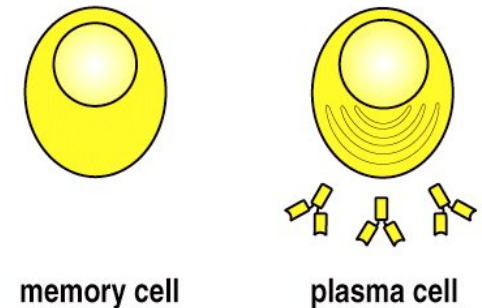
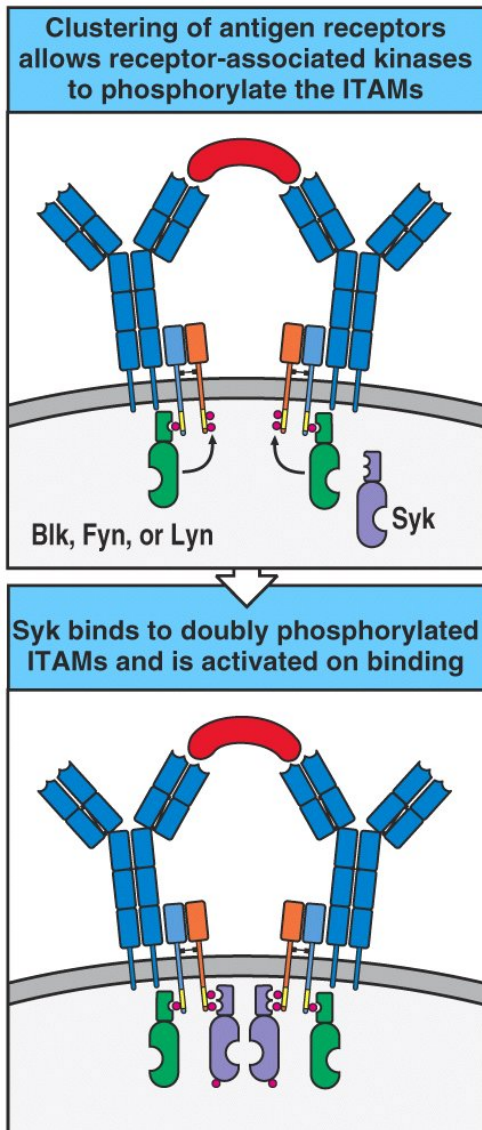


Figure 9-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Activación de linfocitos B



La agrupación, por unión del ligando, de los receptores de linfocitos B genera la fosforilación completa de los ITAMs de las cadenas α y β generando sitios de unión para Syk y su activación.

Tema 12. La respuesta inmune humoral

Activación de linfocitos B timo-dependiente

Los linfocitos B y los $T_H 2$ deben reconocer epítopos del mismo complejo molecular para interactuar.

La primera interacción del antígeno con la célula B conduce a una activación parcial de ésta (expresión de receptores de citoquinas, moléculas accesorias y endocitosis del complejo Ag-Ig)

Las T_H estimulan el linfocito B interaccionando con el receptor CD40, formando otras interacciones receptor-ligando de la familia de TNF y por la liberación dirigida de citoquinas.

Las células B activadas también estimulan los linfocitos T con moléculas de la familia B7.

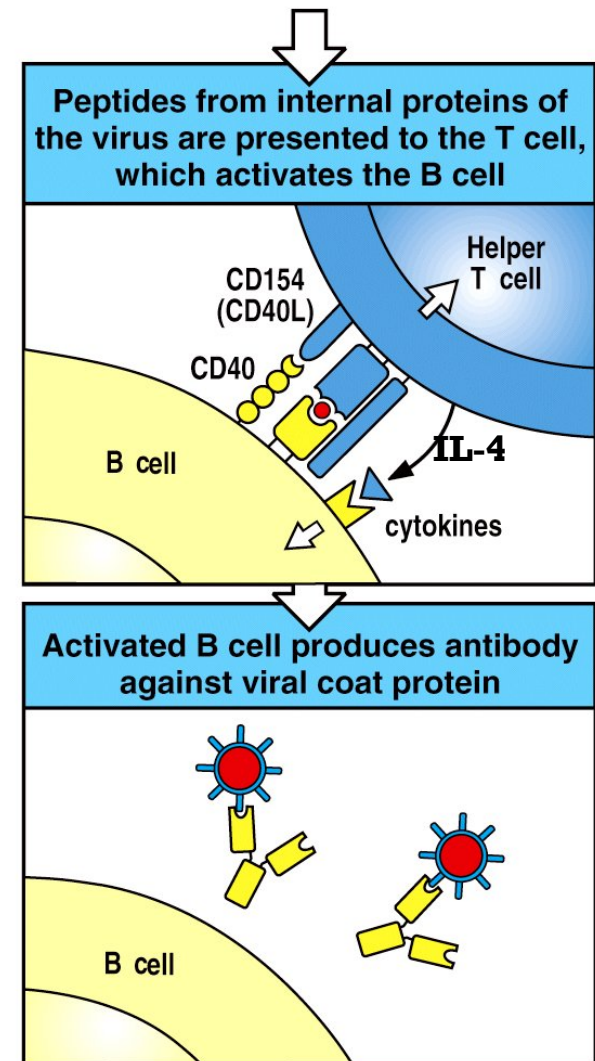
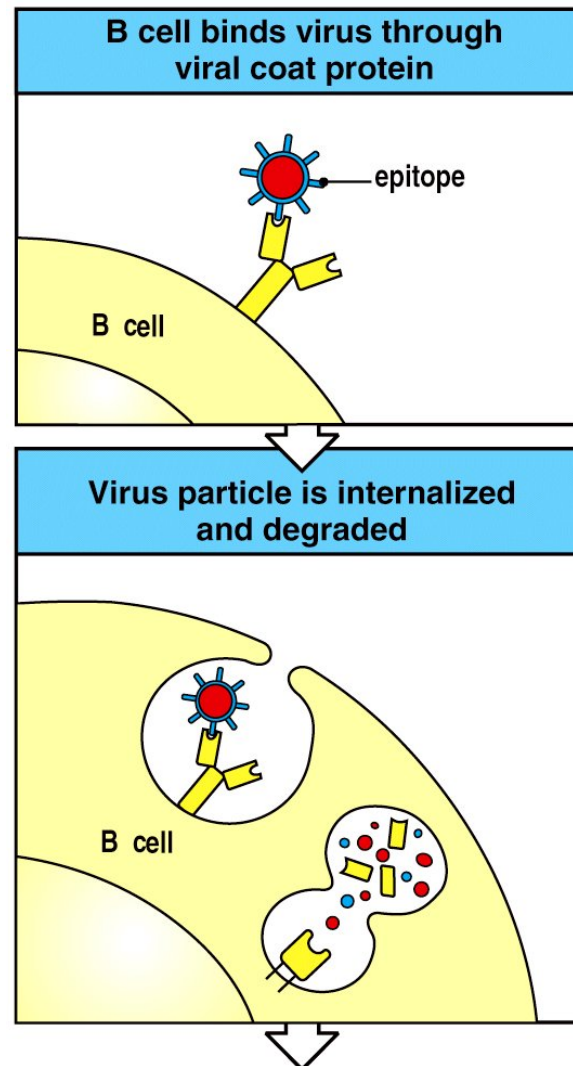
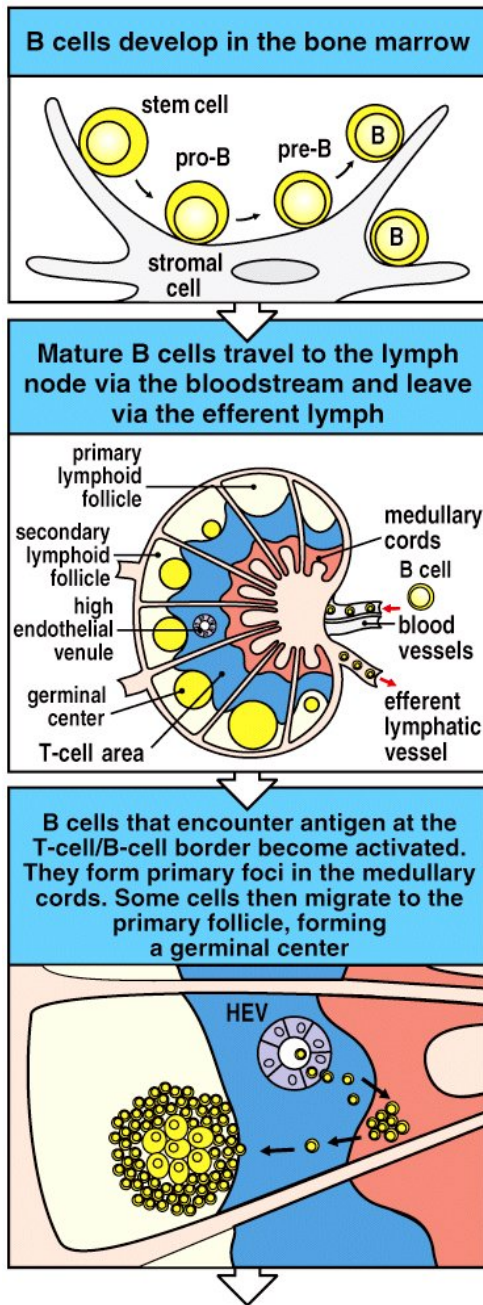
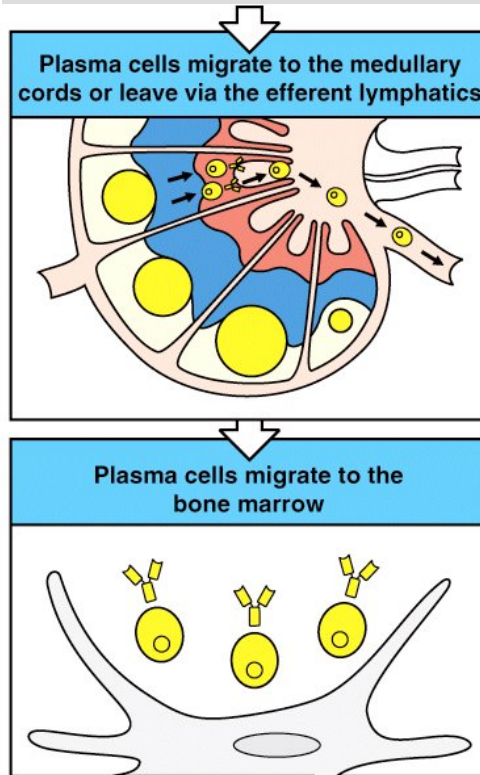


Figure 9-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 12. La respuesta inmune humoral



Lugar de activación de linfocitos B



Los linfocitos B vírgenes han madurado en la médula ósea y presentan en su membrana IgM y D específicas.

Van recirculando por los tejidos linfoides secundarios buscando su antígeno específico.

En los tejidos linfoides secundarios se produce la interacción inicial. En la zona de células T (paracorteza) son atrapadas células B y T específicas de un antígeno a consecuencia de su unión a ese antígeno.

Tras la interacción inicial se produce la migración de las células T y B específicas del antígeno a la frontera entre la zona T y la médula (donde hay más proliferación) y luego migran a los centros germinales.

Una vez activados, por interacción con células T, proliferan un poco en la zona medular del órgano linfoide secundario, para acabar migrando a la zona B o folículos primarios formando un centro germinal. Allí sufren hipermutación somática, seleccionándose las más afines por el Ag que proliferan y formarán células plasmáticas que migran a la médula ósea.

Encuentro entre células B y T antígeno-específicas

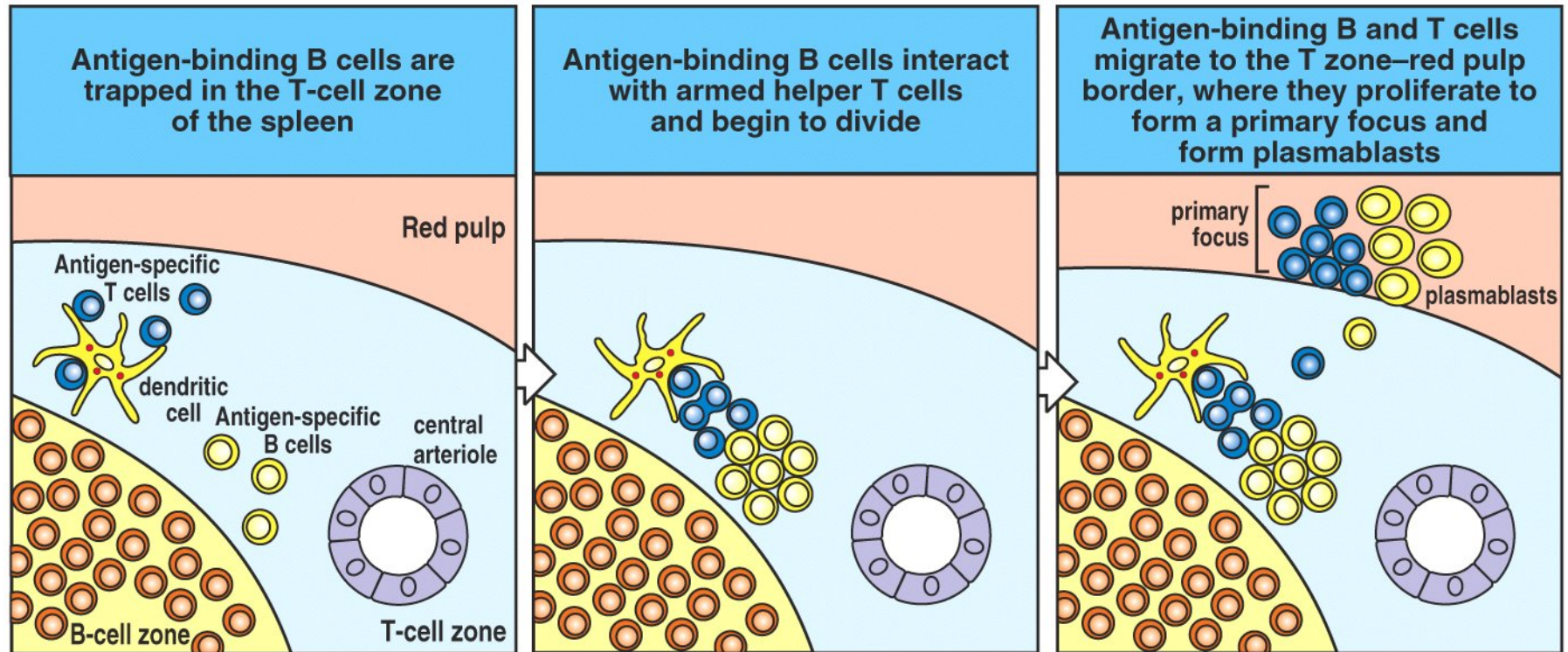
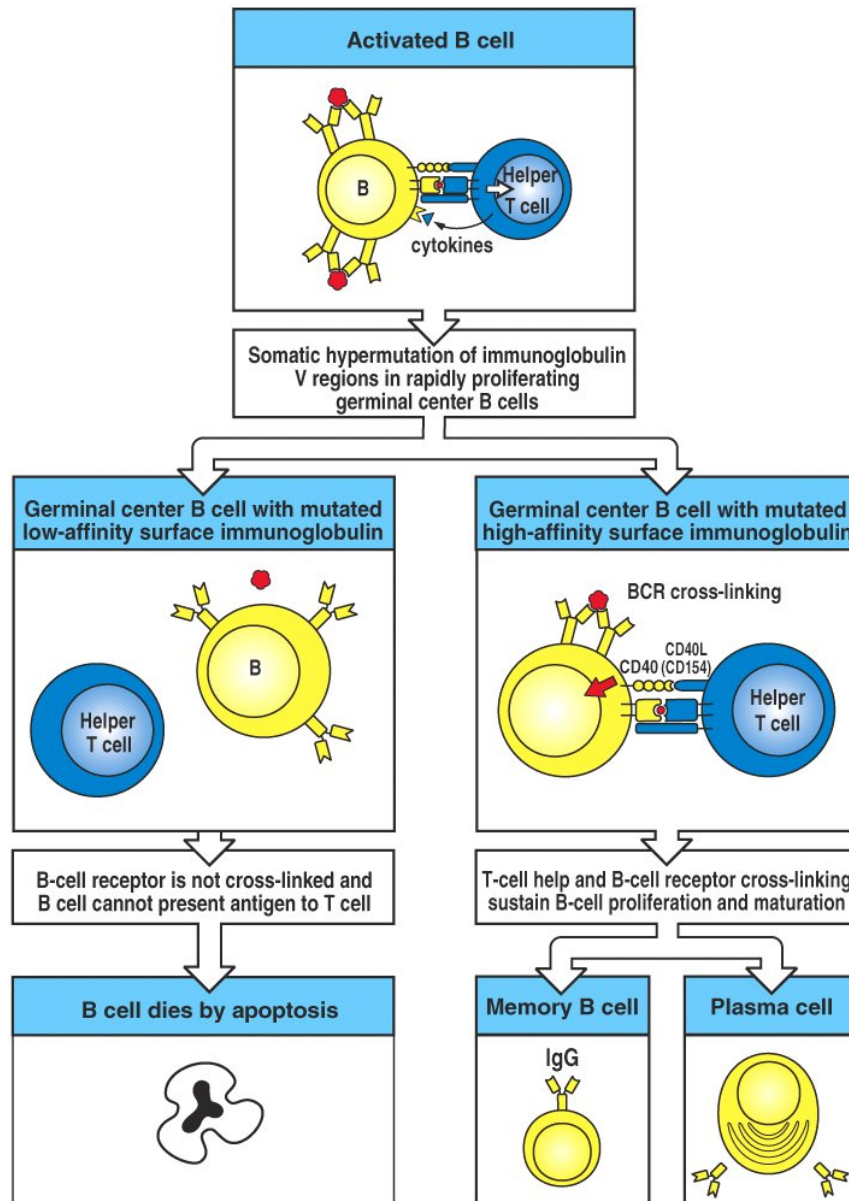


Figure 9-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Diferenciación de linfocitos B



En los **centros germinales** las células B sufren importantes modificaciones:

1. **Hipermutación somática de región variable**
2. **Maduración de afinidad**
3. **Cambio de isotipo**

Las células B seleccionadas se **diferenciarán**, bien en células memoria, o bien en células plasmáticas secretoras de anticuerpos (última parte de la respuesta primaria).

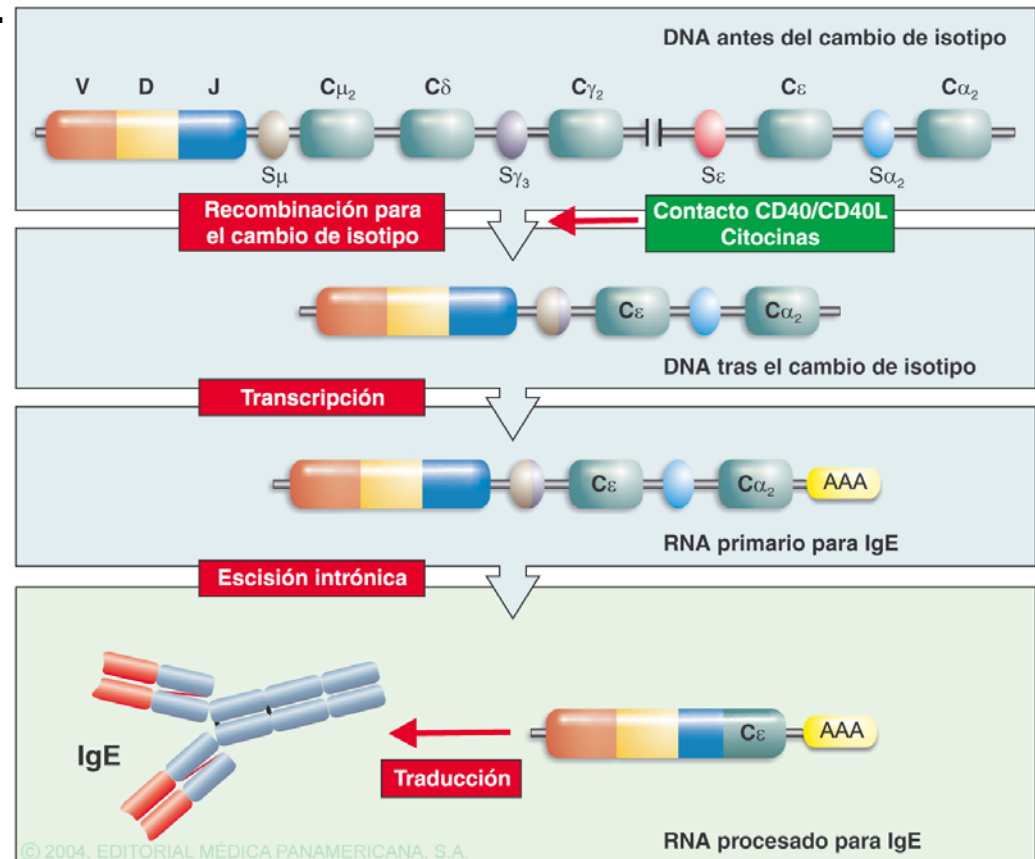
Respuestas timo-dependientes: cambio de isotipo

Todas las células B vírgenes expresan IgM y IgD de superficie.

Después de activarse predominan IgG e IgA y algo menos IgE.

El cambio de isotipo IgM a IgE implica una recombinación somática entre genes de la región constante con pérdida de DNA. De IgE ya no es posible cambiar a IgG, pero sí al revés.

Las reorganizaciones están dirigidas por citoquinas producidas por las T_H1 y 2 y por la interacción de CD40 con su ligando.



Tema 12. La respuesta inmune humoral

Cambio de isotipo

El isotipo determinará la función efectora de la Ig.

LINFOCITO B		LINFOCITO T	
Isotipo Secretado	Función	Célula T	Citocina producida
IgM	Lisis por complemento	Th2	IL4 y IL13
IgG4, IgE	Neutralización y desgranulación	Th2	IL4
IgG1, IgG3	ADCC, opsonización	Th1	IFN- γ
IgA, (IgG2)	Neutralización	Th2	TGF- β

© 2004, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, S.A.

Para que se dé un cambio de isotipo ha de existir una interacción entre la célula B y Th2 vía CD40. Pero el tipo de cambio está condicionado por las citoquinas liberadas tanto por Th2 como por Th1 en función del patógeno.

La respuesta inmune mediada por células

Las ramas celular y humoral del sistema inmune asumen diferentes papeles para proteger al huésped, pero no son independientes.

La rama humoral neutraliza antígenos en la superficie celular y el espacio extracelular.

La rama celular detecta y elimina células que contienen patógenos intracelulares o que han sufrido modificaciones genéticas (células tumorales).

Las células específicas de la rama celular son:

- **Linfocitos T_C (citotóxicos o CTL) CD8+.**
- **Linfocitos T_h (cooperadores) CD4+ que secretan citoquinas**

Las células no específicas de la rama celular son:

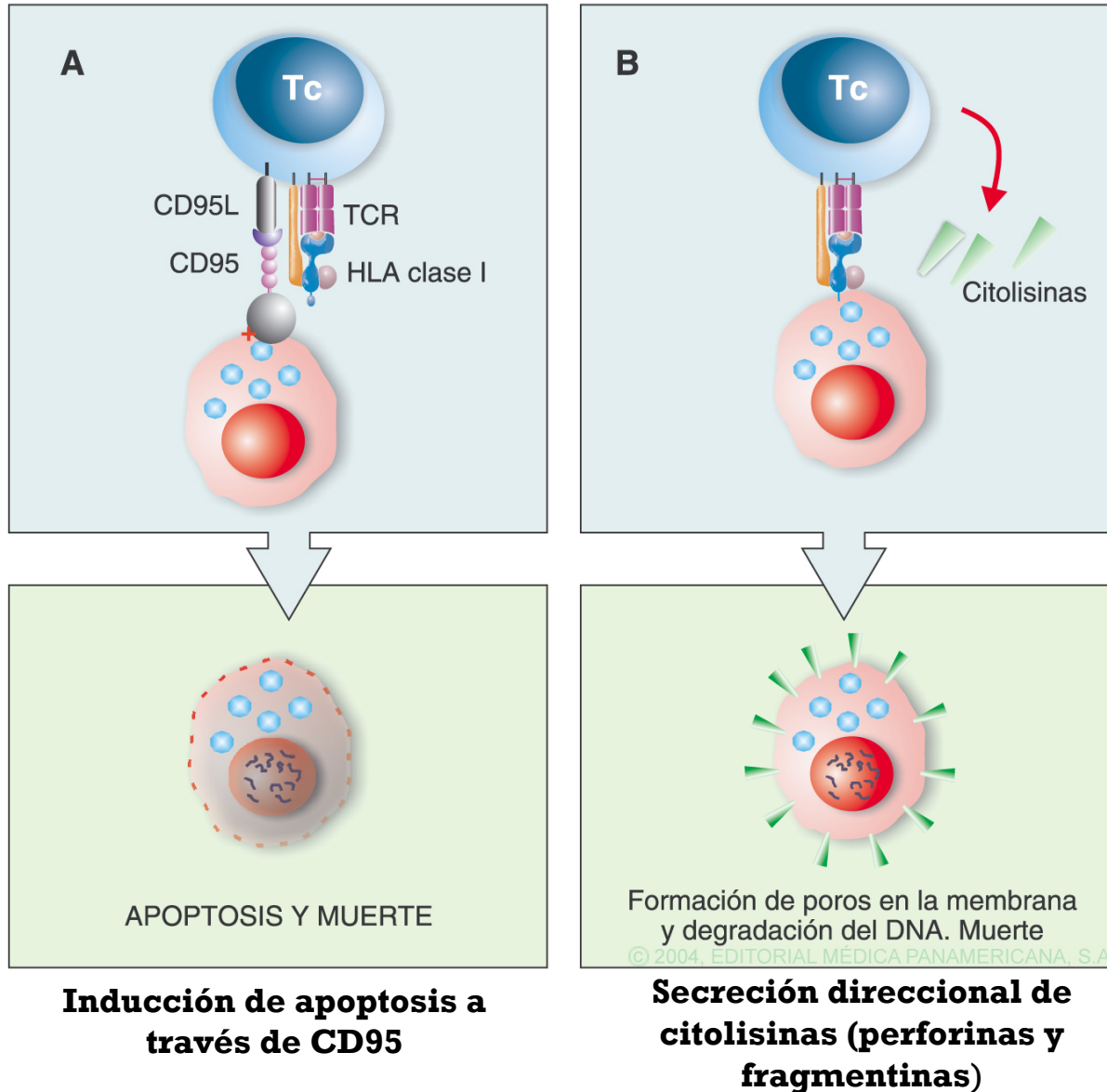
- **Linfocitos NK (*natural killer*)**
- **Células linfoides como macrófagos, neutrófilos y eosinófilos.**

La respuesta inmune mediada por células está constituida por dos grupos de células en función de la población efectora movilizada:

- **Células efectoras con actividad citotóxica: CTL, NK y macrófagos**
- **Un grupo de T_h que mediatizan la hipersensibilidad retardada.**

Tema 13. La respuesta inmune mediada por células

Mecanismos de lisis celular mediada por linfocitos T citotóxicos (CTL)



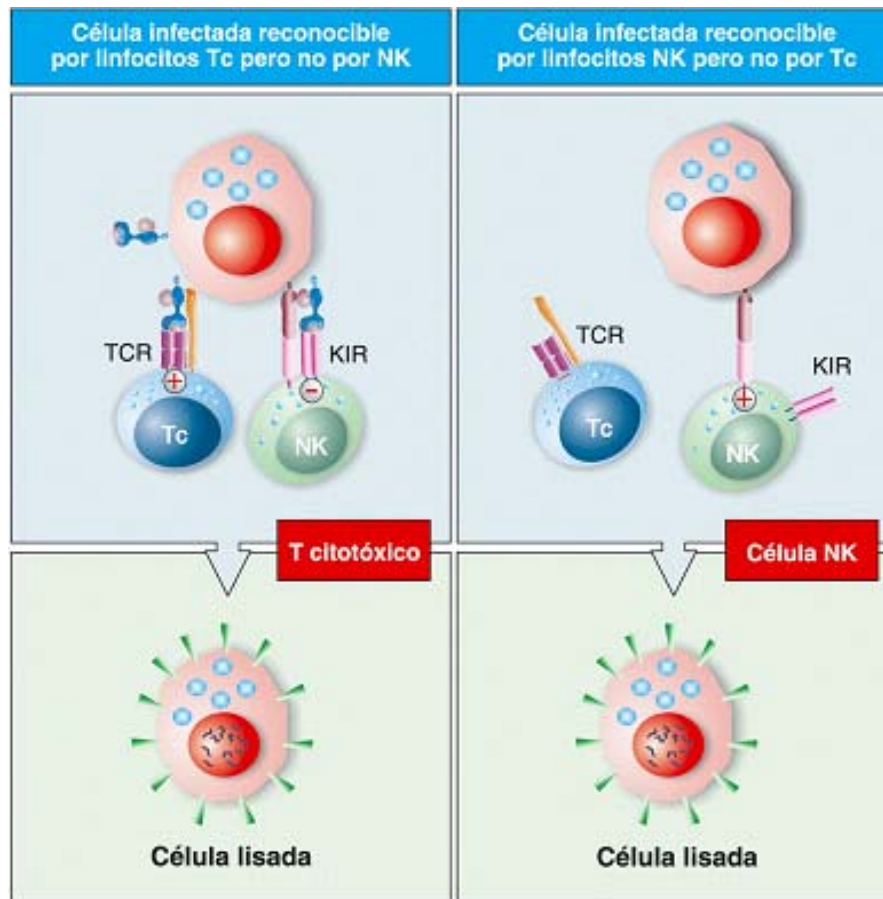
Tema 13. La respuesta inmune mediada por células

Linfocitos NK(natural killers)

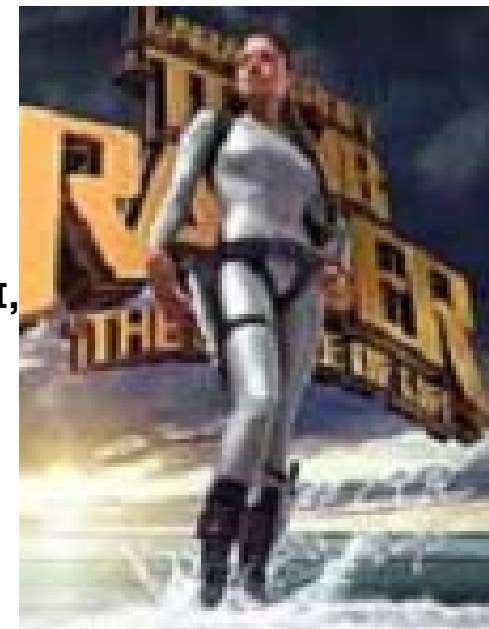
Lisan de manera innata células infectadas, células tumorales o transplantadas.

Sus células diana son las que han perdido las moléculas MHC de clase I, complementando la tarea de los linfocitos Tc.

Ambos tipos de linfocitos respetan las células no infectadas: porque no las reconocen (Tc) o por inhibición (NK).



KIR= receptor de las NK tipo inmunoglobulina. Reconoce la expresión de moléculas MHC y envía señales inhibitoras.



Tema 13. La respuesta inmune mediada por células

Mecanismos de activación de las NK

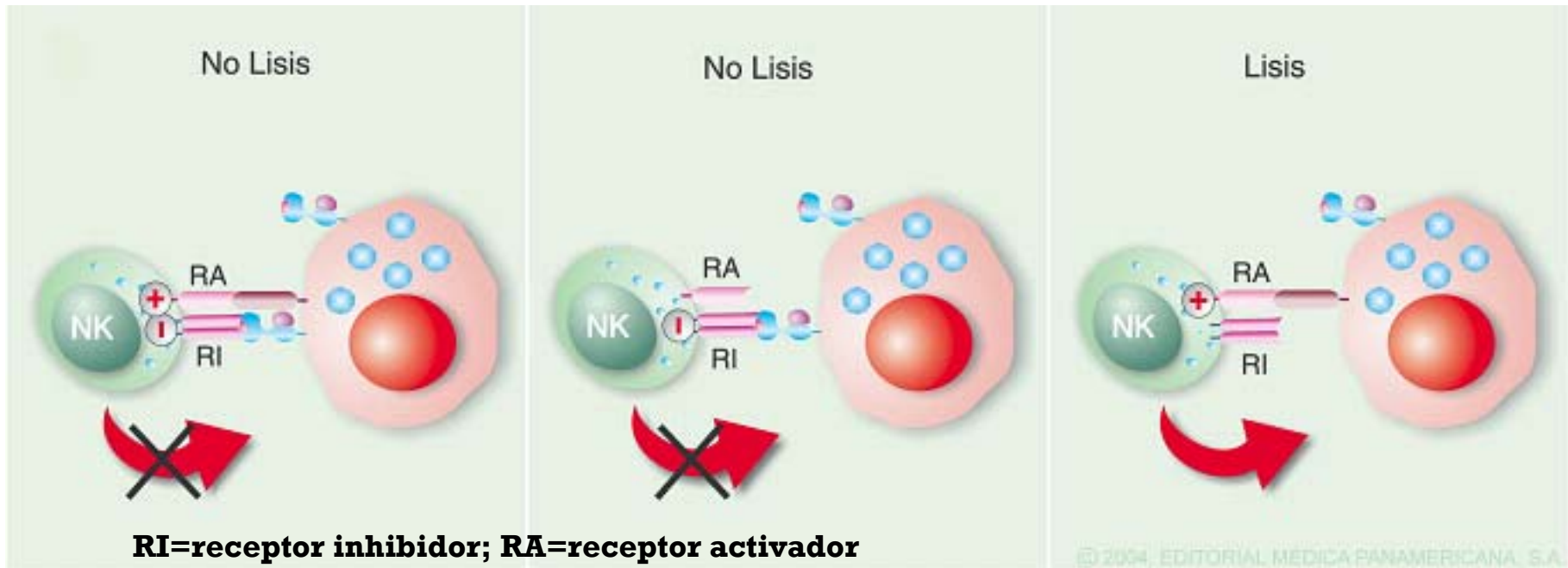
1. **Independientes de anticuerpo**: son el resultado de la activación de receptores activadores e inhibidores.

Los activadores estimulados promueven:

- La liberación de citoquinas, como $\text{INF}\gamma$ \longrightarrow Función reguladora
- La liberación de gránulos citotóxicos (granzima y perforina) \longrightarrow Función citotóxica

Los receptores inhibidores emiten señales dominantes sobre las activadoras

2. **Dependientes de anticuerpo** (ADCC)



Tema 13. La respuesta inmune mediada por células

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

Esta respuesta está mediatizada por células NK que expresan receptores de membrana para la región Fc de anticuerpos IgG

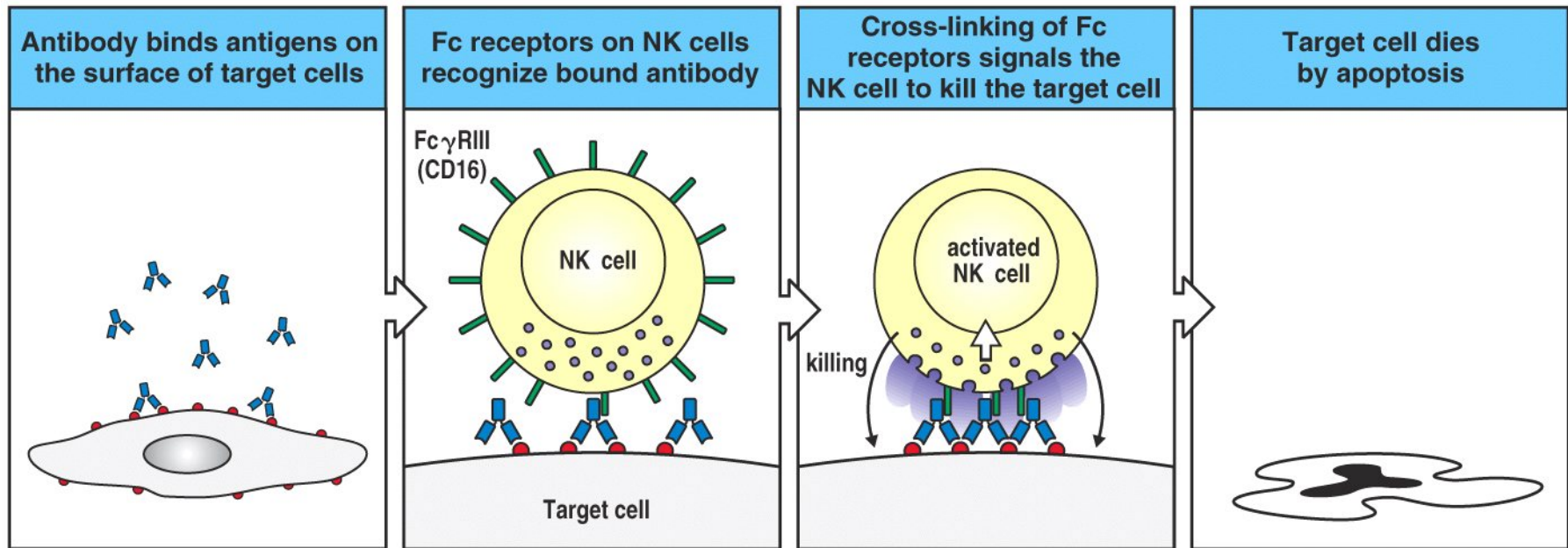


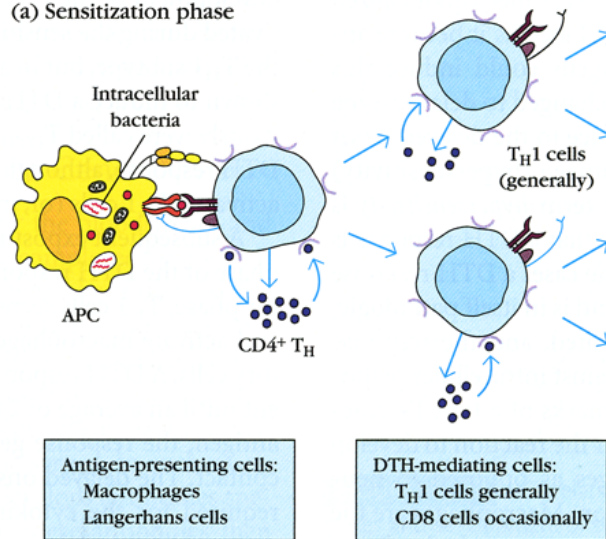
Figure 9-34 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

*** En la respuesta ADCC también intervienen otras células, como macrófagos, monocitos, neutrófilos y eosinófilos.**

Tema 13. La respuesta inmune mediada por células

Hipersensibilidad retardada (DTH)

(a) Sensitization phase



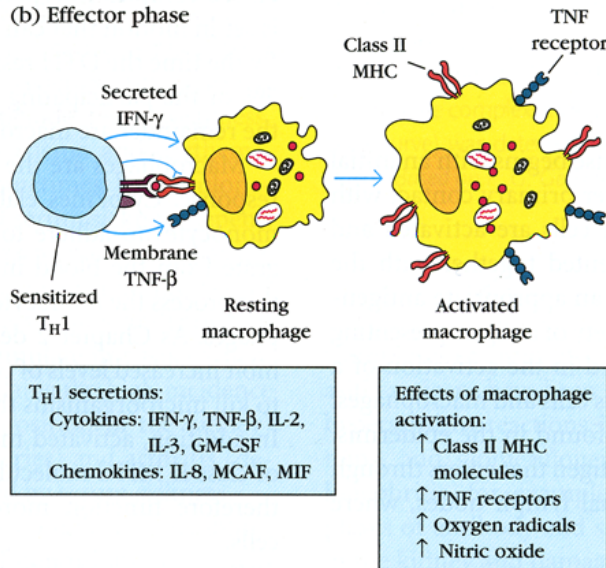
Es una respuesta **mediada por linfocitos Th1** activados frente a determinados antígenos.

Los linfocitos secretan citoquinas que atraen y activan macrófagos y linfocitos CTL, induciendo una **reacción inflamatoria** localizada.

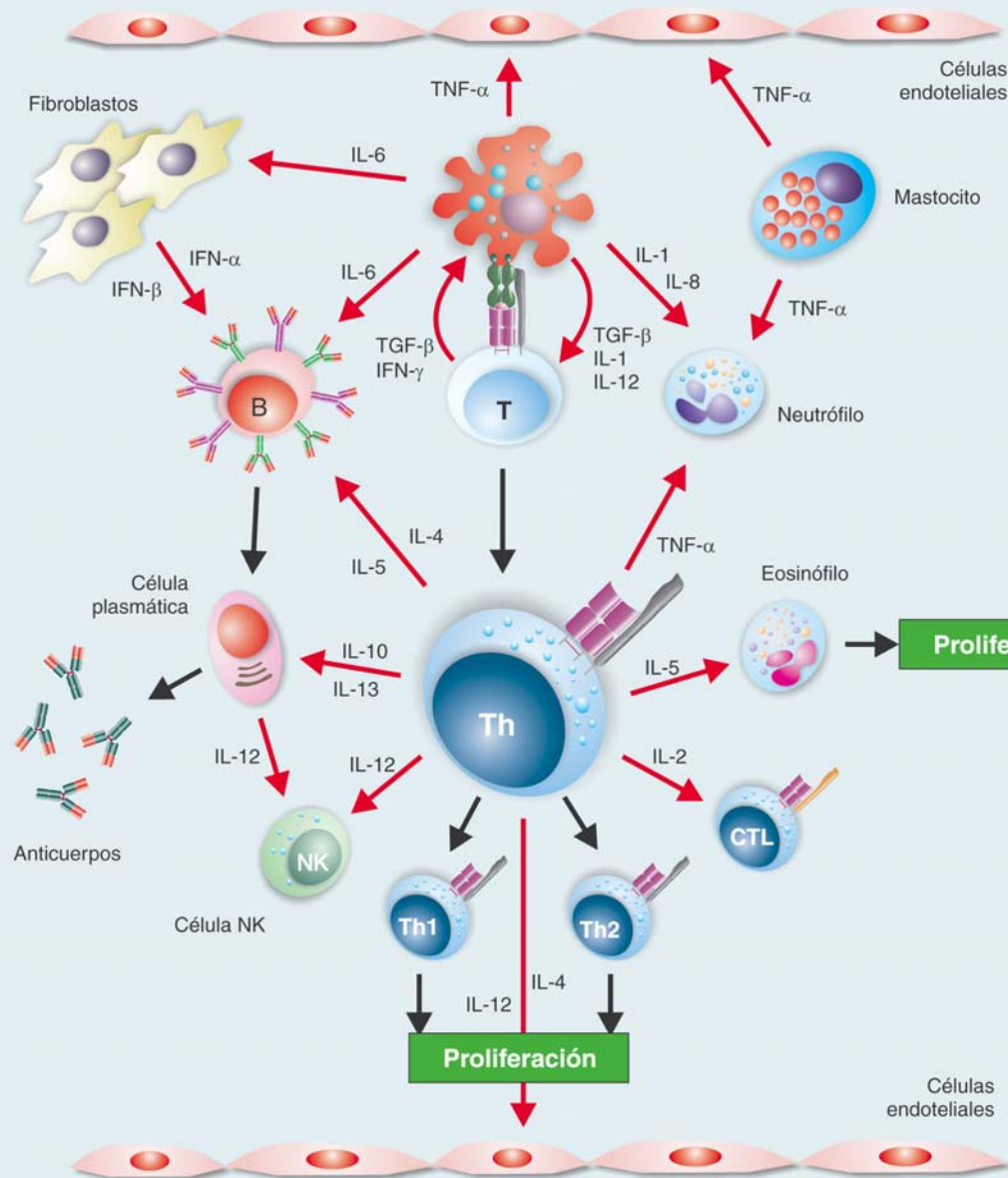
Requiere una fase previa de sensibilización.

Ej.: dermatitis de contacto y rechazo de injertos.

(b) Effector phase

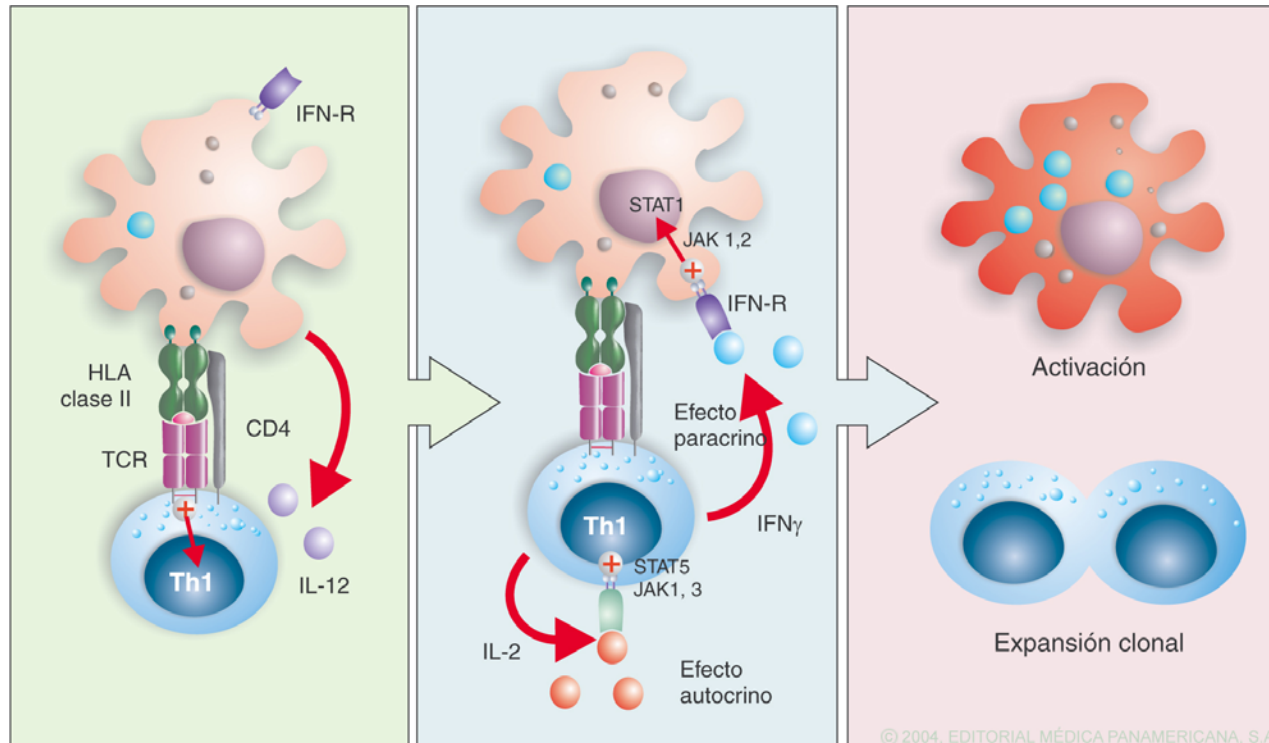


Citoquinas: mensajeros del sistema inmune



Los linfocitos T constituyen el eje central de la respuesta inmune específica y los macrófagos y mastocitos el de la innata. Para coordinar a los restantes tipos celulares es necesaria la comunicación de las células mediante diferentes citoquinas (→)

Propiedades generales de las citoquinas



Las células activadas producen citoquinas que se unirán a receptores específicos en las células diana. En la célula diana se genera una señal intracelular en la que intervienen un gran número de proteínas, entre ellas quinasas de la familia JAK que reclutan y activan factores de transcripción de la familia STAT que implicarán cambios de la expresión génica.

La mayoría de citoquinas presentan una acción autocrina y/o paracrina. Algunas pocas tienen acción endocrina (efecto sobre células distantes).

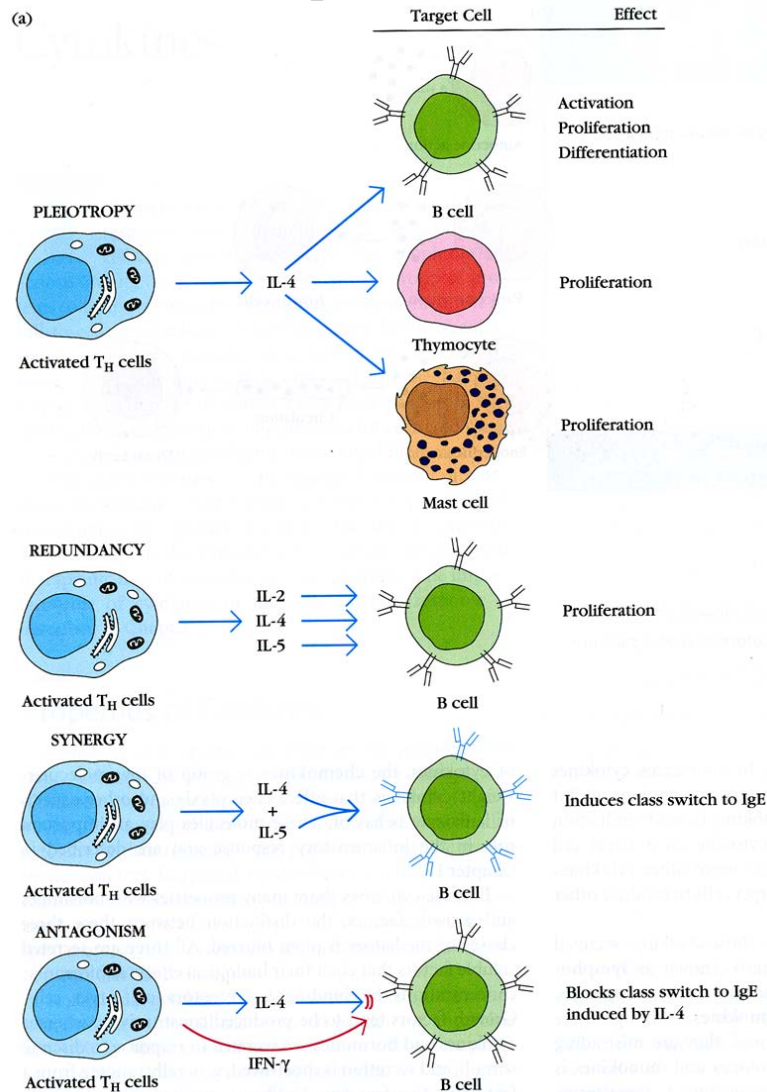
Regulan la intensidad y duración de la respuesta inmune, estimulando la activación, proliferación y diferenciación de las células, así como la secreción de anticuerpos y otras citoquinas.

Tema 14. Citoquinas

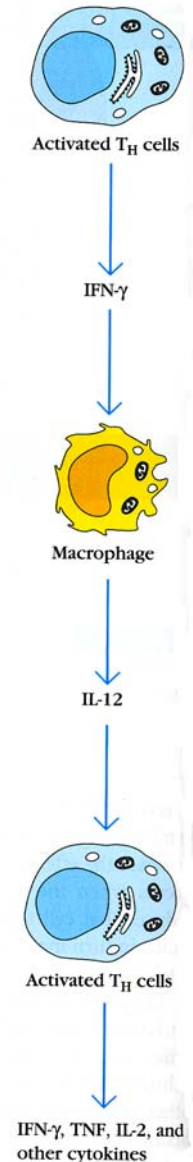
Propiedades generales de las citoquinas

Pueden ser pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas o antagónicas.

Inducen cascadas de expresión.



(b) CASCADE INDUCTION



Tema 14. Citoquinas

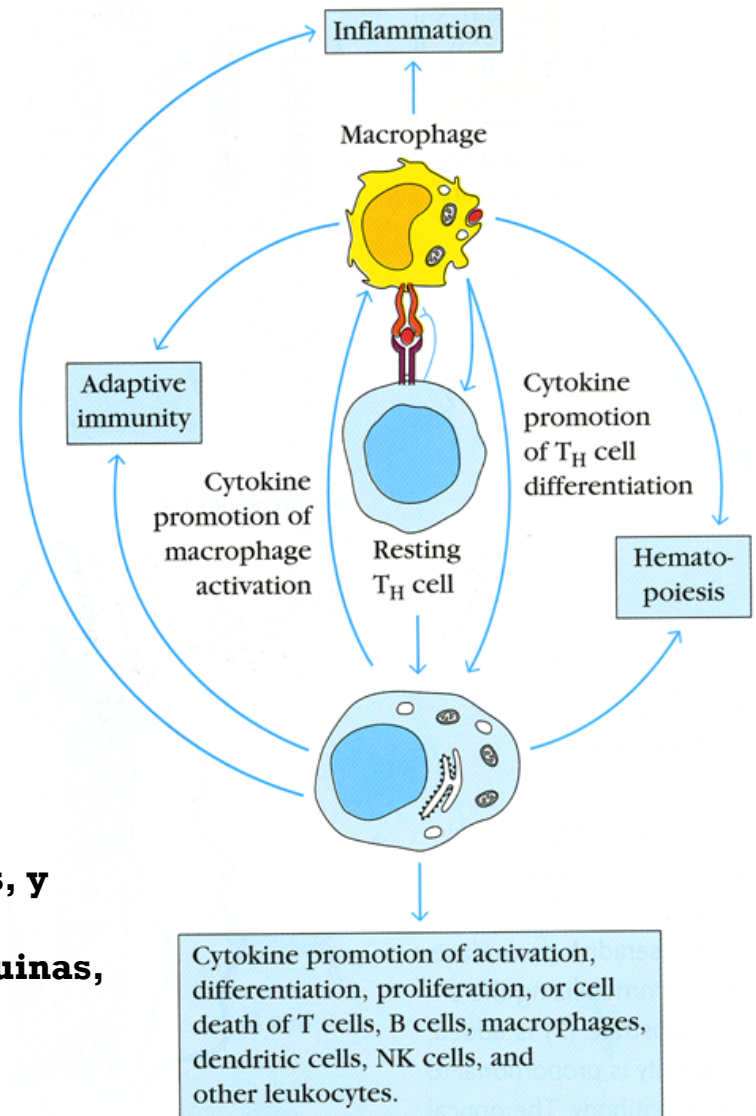
Estructura y función de las principales citoquinas

Generalmente tienen masas moleculares inferiores a 30 kDa.

Por su estructura se pueden clasificar en 4 familias:

- **Hemopoiéticas: interleuquinas**
- **Interferón**
- **Quimioquinas**
- **TNF (*tumor necrosis factor*)**

La interacción de antígenos con macrófagos, y subsiguiente activación de una célula TH, conduce a la liberación de numerosas citoquinas, generando una compleja red de células interactivas.



Receptores de las citoquinas

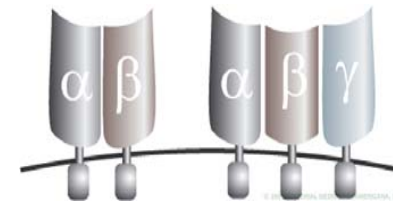
Para ejercer su función las citoquinas necesitan unirse a receptores de membrana en las células diana.

Los receptores son glicoproteínas, generalmente compuestos por varias subunidades que pueden ser compartidas por más de un receptor. Su función es transmitir señales de activación al interior celular.

Según su estructura se han agrupado en 6 familias:

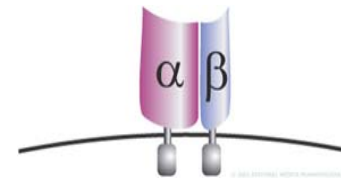
1. Receptores de hemopoyetinas:

Unen interleuquinas. Se caracterizan por compartir cadenas y una estructura extracelular tipo fibronectina. Las distintas combinaciones generan distintas especificidades.



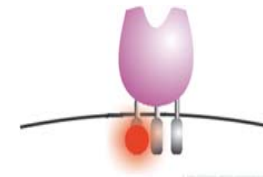
2. Receptor de interferón:

Posee una región extracelular con residuos de cisteína característicos. Se asocia a protein quinasas, como JAK.



3. Receptor de TGF (factor de crecimiento transformante):

Tiene un dominio serina/treonina quinasa en la región citoplásmica.



Receptores de las citoquinas

4. Receptor de TNF:

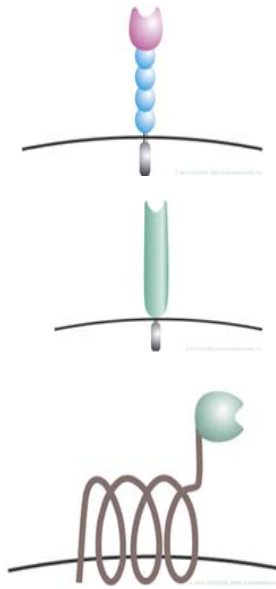
Con dominios repetidos ricos en cisteína en la región extracelular.

5. Receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas:

Sus dominios extracelulares tienen la estructura de las Ig.

6. Receptores de quimioquinas:

Atraviesa 7 veces la membrana plasmática.
Están acoplados a proteínas G.



Antagonistas de las citoquinas

Se encuentran en la sangre y líquido extracelular y se generan por rupturas por proteasas de los dominios extracelulares de los receptores de citoquinas.

Tienen dos formas de actuación:

1. Uniéndose al receptor, que no podrá ser activado.
2. Uniéndose a la citoquina, impidiendo su actividad

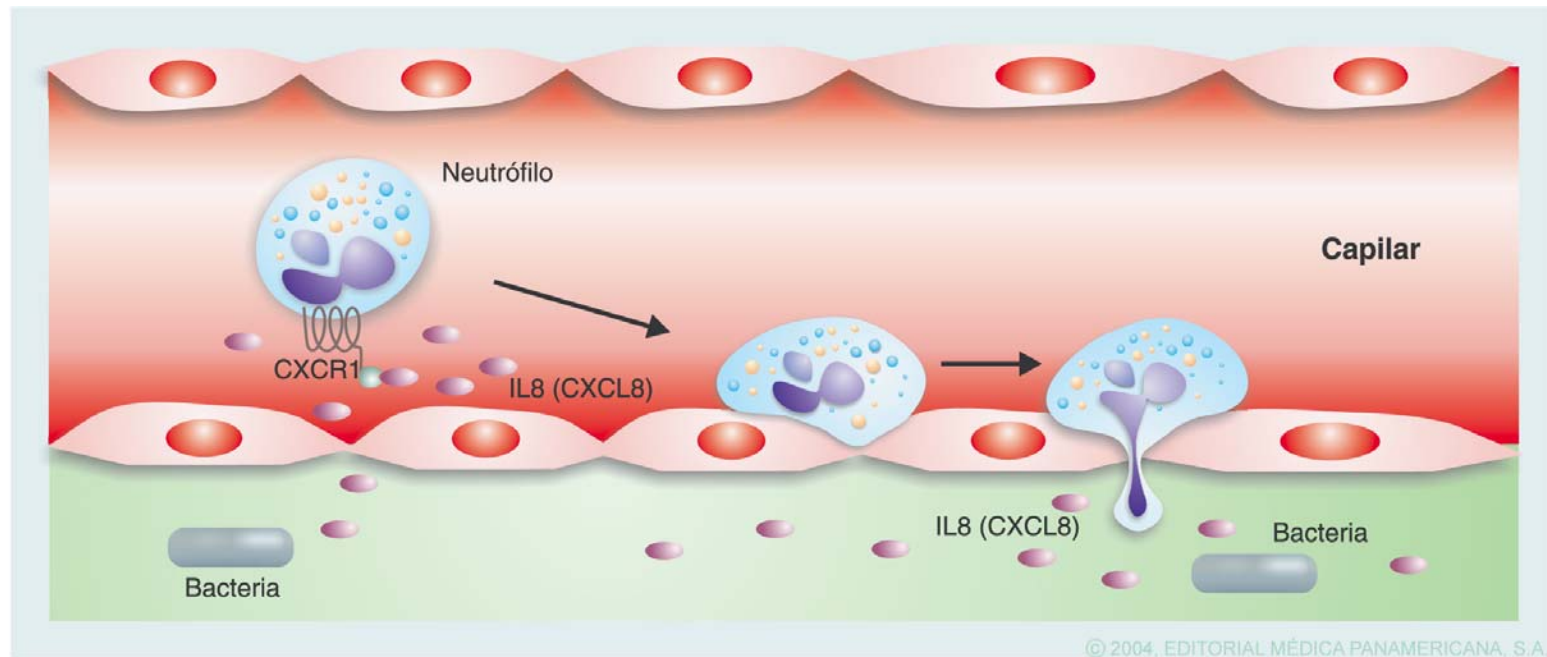
Tema 14. Citoquinas

Quimioquinas

Son citoquinas de pequeño tamaño con propiedades quimiotácticas.

En la inmunidad innata son liberadas por distintas células en los sitios de infección y guían neutrófilos y monocitos al lugar.

En la inmunidad adquirida están implicadas en el desarrollo y migración de linfocitos.



© 2004, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.

Efecto quimioatractivo de la IL-8 (CXCL8). La quimioquina se sintetiza en los alrededores de la infección y actúa atrayendo, mediante gradiente quimiotáctico, leucocitos con receptores para esa quimioquina.

Tema 14. Citoquinas

Función de las principales citoquinas

Cytokine*	Secreted by**	Targets and effects
<u>SOME CYTOKINES OF INNATE IMMUNITY</u>		
Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelial cells, epithelial cells	Vasculature (inflammation); hypothalamus (fever); liver (induction of acute phase proteins)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Macrophages	Vasculature (inflammation); liver (induction of acute phase proteins); loss of muscle, body fat (cachexia); induction of death in many cell types; neutrophil activation
Interleukin 12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells; influences adaptive immunity (promotes T _H 1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B cell lineage)
Interferon α (IFN- α) (this is a family of molecules)	Macrophages	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
Interferon β (IFN- β)	Fibroblasts	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
<u>SOME CYTOKINES OF ADAPTIVE IMMUNITY</u>		
Interleukin 2 (IL-2)	T cells	T-cell proliferation; can promote AICD. NK cell activation and proliferation; B-cell proliferation
Interleukin 4 (IL-4)	T _H 2 cells; mast cells	Promotes T _H 2 differentiation; isotype switch to IgE
Interleukin 5 (IL-5)	T _H 2 cells	Eosinophil activation and generation
Interleukin 25 (IL-25)	Unknown	Induces secretion of T _H 2 cytokine profile
Transforming growth factor β (TGF- β)	T cells, macrophages, other cell types	Inhibits T-cell proliferation and effector functions; inhibits B-cell proliferation; promotes isotype switch to IgA; inhibits macrophages
Interferon γ (IFN- γ)	T _H 1 cells; CD8 ⁺ cells; NK cells	Activates macrophages; increases expression MHC class I and class II molecules; increases antigen presentation

Tema 15. El sistema del complemento

El sistema del complemento



Es el principal efector de la rama humoral inespecífica de la respuesta inmune.

Tiene un carácter multifuncional: interacciona con las demás ramas de la respuesta inmunitaria (específicas o inespecíficas y humorales o celulares).

Constituido por un complejo grupo de proteínas, presentes en el suero normal en forma inactiva.

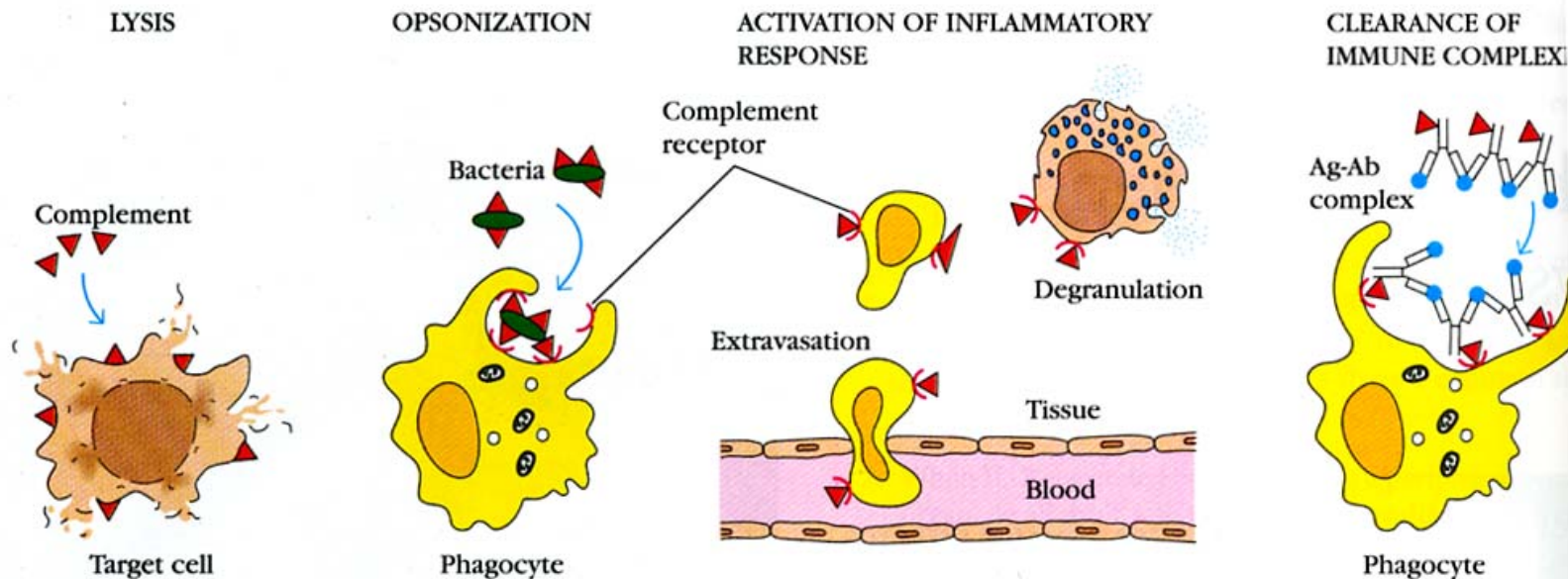
Cuando se activa el primer componente del sistema (C1) interaccionará con otros componentes generando una cascada de activación altamente regulada que llevará a cabo funciones básicas.

Tema 15. El sistema del complemento

Múltiples actividades del sistema del complemento

Las proteínas del suero que constituyen el complemento y sus receptores participan en una serie de actividades inmunes:

- Lisis de células extrañas por rutas dependientes o no de anticuerpos
- Opsonización de antígenos por fagocitos
- Activación de respuestas inflamatorias
- Eliminación de complejos inmunes circulantes por las células del hígado y del bazo



Tema 15. El sistema del complemento

Componentes del sistema del complemento

Las proteínas inactivas se designan por números: **C1- C9**

Se activan por proteólisis y los fragmentos resultantes se designan con letras minúsculas: ej. **C2a**

Los fragmentos interaccionan entre si, formando complejos funcionales. Cuando poseen actividad enzimática se designan con una barra: ej. **C4b2a**

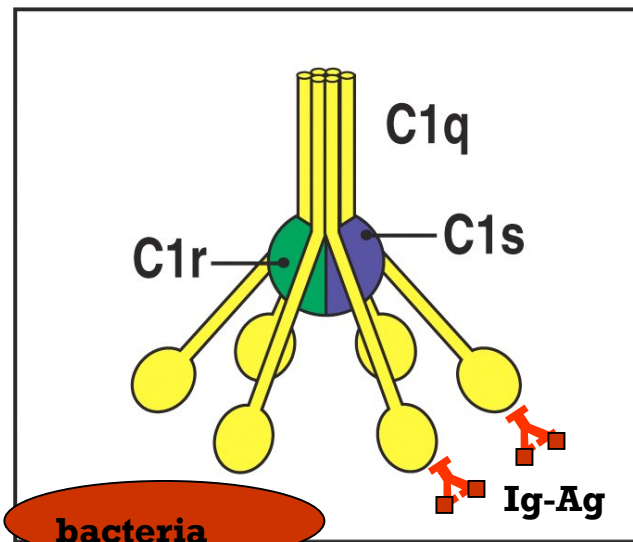


Figure 2-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



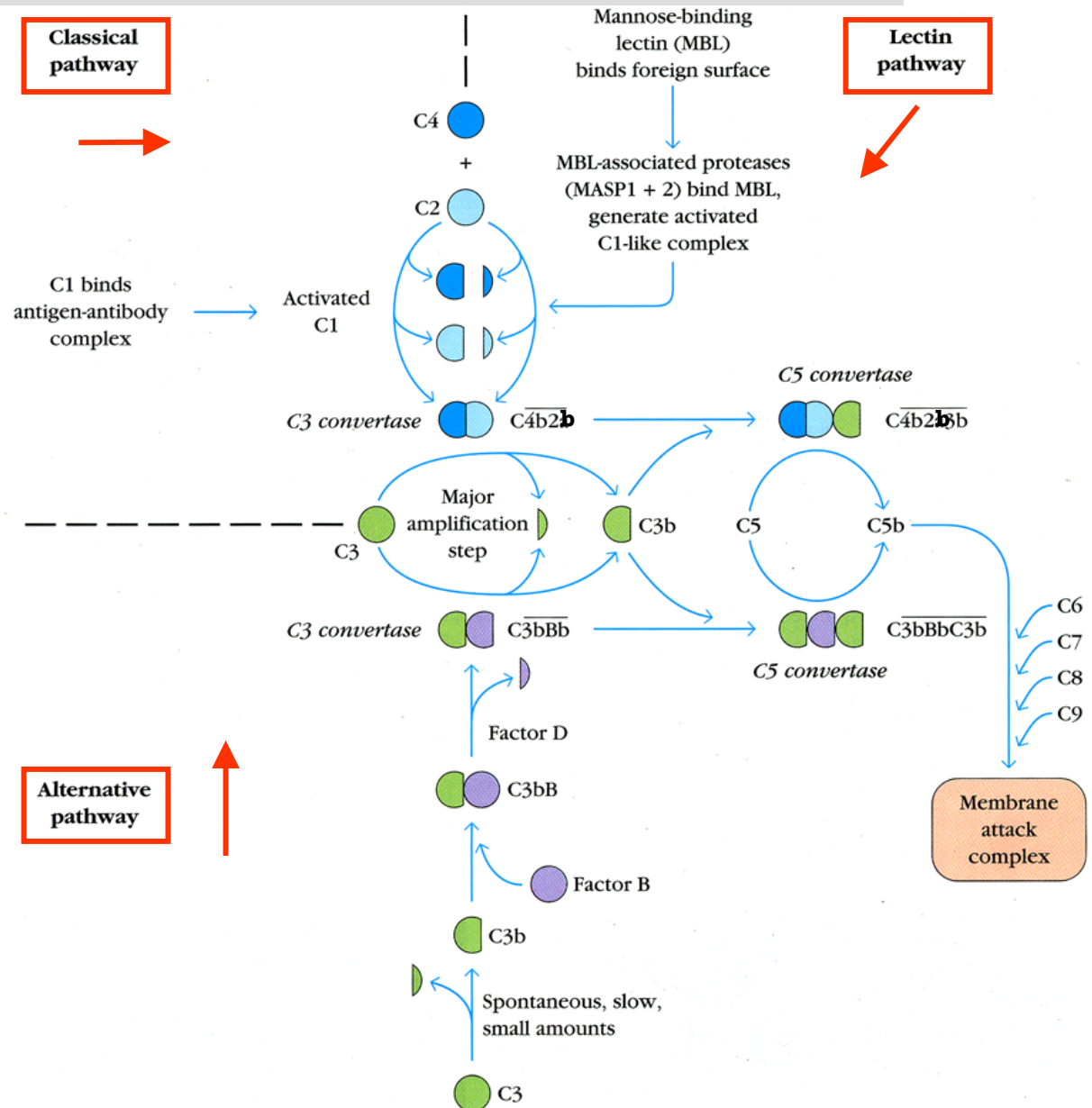
C1 es la primera proteína de la vía clásica de activación del complemento. Tiene tres componentes: C1q constituido por 6 subunidades idénticas, con cabezas globulares y colas tipo colágeno. Cada cola se combina con una C1r y una C1s. Las cabezas se pueden unir a la parte Fc de inmunoglobulinas o directamente a patógenos. Esto producirá un cambio conformacional en C1r que rompe y activa C1s.

Tema 15. El sistema del complemento

Activación del complemento

Los primeros pasos de activación del complemento conducen a la liberación de **C5b** y pueden tener lugar por 3 vías:

- La vía clásica
- La vía alternativa
- La vía de las lectinas



Tema 15. El sistema del complemento

Vía clásica de activación del complemento

Se **inicia** con la formación de **complejos antígeno-anticuerpo**. A ellos se une **C1** inactivo, activándose **C1s** como proteasa. **C1s** tiene dos sustratos: **C4** y **C2**

El complejo **C4b2b** se llama convertasa de **C3** (hidroliza **C3**). **C3a** difunde y genera respuestas inflamatorias.

El complejo **C4b2b3b** tiene actividad **C5** convertasa. Se genera **C5b** que se une a **C6** y se inicia la formación del complejo de ataque a la membrana.

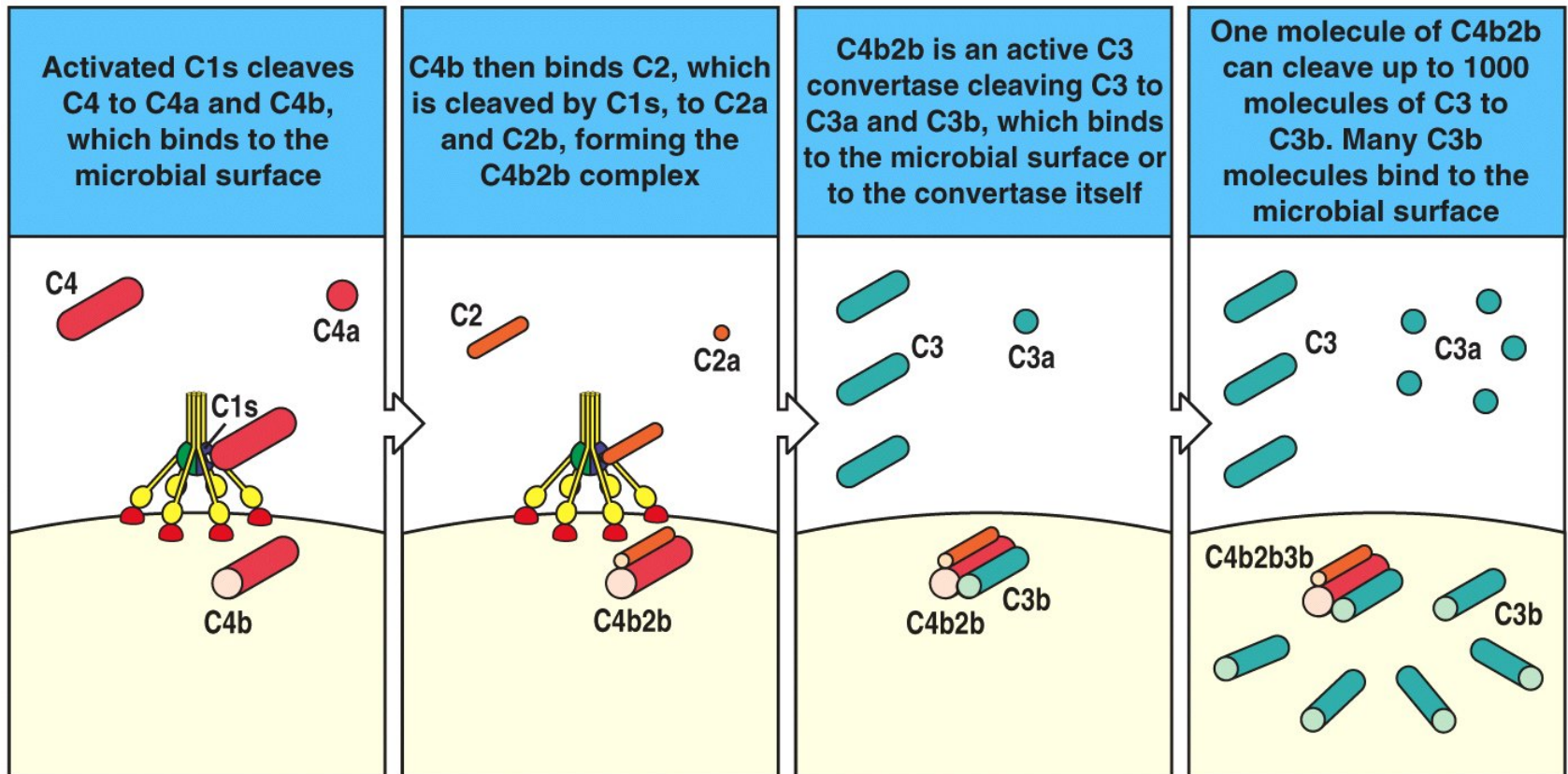


Figure 2-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 15. El sistema del complemento

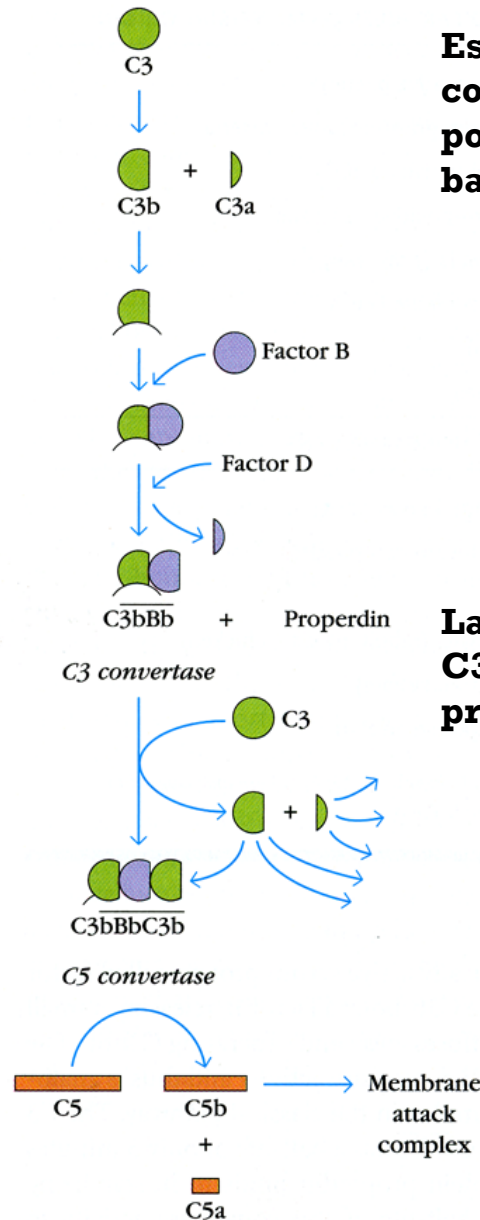
Vía alternativa de activación del complemento

1 C3 hydrolyzes spontaneously, C3b fragment attaches to foreign surface

2 Factor B binds C3a, exposes site acted on by Factor D. Cleavage generates C3bBb, which has C3 convertase activity

3 Binding of properdin stabilizes convertase

4 Convertase generates C3b; some binds to C3 convertase activating C5' convertase. C5b binds to antigenic surface



Es independiente de la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Se **inicia** por **antígenos de superficie extraños** (pared bacteriana).

La vida media de C3bBb (otra convertasa de C3) es muy corta. Se alarga por la unión de properdin.

Tema 15. El sistema del complemento

Vía de las lectinas de activación del complemento

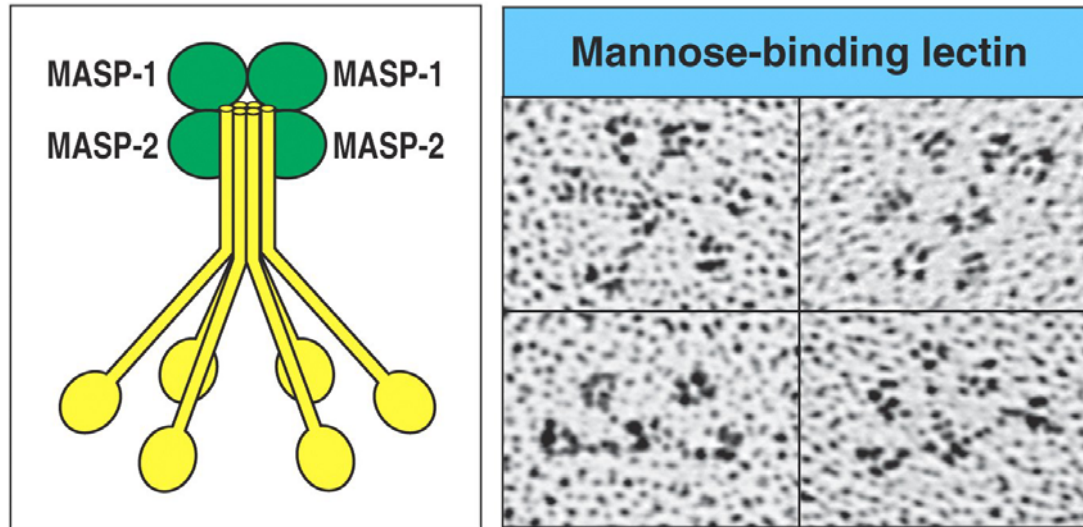


Figure 2-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

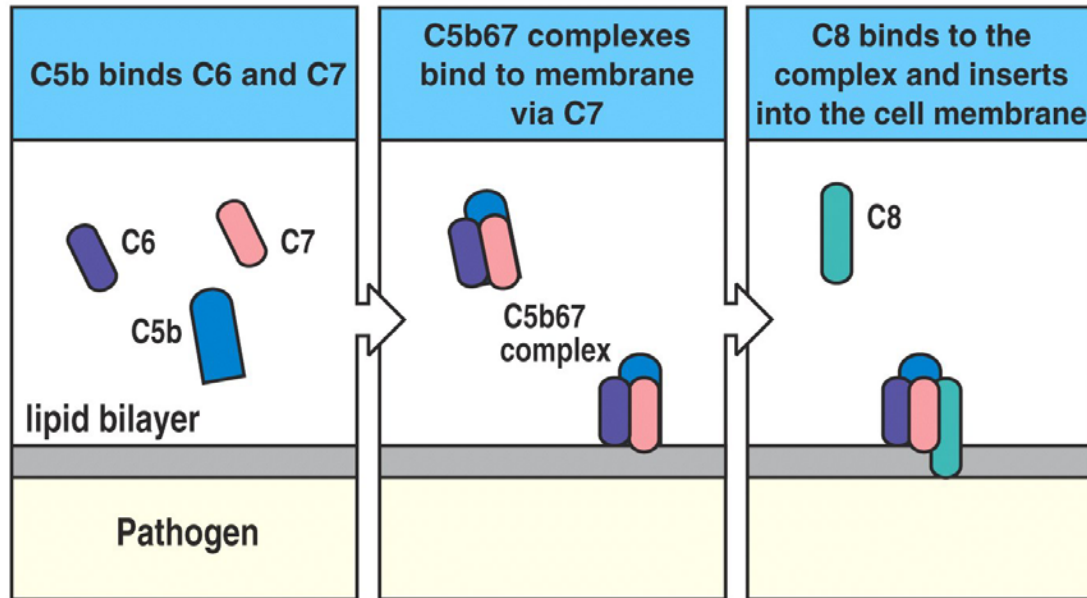
Las lectinas son proteínas que reconocen y se unen a carbohidratos específicos.

El complemento se puede activar por lectinas que reconocen residuos de manosa (denominadas MBL) de glicoproteínas de la pared de microorganismos.

Esta vía tampoco depende de anticuerpos pero se parece más a la clásica.

MBL forma un complejo con las proteasas MASP-1 y MASP-2 muy semejante a C1. Cuando MBL se une a la superficie bacteriana las proteasas se activan y pueden romper y activar C4 y C2.

Complejo de ataque a la membrana



En la fase final de activación del complemento C5b inicia el ensamblaje secuencial de C6, C7, C8 y C9. Numerosas moléculas de C9 polimerizan formando un poro en la bicapa lipídica de la membrana celular. Por este poro difundirán iones y pequeñas moléculas causando la muerte de la célula.

Figure 2-35 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

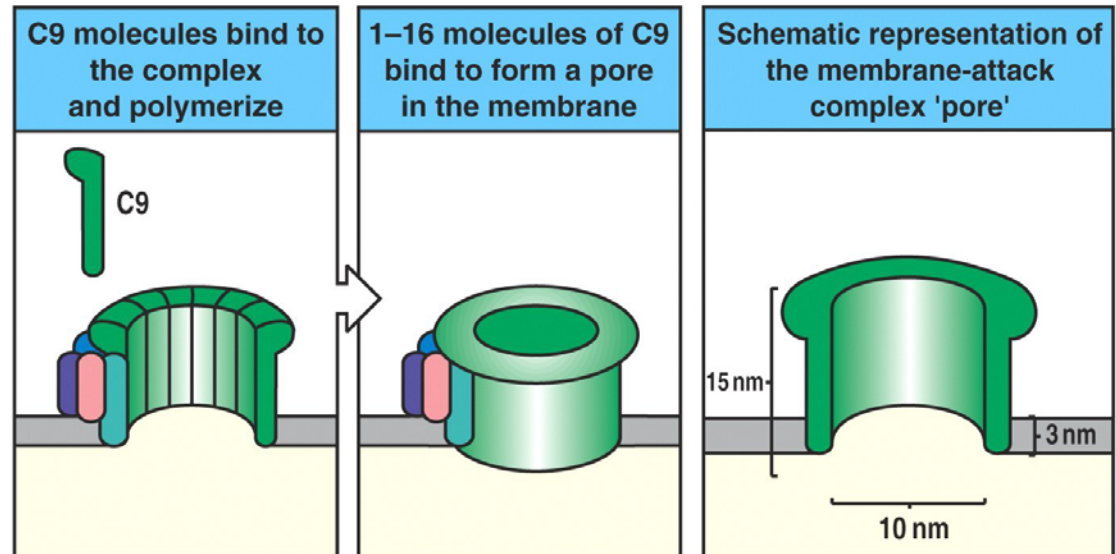


Figure 2-35 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 15. El sistema del complemento

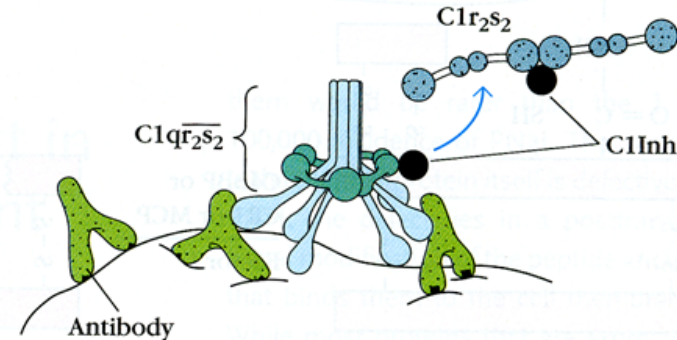
Regulación del sistema del complemento

Controla que solo se ataquen células invasoras pero no las del huesped.

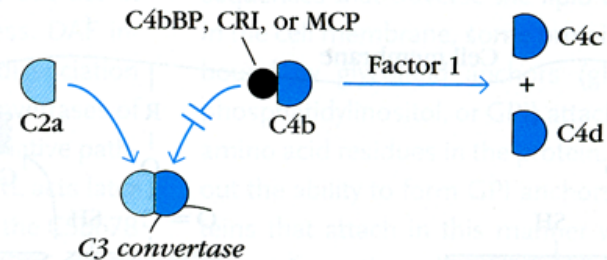
Muchos componentes son muy labiles a no ser que se estabilicen por interacción con otras moléculas

a) Antes del ensamblaje de la actividad C3 convertasa

1 C1 inhibitor (C1Inh) binds C1r₂s₂, causing dissociation from C1q



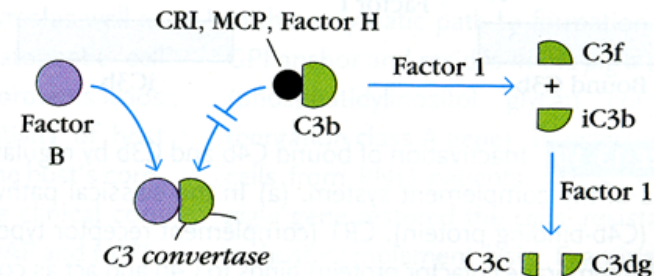
2 Association of C4b and C2a is blocked by binding C4b-binding protein (C4bBP), complement receptor type I, or membrane cofactor protein (MCP)



3 Inhibitor-bound C4b is cleaved by Factor 1

4 In alternative pathway, CR1, MCP, or Factor H prevent binding of C3b and Factor B

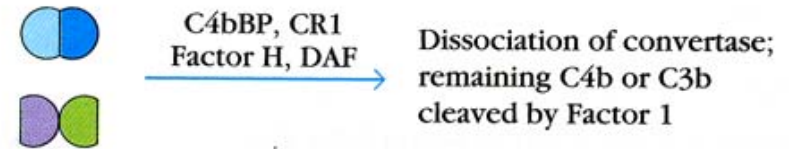
5 Inhibitor-bound C3b is cleaved by Factor 1



Regulación del sistema del complemento

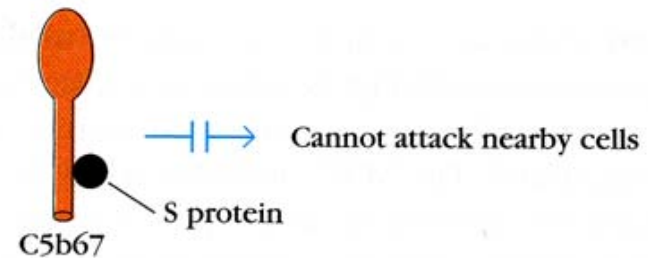
b) Después del ensamblaje de la convertasa

C3 convertases are dissociated by C4bBP, CR1, Factor H, and decay-accelerating Factor (DAF)

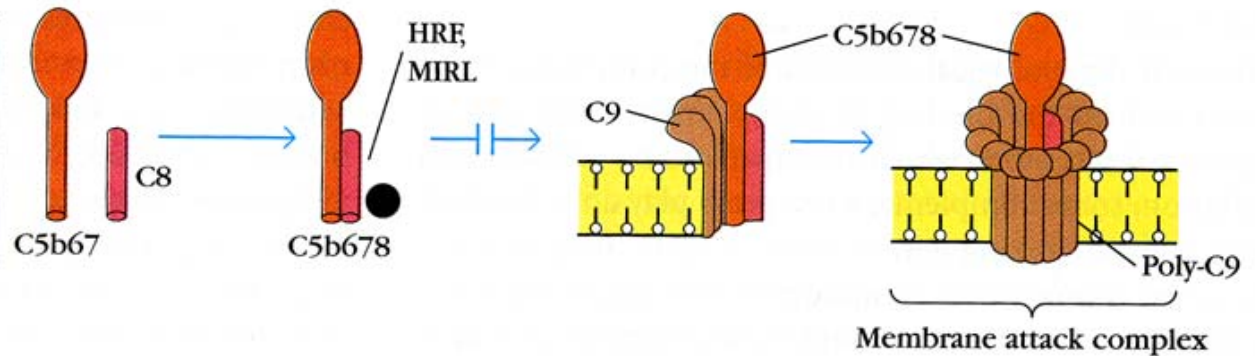


c) Regulación del ensamblaje del complejo de ataque de la membrana

1 S protein prevents insertion of C5b67 MAC component into the membrane



2 Homologous restriction factor (HRF) and membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL or CD59) bind C5b678, preventing assembly of poly-C9 and blocking formation of MAC



Activación de la fagocitosis por componentes del complemento

La **anafilatoxina C5a** estimula la fagocitosis de bacterias. La activación del complemento lleva a la deposición de C3b en la superficie de la bacteria. C3b se une a su receptor CR1 en la superficie de los fagocitos. Los fagocitos también expresan receptores de C5a. La unión de C5a a su receptor estimulará la célula para que fagocite la bacteria unida por CR1.

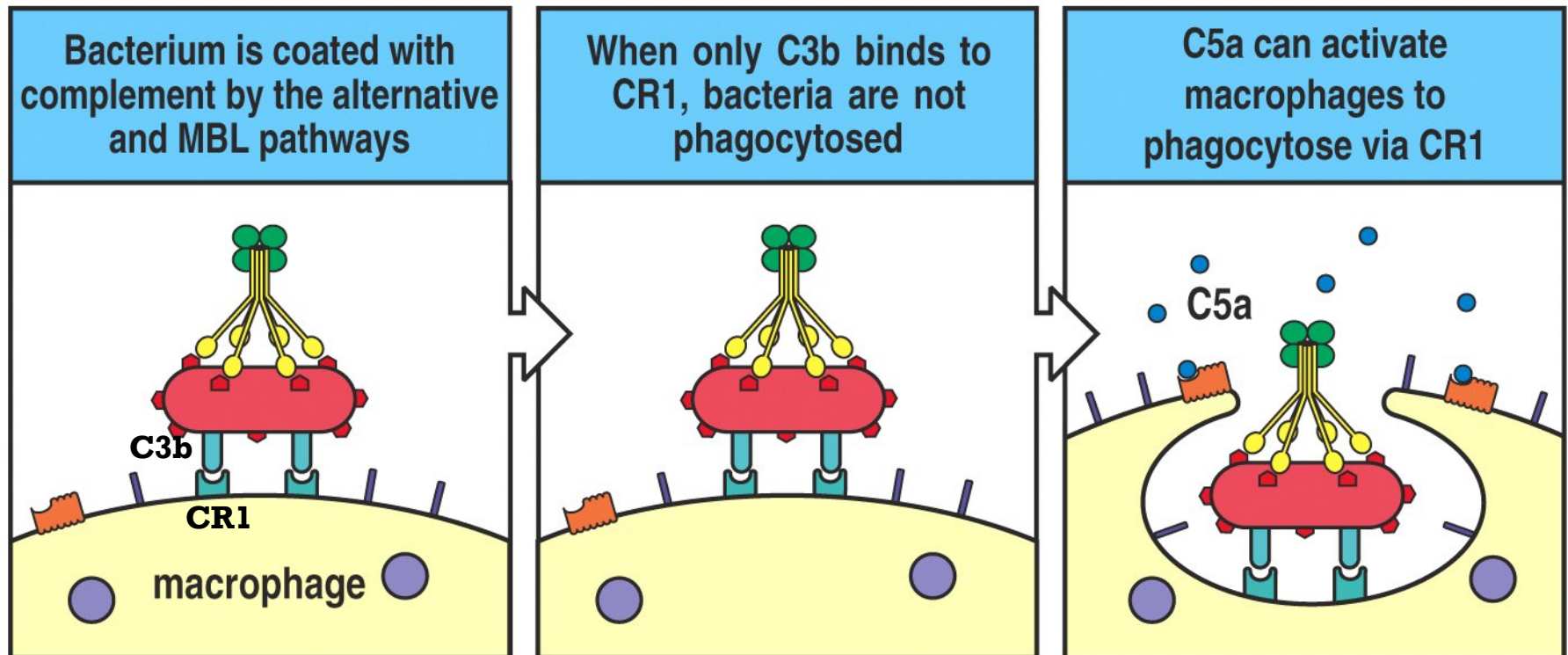
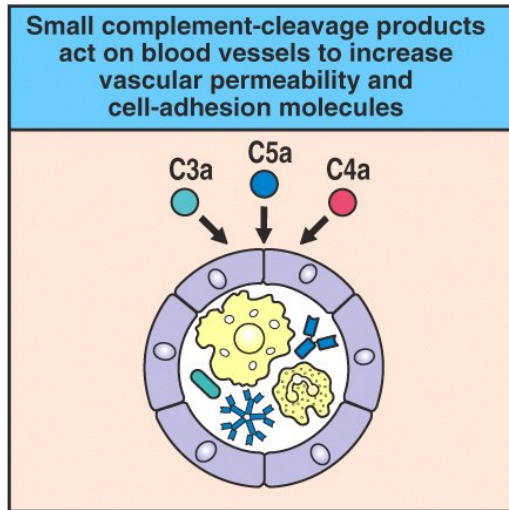


Figure 2-32 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Tema 15. El sistema del complemento

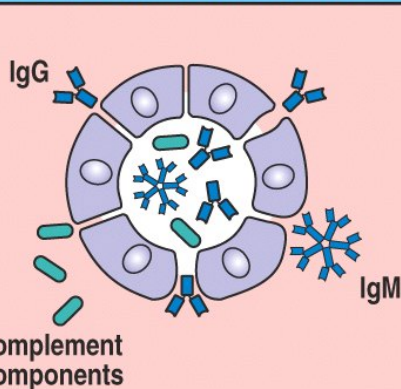
Respuesta inflamatoria inducida por componentes del complemento



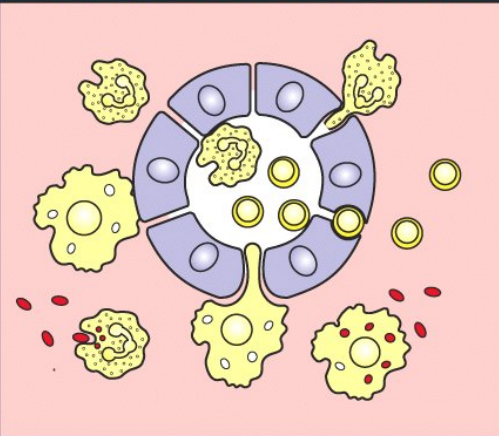
La inflamación consiste en una serie de acontecimientos coordinados:

1. **Incremento del diámetro vascular**
2. **Incremento de la permeabilidad vascular**
3. **Inducción en el endotelio de la expresión de moléculas de adhesión**
4. **Inducción en el endotelio de la expresión de moléculas que provocan la coagulación local de la sangre**
5. **Quimiotaxis**

Increased permeability allows increased fluid leakage from blood vessels and extravasation of immunoglobulin and complement molecules



Migration of macrophages, polymorphonuclear leukocytes (PMNs), and lymphocytes is increased. Microbicidal activity of macrophages and PMNs is also increased



Las **anafilatoxinas C5a, C3a y C4a** causan respuestas inflamatorias locales actuando directamente en los vasos sanguíneos, aumentando la permeabilidad vascular. El flujo sanguíneo incrementa, así como la unión de fagocitos a las células endoteliales. C5a también activa a los mastocitos que liberan histamina y $\text{TNF}\alpha$ que contribuyen a la respuesta inflamatoria.

La acumulación de fluido aumenta el drenaje linfático.

Tema 15. El sistema del complemento

Respuesta de fase aguda

Está provocada por la acción de $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 e IL-6 que liberan los macrófagos en respuesta a la infección. Su objetivo es coordinar una respuesta global.

Estas moléculas producirán diversos efectos:

- 1. Incremento en el catabolismo de grasas y proteínas , induciendo un aumento de fiebre**
- 2. Descenso del apetito**
- 3. Estimulan la síntesis y secreción de las proteínas de fase aguda por los hepatocitos (Proteína C Reactiva, MBL, transferrina, etc). Activan el complemento e inducen un estado que dificulta el crecimiento del patógeno.**

Tema 16. Regulación de la respuesta inmune

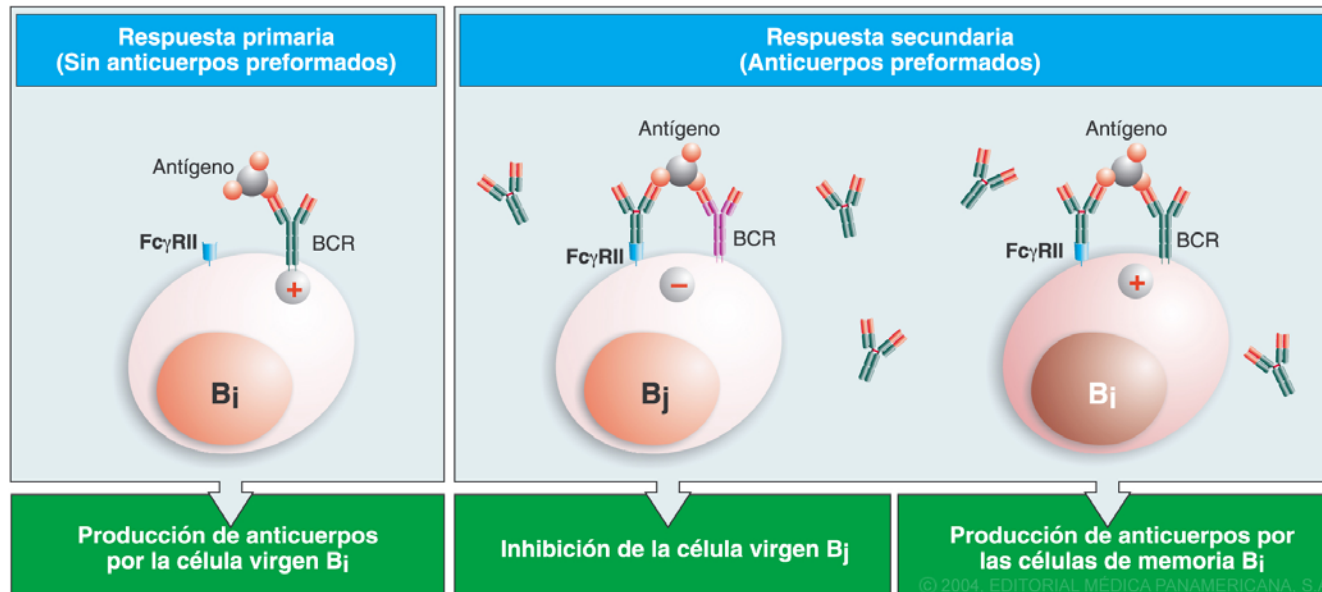
Regulación por el antígeno

Intervienen distintos factores:

1. **Naturaleza del antígeno**
2. **Dosis**
3. **Vía de administración**
4. **Competencia entre antígenos**

Retroregulación por anticuerpos

Es una supresión mediada por las IgG: *Pecado original antigénico*



En la respuesta humoral secundaria está inhibida la activación de nuevos linfocitos B vírgenes. Durante la respuesta primaria, los linfocitos B vírgenes se activan cuando reconocen el antígeno (receptor BCR). En la respuesta secundaria, el receptor FcγRII reconocerá la parte constante de las IgG del medio, formandose un entrecruzamientos que inhibe la diferenciación de los linfocitos B vírgenes. Sobre las células B memoria tiene el efecto opuesto.

Tema 16. Regulación de la respuesta inmune

Redes idiotípicas

Las inmunoglobulinas son auto- antígenos para los idiotipos. Estos residen en la parte variable de Fab que no generan tolerancia en las primeras etapas de la vida debido a su baja concentración.

Ag \Rightarrow Anticuerpol \Rightarrow Anticuerpo anti-idiotipo \Rightarrow Anticuerpo anti-anti-idiotipo

Tolerancia inmunológica

Es la ausencia específica de respuesta inmune frente a un antígeno. Es un estado activo, dotado de especificidad y memoria. Producida por antígenos denominados tolerógenos.

La tolerancia natural permite que un animal no responda frente a sus propias moléculas. Si falla se produce la autoinmunidad.

Se puede inducir la tolerancia experimentalmente.

Burnet (1954) postuló que la tolerancia natural no es algo innato sino que debe ser aprendido durante el desarrollo embrionario.

La tolerancia se induce mejor en linfocitos inmaduros y depende de que éstos no reciban una señal co-estimuladora.

El mantenimiento de la tolerancia depende de la persistencia del antígeno

Resumen de las etapas de la respuesta inmune

Frente a un patógeno nuevo:

1ª Respuesta innata (1-4h):

- **Vía alternativa del complemento**
- **Macrófagos y mastocitos**

2ª Respuesta inducida (4h-4d):

- **Respuesta de fase aguda**
- **Inflamación**
- **Secreción de interferón**
- **Linfocitos NK**

3ª Respuesta adquirida (5d-):

- **Linfocitos B y T específicos**
- **Generación de memoria**
 - **Patógenos intracelulares: Tc y Th1**
 - **Patógenos extracelulares: Th2, B**