



Prof. Inés pepper

Inmunidad en sentido amplio

2003 - Reservados todos los derechos

Permitido el uso sin fines comerciales

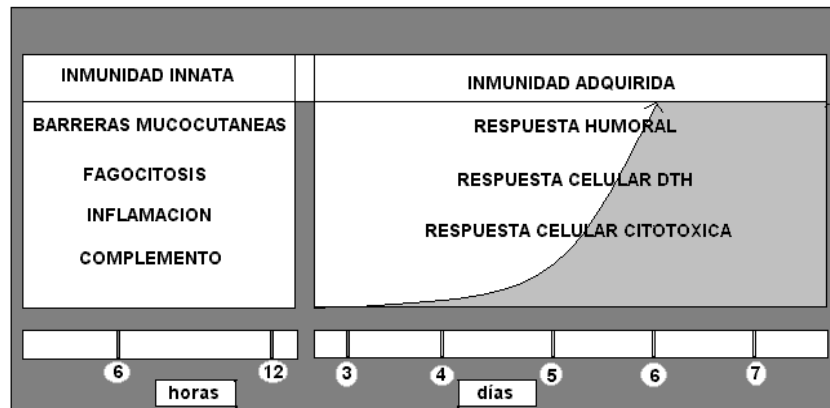
Prof. Inés pepper

Inmunidad en sentido amplio

APUNTES DE CLASE

La **Inmunidad en sentido amplio** que es el conjunto de mecanismos encargados de mantener la constancia macromolecular del individuo. Por lo tanto, su sentido biológico consiste en impedir el cambio en la composición macromolecular del individuo, controlando el ingreso y permanencia de macromoléculas ajenas desde el medio ambiente, especialmente microorganismos, o bien la permanencia de macromoléculas propias que hayan sufrido cambios en su estructura.,

La inmunidad en sentido amplio incluye una gran diversidad de mecanismos. En términos generales, existen mecanismos inespecíficos y específicos. Los primeros forman parte de la **inmunidad innata** o natural y los segundos la **inmunidad adaptativa** o adquirida. Si bien esta clasificación es válida de acuerdo al grado de especificidad que tienen las moléculas y células que participan, no es menos cierto que los mecanismos involucrados en ambos están estrechamente ligados entre sí y ocurren secuencialmente



Es necesario recalcar aquí que los mecanismos que operan en la inmunidad innata estén dirigidos especialmente a microorganismos, existiendo discriminación entre agentes patógenos y huésped por parte de los mecanismos de reconocimiento. La inmunidad adaptativa en cambio, puede ir más allá, discriminando entre lo propio y lo no propio de una manera más amplia. Tal es así que la inmunidad adaptativa reconoce estructuras proteicas no presentes en microorganismos e incluso puede reconocer elementos sintéticos no presentes en la naturaleza.

Como se sabe, los micro-organismos son ubicuos, están en el aire que respiramos y en la comida que ingerimos. Así, nuestras superficies epiteliales (piel, tractos respiratorio, gastrointestinal, genitourinario) están continuamente siendo expuestas a micro-organismos. Su

importancia se aprecia dramáticamente cuando estas barreras sufren alteraciones mecánicas o quemaduras en cuyo caso, el individuo sufre infecciones de diversa índole.

Los mecanismos **iniciales** encargados de impedir el ingreso o la permanencia de estos micro-organismos u otras macromoléculas o partículas se conocen **INMUNIDAD INNATA O NATURAL** con las siguientes características:

1. Están presentes desde el nacimiento
2. Son inespecíficos
3. No son más eficientes en exposiciones subsecuentes al mismo micro-organismo.
4. Sus moléculas de reconocimientos están codificados en la línea germinal

La inmunidad innata incluye mecanismos que

- a) **previenen el ingreso** de microorganismos u otras moléculas o partículas extrañas a través de :
 - a.1) Barreras mecánicas en las superficies del cuerpo (fronteras)
 - a.2) Sustancias antibacterianas en secreciones: lágrimas, lisozima, lactoferrina, defensinas
 - a.3) pH en estómago , tracto genito-urinario etc
- b) **previenen la detención o permanencia** de micro-organismos o partículas en una zona a través de :
 - b.1) peristalsis
 - b.2) flujo de la orina
 - b.3) movimiento ascendente de secreciones en el árbol bronquial por cilios
 - b.4. tos y estornudo
 - b.5. vómitos
- c) **favorecen y permiten la eliminación** no-específica de micro-organismos cuando han sobrepasado las barreras anteriormente nombradas a través de :
 - c.1. El reconocimiento de moléculas de superficie de microorganismos (PAMPS), especialmente por células fagocíticas
 - c.2. la fagocitosis de microorganismos u otras partículas por células fagocíticas residentes en diversos tejidos (macrófagos alveolares, del Bazo, ganglios linfáticos, células de Kupffer en el hígado etc)
 - c.3. la activación del sistema complemento que conduce a reconocimiento, opsonización, inducción de respuesta inflamatoria y lisis por activación de la vía clásica o alterna
 - c.4 la fagocitosis por polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos en el contexto de una respuesta inflamatoria
 - c5. la localización del agente injuriante mediante la formación de granulomas.

En la eliminación de los microorganismos o de cualquier otra molécula distinta a las moléculas del huésped participa también **LA INMUNIDAD ADAPTATIVA O ADQUIRIDA**, la cual

1. es altamente específica
2. presenta memoria
3. permite discriminar entre lo propio y lo no propio
4. está a cargo de los linfocitos T y B que reconocen a las moléculas a través de receptores complementarios a ellas.

Las respuestas inmunes adaptativas, a diferencia de las de la inmunidad innata, se gestan o inducen a partir del contacto del sistema inmune con el micro-organismo u otra macromolécula ajena. Esto quiere decir, que el sistema tiene **preformadas** células con receptores específicos para cada molécula extraña que pueda ingresar. Estas células, al contactar con la molécula para la cual son específicas, se activan y generan una respuesta que la elimina.

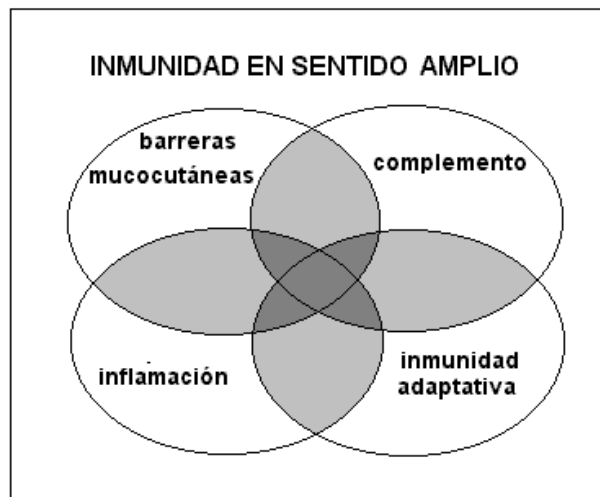
La respuesta inmune adaptativa en sus distintas versiones (humoral y celular) se imbrica estrechamente con las respuestas de la inmunidad innata. Así, la respuesta humoral mediada por anticuerpos utiliza principalmente al sistema del complemento como mecanismo de amplificación. A través de él, genera inflamación. Por otro lado, la respuesta celular tipo DTH genera citoquinas que activan macrófagos y a través de ellos puede originar una inflamación.

Si analizamos todos estos mecanismos de la inmunidad en sentido amplio desde el punto de vista de su grado de especificidad, los podemos ubicar en un espectro que va desde aquellos sumamente inespecíficos como lo son las barreras físicas hasta aquellos extraordinariamente específicos como lo son los anticuerpos. Entre ellos existen algunos tipos de células cuyo grado de especificidad es menor que las de la inmunidad adaptativa con un repertorio de especificidades de menor amplitud. Estos tipos celulares están siendo intensamente investigados en la actualidad. Entre ellos se puede nombrar a las células B1, los linfocitos T $\gamma\delta$ y las células T NK1+.

En resumen, la inmunidad en sentido amplio comprende cuatro *categorías* de mecanismos

- A) Las barreras mucocutáneas y sus componentes
- B) El sistema complemento
- C) La inflamación y
- D) La respuesta inmune adaptativa.

Los cuatro tipos de mecanismos que conforman la inmunidad en sentido



amplio colaboran y sus elementos interactúan estrechamente entre sí.

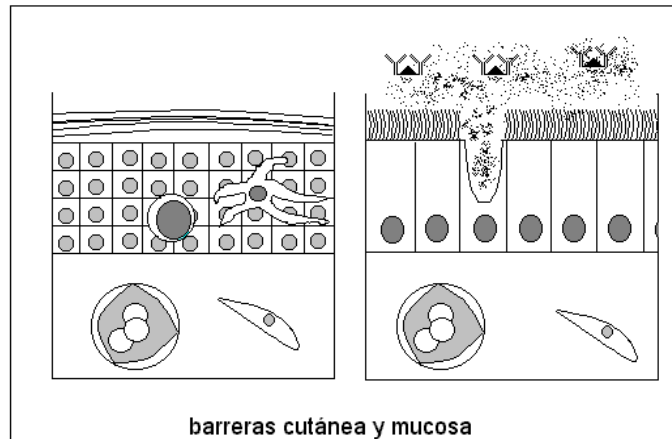
A continuación analizaremos con mayor detalle los mecanismos innatos y adaptativos que conforman la inmunidad en sentido amplio

a. Barreras mucocutáneas y

b.- Mecanismo de detención o expulsión :

Las barreras mucocutáneas revisten las zonas del organismo que tienen contacto directo con el medio ambiente externo. Cumplen su función protectora al impedir mecánicamente el ingreso de micro-organismos u otras partículas extrañas al organismo. Además, presentan estructuras y moléculas que contribuyen a la

eliminación de ellos. Tal es así que en algunas mucosas se encuentran cilios que expulsan diversas partículas ayudados por los mecanismos de la tos y el estornudo.



Otros componentes son la secreción de mucus, la presencia de enzimas proteolíticas, el pH etc.

En caso de ser sobrepasado el epitelio de estas barreras, intervienen componentes de los otros mecanismos de la inmunidad en sentido amplio anteriormente nombrados. Así, el tejido conjuntivo vascularizado subyacente a la piel y las mucosas es capaz de originar una respuesta inflamatoria, la cual a su vez puede ser el inicio de una respuesta inmune adaptativa. Por otra parte, en el caso de la piel, linfocitos T y macrófagos intra-epiteliales (células de Langerhans) pueden también originar dicha respuesta adaptativa. En las mucosas es también importante la presencia de anticuerpos, las IgA, que pueden neutralizar específicamente diversos antígenos en microorganismos.

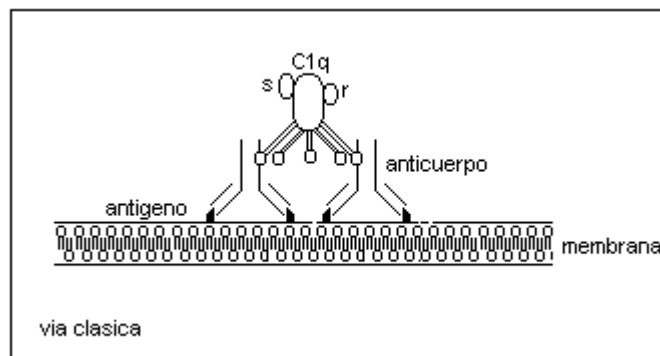
c. Sistema complemento

El sistema complemento, es de vital importancia en la eliminación de microorganismos y células. Está formado por 11 proteínas presentes en el suero que se activan en cascada conduciendo como efecto final a una lisis celular. Además comprende una serie de proteínas regulatorias tanto circulantes como ligadas a membrana. Para que el sistema se

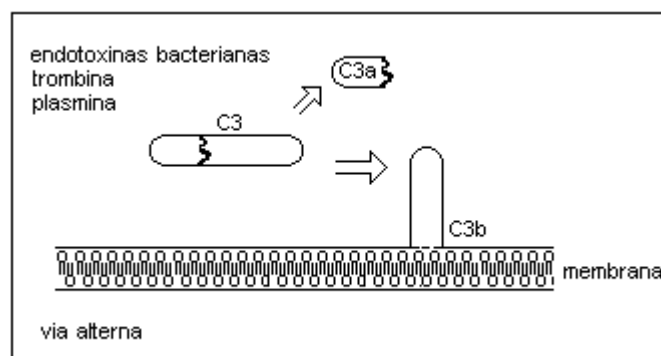
active, se requiere de una membrana biológica que presente receptores para los fragmentos peptídicos que surgen a medida que el sistema se activa.

Las 11 proteínas del complemento circulan en forma inactiva en el plasma y ante un estímulo adecuado, se activa una de ellas adquiriendo actividad enzimática ya sea por fragmentación o por un cambio conformacional. Esta molécula que cambió, activa a la siguiente y así sucesivamente hasta llegar al final de la cascada. Este consiste en la formación de un polímero que se inserta en la membrana plasmática de la célula blanco alterándola e induciendo su muerte osmótica. Las proteínas del sistema complemento se representan por la letra C con un subíndice numérico: C₁, C₂, C₃,.....C₉. El C₁ está compuesto por tres unidades C_{1q}, C_{1s} y C_{1r}. Algunos componentes se fragmentan en el transcurso de la activación generando los fragmentos a y b principalmente, por ejemplo, C₃ genera los fragmentos C_{3a} y C_{3b}. Uno de ellos se deposita en la membrana y el otro queda en el fluido.

El sistema complemento puede ser activado por **via clásica** o bien por **vía alterna**. La vía clásica requiere la presencia de un complejo antígeno anticuerpo en una membrana biológica,



La vía alterna puede ser iniciada en ausencia de anticuerpos, ya sea por acción de endotoxinas bacterianas, trombina, plasmina entre otros.

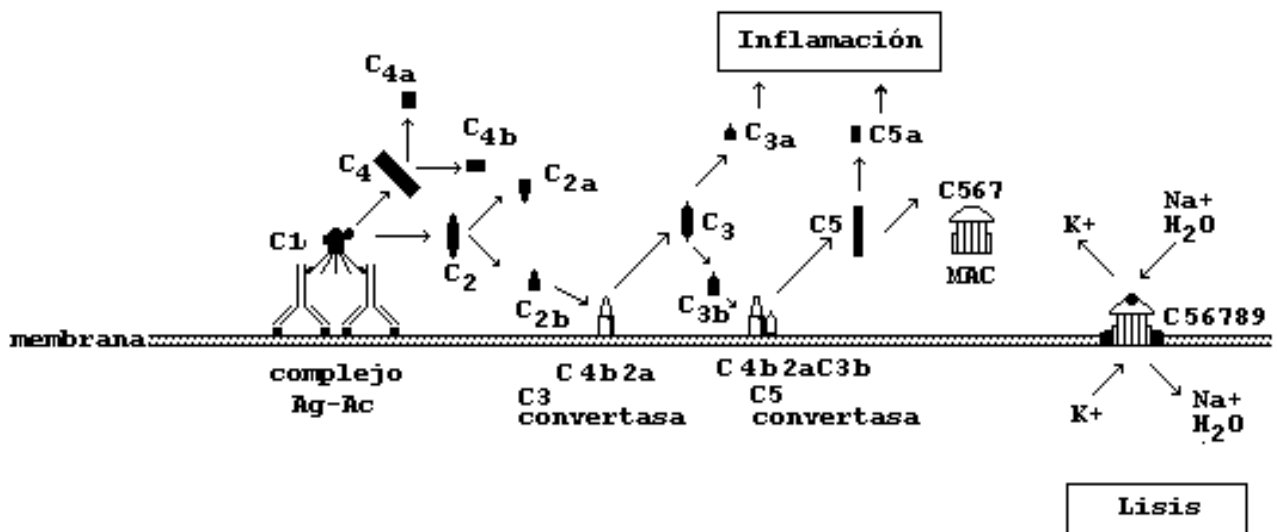


Durante la activación de la cascada se generan fragmentos que permanecen unidos a membrana y otros que quedan en el entorno donde está ocurriendo la activación. Los primeros conducen a la lisis de la célula y los segundos presentan importantes actividades pro-inflamatorias.

La vía clásica se inicia cuando la unidad C_{1q} de C_1 reconoce a un sitio específico en el la región Fc de un anticuerpo que está unido a un antígeno que ha reconocido en la membrana. O sea C_{1q} reconoce a la molécula que reconoció al elemento a ser eliminado. El contacto de ambos se traduce en cambios en C_{1r} y C_{1s} lo que lleva a la fragmentación de C_4 y C_2 , los que generan C_{4a} y C_{2b} que van al fluido y C_{4b} y C_{2a} que se unen a membrana.

El complejo C_{4b2a} ubicado en la membrana activan al siguiente componente, C_3 , por lo que se denominan C_3 convertasa. Por lo tanto, C_3 se fragmenta en C_{3a} que va al fluido y C_{3b} que se une a membrana donde en conjunto con C_{4b2a} forma la C_5 convertasa que fragmenta a C_5 el que origina C_{5a} que va al fluido y C_{5b} que se combina con C_6 y C_7 . Este complejo une luego a C_8 y C_9 para formar un gran complejo multimolecular, la unidad de ataque a membrana (MAC), que se inserta en la membrana. A través de un agujero central deja entrar Na^+ y agua y salir K^+ potasio produciendo la muerte celular.

Los fragmentos C_{3a} y C_{5a} tiene actividades biológicas importantes, ejercen función de anafilotoxina, o sea inducen la degranulación de las células cebadas con la consiguiente liberación de mediadores tales como la histamina. C_{5a} y C_{567} son quimiotácticos. Además C_{3b} , es una opsonina. La importancia de estas funciones en la inflamación es indudable, como se verá más adelante.

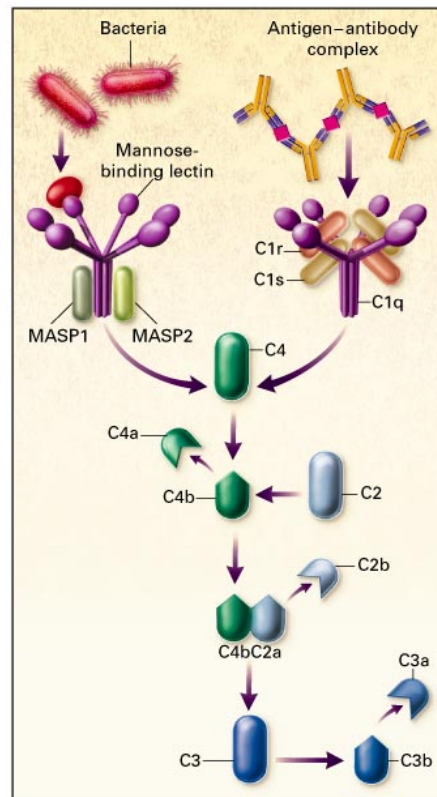


La **vía alterna** de activación del complemento comienza en C_3 el cual es directamente fragmentado por endotoxinas bacterianas y otras enzimas endógenas. El C_{3b} así generado se une a los factores B y D y en presencia de Mg^{++} constituye una C_3 convertasa, que es estabilizada por la properdina (P).

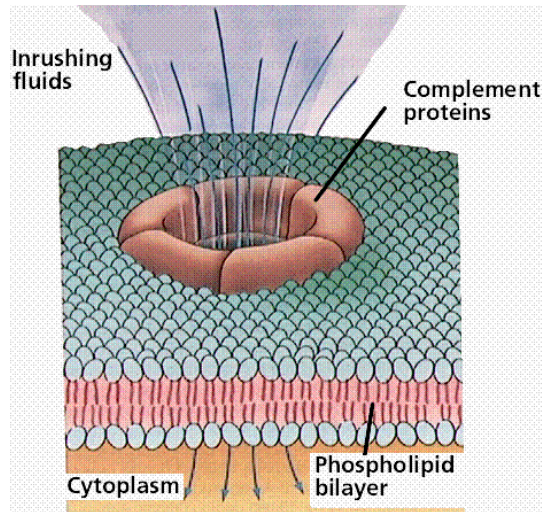
De esta manera, la activación por vía alterna prescinde del complejo antígeno-anticuerpo, lo cual es de gran importancia en respuestas a microorganismos frente a los que no se ha montado aún una respuesta inmune adaptativa. A partir de C_5 los eventos que suceden

son iguales a los de la vía clásica, por lo tanto se generan fragmentos pro-inflamatorios y se produce lisis celular.

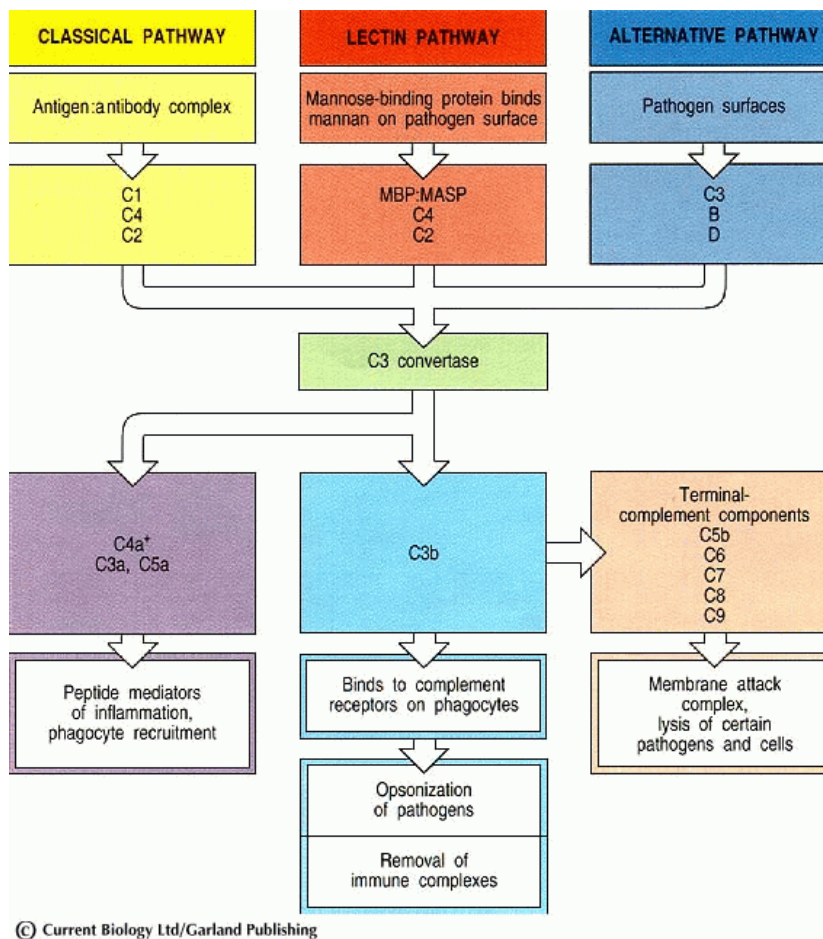
La vía de las lectinas se inicia mediante la unión de una lectina sérica llamada “*lectina que une manosa*” a proteínas que contienen manosa o a carbohidratos que están presentes en las bacterias y virus. Esta lectina es de estructura muy similar a C1q lo cual le permite iniciar la activación del complemento. La lectina que une manosa tiene asociadas a las proteínas MASP1 y 2 las cuales activan a los componentes C4 y C2 los que constituyen la C3 convertasa. En la figura se compara la vía clásica y de vía de las lectinas



La figura muestra el complejo de ataque a membrana MAC inserto en la bicapa fosfolípida de una membrana celular, la cual, al ser una entidad semifluida, deja ingresar agua y sodio y sale potasio. De esta manera, la célula sufre muerte osmótica.



En esta figura se señala las tres vías de activación del sistema complemento, las cuales generan la C3 convertasa . Debido a la acción de esta



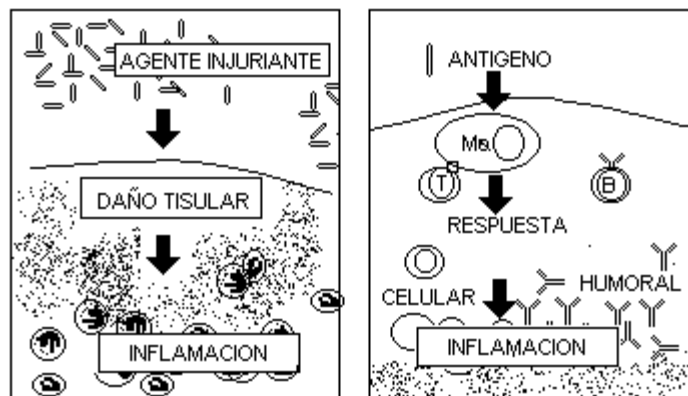
enzima, se obtienen productos tales como C4a, C3a y C5a que son péptidos que originan inflamación, C3b que es una opsonina y los compuestos finales de la activación que conducen a la lisis celular. La vía que se active en un momento dado va a depender principalmente del tipo de microorganismo que está orogonando la respuesta y del tiempo ttranscurrido, Recordemos que la vía clasica requiere de anticuerpos. Si se trata de una respuesta primaria, estos demorarán alrededor de 6 días en aparecer en circulación, si es una respuesta secundaria, el tiempo será menor. Por lo tanto , la respuesta más rápida e inmediata será la vía alterna y la vía de las lectinas, de fundamental importancia en las etapas iniciales de cualquier infección.

En resumen, las principales **actividades biológicas** generadas por la activación del sistema complemento son las siguientes :

- | | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C _{4a} C _{3a} y C _{5a} | → Aumento de permeabilidad vascular al ser anafilotoxinas |
| C _{5a} | → Reclutamiento de células inflamatorias a través de :
quimiotaxis para PMNn
expresión de moléculas de adhesión en leucocitos |
| C _{3b} | → Facilita la fagocitosis al ser opsonina |
| C _{5b6,7,8,9} | → Complejo de Ataque a Membrana (MAC) |

La inflamación, en su calidad de respuesta frente a la injuria, es un proceso constituido por una serie de eventos consecutivos que conducen a la eliminación del agente injuriante o del tejido dañado mediante un mecanismo biológico básico que presentan los organismos vivos : la **fagocitosis**.

En el contexto de las respuesta inmunes adaptativas surge como mecanismo de amplificación de la respuesta humoral mediada por anticuerpos a través de la activacion del complemento. En la respuesta inmune celular aparece como consecuencia de la liberación de linfoquinas por parte de linfocitos T.



Analizaremos a la inflamación en su calidad de respuesta básica de los organismos vivos pluricelulares frente a la agresión por parte de agentes injuriantes.

Los agentes injuriantes que causan inflamación pueden ser de muy variada naturaleza. Así, un daño por acción de agentes químicos (toxinas, acidos, alcalis), agentes físicos (frío o

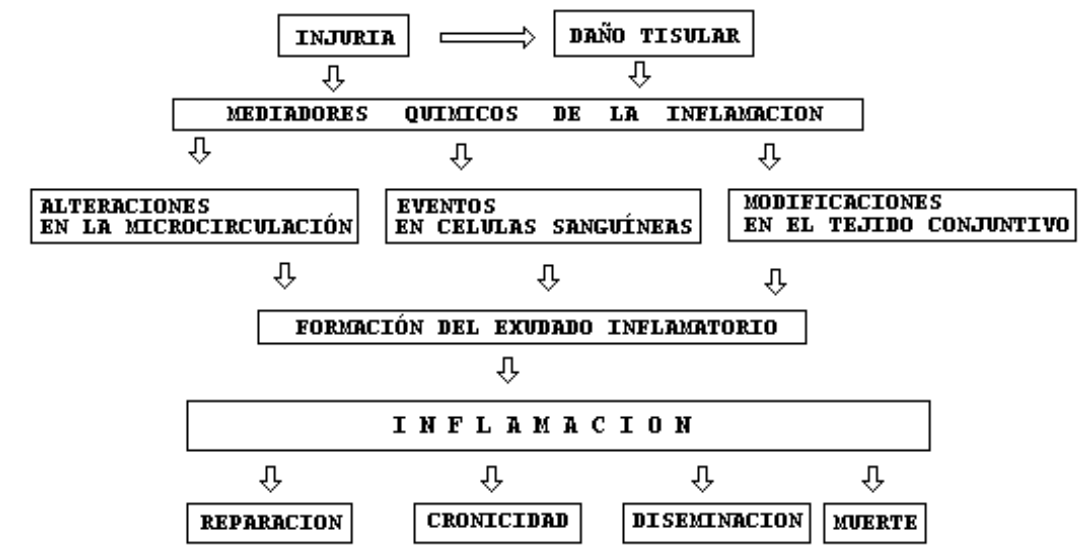
calor excesivos, radiaciones) o agentes biológicos (bacterias, virus, hongos) de origen exógeno dará origen a un respuesta inflamatoria. Asimismo, un daño tisular surgido de cualquier otra patología o reacción endógena, por ejemplo, un infarto, la acumulación de sustancias tales como lípidos, la presencia de un cáncer, etc, originará una respuesta inflamatoria. **El factor común de todas las causas de inflamación es, por lo tanto, el daño tisular.**

La inflamación consiste básicamente en la respuesta local del tejido conjuntivo vascularizado frente al daño tisular con el objeto de eliminar al agente injuriante y al tejido dañado por medio de la fagocitosis.

En el ser humano, las células encargadas de esta función son los polimorfonucleares neutrófilos y los macrófagos.

La respuesta inflamatoria consiste por lo tanto en todos aquellos cambios en la microcirculación y en el tejido conjuntivo que permiten una fagocitosis eficiente. Una vez eliminado el agente injuriante y el tejido dañado por este procedimiento, se produce la reparación de la zona por procesos de de regeneración y/o de cicatrización. En caso de no ser así, la persistencia del agente injuriante conduce a inflamación crónica. Puede también ocurrir la diseminación del agente injuriante y eventualmente la muerte del individuo afectado.

En resumen, en el proceso inflamatorio intervienen los siguientes eventos



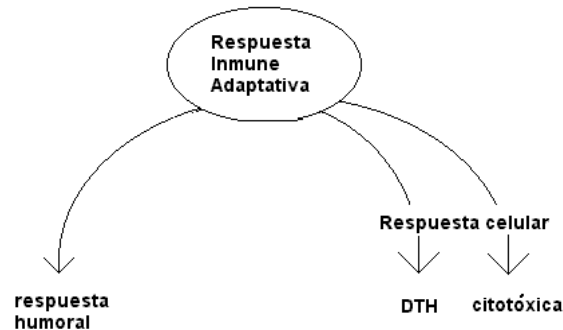
Los principales protagonistas de la reacción inflamatoria son los fagocitos, esto es, los polimorfonucleares neutrófilos (PMNn) y los macrófagos. Otras células de gran importancia en este proceso son las células endoteliales, las células cebadas y basófilos, los linfocitos y los fibroblastos. También juegan un papel importante en la inflamación los componentes de la matriz extracelular, incluyendo a la membrana basal, a las fibras colágenas, a los proteoglicanos y a moléculas tales como laminina y fibronectina.

Este conjunto de elementos, pertenecientes al tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y sangre, están presentes en prácticamente todos los tejidos, asegurando que la respuesta inflamatoria sea posible en cualquier sitio del organismo. Las interacciones celulares y las acciones que se llevan cabo durante el proceso son posibles gracias a la presencia de los

mediadores químicos de la inflamación, incluyendo aquellos de origen plasmático, tisular y especialmente las citoquinas.

INMUNIDAD ADAPTATIVA O ADQUIRIDA

La inmunidad en sentido amplio también presenta mecanismos de eliminación de microorganismos u otras sustancias, que son altamente específicos, sofisticados y de una tremenda eficacia. Ellos son las diferentes versiones de la respuesta inmune adaptativa,; respuesta



humoral, respuesta celular mediada por citoquinas o DTH y respuesta celular citotóxica

En la respuesta inmune adaptativa, el agente invasor es reconocido como extraño o diferente a “lo propio” lo origina una respuesta inmune que antes de este contacto no existía. Se fabrican moléculas y se activan de células capaces de eliminar al agente que inició la respuesta. Las células clave en este tipo de respuesta son los linfocitos B (respuesta humoral) y los linfocitos T (respuesta celular DTH y citotóxica). Las estrategias aplicadas a microorganismos son :

Estrategia 1: Eliminación de micro organismos extracelulares: En resumen: linfocitos B reconocen al invasor, se activan, multiplican y transforman en células plasmáticas las que sintetizan millones de moléculas de anticuerpo. Estas moléculas se unen con alta especificidad al agente injurioso y contribuyen a su eliminación, ya sea activando complemento u opsonizando. Esta es una respuesta primaria. Si el individuo vuelve a infectarse con el mismo micro-organismo, elaborará una respuesta más rápida y eficiente, recordemos que el sistema tiene memoria.

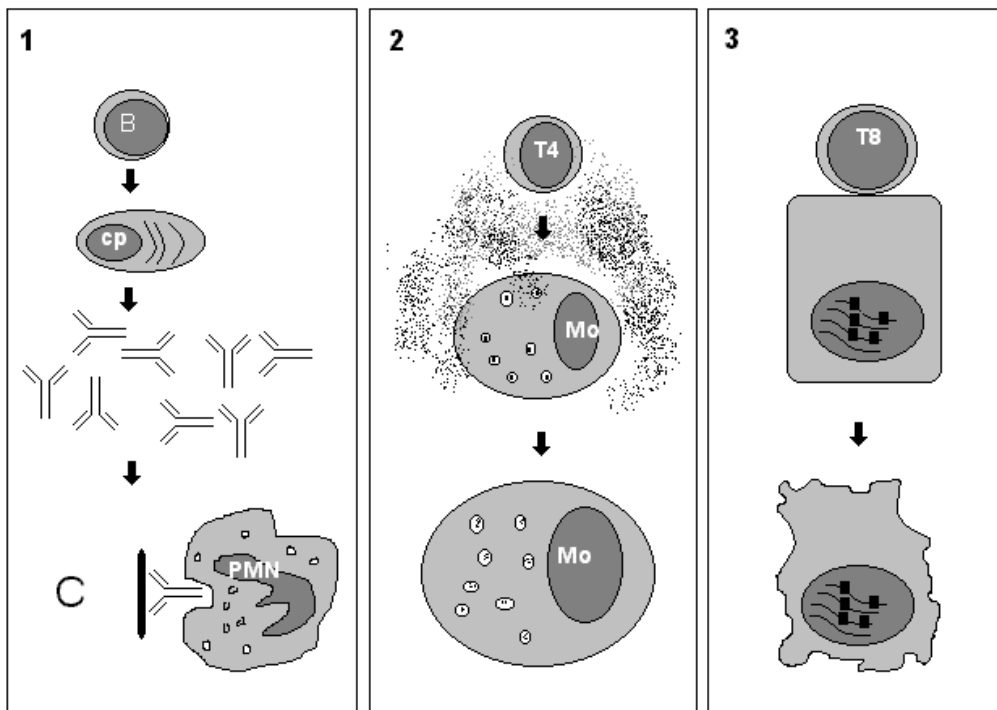
Estrategia 2. : Eliminación de micro-organismos que normalmente sobreviven por largo tiempo en macrófagos. Aun cuando los anticuerpos y el complemento son altamente eficientes en la eliminación de bacterias y otros micro-organismos, existen circunstancias en las que ellos no son eliminados y permanecen por largo tiempo en macrófagos donde se multiplican. Su eliminación ocurre a través de la acción de una subpoblación de células denominadas TCD4+. Estas reconocen a los macrófagos que tienen bacterias intracelulares a través de un receptor para antígeno y una vez activados, ayudan al macrófago a matar a la bacteria a través de la secreción de citoquinas.

Estrategia 3: Eliminación de microorganismos que infectan células. Durante la replicación intracelular, las proteínas virales aparecen en la superficie de las células infectadas. Otro

subconjunto de células T, las TCD8+ o citotóxicas son las encargadas de eliminar a estas células infectadas. ,

Cabe hacer notar que los mecanismos descritos en relación a micro-organismos son utilizados por el sistema cuando debe enfrentar la presencia de otras estructuras o macromoléculas no propias. Tal es el caso de respuestas inmunes contra células de otros individuos (por ejemplo, trasplantes) contra células cancerosas, moléculas de suero transfundido, y muchas otras que veremos a lo largo de este capítulo.

ESTRATEGIAS EN LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA



[Facilitado por la Universidad de Chile](#)T

Súmesese como [voluntario](#) o [donante](#) , para promover el crecimiento y la difusión de la [Biblioteca Virtual Universal](#).

Si se advierte algún tipo de error, o desea realizar alguna sugerencia le solicitamos visite el siguiente [enlace](#).