

La inmunidad

- ⇒ "inmunis": protegido
- ⇒ Una capacidad defensiva frente a agentes patógenos que se manifiesta de manera muy eficaz en organismos superiores
- ⇒ Constituida por un complejo sistema de biomoléculas y células capaces de neutralizar y/o destruir agentes
- ⇒ Basa su principio de acción en distinguir aquello que no es reconocido como *propio*
- ⇒ Capacidad de *aprendizaje* y *memoria*

Características generales de la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa

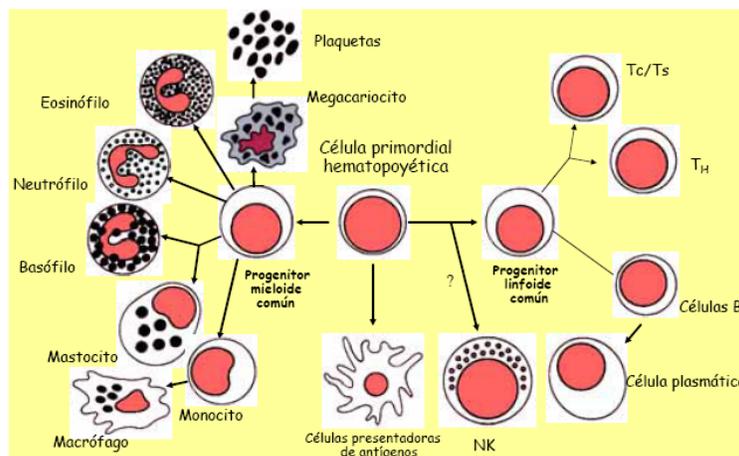
	Inmunidad innata (inespecífica)	Inmunidad adaptativa (específica)
Características	Resistencia que no mejora por sucesivos contactos con el agente infeccioso. Actúa con carácter general contra agentes patógenos.	Resistencia que mejora notablemente tras una infección repetida. Memoria inmunológica. Acción muy específica contra agentes patógenos.
Factores solubles	Lisozima, proteínas de fase aguda, complemento...	Anticuerpos
Células implicadas	Polimorfonucleares, macrófagos, células NK	Linfocitos Th (Th ₀ , Th ₁ y Th ₂), linfocitos Tc

La inmunidad innata

- ⇒ ¿Qué la constituye...?
 - ⇒ Barreras físicas (piel, mucosas, epitelio ciliado, moco etc.)
 - ⇒ Barreras químicas (pH, lípidos, poliaminas etc.)
 - ⇒ Bioquímicas (enzimas, proteínas de fase aguda, interferones)
 - ⇒ Microambientales (flora saprofítica intestinal, vaginal etc.)
 - ⇒ Células (fagocitos: polimorfonucleares, macrófagos.)
- ⇒ ¿Qué características posee...?
 - ⇒ No específica
 - ⇒ No aumenta con la exposición
- ⇒ **Defensas físicas: barreras**
 - ⇒ PIEL
 - ⇒ Barrera física y mecánica que impide la penetración de gérmenes.
 - ⇒ Estrato córneo grueso en las zonas de mayor riesgo traumático.
 - ⇒ Su acción de barrera física se ve acompañada del efecto bactericida del pH ácido del sudor, la secreción sebácea, y ácidos grasos.
 - ⇒ MUCOSAS
 - ⇒ Epitelio ciliado bronquial
 - ⇒ Secreción mucosa (moco) que, gracias a su adherencia, atrapa bacterias y agentes irritantes.
 - ⇒ Epitelio ciliar, que con un movimiento rítmico produce un efecto de barrido y expulsión hacia la parte alta de las vías.
 - ⇒ TRACTO DIGESTIVO
 - ⇒ Lisozima y enzimas hidrolíticas de la saliva.
 - ⇒ Moco gástrico y pH ácido del estómago.
 - ⇒ Enzimas proteolíticas pancreáticas.
 - ⇒ Acción bactericida de las sales biliares sobre determinados patógenos
- ⇒ **Defensas Bioquímicas**
 - ⇒ **ANTITRIPSINA:** evita la liberación de enzimas proteolíticos y la extensión de la inflamación.
 - ⇒ **LISOZIMA (MURAMIDASA)**
 - ⇒ Presente en múltiples secreciones (lágrima, saliva) y en gránulos citoplasmáticos del neutrófilo y monocito/macrófago.
 - ⇒ Destruye el proteoglicano de la pared bacteriana. Actúa a nivel de la unión N-acetilglucosamina-Acido N-acetilmurámico.
 - ⇒ **PROTEINAS DE FASE AGUDA**

- ⇒ Proteínas plasmáticas. Síntesis hepática estimulada por IL-1 e IL-6 durante la respuesta inflamatoria de diversos orígenes.
- ⇒ Incluyen: proteína C reactiva (PCR) y amiloide sérico A (SAA); α_1 - antitripsina, haptoglobina, fibrinógeno; varios componentes del sistema del complemento, ceruloplasmina.
- ⇒ Funciones varias: a) unión a bacterias activando el complemento y favoreciendo la
 - ⇒ a) fagocitosis
 - ⇒ b) opsonización
 - ⇒ c) modulación de la función del neutrófilo y monocito
 - ⇒ d) actividad antiproteasa
 - ⇒ e) inhibe la acción del PAF (factor activador de plaquetas).
- ⇒ **COMPLEMENTO**
 - ⇒ Producido por los hepatocitos. Son quimiotácticos, atraen las células
 - ⇒ Conjunto de proteínas plasmáticas de activación secuencial, con diferentes funciones biológicas:
 - ⇒ a) opsonización de microorganismos (C3b).
 - ⇒ b) quimiotaxia (C3a, C5a),
 - ⇒ c) incremento de permeabilidad vascular (C3a, C5a)
 - ⇒ d) lisis de membrana celular (complejo C5b-9).
- ⇒ **INTERFERONES (IFN)**
 - ⇒ 3 tipos fundamentales: a) IFN α (leucocitos), b) IFN β (fibroblastos), c) IFN γ (linfocito T y NK).
 - ⇒ Funciones:
 - ⇒ a) Inhibición directa de la replicación viral;
 - ⇒ b) acción antiviral indirecta por activación del macrófago y célula NK.
 - ⇒ c) Acción antineoplásica.
 - ⇒ d) Efecto inmunorregulador.
- ⇒ **Barreras microambientales: bacterias comensales**
 - ⇒ Flora saprofita que compite con patógenos a través de la secreción de colicinas:
 - ⇒ Bacilo de DODERLEIN: vagina, acidifican la vagina y no se coloniza por otras bacterias.
 - ⇒ Flora bacteriana intestinal (*bifidus*): impiden la presencia de otras bacterias.
 - ⇒ Flora orofaríngea saprofítica.

Origen de las células implicadas en las reacciones de defensa del organismo



Células implicadas en la respuesta innata

- ⇒ Células de estirpe mieloide
 - ⇒ Granulocitos
 - ⇒ Eosinófilo
 - ⇒ Neutrófilo

- ⇒ Basófilo
- ⇒ Monocitos/ Macrófagos: presentan antígenos.
- ⇒ Mastocitos (células cebadas)
- ⇒ Células de estirpe linfoide
- ⇒ Células NK

Tejidos	Macrófago	Fagocitosis, presentación Ag
	Célula cebada	Protección de mucosas
Sangre	Neutrófilo (PMN)	Fagocitosis de bacterias
	Eosinófilo	Anti-parásitos
	Basófilo	Protección de mucosas
	Monocitos	Fagocitosis, precursores macrófagos
	Natural killer	Destrucción de tumores

⇒ POLIMORFONUCLEARES/ GRANULOCITOS

- ⇒ Producción en médula ósea. 80 x 10⁶/min. Vida media corta (2-3 días)
- ⇒ 60-80% total de leucocitos sanguíneos.
- ⇒ Capaces de adherirse al endotelio vascular y atravesarlo.
- ⇒ Las formas maduras tienen núcleo multilobulado y diversos gránulos citoplasmáticos. Se clasifican según la reacción de tinción histológica de sus gránulos.
- ⇒ No especificidad para antígenos. Juegan un papel importante en la inflamación aguda y, junto anticuerpos y complemento, en la protección contra las infecciones. Primera célula que llega al lugar de la infección.
- ⇒ Guiados por sus receptores detectan cambios sutiles de concentración de moléculas microbianas alcanzan y se acumulan en el lugar de la infección, fagocitan a los microorganismos y los destruyen por mecanismos oxidativo y enzimáticos.
- ⇒ Existen 3 tipos celulares: Neutrófilos, basófilos y eosinófilos

⇒ MONOCITO / MACROFAGO

- ⇒ Presentes en cualquier tejido.
- ⇒ Funciones esenciales para la defensa del huésped.
- ⇒ Constituyen el sistema mononuclear fagocítico (SMF): conjunto de células derivadas de un mismo precursor medular, cuya principal función es su capacidad fagocítica (fagocitos profesionales).

⇒ MONOCITO SANGUINEO

- ⇒ Célula grande. 10-18 $\mu\phi$
- ⇒ Contiene numerosos gránulos lisosomales.
- ⇒ Núcleo excéntrico, en herradura.
- ⇒ Membrana celular con pseudópodos.
- ⇒ Vida media: 8-71 h. en plasma.
- ⇒ El 75% de los monocitos sanguíneos están adheridos al endotelio.
- ⇒ Al abandonar la circulación se convierten en macrófagos tisulares residentes.
- ⇒ En su membrana existen moléculas de adhesión e interacción con el endotelio vascular para su migración: LFA-1 (cd11A), Mac-1 (CD11b) y p150 95 CD11c.

⇒ MACROFAGO TISULAR

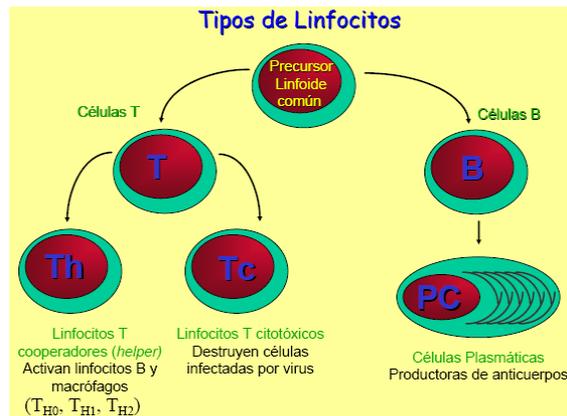
- ⇒ 10-80 $\mu\phi$. 1 o más núcleos ovales o indentados, excéntricos.
- ⇒ Nucleolos prominentes. Citoplasma abundante con numerosos__lisosomas, vacuolas mitocondrias. Vida media larga (meses a años).
- ⇒ En la inflamación crónica (granulomas) pueden transformarse, por la acción de linfoquinas, en epitelooides o células gigantes multinucleadas.
- ⇒ Son abundantes en :
 - ⇒ pulmón - > macrófago alveolar
 - ⇒ hígado - > célula Kupffer
 - ⇒ serosas - > m. pleurales y peritoneales
 - ⇒ bazo, g. linfático
 - ⇒ hueso - > osteoclasto
 - ⇒ S. nervioso - > microglia

- ⇒ Sinovial - > sinoviocitos A y C
- ⇒ Riñón : Célula mesangial
- ⇒ **Macrófagos tisulares**
 - ⇒ Macrófagos alveolares
 - ⇒ Macrófagos esplénicos
 - ⇒ Monocitos sanguíneos
 - ⇒ Macrófagos recirculantes y residentes en los ganglios linfáticos
 - ⇒ Precusores en la médula ósea
 - ⇒ Células microgliales cerebrales
 - ⇒ Células de Kupffer hepáticas
 - ⇒ Fagocitos mesangiales renales
 - ⇒ Células A sinoviales
- ⇒ **FUNCIONES DEL MACROFAGO**
 - ⇒ REPARACION TISULAR
 - ⇒ Eliminación selectiva células envejecidas o muertas.
 - ⇒ Enzimas: elastasa, colagenasa, hialuronidasa.
 - ⇒ Factores de angio y fibrogénesis.
- ⇒ **FUNCION SISTEMA INMUNITARIO INNATO:**
 - ⇒ ACTIVIDAD ANTIVIRAL
 - ⇒ ACTIVIDAD TUMORICIDIA: citotoxicidad directa (mediada por IFN o anticuerpo dependiente sobre la célula tumoral, a través de la acción de proteasas, radicales de oxígeno y TNF).
 - ⇒ FUNCION SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO: Procesamiento del antígeno, presentación y activación de la respuesta inmune específica.
 - ⇒ INFLAMACION/FIEBRE I1-1 = pirógeno: síntesis leucotrienos, PGs, Complemento y factores coagulación
 - ⇒ PRODUCCION DE MEDIADORES BIOLOGICOS
 - ⇒ F. Biológicos: I1-1, TNF, IFN, CSF, Comp. Complemento.
 - ⇒ Inhibidores enzimáticos y de citoquinas.
 - ⇒ Fibronectina.
 - ⇒ Proteoglicanos.
- ⇒ **CÉLULAS NK**
 - ⇒ Citotoxicidad espontánea, sin previa sensibilización.
 - ⇒ Linfocito grande granular, con gránulos azurófilos característicos.
 - ⇒ Tamaño: 16-20 µ. Relación citoplasma/nuclear alta. No fagocíticas. No adherente. No Iq.de superficie.
 - ⇒ Diferente del linfocito T citotóxico. Estirpe celular no conocida (¿monocito?, ¿linfocito?). Grupo celular heterogéneo.
 - ⇒ No restricción HLA para el reconocimiento de antígenos en células diana.
 - ⇒ Aumento de actividad NK en sangre periférica, bazo y epitelios mucosos (respiratorio, intestinal).
 - ⇒ Activación y proliferación por IFN e IL-2.
 - ⇒ Inhibición por prostaglandinas y forbol-ester.
 - ⇒ Mecanismo de acción:
 - ⇒ Citotoxicidad directa.
 - ⇒ Citoquinas citotoxinas.
 - ⇒ Células LAK (lymphokine-activated killer): células NK, estimuladas por I1-2, con actividad citotóxica tumoral primada.
 - ⇒ Mecanismo de reconocimiento antigénico desconocido.
 - ⇒ Antígenos-Receptores relacionados con la interacción NK-célula diana:
 - ⇒ CD11a, b y c: conjugación e interacción NK-célula diana.
 - ⇒ CD16 citotoxicidad ac-dependiente (ADCC).
 - ⇒ CD2 activación NK, expresión de receptores para IL-2, (IL-2 R) capacitación citotóxica.
 - ⇒ **Funciones:**
 - ⇒ Inmunovigilancia y citotoxicidad frente a células tumorales.
 - ⇒ Citotoxicidad frente a células infectadas y transformadas por virus.
 - ⇒ Inmunorregulación por secreción de linfoquinas: IFN, I1-2, I1-1, I1-4, CSF-1.

- ⇒ Regulación de hematopoyesis.
- ⇒ Resistencia natural a injertos alogénicos.
- ⇒ Actividad antimicrobiana (virus influenza, CMV, Herpes virus, parásitos y hongos)

El sistema inmunitario adquirido (adaptativo)

- ⇒ Consta de:
 - ⇒ Moléculas con actividad defensiva
 - ⇒ Anticuerpos, producidos por células plasmáticas, derivadas de Linfocitos B
 - ⇒ Células con capacidad reguladora
 - ⇒ Linfocitos T cooperadores (T-helper)
 - ⇒ Células con capacidad efectora
 - ⇒ Linfocitos T citotóxicos
 - ⇒ Células que adquieren su especificidad a través de anticuerpos (NK, macrófagos)
 - ⇒ Células implicadas en la respuesta inmune adquirida
 - ⇒ *Las células TH tienen un papel fundamentalmente regulador*
 - ⇒ *Las células Tc son células efectoras capaces de atacar a otras células del organismo*



- ⇒ Los linfocitos B son portadores de inmunoglobulinas en la membrana
 - ⇒ Mediante tinción de inmunofluorescencia es posible demostrar la presencia de anticuerpos de membrana
- ⇒ Ultraestructura de los linfocitos
 - ⇒ Llama la atención la presencia de microvilli, y de un núcleo que ocupa la mayoría del citoplasma
 - ⇒ Superficie exterior llena de moléculas que reconocen antígenos (anticuerpos, receptores de antígeno) y microvellosidades.
- ⇒ **La inmunidad innata** constituye la primera barrera de defensa frente a la infección por agentes patógenos (principalmente bacterias). Su inespecificidad es una ventaja por cuanto su acción y eficacia abarca por igual a un gran número de agentes patógenos.
- ⇒ Cuando ésta no es capaz de detener el proceso infeccioso, se instaura la enfermedad, al tiempo que la inmunidad específica adaptativa comienza a desarrollarse. Con la ayuda de la inmunidad específica termina por controlarse la infección y la enfermedad remite.
- ⇒ A su vez, el sistema inmunitario adaptativo adquiere **memoria inmunológica**, lo que significa que ante una ulterior reinfección, reacciona muy rápidamente contra el agente infeccioso, bloqueando su acción y/o destruyéndolo, lo que se traduce en una ausencia de enfermedad

Organos y tejidos del sistema inmune

- ⇒ **Órganos linfoides primarios:** se producen o maduran las células del sistema inmune.
 - ⇒ Timo (maduración de linfocitos T)
 - ⇒ Médula ósea (maduración de linfocitos B)

- ⇒ **Órganos linfoides secundarios:** conjunto de ganglios y vasos donde se ponen en marcha los reconocimientos de antígeno y las células.
 - ⇒ Ganglios linfáticos
 - ⇒ Los **ganglios linfáticos** son unas estructuras nodulares que forman parte del sistema linfático, formando agrupaciones en forma de racimos localizados en las axilas, ingles, cuello, mediastino y abdomen.
 - ⇒ Actúan como filtros, al poseer una estructura interna de tejido conectivo fino, en forma de red en donde se ubican los linfocitos, que recogen antígenos procedentes de bacterias y virus.
 - ⇒ A ellos acuden también células portadoras de antígenos (macrófagos y dendríticas) de los tejidos vecinales que presentan los antígenos a los linfocitos allí situados.
 - ⇒ El bazo y las amígdalas son, en el fondo, grandes ganglios linfáticos.
 - ⇒ En el curso de las infecciones, aparece en los ganglios linfáticos una hinchazón característica, fruto de la actividad proliferativa de los linfocitos allí situados.
 - ⇒ Los ganglios linfáticos también puede aumentar de tamaño cuando contienen metástasis de células cancerosas, llamándose entonces adenopatías metastásicas
 - ⇒ Bazo
 - ⇒ **El bazo** es una glándula que forma parte del sistema reticulo-endotelial, de color rojo vinoso, con forma de un gran grano de café. Se encuentra situado en el cuadrante superior izquierdo y posterior del abdomen (región supramesocolica del abdomen) y cubierto por la caja torácica (9ª. a 11ª. costillas).
 - ⇒ Es la mayor acumulación de tejido linfoide del cuerpo humano. Es lugar de una activa destrucción de eritrocitos senescentes, y al tiempo órgano linfoide ya que posee linfocitos B y T y macrófagos.
 - ⇒ Aun desarrollando funciones importantes, no es un órgano vital. Tras una esplenectomía, las funciones del bazo son re asumidas por otros órganos (hígado, médula ósea).
- ⇒ **Sistema reticuloendotelial**
 - ⇒ Sistema más funcional que anatómico
 - ⇒ Integrado por células que se encuentran en todo el organismo tales como por macrófagos móviles, macrófagos tisulares fijos y algunas células especializadas de la médula ósea, bazo, hígado (Kupffer), células reticulares del pulmón y ganglios linfáticos.
 - ⇒ Casi todas estas células se originan a partir de progenitores monocíticos.
 - ⇒ Su misión principal consiste en destruir, por fagocitosis, partículas extrañas, microorganismos, toxinas, etc. Tiene una gran importancia en la lucha contra las infecciones y en la eliminación de cuerpos extraños.
 - ⇒ Administrando por vía parenteral a una rata partículas de pequeño tamaño (por ejemplo finas partículas de carbón en suspensión), se observa al cabo de unos minutos que éstas se acumulan en ciertos tejidos (hígado, bazo, intestino, pulmones), en donde son captadas y fagocitadas por macrofagos residentes