

Bioquímica inmunológica

1. La respuesta inmune innata (natural) y la adaptativa (adquirida)

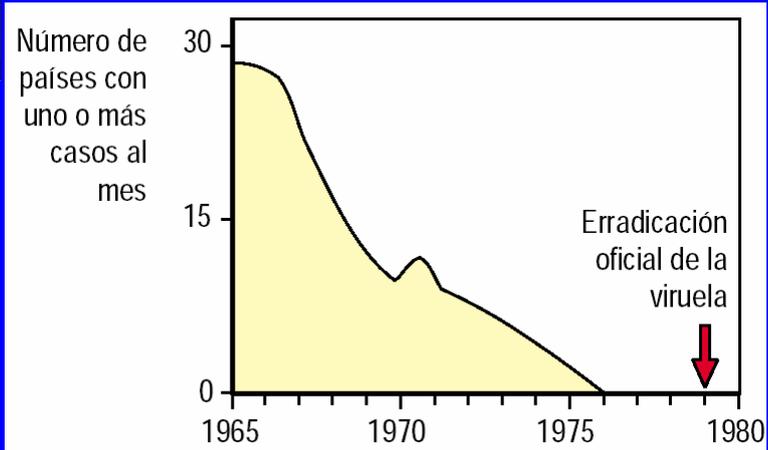
Objetivos docentes:

- *Conocer el sistema inmune y sus elementos funcionales: biomoléculas y células*
- *Cómo es capaz de actuar de manera tan específica contra antígenos?*
- *¿Cómo funciona la "memoria" inmunológica*
- *Cómo distingue lo "propio" de lo "extraño"?*
- *Qué ocurre cuando se pierde el control... (reacciones de hipersensibilidad y reacciones autoinmunes).*



Edward Jenner

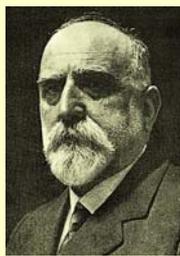
Un logro histórico...



La revolución de la inmunoterapia (vacunación y sueroterapia)



Emil Adolf von Behring
(Premio Nobel 1901)
En 1890 desarrolló el suero anti diftérico, anti-tetánico



Jaime Ferrán
Suero /vacuna contra el cólera 1885 (vacunación masiva) y contra el tifus (1920)



Jonas Salk
Vacuna contra poliomelitis parenteral (1955)



Albert Sabin
Vacuna oral contra poliomelitis oral (1955)

La inmunidad...

¿Qué es...?

- ❖ “*immunis*”: 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 patógenos
- ❖ 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, etc.	Anticuerpos
Células implicadas	Polimorfonucleares, macrófagos, células NK	Linfocitos Th (Th0, Th1, Th2) Linfocitos Tc

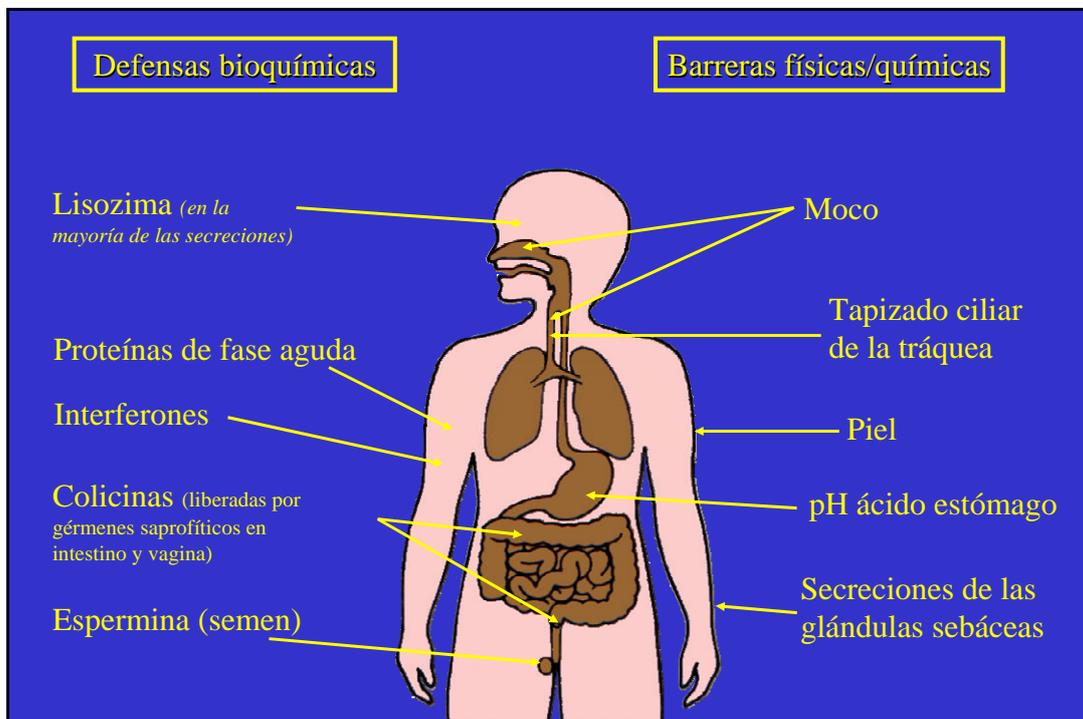
La inmunidad innata...

¿Qué la constituye...?

- 1) Barreras físicas (piel, mucosas, epitelio ciliado, moco etc.)
- 2) Barreras químicas (pH de los fluidos, lípidos, poliaminas etc.)
- 3) Bioquímicas (enzimas, proteínas de fase aguda, interferones)
- 4) Microambientales (flora saprofítica intestinal, vaginal etc.)
- 5) Células (fagocitos: polimorfonucleares, macrófagos,)

¿Qué características posee...?

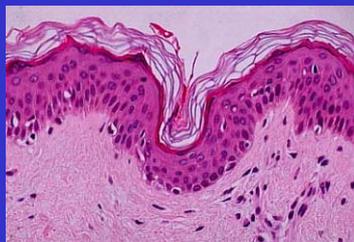
- ❖ No específica, de “amplio espectro”
- ❖ No aumenta con la exposición



Barreras físicas (I)

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.

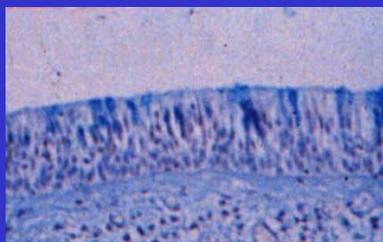


Estructura de la piel

Barreras físicas (II)

MUCOSAS: Epitelio ciliado bronquial

- Secreción mucosa (moco) que, gracias a su adherencia, atrapa bacterias, esporas y otros elementos particulados
- Epitelio ciliar que, con un movimiento rítmico produce un efecto de barrido y expulsión hacia la parte alta de las vías respiratorias.

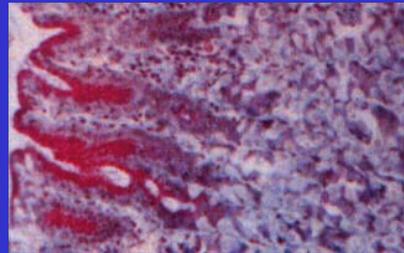


Epitelio bronquial (cilios)

Barreras físicas/químicas (III)

TRACTO DIGESTIVO

- Moco gástrico y pH ácido del estómago.
- Enzimas proteolíticos pancreáticas.
- Acción bactericida de las sales biliares sobre determinados patógenos



Mucosa gástrica (criptas)

Barreras Bioquímicas (I)

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.



Barreras Bioquímicas (II)

PROTEINAS DE FASE AGUDA

- Son proteínas plasmáticas. Su síntesis hepática está estimulada por IL-1 e IL-6, durante la respuesta inflamatoria de diversos orígenes.
- Se 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 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).

Barreras Bioquímicas (III)

COMPLEMENTO

- 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 (lo lleva a cabo el complejo C5b-9 activado).

Barreras Bioquímicas (IV)

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.

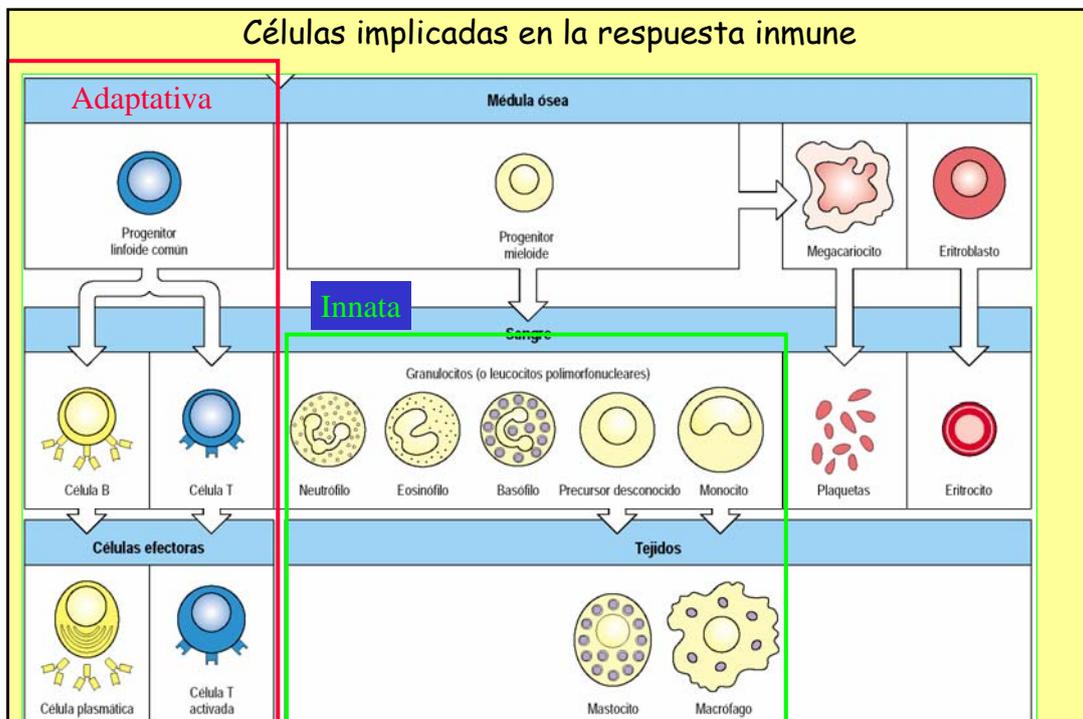
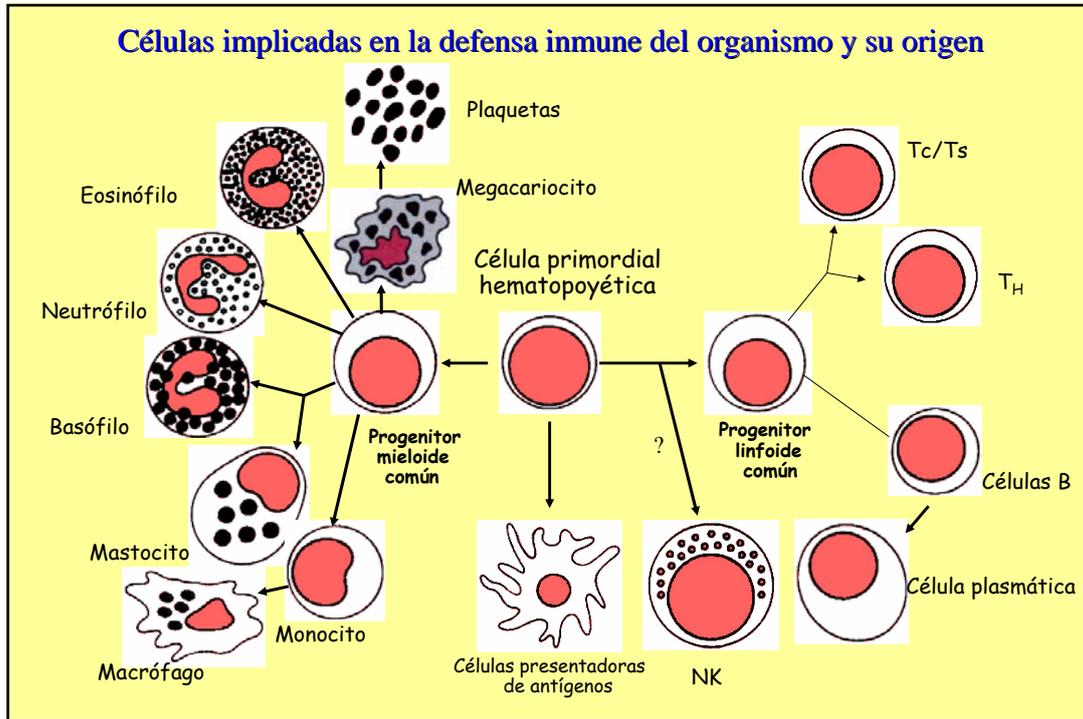
Barreras microambientales: bacterias comensales

Flora saprofita que compete con patógenos a través de la secreción de modificación del pH y liberación de péptidos con actividad antibiótica (colicinas):

- Bacilo de DODERLEIN: vagina
- Flora bacteriana intestinal (*bifidus*)
- Flora orofaríngea saprofítica.



Bacilo de Doderlein
(citología vaginal)



Células implicadas en la respuesta innata

Células de estirpe mieloide

Células de estirpe linfoide

A) Granulocitos



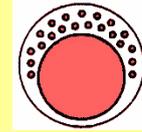
Eosinófilo



Neutrófilo



Basófilo



Células NK

B) Monocitos/ Macrófagos



Monócito



Macrófago

C) Mastocitos (células cebadas)



Células del sistema inmune innato:

Tejidos



Macrófago

Fagocitosis, presentación Ag



Célula cebada

Protección de mucosas

Sangre



Neutrófilo (PMN)

Fagocitosis bacterias



Eosinófilo

Anti-parásitos



Basófilo

Protección de mucosas



Monocitos

Fagocitosis, precursores macrófagos

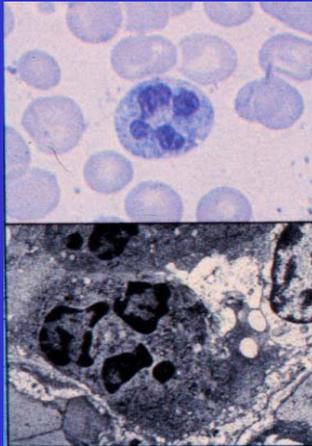


NK

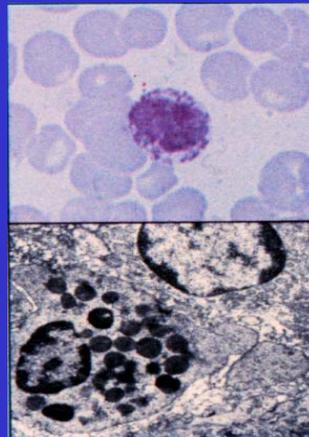
Destrucción tumores

Microscopía óptica y ultraestructural de los Granulocitos

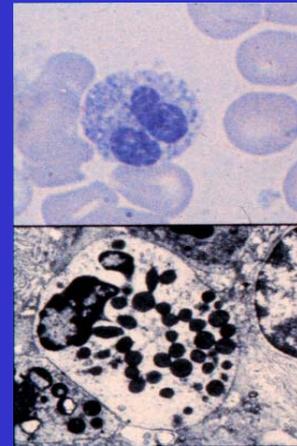
NEUTROFILO



BASOFILO



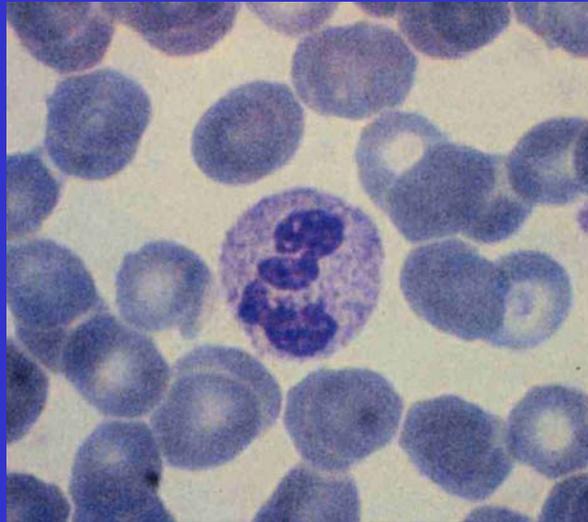
EOSINOFILO



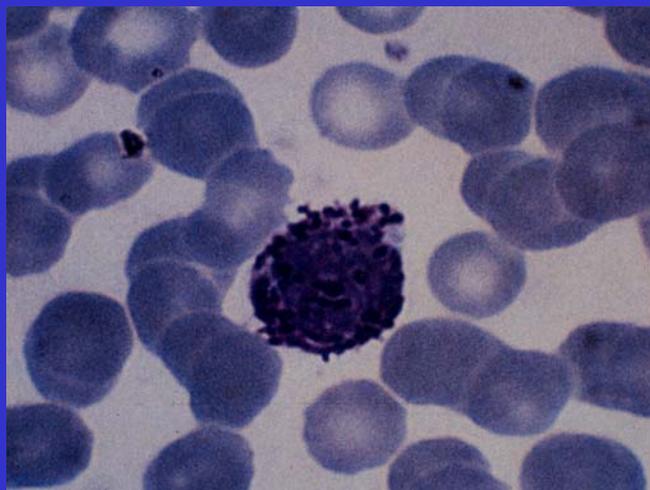
POLIMORFONUCLEARES/ GRANULOCITOS

- Producción en médula ósea. $80 \times 10^6/\text{min}$. 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 tinción histológica de los gránulos (colorantes neutros, básicos, eosina): Neutrófilos, basófilos y eosinófilos
- De acción amplia (no específica). 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 (quimiotaxis), fagocitan a los microorganismos y los destruyen por mecanismos oxidativo y enzimáticos.

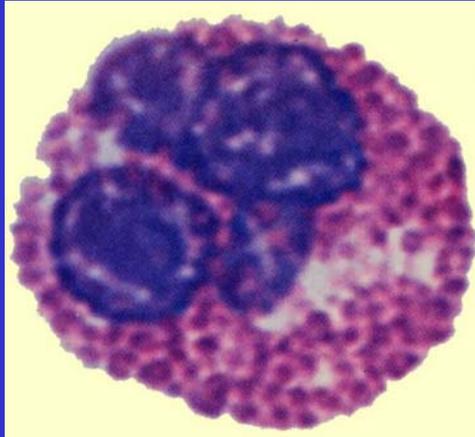
Polimorfonuclear Neutrófilo



Basófilo



Eosinófilo



MONOCITO / MACROFAGO

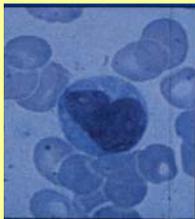
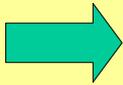
- Presentes en sangre y tejidos.
- Funciones esenciales en la defensa del huésped.
- Constituyen el sistema mononuclear fagocítico (SMF): conjunto de células derivadas de un mismo precursor medular, cuya principal función es su capacidad fagocítica (fagocitos profesionales).

MONOCITO SANGUÍNEO

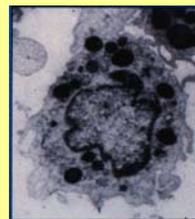
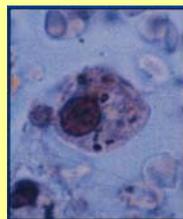
- Célula grande. 10-18 μ
- Contiene numerosos gránulos lisosomales
- Núcleo excéntrico, en herradura.
- Membrana celular con pseudópodos.
- Vida media: 8-71 h. en plasma.
- El 75% de los monocitos sanguíneos están adheridos al endotelio, pero al abandonar la circulación se convierten en macrófagos tisulares 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 μ ϕ . 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 epiteloides 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

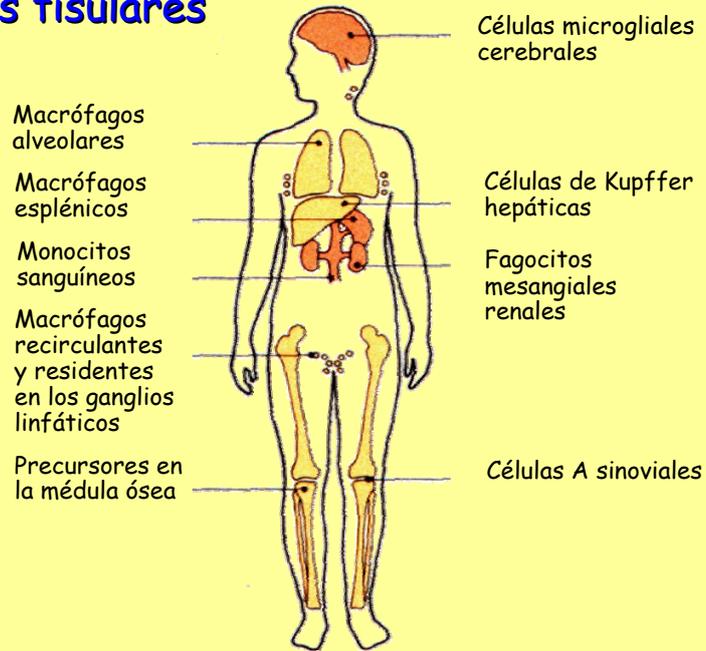


Monocito

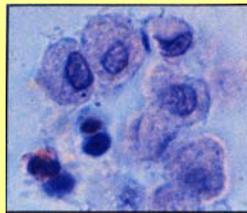


Macrófago

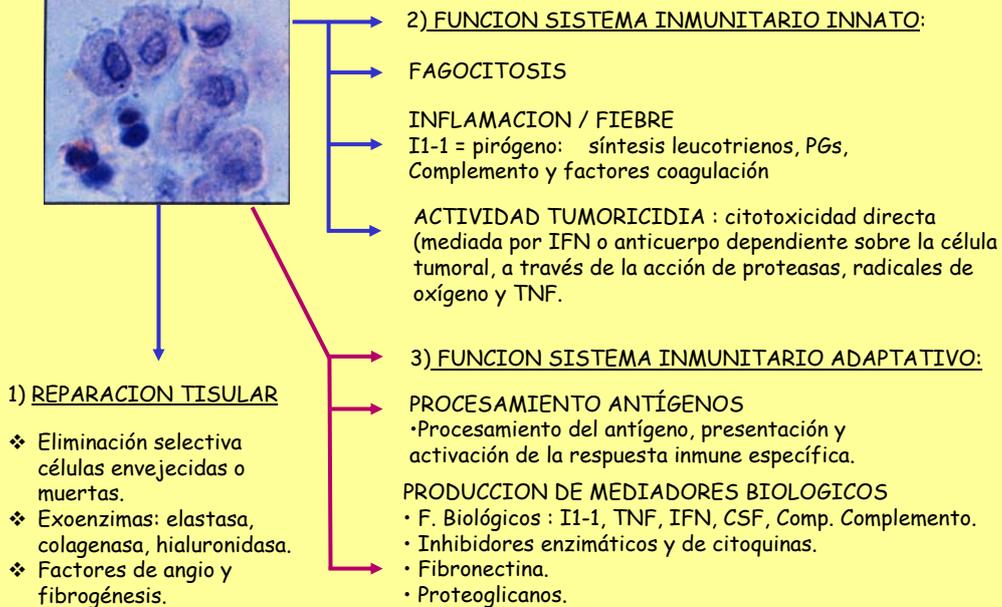
Macrófagos tisulares



MACROFAGOS ACTIVADOS

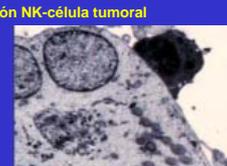
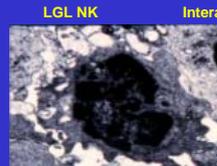
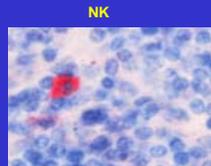


FUNCIONES DEL MACROFAGO



Células NK

- Linfocito grande granular, con gránulos azurófilos característicos; 16-20 μ m., no fagocíticas, no adherente., sin Iq de superficie.
- Diferente del linfocito T citotóxico. Estirpe celular no conocida (¿monocito?, ¿linfocito?). Grupo Celular heterogéneo
- Mecanismo de reconocimiento antigénico desconocido. No restricción HLA para el reconocimiento de antígenos en células diana; Citotoxicidad espontánea, sin previa sensibilización; Citotoxicidad directa por citoquinas y citotoxinas.
- Activación y proliferación por IFN e IL-2; estimuladas por IL-2, con actividad citotóxica tumoral primada.

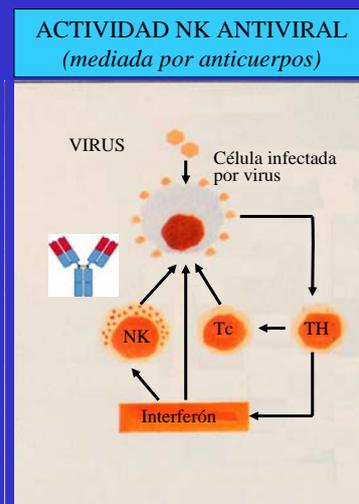
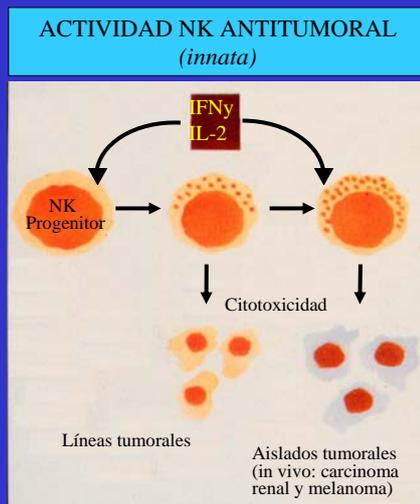


RECEPTORES	EPITOTE FUNCIONAL
-CD 57	HNK 1
-CD 16	Fc γ R (IgG)
-CD 11a	LFA-1
-CD 11b	C3bi R
-CD 11c	p 150
-CD 18	cadena β de CD 11a,b,c
-CD 2	Receptor rosetas E

- 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.

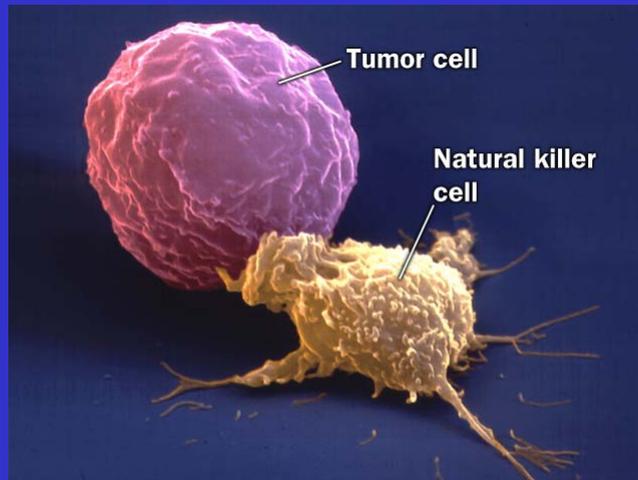
- Funciones: - Inmunovigilancia y citotoxicidad frente a células tumorales.
- Citotoxicidad frente a células infectadas y transformadas por virus.
- Inmunorregulación por secreción de linfoquinas: IFN, IL-2, IL-1, IL-4, CSF-1.
- Regulación de hematopoyesis.
- Resistencia natural a injertos alogénicos.
- Actividad antimicrobiana (virus influenza, CMV, Herpes virus, parásitos y hongos).

Actividad de las células NK



Las células NK son actores tanto en el sistema inmunitario innato como en el adaptativo

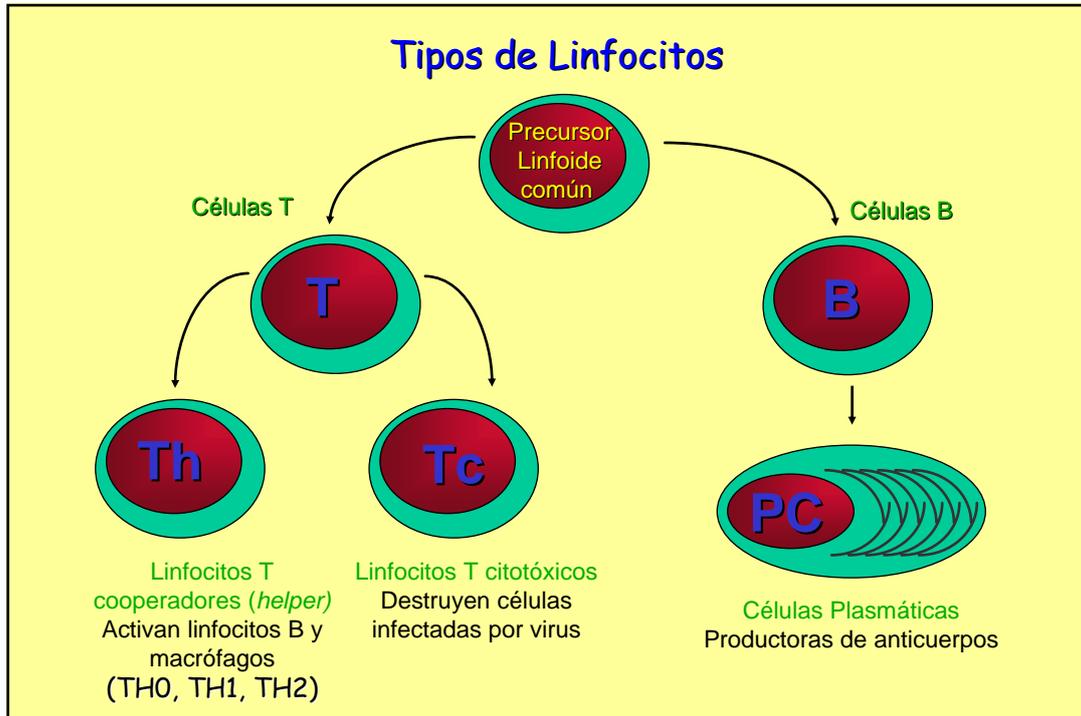
Las células NK, son capaces de atacar y destruir células tumorales



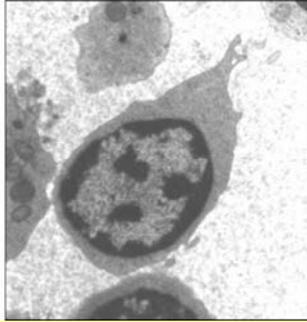
El sistema inmunitario adquirido (*adaptativo*)

Consta de:

- Moléculas con papel protector / defensivo
 - **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: Linfocitos T y B

Linfocitos: **T_H** (T_{H0}, T_{H1}, T_{H2})
T_C
T_{reg}

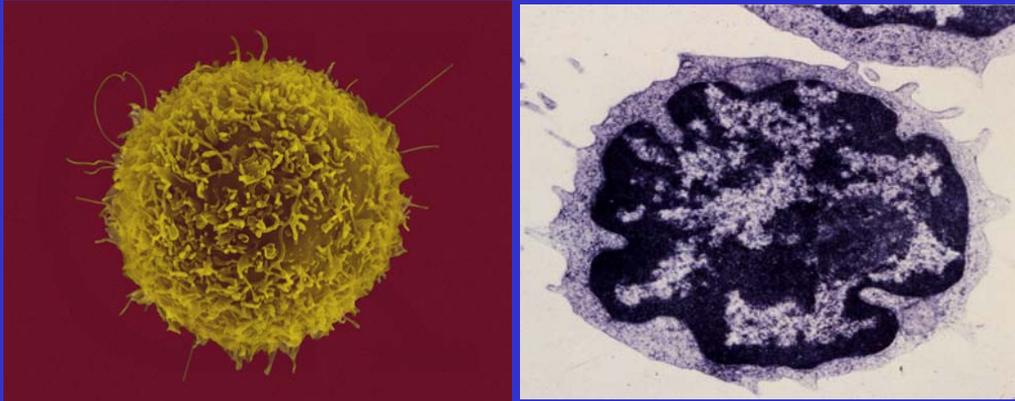
Su acción está dirigida exclusivamente contra un determinado antígeno (respuesta celular)

Linfocitos: **B**

Productores de Ig's (respuesta humoral)

Ultraestructura de los linfocitos:

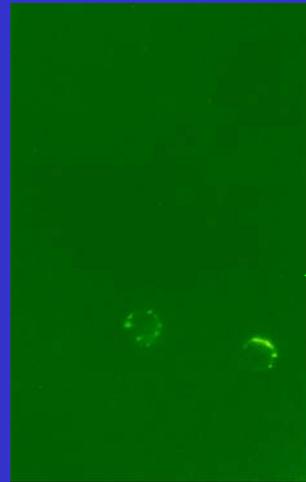
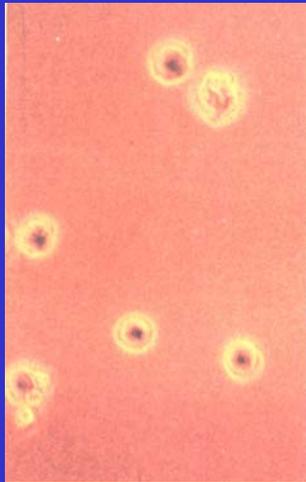
Tanto los linfocitos T como los B poseen una superficie poblada por microvilli y un núcleo que ocupa la mayor parte de la célula



Los linfocitos T y B no se distinguen en una extensión de sangre



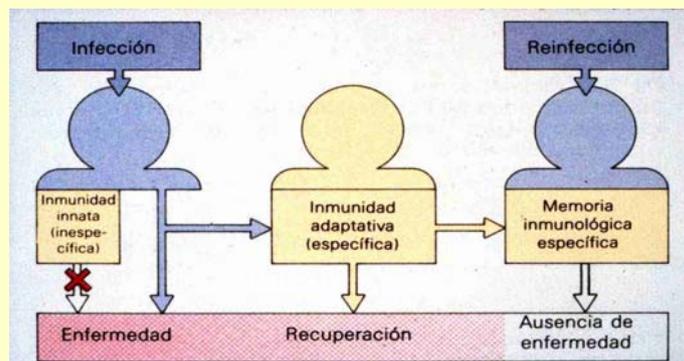
Los linfocitos B, a diferencia de los T son portadores de inmunoglobulinas en la membrana, y gracias a ello pueden distinguirse



Linfocitos B

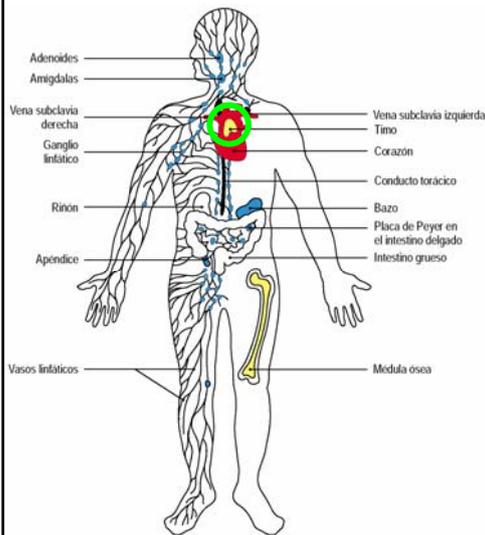
Utilización de anticuerpos anti-IgM, marcados con fluorescencia

Integración del sistema inmunitario innato y el adaptativo



- 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.
- El sistema inmunitario adaptativo adquiere **memoria inmunológica**, lo que significa que ante una ulterior reinfesión, 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



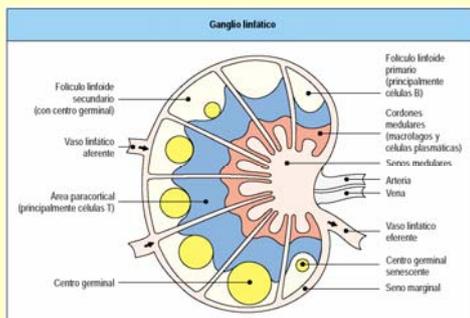
1. Órganos linfoides primarios

- ❖ Timo (maduración de linfocitos T)
- ❖ Médula ósea (maduración de linfocitos B)

2. Órganos linfoides secundarios

- ❖ Ganglios linfáticos
- ❖ Bazo

3. Sistema retículoendotelial



❖ 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.

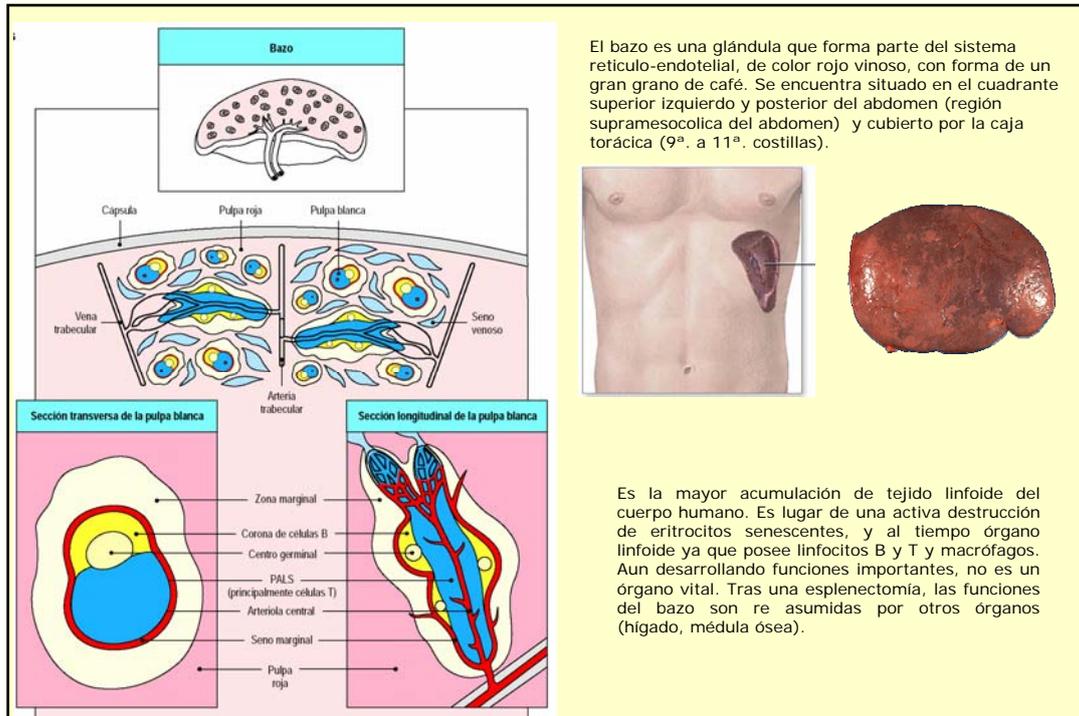
❖ Actúan como filtros, al poseer una estructura interna de tejido conectivo fino, en forma de red en donde se ubican los linfocitos, que recogen antígenos procedentes de bacterias y virus.

❖ 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.



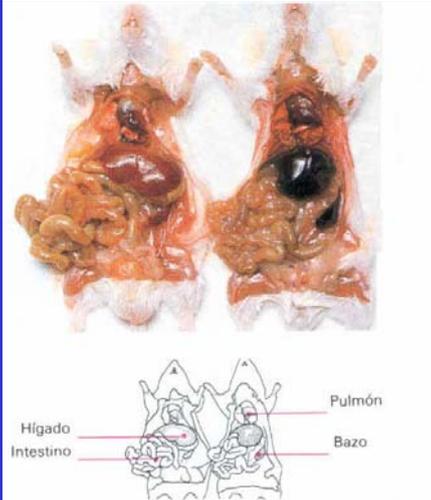
El bazo es una glándula que forma parte del sistema reticulo-endotelial, de color rojo vinoso, con forma de un gran grano de café. Se encuentra situado en el cuadrante superior izquierdo y posterior del abdomen (región supramesocólica del abdomen) y cubierto por la caja torácica (9ª. a 11ª. costillas).

Es la mayor acumulación de tejido linfóide del cuerpo humano. Es lugar de una activa destrucción de eritrocitos senescentes, y al tiempo órgano linfóide 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 reasumidas por otros órganos (hígado, médula ósea).

Sistema retículoendotelial

- ❖ 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.

Visualización del sistema retículoendotelial en la rata



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 macrófagos residentes