

# **Alteraciones en el mecanismo de reconocimiento del sistema inmune: inmunodeficiencias, autoinmunidad e hipersensibilidad**

(Tema 4)

*Alteraciones en el mecanismo de reconocimiento del sistema inmune:  
Inmunodeficiencias, autoinmunidad e hipersensibilidad.  
(Part 1)*

- 4.1 Recuerdo del funcionamiento del sistema inmune
- 4.2 El papel central de los linfocitos  $T_H$  en la respuesta inmune.
- 4.3 La respuesta inmune frente a una infecciones virales y bacterianas.

## Objetivos docentes:

- *El sistema inmune y sus elementos funcionales: biomoléculas y células*
- *Cómo es capaz de actuar de manera tan específica contra antígenos?*
- *Cómo distingue lo "propio" de lo "extraño"?*
- *Qué ocurre cuando no funciona o se pierde el control... (reacciones de hipersensibilidad y reacciones autoinmunes).*

## La inmunidad...

### ¿Qué es...?

- ❖ “*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

# La inmunidad innata...

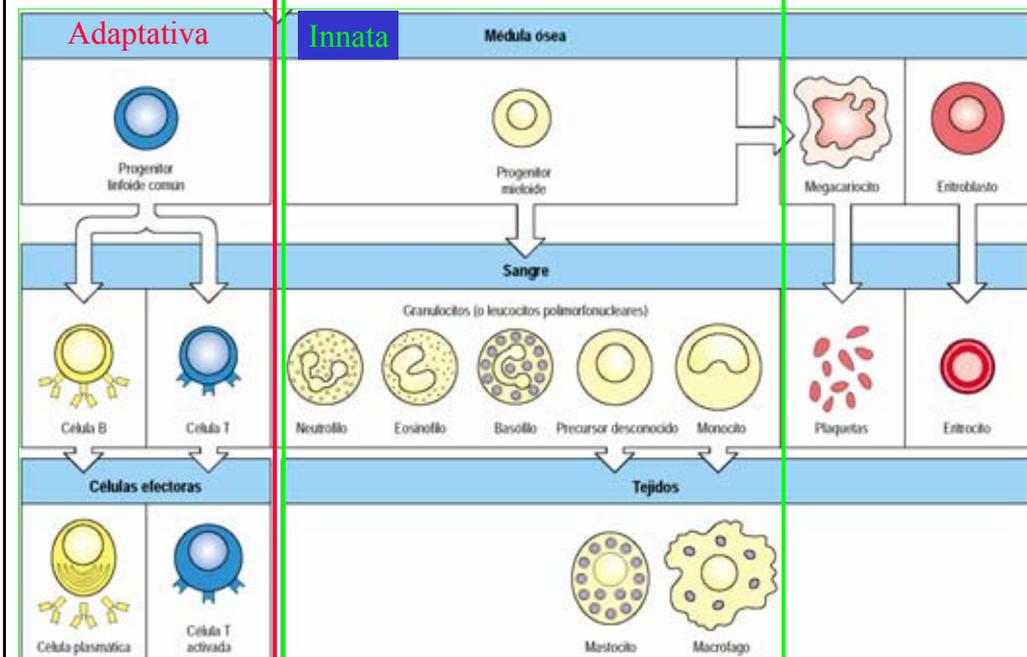
¿Qué la constituye...?

- ❖ Barreras físicas (piel, moco)
- ❖ Barreras químicas (pH, lípidos, poliaminas etc.)
- ❖ Secreciones (enzimas, interferones)
- ❖ Células (fagocitos, macrófagos, polimorfonucleares)

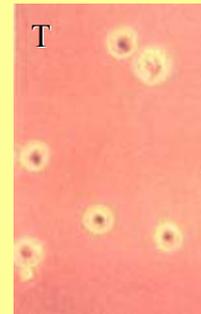
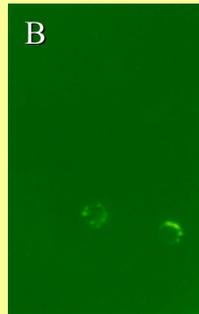
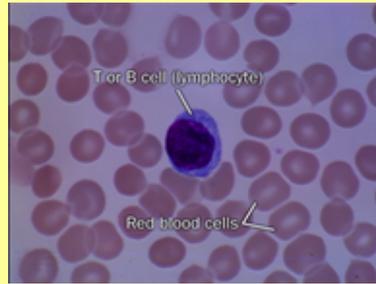
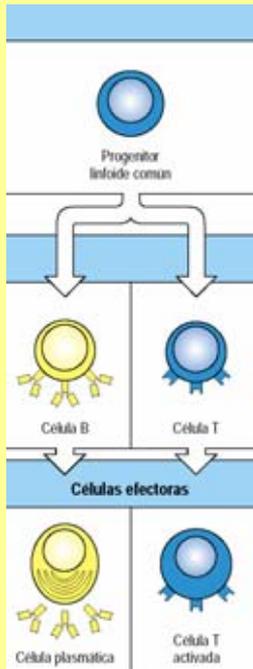
¿Qué características posee...?

- ❖ No-específica
- ❖ No aumenta con la exposición

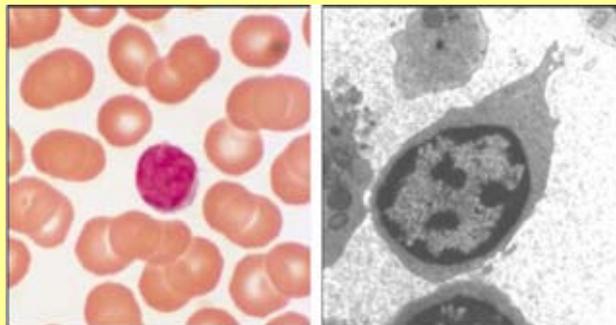
Células implicadas en la respuesta inmune



## Células implicadas en la respuesta inmune adquirida (I)



## Células implicadas en la respuesta inmune adquirida (II)

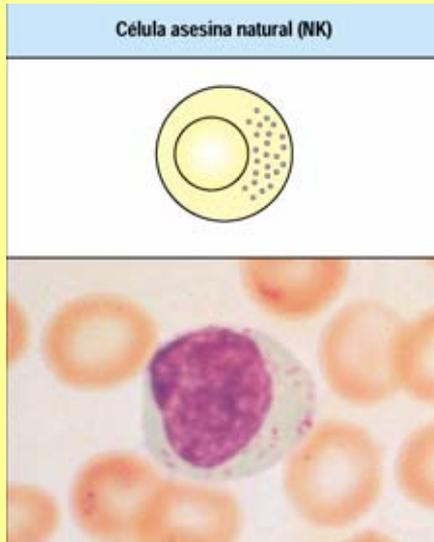


Linfocitos:  $T_H$  ( $T_{H0}$ ,  $T_{H1}$ ,  $T_{H2}$ )

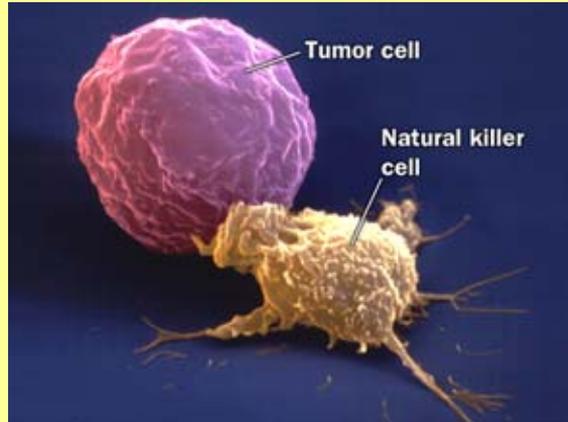
$T_C$

*Su acción si está dirigida exclusivamente  
contra un determinado agente patógeno*

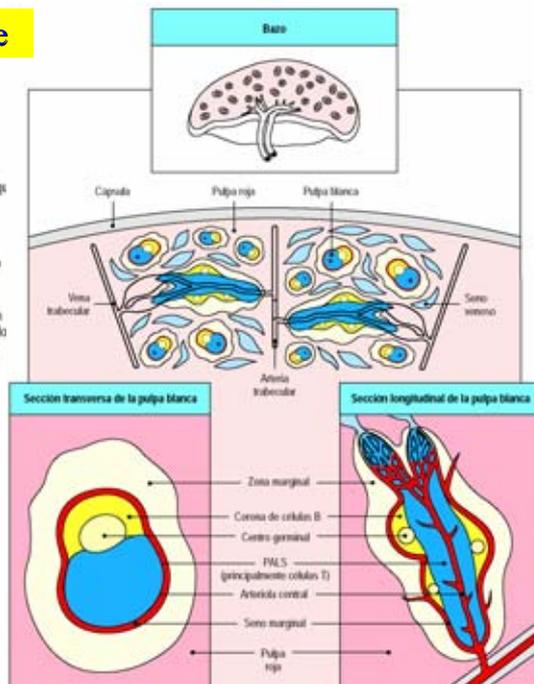
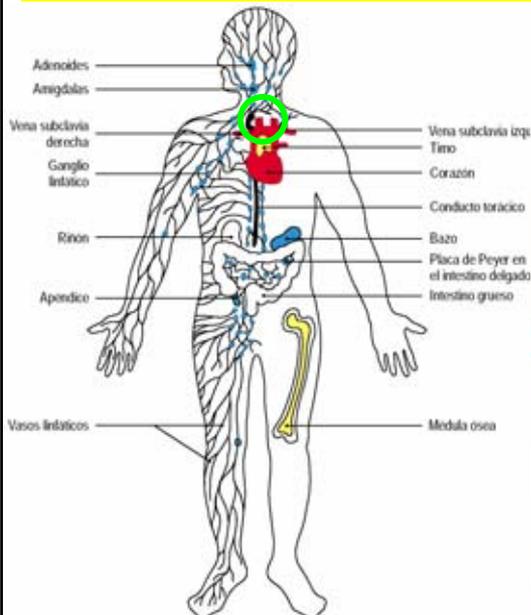
## Células implicadas en la respuesta inmune adquirida (III)



- *Célula de estirpe linfoide*
- *Su acción específica está dirigida por anticuerpos que se asocian a su membrana*

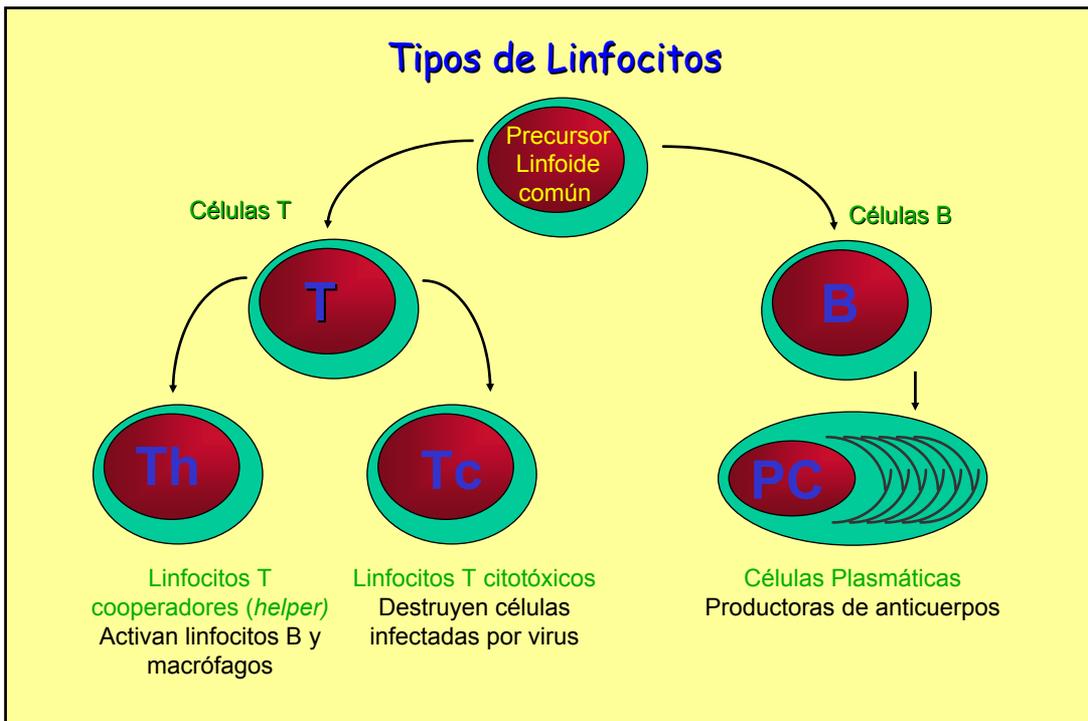


## Organos y tejidos del sistema inmune

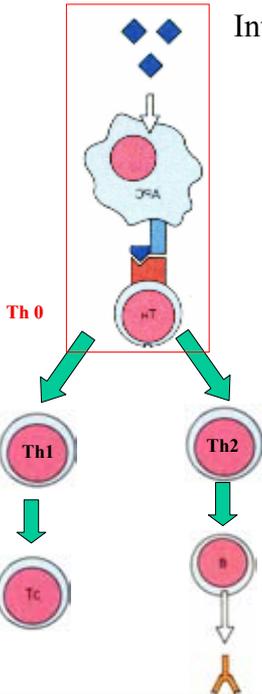


## Organos y tejidos del sistema inmune

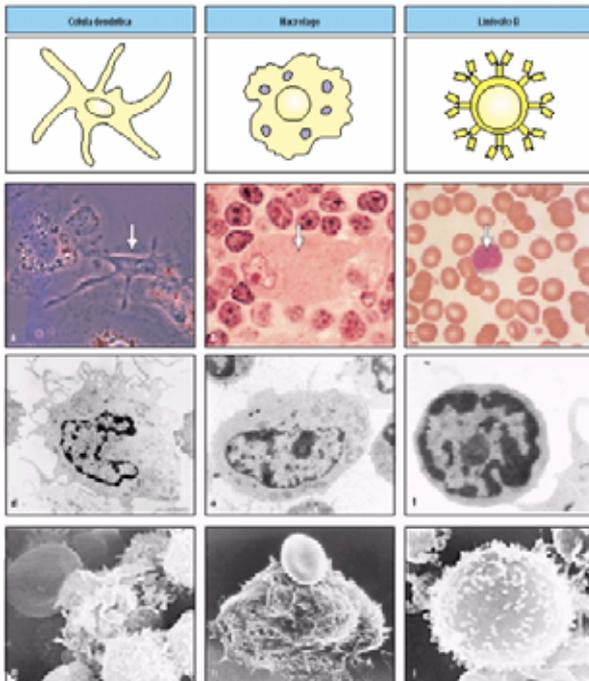
1. Órganos linfoides primarios (se originan y maduran las células del sistema inmune)
  - i. Médula ósea
  - ii. Timo
2. Órganos linfoides secundarios (donde los linfocitos maduros toman contacto con los antígenos y responden al estímulo)
  - i. Ganglios linfáticos
  - ii. Bazo
  - iii. Placas de Peyer



## Integración de la respuesta inmune



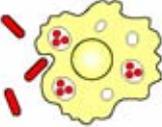
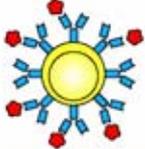
- La entrada de un antígeno en contacto con el organismo pone en marcha la respuesta inmune.
- El antígeno es captado y procesado por una célula presentadora de antígeno (APC) que presentará dicho antígeno asociado a MHC-II
- Dependiendo de qué célula APC actúe, se estimularán Th1 o Th2 que posean el receptor de antígeno (TCR) adecuado para reconocer a dicho antígeno.
- Solo cuando existen suficientes Th que reconozcan al antígeno cabe esperar una expansión importante de células Tc o B que también reconozcan a dicho antígeno
- Parte de los linfocitos Th quedan como linfocitos de memoria



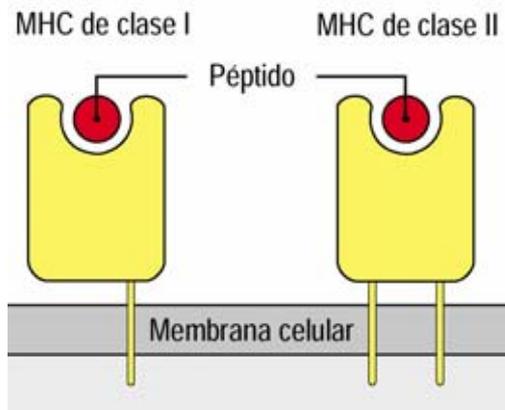
### Células presentadoras de antígeno profesionales.

Los tres tipos de células presentadoras de antígeno profesionales son las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B. Las células dendríticas se encuentran en los tejidos linfoides, y se considera que desempeñan un papel importante en la inmunidad frente a numerosos antígenos. Los macrófagos están especializados en internalizar y presentar antígenos particulados, y las células B poseen receptores antígeno-específicos que les permiten internalizar grandes cantidades de antígenos y presentárselo a las células T.

## Funciones de las células presentadoras de antígeno

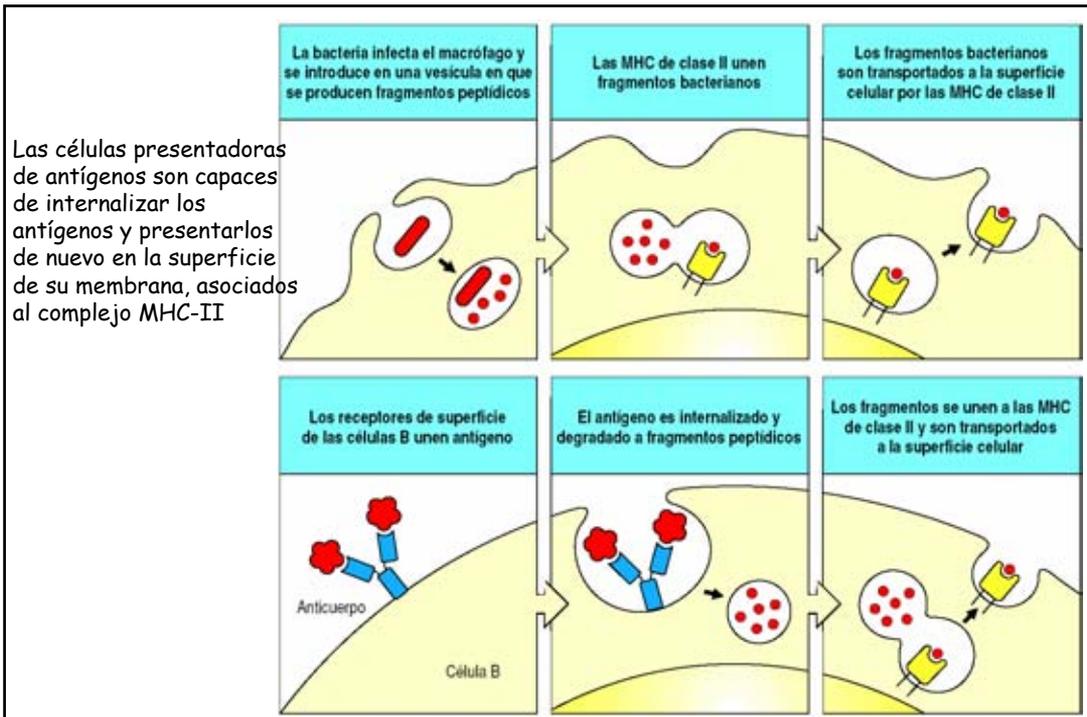
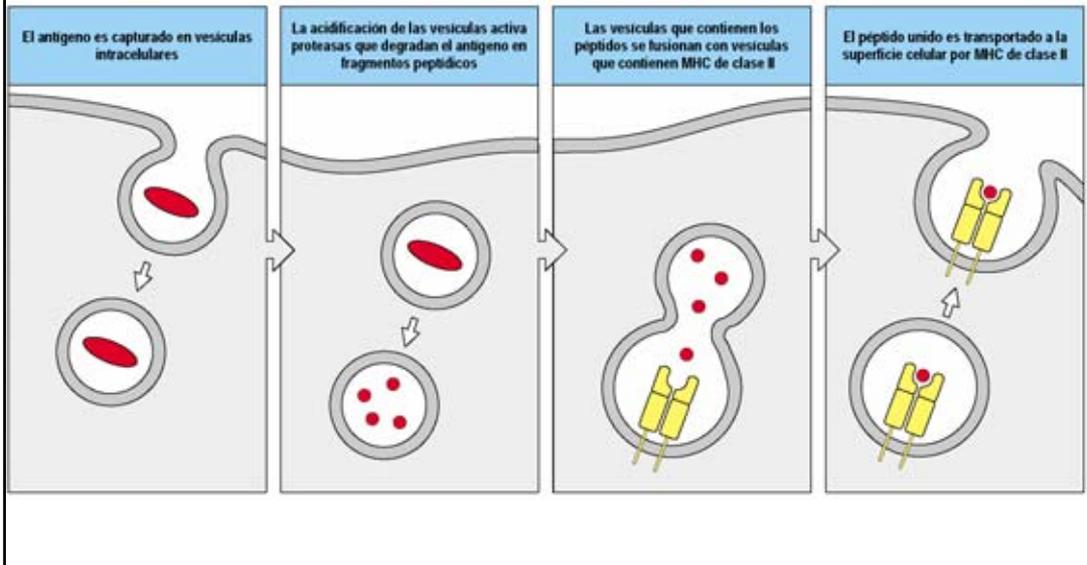
	Células dendríticas	Macrófagos	Células B
			
Captura de antígeno	+++ Macropinocitosis y fagocitosis por células dendríticas de tejido. Infección vírica	Fagocitosis +++	Receptor específico de antígeno (Ig) +++++
Expresión de MHC	Baja en células dendríticas de tejido. Alta en células dendríticas linfoides	Inducible por bacterias y citoquinas de - a +++	Constitutiva. Aumenta con activación de +++ a +++++
Liberación de señal coestimuladora	Constitutiva por células dendríticas linfoides no fagocíticas +++++	Inducible de - a +++	Inducible de - a +++
Antígeno presentado	Péptidos Antígenos víricos Alergenos	Antígenos particulados. Agentes patógenos intracelulares y extracelulares	Antígenos solubles Toxinas Virus
Localización	Tejido linfóide Tejido conectivo Epitelios	Tejido linfóide Tejido conectivo Cavidades corporales	Tejido linfóide Sangre periférica

## Antígenos de histocompatibilidad

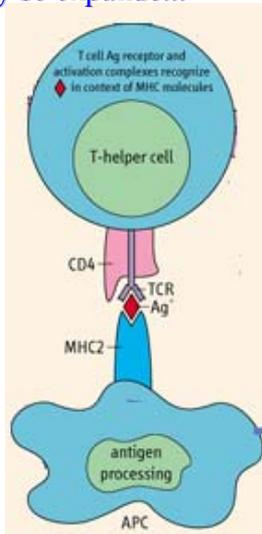


Los antígenos de histocompatibilidad desempeñan un papel fundamental en los mecanismos de reconocimiento inmunitario de antígenos extraños. Todas las células del organismo expresan MHC-I. Solo las células presentadoras de antígeno expresan MHC-II

## El procesamiento de antígenos unidos al MHC-II



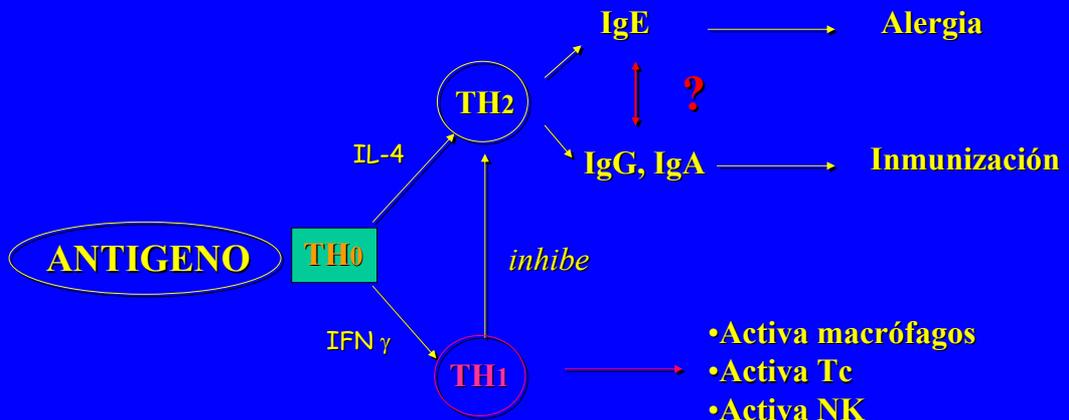
Cuando un linfocito  $T_H$  es portador de un TCR que reconoce a un antígeno presentado por una célula APC y asociado a MHC-II, este linfocito prolifera y se expande...

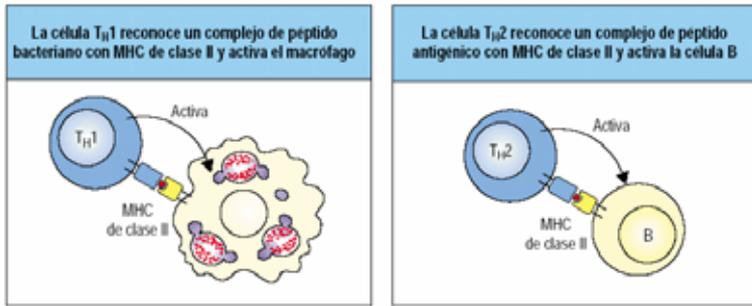


¿qué células presentadoras estimulan a qué linfocitos T?

- Macrófagos: **Th1**
- Células dendríticas: **Th1**
- Linfocitos B: **Th2**

### Subtipos de linfocitos $T_H$ y sus implicaciones en la respuesta inmune

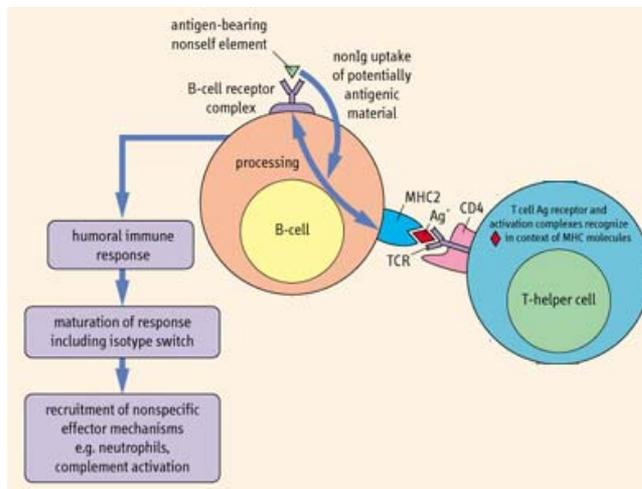




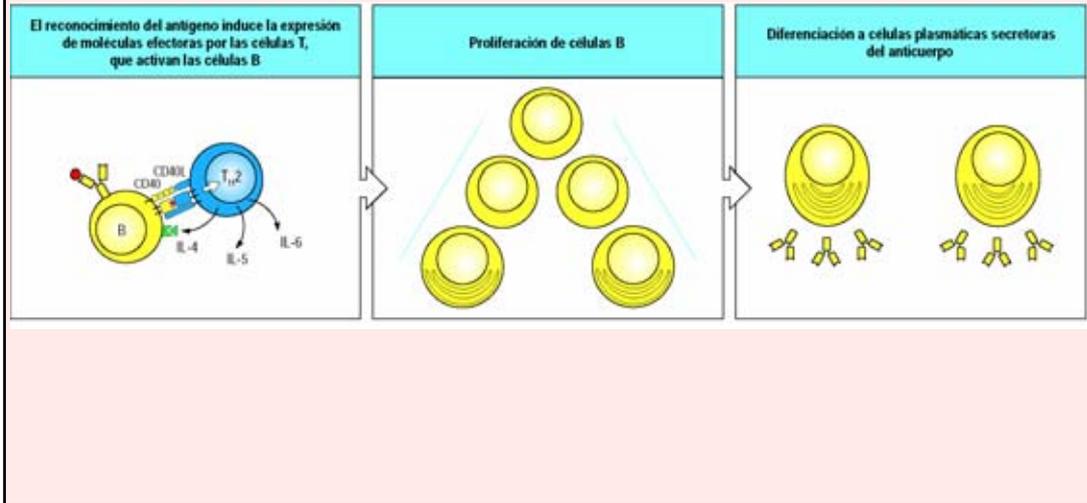
Las células TH1 y TH2 reconocen antígenos presentado por moléculas de MHC de clase II.

Tanto las células TH1 como las TH2 reconocen péptidos unidos a moléculas de MHC de clase II. Cuando reconocen su antígeno específico en macrófagos infectados, las células TH1 activan el macrófago, lo cual lleva a la destrucción de la bacteria intracelular (*ilustración izquierda*). Cuando las células TH2 reconocen antígeno sobre las células B, las células T cooperadoras inducen dichas células B a proliferar y diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos (*ilustración derecha*).

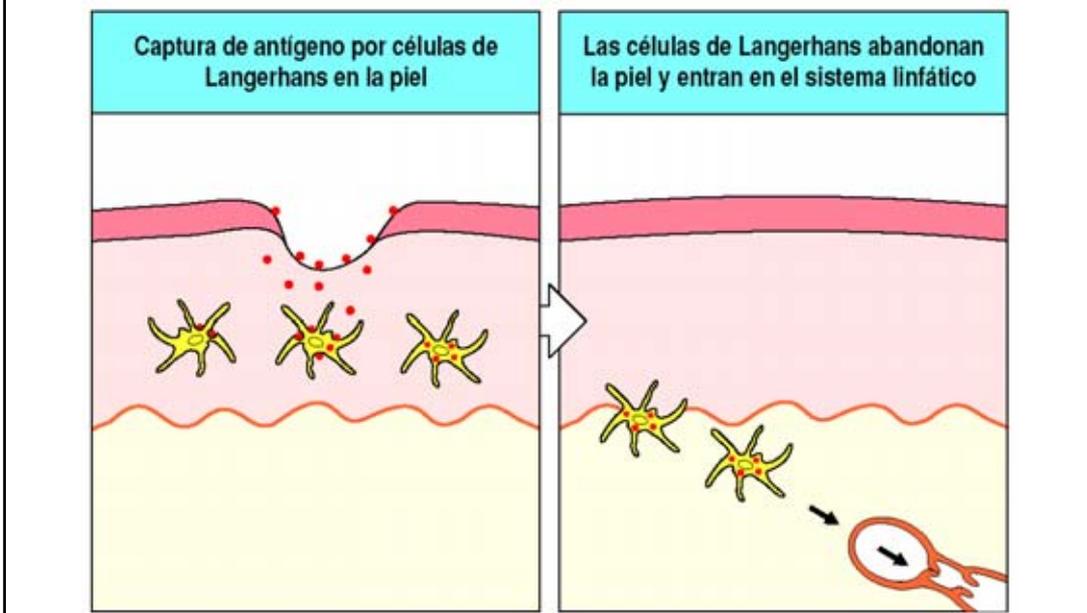
## Función estimuladora de las células Th2 sobre los linfocitos B

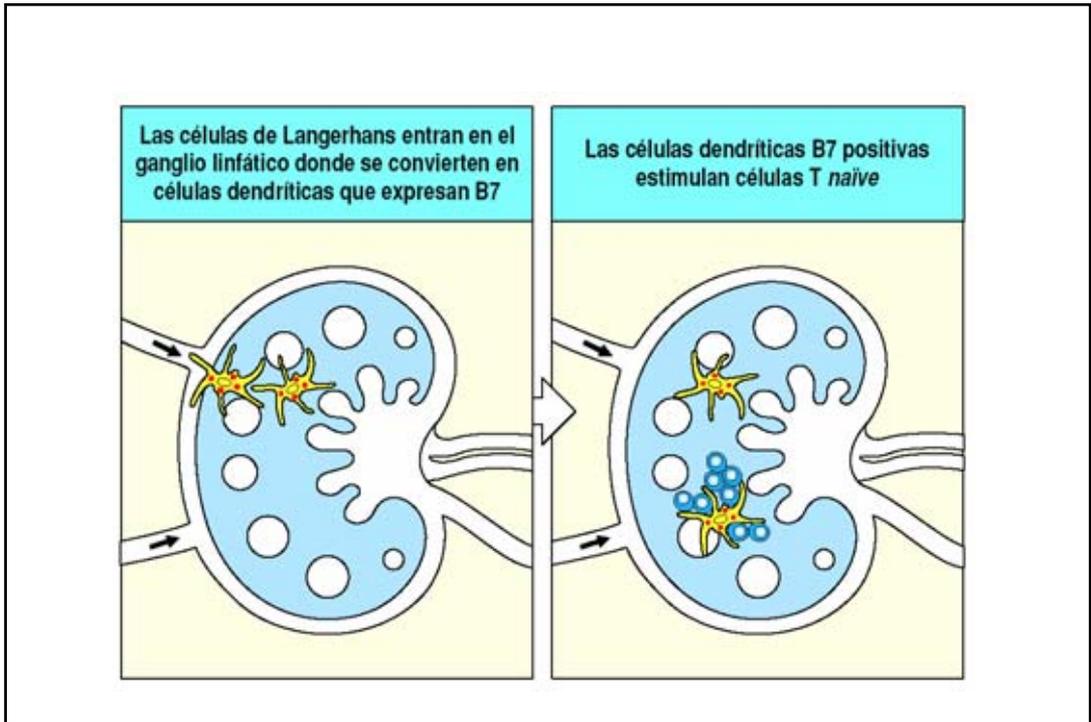


## La puesta en marcha de la respuesta humoral

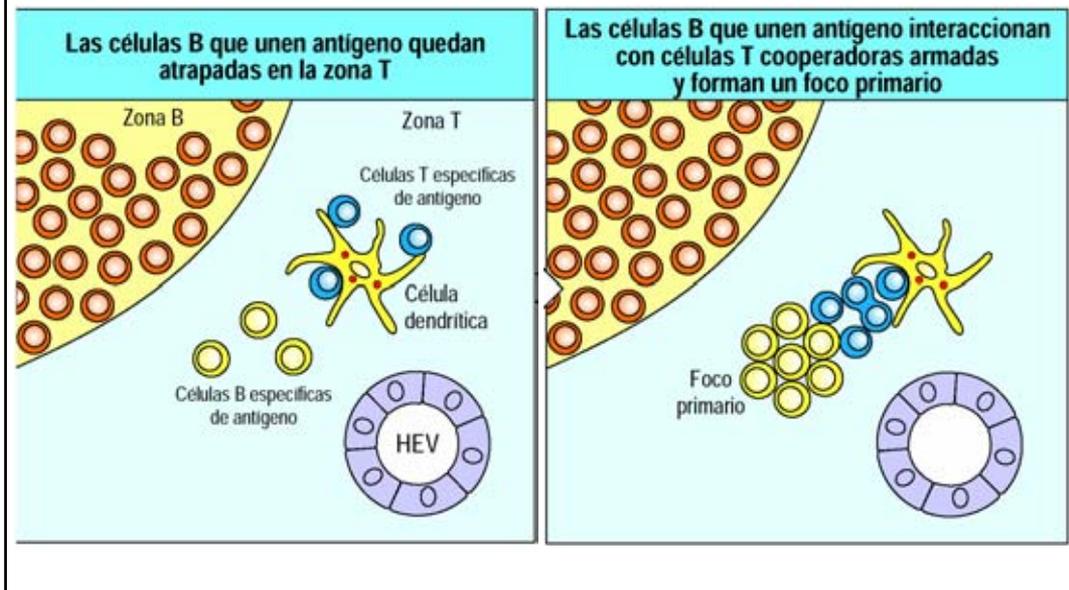


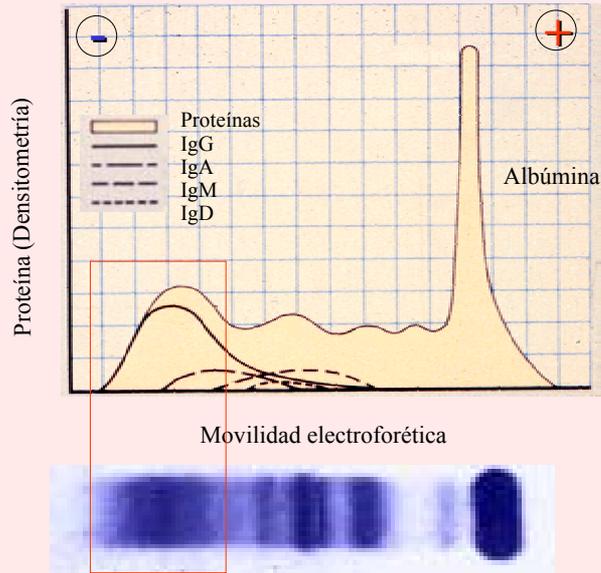
Veamos un ejemplo de cómo se pone en marcha la respuesta inmune?





Cómo se regula la puesta en marcha de la respuesta inmune?



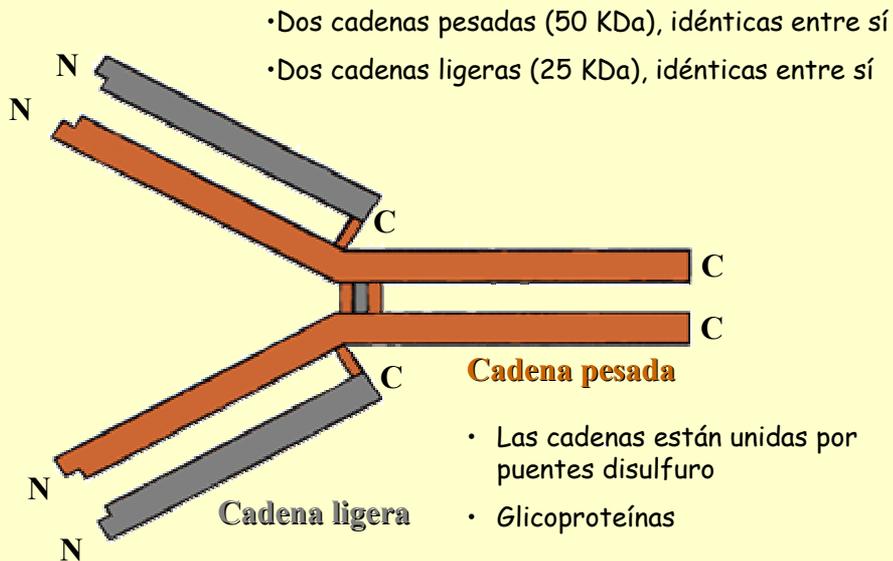


Las inmunoglobulinas son proteínas del suero que se encuentran en la región de las  $\gamma$ -globulinas

## Anticuerpos = inmunoglobulinas $\neq$ $\gamma$ globulinas

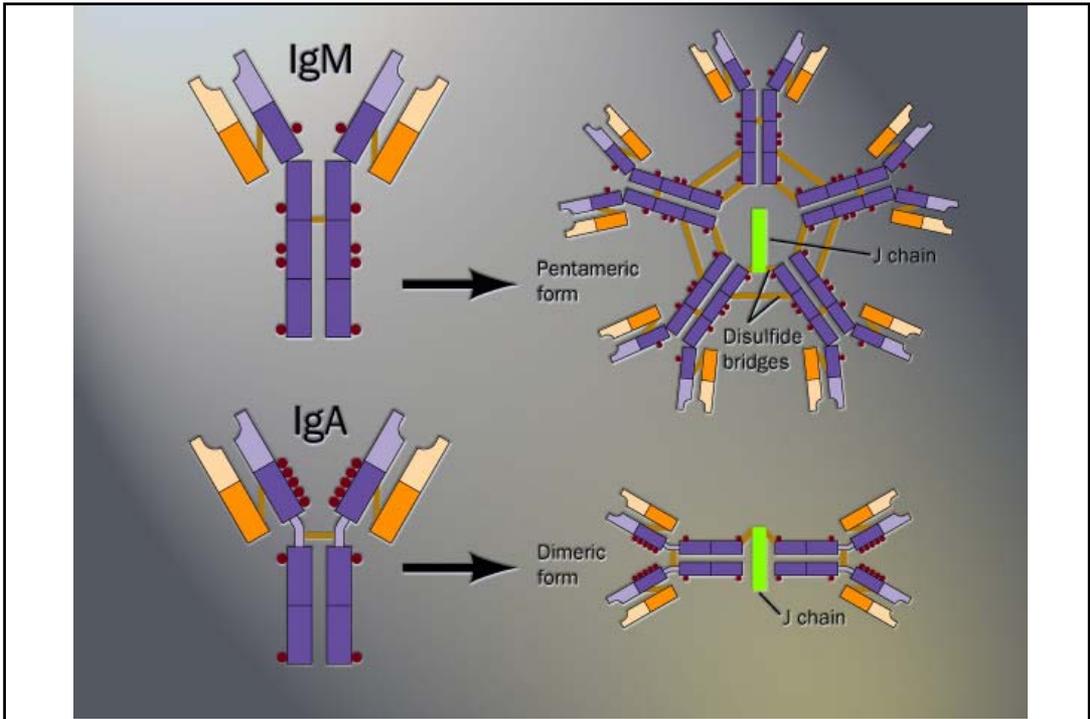
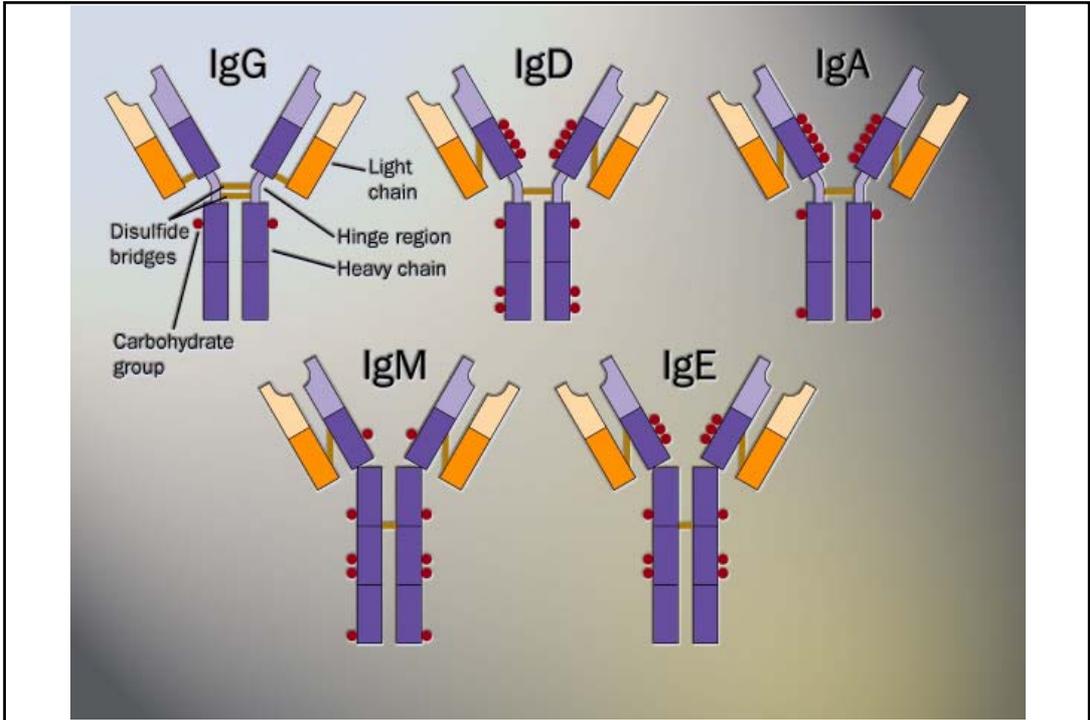
- Proteínas de estructura globular sintetizadas por células del sistema inmune (Linfocitos B y células plasmáticas derivadas de ellos).
- Se detectan en el plasma dentro de la fracción de las  $\gamma$  globulinas.
- Capaces de reconocer a otras moléculas (antígenos) de manera muy específica, y formar complejos estables con ellos (*inmunocomplejos*).
- Presentes en la sangre (plasma) y otros fluidos biológicos (saliva, lágrimas, secreción mucosa intestinal, líquido sinovial, líquido intersticial etc.)
- Su aparición en plasma forma parte de la respuesta inmunológica *adaptativa*, en lo que se conoce como *respuesta humoral específica*.
- Los anticuerpos tienen una vida media en el organismo relativamente larga (varias semanas).
- Constituyen una defensa muy eficaz contra agentes patógenos.

## La estructura básica de las inmunoglobulinas



## Tipos de inmunoglobulinas

- Existen 5 tipos básicos de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.
- Son sintetizadas por los linfocitos B (IgM, IgD) y por las células plasmáticas derivadas de ellos (IgG, IgA, IgE).
- IgM e IgG se detectan principalmente en el plasma sanguíneo y en el líquido intersticial
- Las IgA aparecen fundamentalmente en secreciones (saliva, lágrimas, secreción intestinal, etc.), recubriendo mucosas expuestas al ataque de agentes patógenos externos.
- La IgD es una inmunoglobulina asociada a la membrana de los linfocitos B. Su función primaria de las es la de servir como detectores de antígenos para las células B. Se detecta marginalmente en el plasma.
- Las IgE son anticuerpos que, si bien inicialmente se liberan al plasma por las células plasmáticas, son integrados en la membrana de otras células (mastocitos), participando en las reacciones de hipersensibilidad.

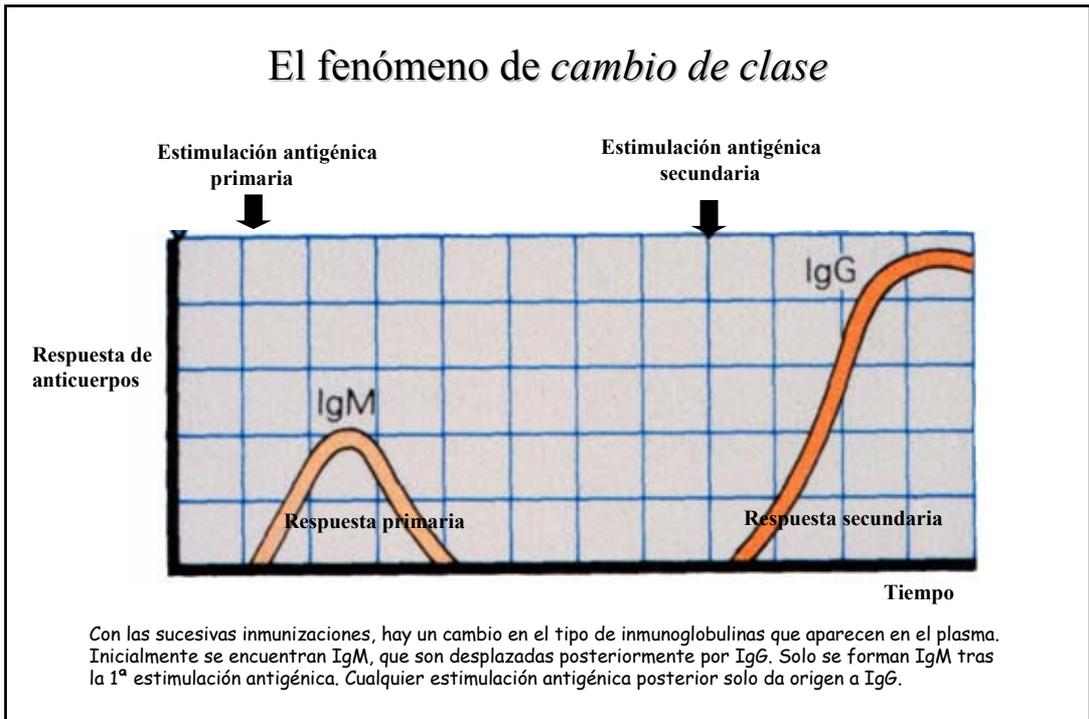
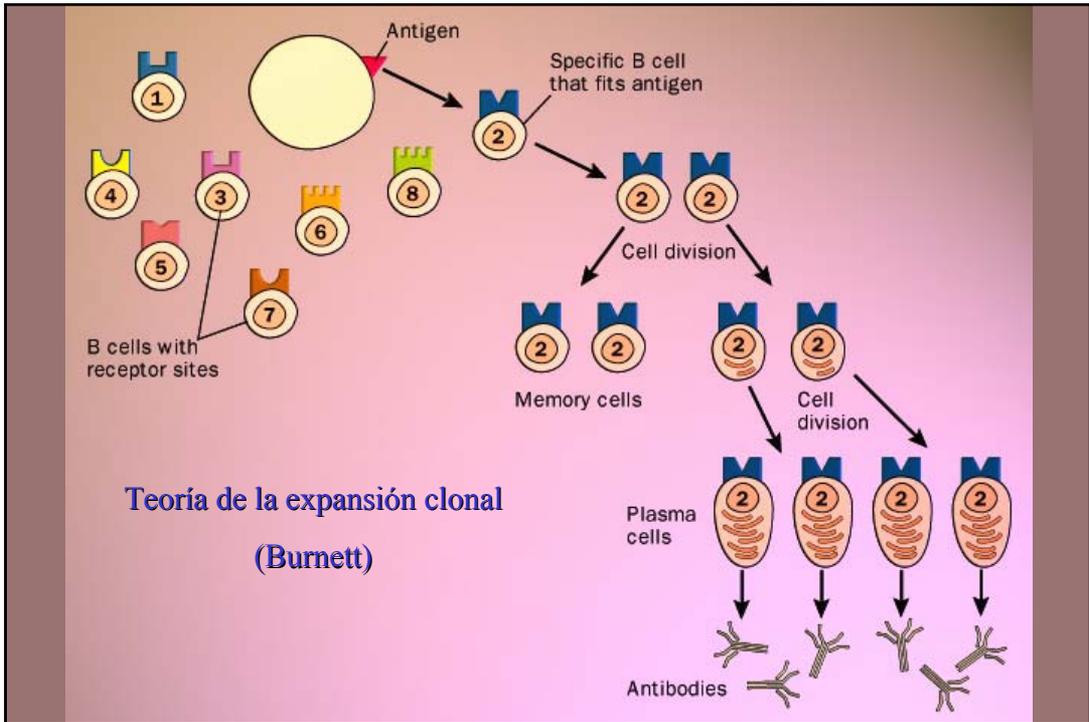


## Clases de inmunoglobulinas

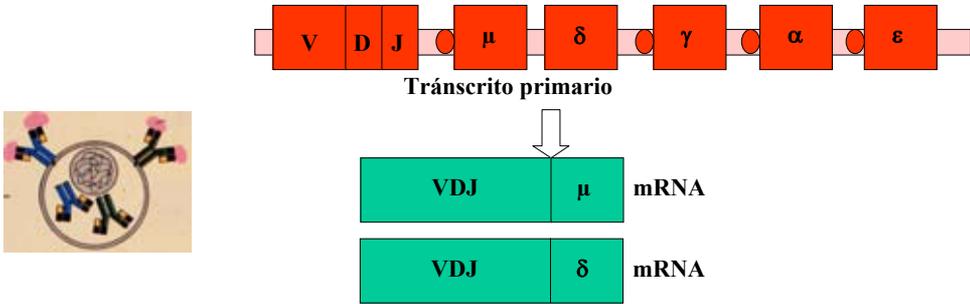
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Concentración en suero (mg/dl)	1200	200	120	3	0,05
Vida media en suero (días)	23	6	5	3	2
Paso por placenta	+	-	-	-	-
Actividad reagínica	¿?	-	-	-	+++
Actividad antibacteriana	+	+	+++	¿?	¿?
Actividad antivírica	+	+++	+	¿?	¿?
Zona bisagra sensible a enzimas proteolíticas	+++	+++	-	+++	-

## Subclases de inmunoglobulinas G

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
% de la IgG en el suero	70	20	6	4
Paso de placenta	+++	+	+++	+++
Fijación de complemento	+++	+	+++	-
Unión a Fc de células	+++	+	+++	-
Vida media (días)	23	23	7	23



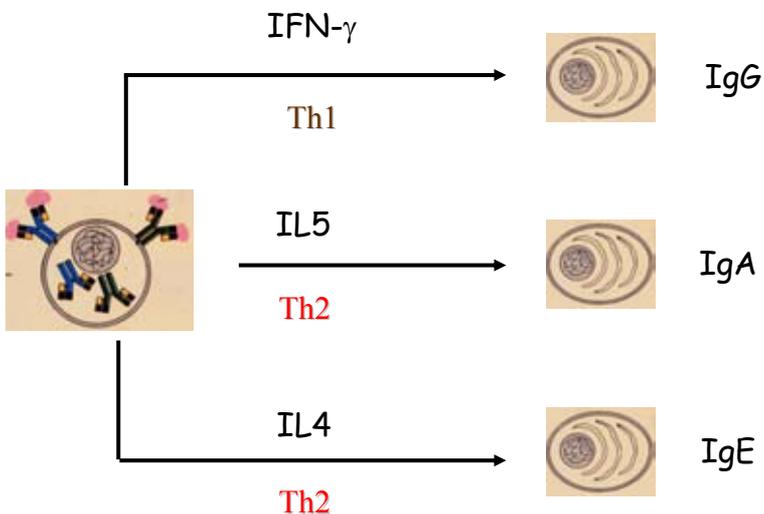
Los linfocitos expresan inicialmente IgM e IgD que permanecen asociadas a la membrana celular



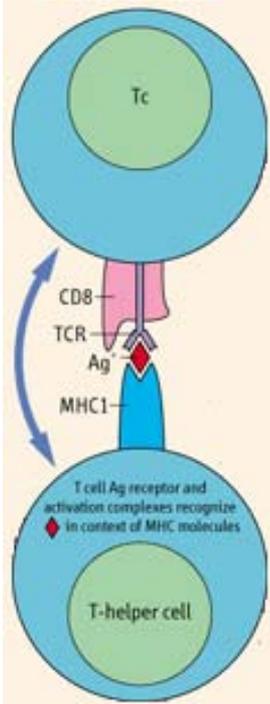
La región variable, que es la que reconoce al antígeno, es la misma en ambas inmunoglobulinas

● = Secuencia de conmutación

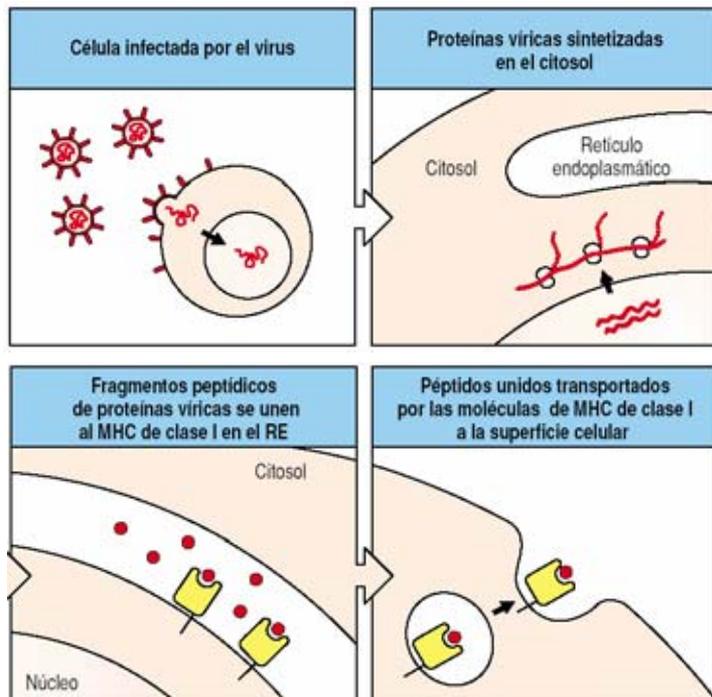
Señales que controlan el cambio de clase de las inmunoglobulinas



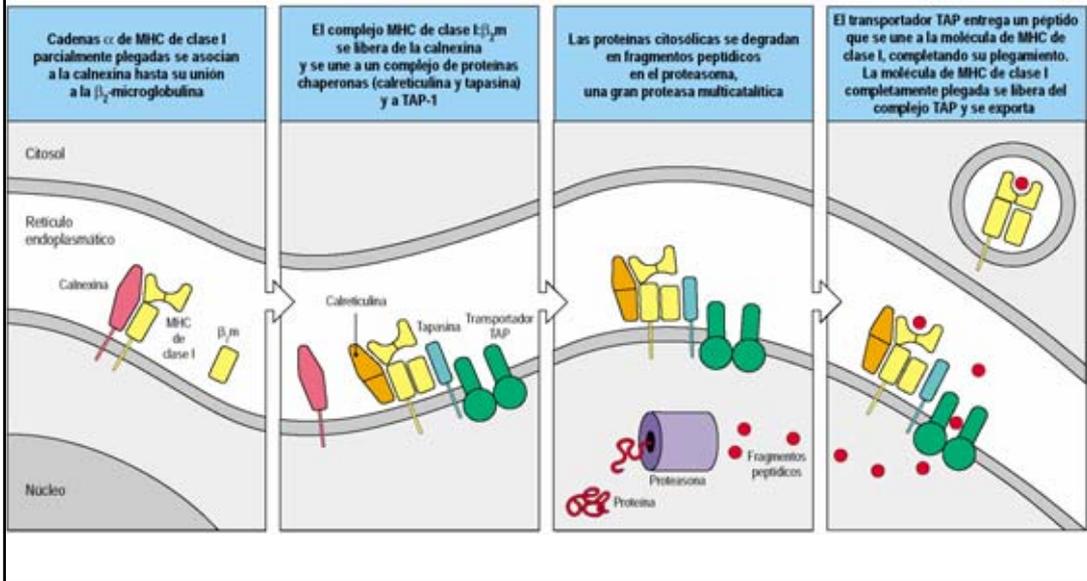
## Función estimuladora de las células Th1 sobre los linfocitos Tc



Cuando una célula es infectada por un virus, parte de las proteínas virales son asociadas en el retículo endoplásmico a proteínas del complejo MHC-I, y se translocan a la membrana desde donde son visibles por células del sistema inmune. Este proceso de exponer al exterior antígenos intracelulares, permite al sistema inmune reconocer cuando una célula ha sido infectada, y en consecuencia atacarla por linfocitos Tc

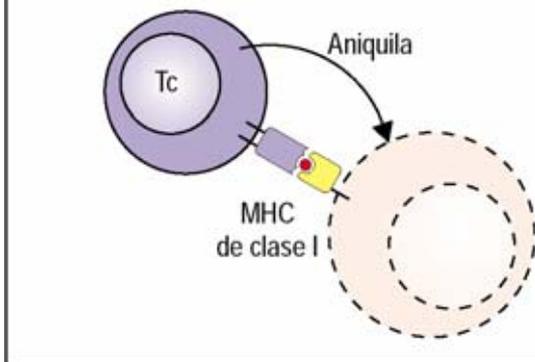


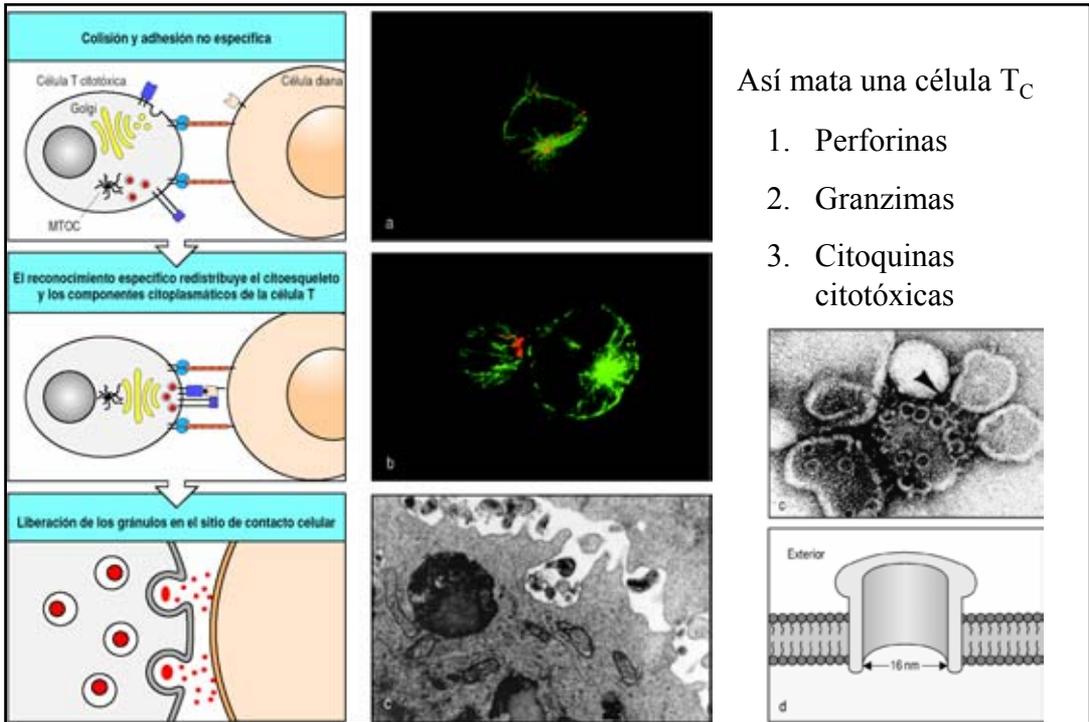
## El procesamiento de antígenos unidos al MHC-I



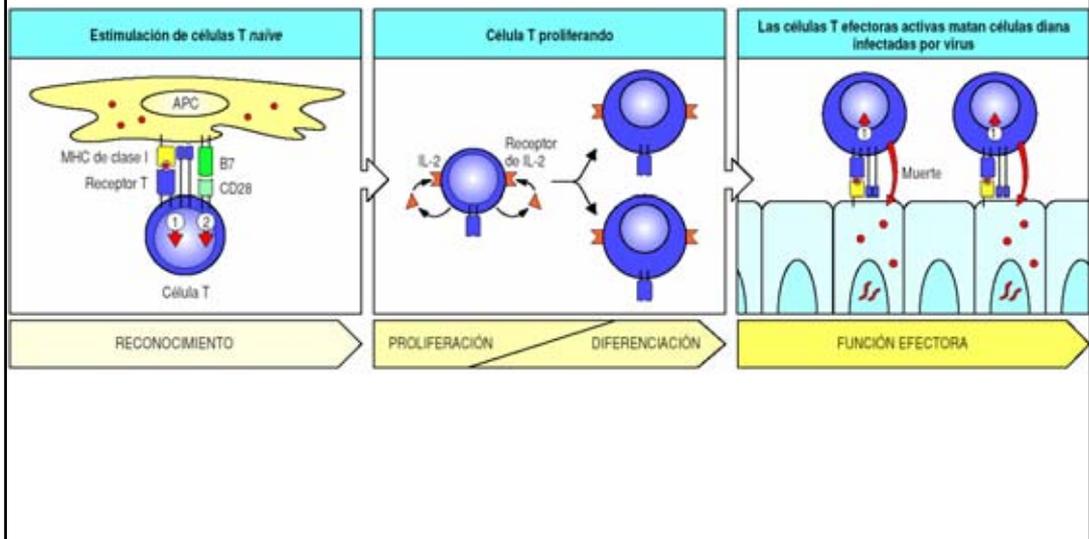
La respuesta de los linfocitos depende de cómo se presentan los antígenos

**Las células T citotóxicas reconocen el complejo de péptido vírico con MHC de clase I y aniquilan la célula infectada**

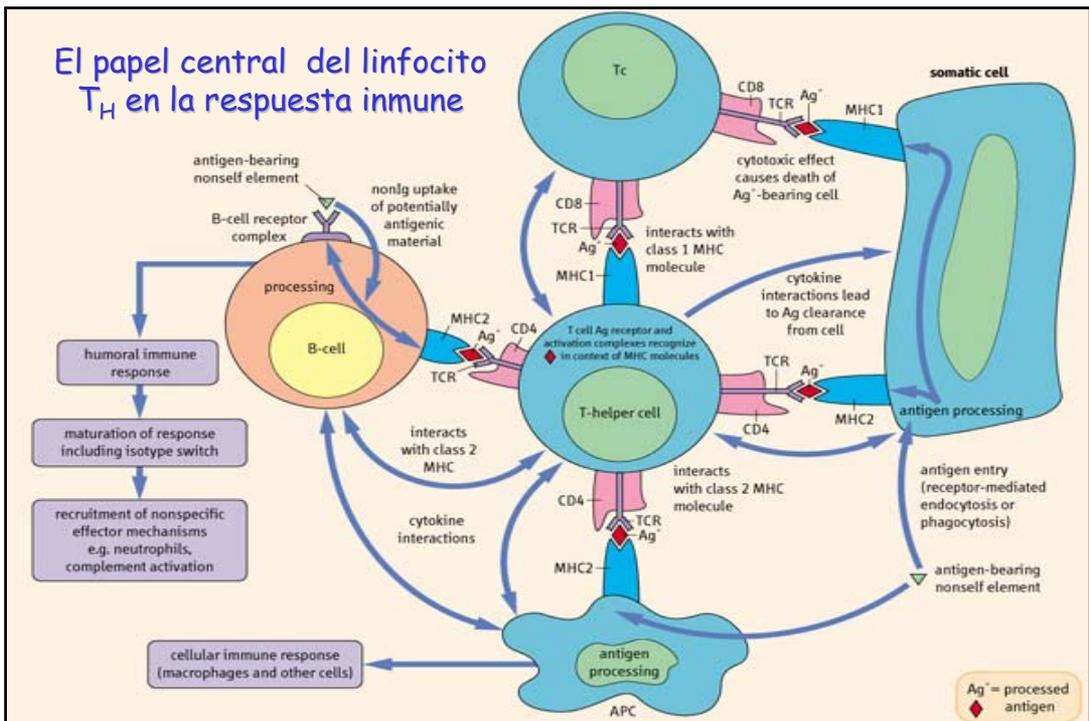
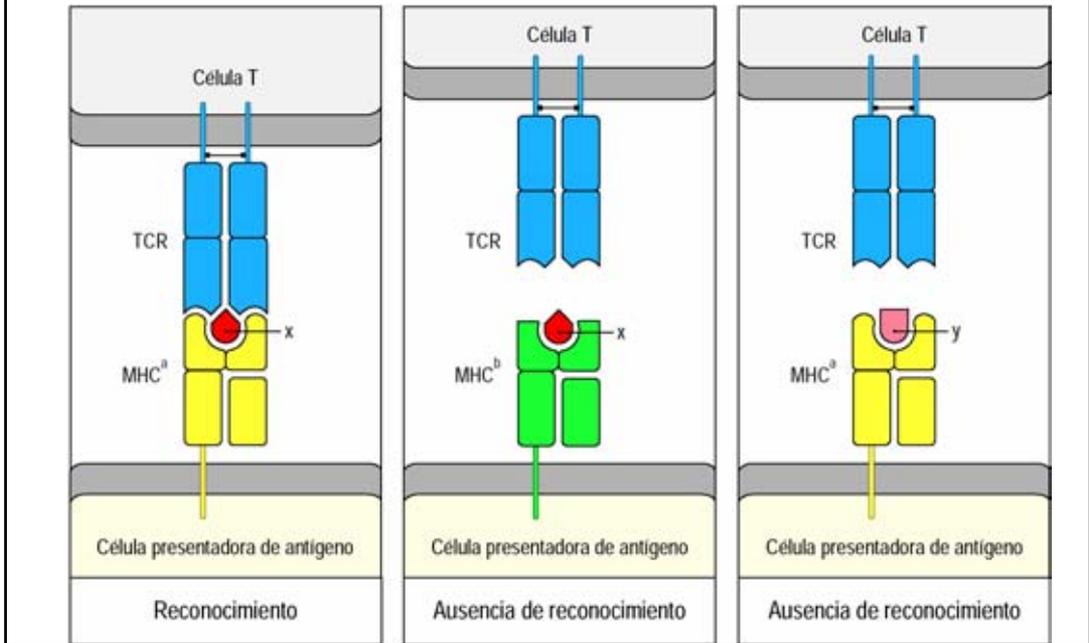




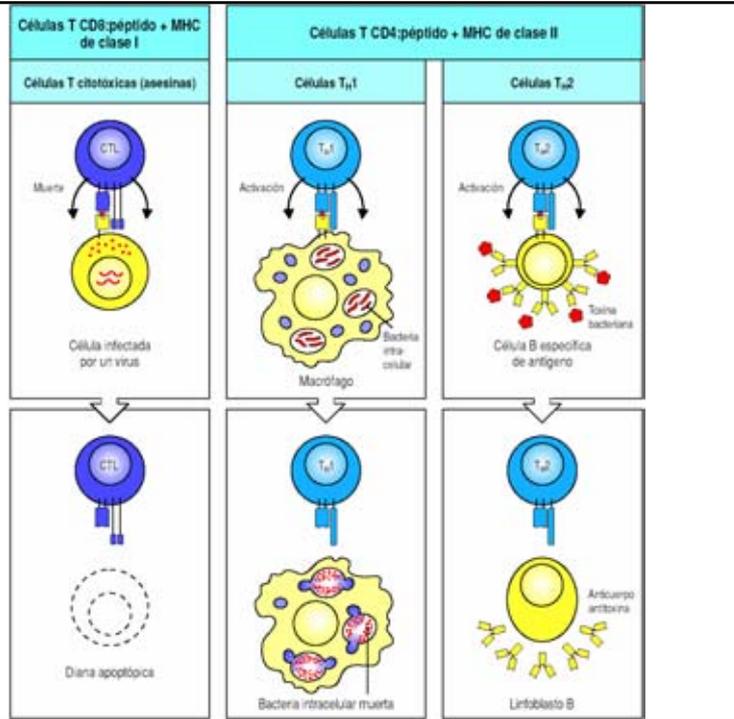
## La activación y proliferación de células T<sub>C</sub>



La acción de los linfocitos está *restringida* por los antígenos de histocompatibilidad



## Tres maneras de interacción de antígenos (II)



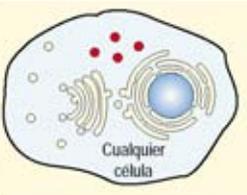
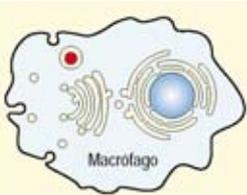
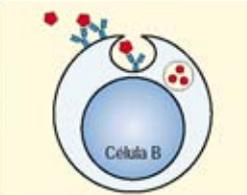
## Modos de actuación del sistema inmune frente a patógenos y células extrañas

- ❖ Respuesta frente a bacterias
- ❖ Respuesta frente a virus
- ❖ Respuesta frente a parásitos
- ❖ Respuesta frente a células tumorales

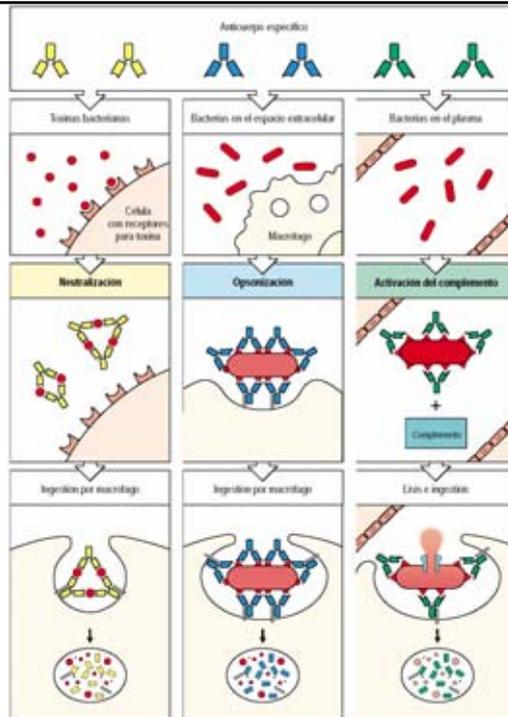
### El sistema inmunitario protege contra 4 clases de patógenos

Tipo de patógeno	Ejemplos	Enfermedades	Tipo de respuesta
Bacterias extracelulares, parásitos, hongos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Trypanosoma brucei</i>	Neumonía Tétanos Enfermedad del sueño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos</li> <li>• lisis por complemento</li> <li>• fagocitosis mediada por anticuerpos</li> </ul>
Bacterias intracelulares, parásitos	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Leprosia Leishmaniasis Malaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación macrófagos por Th1</li> <li>• Anticuerpos</li> </ul>
Virus (intracelulares)	Viruela Gripe Varicela	Viruela Gripe Varicela	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Destrucción por Tc de las células infectadas</li> <li>• Anticuerpos neutralizantes</li> </ul>
Nematodos parásitos (extracelulares)	<i>Ascaris</i> <i>Schistosoma</i>	Ascariasis Esquistosomiasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos neutralizantes</li> <li>• Activación complemento</li> <li>• Reacción inflamatoria mediada por eosinófilos</li> </ul>

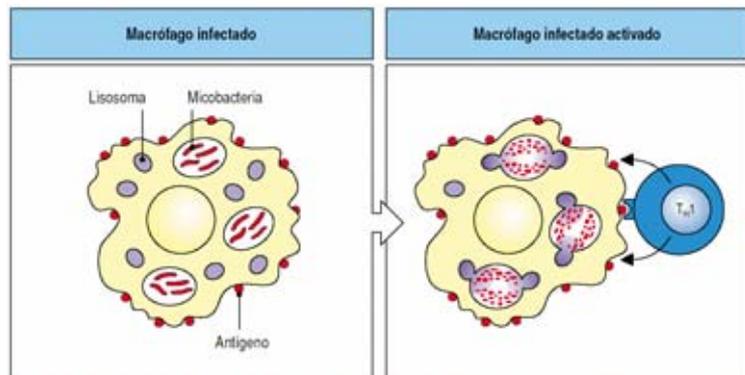
### Tres maneras de interacción de antígenos (I)

	Agentes patógenos citosólicos	Agentes patógenos intravesiculares	Agentes patógenos extracelulares y toxinas
			
Degradado en	Citosol	Vesículas endocíticas (pH bajo)	Vesículas endocíticas (pH bajo)
Los péptidos se unen a	MHC de clase I	MHC de clase II	MHC de clase II
Presentado a	Células T CD8	Células T CD4	Células T CD4
Efecto en la célula presentadora	Muerte celular	Activación para destruir bacterias intravesiculares y parásitos	Activación de células B para la secreción de Ig a fin de eliminar bacterias extracelulares/toxinas

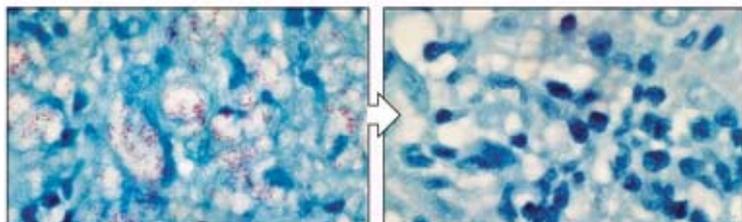
Modo de acción del sistema inmune frente a bacterias. Papel de los anticuerpos

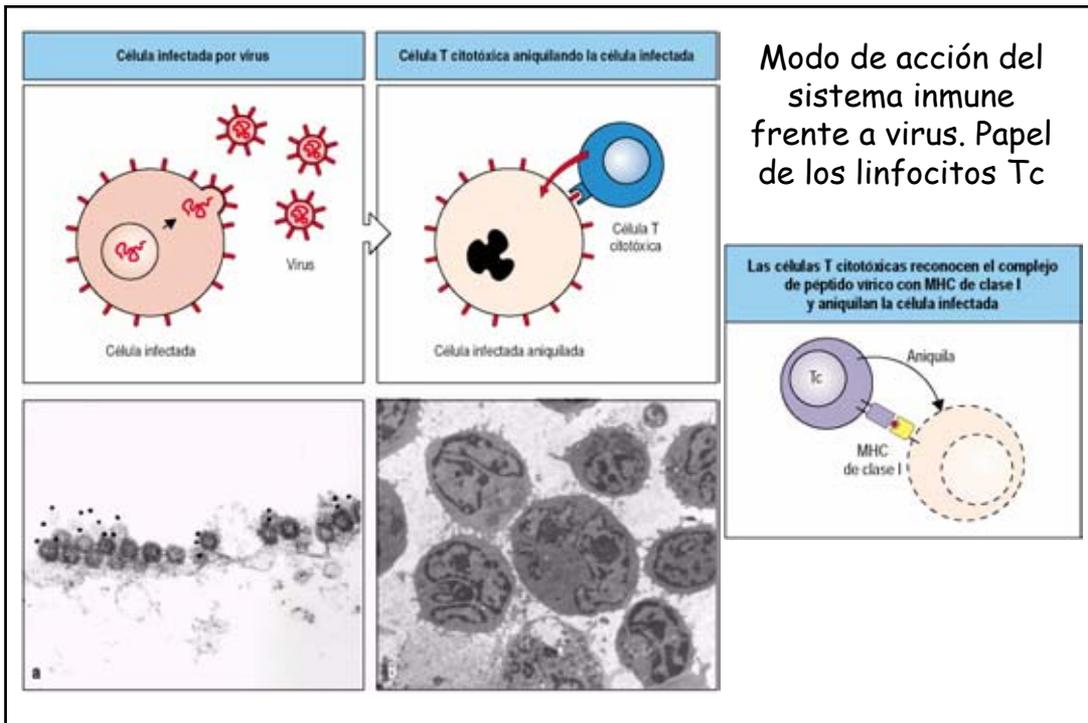


Modo de actuación del sistema inmune frente a parásitos intracelulares



Ejemplo de macrófagos parasitados por mycobacterium,

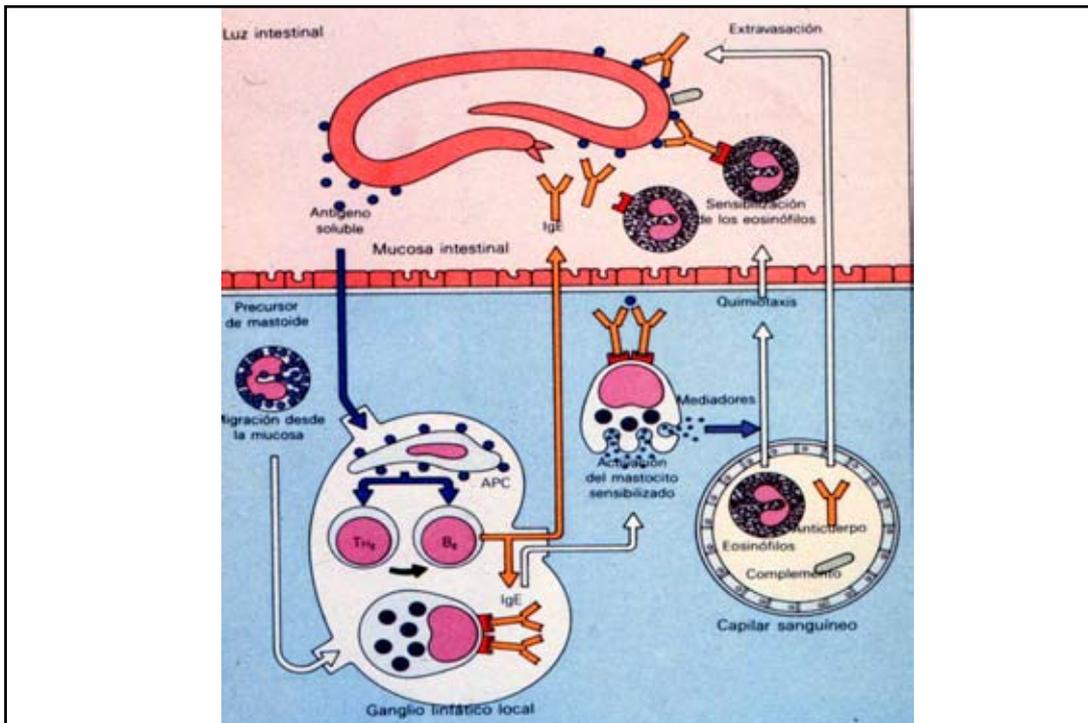




## Respuestas frente a parásitos

**Agentes patógenos** que incluyen protozoos (amebiasis, malaria, leishmaniasis, etc.) y helmintos (ascaris, oxiuros, schistosoma, etc.)

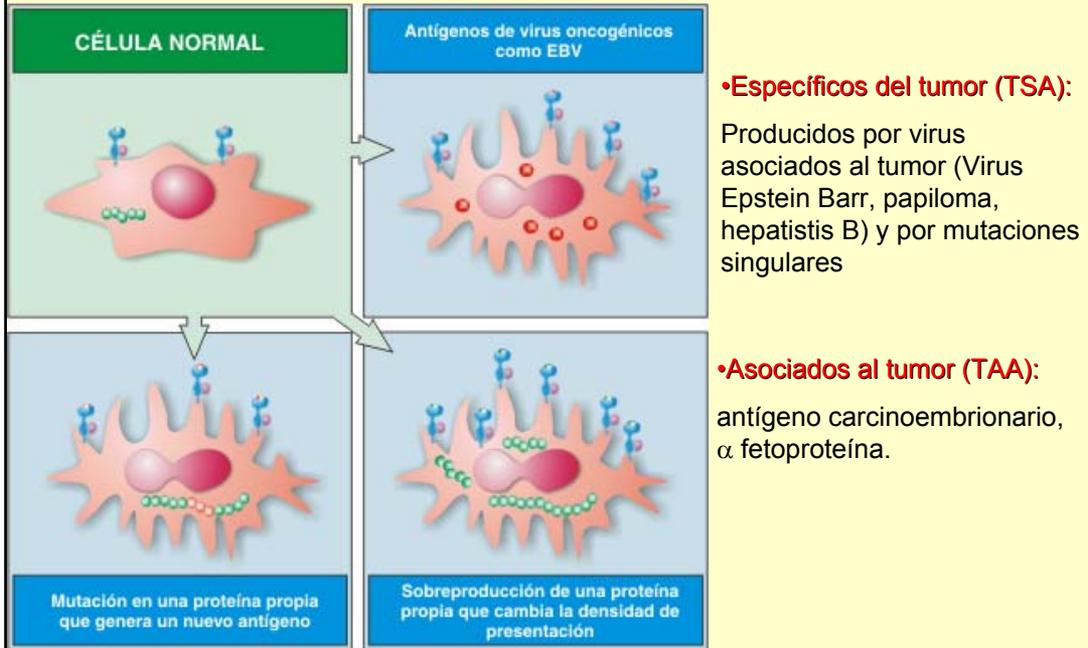
- Respuesta frente a **protozoos**: anticuerpos y respuesta celular contra parásitos intracelulares
- Respuesta frente a **helmintos**: IgE y respuesta inflamatoria



## Respuesta del sistema inmune frente a tumores

- La existencia de una respuesta inmune frente a células tumores de basa en la existencia de antígenos singulares
- De hecho se cree que es la vigilancia permanente del sistema inmune lo que previene el desarrollo de tumores (experimentos con ratones *singénicos*)
- Hay dos tipos de antígenos: **específicos** del tumor (TSA), y **asociados** al tumor (TAA).
- Los mecanismos que actúan sobre tumores son:
  1. *Destrucción de células tumorales por Tc específicas, vía MHC-I*
  2. *Destrucción por células NK*
  3. *Destrucción mediada por anticuerpos (macrófagos, PMN, complemento)*

## Antígenos tumorales. Dos categorías



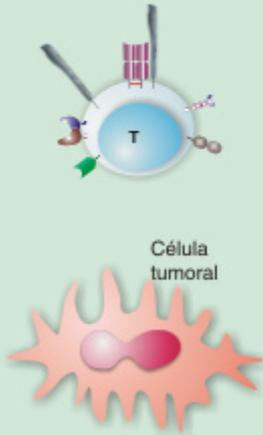
## ¿Cómo actúa el sistema inmune frente a tumores

Hay múltiples evidencias a favor de varios mecanismos que actúan sobre tumores. Son:

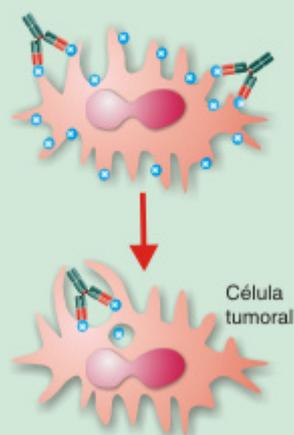
1. Respuestas mediadas por células T citotóxicas. Destrucción de células tumorales por Tc específicas, vía MHC-I
2. Destrucción por células NK. Las células NK destruyen células tumorales que no expresan MHC-I. Las células NK poseen receptores Fc y pueden actuar a través de anticuerpos.
3. Destrucción mediada por anticuerpos. Lisis por el complemento
4. Destrucción mediada por macrófagos activados por células CD4+ ( $IFN-\gamma$ ) y neutrófilos.

## ¿Por qué falla el sistema inmune...?

Ausencia de péptido/MHC,  
moléculas de adhesión  
o moléculas coestimuladoras



Inducción de endocitosis y degradación  
de antígenos de superficie de la célula  
tumoral por anticuerpos



Inhibición de Tc por factores  
secretados por el tumor, a través de  
linfocitos Th1 o directamente

