

Compendio de guiones para clases teóricas en la asignatura Inmunología en Veterinaria II: bases de la respuesta inmunitaria

Esperanza Gómez-Lucía Duato. Ana Doménech Gómez.
M^a Teresa Cutuli de Simón¹. M^a del Mar Blanco Gutiérrez.
Alicia Gibello Prieto. Joaquín Goyache Goñi.
José Manuel Sánchez-Vizcaíno Rodríguez. Mónica Suárez Rodríguez.
Gustavo Domínguez Bernal.

Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense.

duato@vet.ucm.es domenech@vet.ucm.es mtcutuli@vet.ucm.es
mmlblanco@vet.ucm.es gibelloa@vet.ucm.es jgoyache@vet.ucm.es
jmvizcaino@vet.ucm.es msuarez@vet.ucm.es gdbernal@vet.ucm.es

Resumen: En este artículo II se pretende dar a conocer las bases y mecanismos de la respuesta inmunitaria de carácter adaptativo, la cual presenta una dualidad de acción: respuesta de base humoral y respuesta de base celular. Estos dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas son decisivos para la eliminación de antígenos exógenos y endógenos, así como para el control de infecciones producidas por microorganismos extra e intracelulares. Así mismo se describe el sistema del complemento como componente principal de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y la actuación de las citoquinas como moléculas señal entre las células del sistema inmunitario.

Palabras clave: Inmunidad humoral. Inmunidad celular. Sistema del Complemento. Citoquinas.

PRÓLOGO

Sin duda, la respuesta inmunitaria de un individuo es un mecanismo de vigilancia y defensa, capaz de reconocer y reaccionar frente a un número ilimitado de agentes extraños infecciosos y no infecciosos, externos o internos. Esta respuesta está mediada por una reacción temprana y rápida llevada a cabo por la inmunidad innata, y por una respuesta tardía, más específica y evolucionada, realizada por la inmunidad adaptativa.

Como ya comentamos en artículo I del compendio de Guiones para clases teóricas de Inmunología en Veterinaria, el programa teórico está dividido en cinco bloques conceptuales de tal forma que este artículo II se centra en la descripción de las

¹ Coordinadora de la asignatura

bases y mecanismos de la respuesta inmunitaria, que corresponde al segundo de estos bloques.

Comenzamos con el guión del tema 7 que versa sobre el sistema del complemento, nexo entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, con consecuencias inflamatorias, protectoras e inmunorreguladoras, estableciendo que las deficiencias en alguno de sus componentes conlleva el aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Para adentrarnos en el conocimiento de la defensa inmunitaria de carácter adaptativo debemos recordar que se caracteriza por su especificidad, diversidad, memoria, especialización, autolimitación y ausencia de autorreactividad. Así mismo, se fundamenta en la selección clonal de un repertorio muy diverso de linfocitos (B y T) que poseen receptores específicos para el antígeno. Y por último, que estos linfocitos antígeno-específicos reconocen a un antígeno concreto, proliferan y se diferencian a células efectoras, las cuales eliminan a dicho agente extraño.

La respuesta inmunitaria adaptativa presenta una dualidad de acción: respuesta de base humoral y respuesta de base celular. Por tanto, en la estructura del artículo en primer lugar se describe la respuesta inmunitaria de base humoral, que está mediada por los anticuerpos que producen los linfocitos B tras su activación y diferenciación a células plasmáticas, indicando que estos anticuerpos o inmunoglobulinas resultan decisivos para la eliminación de antígenos exógenos y para el control de infecciones producidas por microorganismos extracelulares.

Posteriormente se exponen los guiones correspondientes a la respuesta inmunitaria mediada por células o de base celular, que no implica la acción de los anticuerpos sino la activación de macrófagos, células asesinas naturales (NK *natural killer*) y linfocitos T citotóxicos específicos de antígeno. Este tipo de defensa detecta y actúa frente a antígenos endógenos y microorganismos intracelulares.

Dado que las respuestas inmunitarias se desarrollan como resultado de interacciones entre las distintas poblaciones celulares y que para ello es necesario que se establezca una comunicación entre ellas el siguiente guión da a conocer que esta comunicación se establece por señales químicas a cargo de las denominadas citoquinas, moléculas que se unen a receptores específicos en las células diana induciendo activación, inhibición o suicidio.

TEMAS Y CONTENIDOS DEL ARTÍCULO

Los temas correspondientes al actual segundo artículo sobre bases y mecanismos de la respuesta inmunitaria, son los siguientes:

- **Tema 7. Sistema del complemento.** Concepto. Efectos biológicos. Vías clásica y alternativa de la activación del complemento. Complejo de ataque a membrana. Regulación de la cascada del complemento. Deficiencias de alguno de sus componentes.
- **Tema 8. Inmunoglobulinas.** Concepto. Estructura de las cadenas ligera y pesada. Clases y subclases de inmunoglobulinas. Isotipos, alotipos, idiotipos. Inmunoglobulinas en los animales domésticos.
- **Tema 9. Biosíntesis de las inmunoglobulinas.** Teorías instructivas y selectivas. Teoría de la selección clonal. Desarrollo del sistema inmunitario. Base genética de la formación de anticuerpos.
- **Tema 10. Mecanismos de activación de la respuesta inmunitaria.** Cooperación celular. **Respuesta inmunitaria humoral.** Función de los linfocitos B y su activación por los linfocitos T cooperadores. Fases de la respuesta inmunitaria: respuesta primaria y secundaria al estímulo antigénico. Visión global de la respuesta inmunitaria.
- **Tema 11. Respuesta inmunitaria de base celular y mecanismos de activación celular.** Estructura del receptor de linfocitos T. Linfocitos T citotóxicos y linfocitos T colaboradores. Células asesinas naturales (NK). Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.
- **Tema 12. Citoquinas.** Concepto. Propiedades generales. Funciones. Activación de células del sistema inmunitario. Linfocitos Th1 y Th2. Hematopoyesis. Inflamación.

BASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA

TEMA 7. SISTEMA DEL COMPLEMENTO. CONCEPTO. EFECTOS BIOLÓGICOS. VÍAS CLÁSICA Y ALTERNATIVA DE ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO. COMPLEJO DE ATAQUE DE LA MEMBRANA. REGULACIÓN DE LA CASCADA DEL COMPLEMENTO. DEFICIENCIAS DE ALGUNO DE SUS COMPONENTES.

Objetivos

- Describir el complemento y conocer su papel en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa humoral.
- Conocer los componentes que forman parte del complemento, su nomenclatura y sus características.
- Comparar las diferentes vías de activación del complemento.
- Conocer las consecuencias biológicas de la activación del complemento.

Conceptos

Se define el **complemento** como un sistema funcional de unas 30 proteínas del suero, que interactúan entre sí de modo regulado formando una cascada enzimática, permitiendo una amplificación de la respuesta humoral frente a un antígeno.

La **activación del complemento** es la modificación de algún componente del complemento (proteína), de manera que su producto puede interactuar con el siguiente componente en la ruta (cascada). Puede ocurrir de tres modos diferentes (Fig.1):

- La **vía clásica** conecta con el sistema inmunitario adaptativo, ya que interactúa con inmunocomplejos.
- La **vía alternativa** conecta con el sistema de inmunidad innata o inespecífica, ya que interactúa directamente con la superficie de los microorganismos.
- La **vía de las lectinas** es una variante de la vía clásica, pero que se inicia sin necesidad de anticuerpos, y por lo tanto pertenece al sistema de inmunidad innata.

Las tres rutas comparten las últimas fases, consistentes en el ensamblaje, sobre la superficie de la célula, del denominado **complejo de ataque a la membrana (MAC)**.

Los **componentes** que intervienen en el sistema del complemento son:

- En la vía clásica (por orden de actuación): **C1 (q,r,s), C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9**. Muchos de ellos son proenzimas (zimógenos) que requieren su rotura proteolítica para convertirse en enzimas activas. Cuando un componente se escinde proteolíticamente en dos, el fragmento de mayor tamaño se designa como **b**, mientras el fragmento de menor tamaño se designa como **a**. A esta regla escapa el componente C2, cuyos fragmentos escindidos reciben el nombre de C2a el más grande, y C2b el más pequeño.
- En la ruta alternativa, además de algunos de los componentes C, intervienen otros compuestos, los llamados **factores**, que se denominan con una letra mayúscula: **factor B, factor D, factor H, factor P**.
- En la vía de las lectinas, además de algunos componentes C, intervienen la proteína (o lectina) de unión a mananos (**MBP o MBL**), acompañada de su propia serín-proteasa (**MASP**).

Mecanismos de activación del complemento

- La **vía clásica** se activa cuando el complejo C1 (q,r,s) se une a anticuerpos unidos a antígenos (inmunocomplejos) (Fig. 7.1). C1 tiene capacidad para unirse a la fracción Fc de inmunoglobulinas en las siguientes condiciones:
 - ✓ C1 se puede unir a dos o más IgG siempre que estas moléculas de IgG formen parte de un mismo inmunocomplejo (están unidas a la misma molécula de antígeno).
 - ✓ C1 se puede unir a distintas unidades de la misma molécula pentamérica de IgM cuando ésta se halla unida a un antígeno (cambio conformacional).
- La **vía alternativa** se activa directamente sobre la superficie de muchos microorganismos. Esta vía requiere una estricta regulación con el fin de evitar la lisis de las células propias, que se realiza por el **sistema de regulación negativa del complemento** (Fig. 1).
- La **vía de las lectinas** comienza por la acción de la MBP, que se une a los extremos de manosa, fucosa y glucosamina de polisacáridos o glucoproteínas de membrana de gran variedad de bacterias (Fig. 1).

La vía lítica y la formación del MAC

La fase final de la activación del complemento es la formación del conjunto C5b678p9, que constituye el complejo de ataque a la membrana (MAC) que crea poros en la membrana de 70-100 Å de diámetro. Su efecto esencial es producir un notable desequilibrio osmótico en el microorganismo o en la célula que conduce a su lisis.

Regulación del complemento

Existen varios tipos de estrategias reguladoras de la actividad del complemento:

- Varios componentes del complemento activado son muy lábiles en solución.
- Existencia de un inhibidor de C1, llamado **C1Inh**.
- El punto principal de la regulación está en evitar la formación de C3-convertasas (complejo enzimático multiproteico elaborado en las primeras fases de la activación del complemento, que tiene actividad proteolítica sobre C3), en las superficies de las células del hospedador, por acción de las llamadas proteínas de control del complemento (**CCPs**): **DAF** (*decay accelerating factor*), **CR1** (receptor de C3b), **MCP** (*membrane cofactor protein*) + **Factor I**.

- Evitar la lisis reactiva por inserción del MAC en membranas propias (*lisis de los espectadores inocentes*)

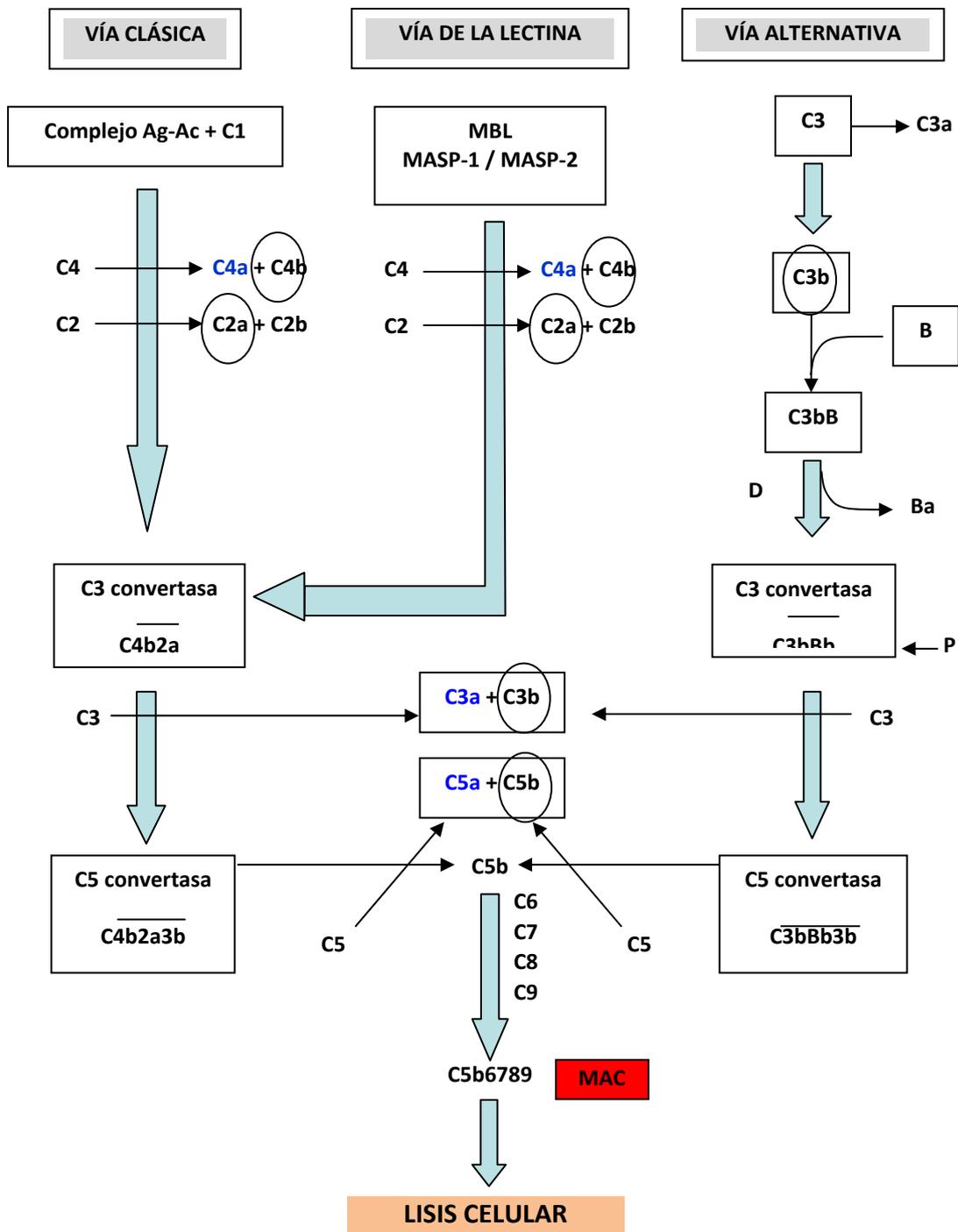


Figura 1. Esquema de las vías de activación del sistema del complemento. Se muestran en círculos los fragmentos peptídicos que se depositan sobre la superficie antigénica para preparar el MAC y en azul los péptidos con propiedades biológicas.

Consecuencias biológicas de la activación del complemento

El complemento es un mediador clave en las respuestas innatas y adaptativas permitiendo su amplificación, y supone un sistema efector esencial en la eliminación efectiva de los microorganismos. Sus efectos fisiológicos principales son:

- Muerte por lisis del microorganismo o de la célula diana.
- Neutralización de ciertos virus.
- Oponización de antígenos e inmunocomplejos, lo que facilita su destrucción por parte de los fagocitos.
- Los productos difusibles del complemento activado provocan un incremento de la quimiotaxis sobre los fagocitos.
- Determinados productos (C3a, C4a y C5a) funcionan como anafilotoxinas, desencadenando la respuesta inflamatoria.
- Eliminación de los inmunocomplejos, que se disgregan en complejos de menor tamaño, evitando su depósito en los tejidos.
- Activación linfocitaria y mejora de la memoria inmunológica.

Deficiencias en alguno de los componentes del complemento

En general, deficiencias de componentes del sistema del complemento causan un aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Ej.:

- Deficiencia congénita de C3 en perros: padecen infecciones recurrentes, neumonía, piómetra e infecciones de heridas.
- Deficiencia de factor H en cerdos: los lechones afectados sufren retraso en el crecimiento, anemia y mueren de insuficiencia renal.

Preguntas tema 7

1. ¿Cuáles son las vías de activación del complemento que no necesitan la formación de inmunocomplejos?
2. ¿Cuál es la C3-convertasa en la vía clásica de activación del complemento?
3. ¿Cuál es el componente del complemento que forma los poros en la membrana de la célula diana?

4. ¿Por qué tipo de mecanismos no se produce la lisis de las membranas de las células propias por el complemento?

TEMA 8. INMUNOGLOBULINAS. CONCEPTO. ESTRUCTURA DE LAS CADENAS LIGERA Y PESADA. CLASES Y SUBCLASES DE INMUNOGLOBULINAS. ISOTIPOS, ALOTIPOS, IDIOTIPOS. INMUNOGLOBULINAS EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS.

Objetivos

- Conocer la estructura y propiedades básicas de las inmunoglobulinas.
- Describir las regiones de que consta una inmunoglobulina y sus propiedades.
- Conocer las distintas variedades de inmunoglobulinas en cuanto a su estructura y función.
- Describir las diferencias entre las inmunoglobulinas de las distintas especies de animales domésticos.

Concepto

- Las inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos (Ac) son un grupo de glucoproteínas presentes en el suero y líquidos tisulares, encargadas de eliminar un antígeno (Ag) específico. Hay cinco clases de Ig: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD.
- A veces se encuentran epitopos idénticos en antígenos distintos (Ag1 y Ag2), de modo que los Ac dirigidos contra un Ag también reaccionan frente al otro. Este fenómeno se denomina [reacción cruzada](#).
- [Las Ig son las formas solubles de los BCR](#), y son producidas tras la estimulación de un linfocito B y su posterior transformación en célula plasmática.

Estructura de las inmunoglobulinas

- Estructuralmente, las Ig son [glucoproteínas](#) formadas básicamente por cuatro cadenas polipeptídicas idénticas dos a dos (Fig. 2):
 - ✓ Dos [cadenas pesadas](#) idénticas o [cadenas H \(heavy\)](#), con un Pm de 55 a 77 kDa.
 - ✓ Dos [cadenas ligeras](#) idénticas o [cadenas L \(light\)](#), con un Pm de 23 a 26 kDa.

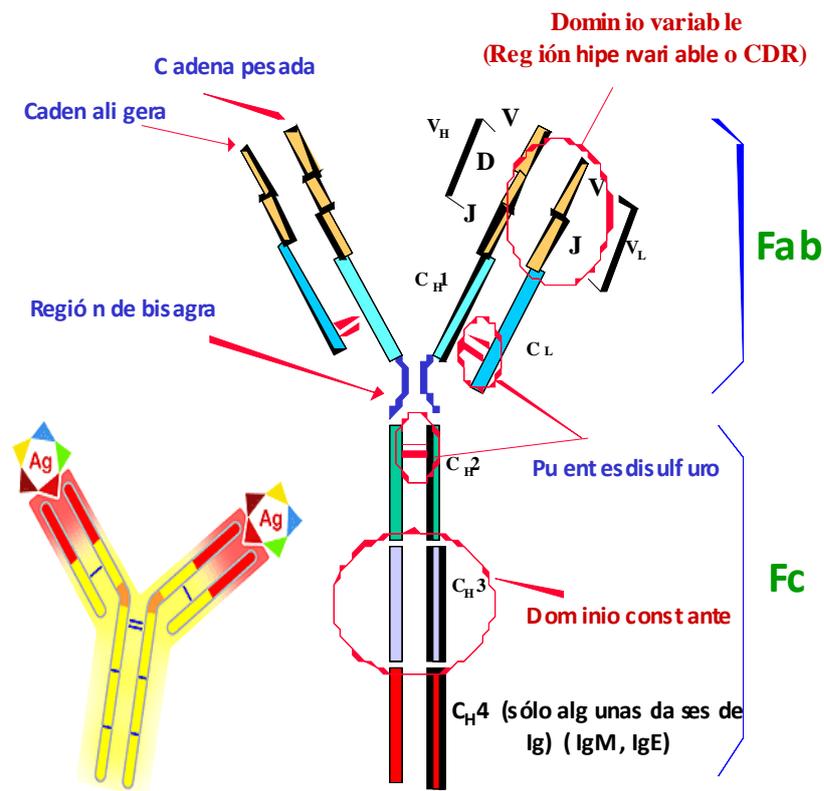


Figura 2. Estructura de las Inmunoglobulinas.

- Cada una de las cadenas consta de dos regiones claramente diferenciadas:
 - ✓ **Región variable:** donde se **une al antígeno** y, por tanto, responsable de la **especificidad** de la Ig. Se aprecian:
 - Regiones hipervariables** o **CDR** (regiones determinantes de complementariedad) CDR1, CDR2 y CDR3: forman el sitio de unión con el antígeno o **paratopo**.
 - Regiones de armazón:** secuencias entre los CDR que no presentan tanta variabilidad.
 - ✓ **Región constante:** responsable de las funciones biológicas de la Ig. Hay cinco **isotipos** de cadenas pesadas (μ , γ , α , δ , ϵ) que formarán las distintas Ig (IgM, IgG, IgA, IgD e IgE), y dos tipos de cadenas ligeras (κ , λ).
- **Dominios:** regiones globulares, de unos 110 aminoácidos, presentes en las cadenas pesadas y ligeras.

- ✓ Cadenas ligeras: un dominio variable (V_L) y uno constante (C_L).
- ✓ Cadenas pesadas: un dominio variable (V_H) y tres (IgG, IgA e IgD) o cuatro (IgE e IgM) constantes (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , C_{H4}).
- **Región de la bisagra:** en las cadenas H de las IgG, IgA e IgD. Confiere flexibilidad a la molécula.
- Tratando una molécula de Ig con proteasas, se descompone en dos fragmentos:
 - ✓ **Fab** (*antigen binding fragment*): en él reside la especificidad de la Ig.
 - ✓ **Fc** (*crystalizable fragment*): responsable de las funciones efectoras de las Ig.

Variaciones de las inmunoglobulinas:

- Variación **ISOTÍPICA:** las diferentes clases de inmunoglobulinas también se conoce como isotipo (la IgG es diferente isotipo de la IgM, etc.). Viene determinada por la naturaleza de sus cadenas pesadas (μ , γ , α , δ , ϵ). Dentro de de una misma clase pueden establecerse variaciones menores de los dominios constantes de las cadenas pesadas, lo que se define como **subclase** (Tabla 1).
- Variación **ALOTÍPICA:** la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesadas y ligeras dentro de la misma clase varía para los distintos individuos.
- Variación **IDIOTÍPICA:** se debe a los cambios producidos en la secuencia de aminoácidos de las regiones hipervariables, tanto de cadenas ligeras como de las pesadas (la región de unión al Ag1 es diferente de la que reconoce al Ag2).

ESPECIE	IgG	IgM	IgA	IgE	IgD
Bovinos	G1, G2, G3	M	A	E	D
Ovinos	G1, G2, G3	M	A1, A2	E	D
Équidos	G1, G2, G3, G4, G5, G6	M	A	E	No se ha descrito
Porcinos	G1, G2a, G2b, G3, G4	M	A	E	D
Canidos	G1, G2, G3, G4	M	A	E1, E2	D
Felinos	G1, G2, G3, G4?	M	A2?	E1?, E2?	No se ha descrito
Ratones	G1, G2a, G2b, G3	M	A1, A2	E	D

Tabla 1. Subclases de Inmunoglobulinas en los principales mamíferos domésticos.

Tipos de inmunoglobulinas

IgG (Fig. 3)

- Producida en el bazo, ganglios linfáticos, médula ósea.
- Principal Ig del suero.
- Propiedades y funciones:
 - ✓ Principal Ig de la respuesta inmunitaria secundaria.
 - ✓ Aglutinación, precipitación, neutralización.
 - ✓ Activa el complemento.
 - ✓ Se une a FcγR: ADCC, opsonización.
 - ✓ Puede atravesar la placenta en el hombre y primates (100%) > gatos, perros (5%). No atraviesa en rumiantes, suidos y equinos.

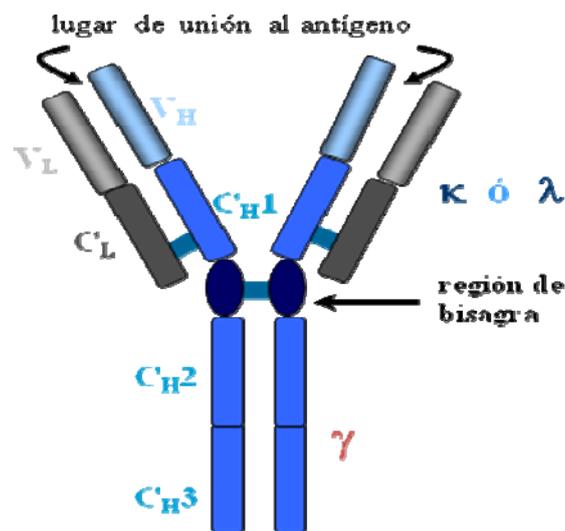


Figura 3. Estructura inmunoglobulina G.

IgM (Fig. 4)

- Pentamérica, con cadena J (*join*).
- Intravascular (muy grande), sobre linfocitos B.
- Primera Ig: en la escala evolutiva, en el feto, en la respuesta inmunitaria.
- Propiedades y funciones:
 - ✓ Principal Ig de la respuesta inmunitaria primaria.
 - ✓ Aglutinación, precipitación, neutralización.
 - ✓ Activa complemento.
 - ✓ Se une a FcμR: opsonización.

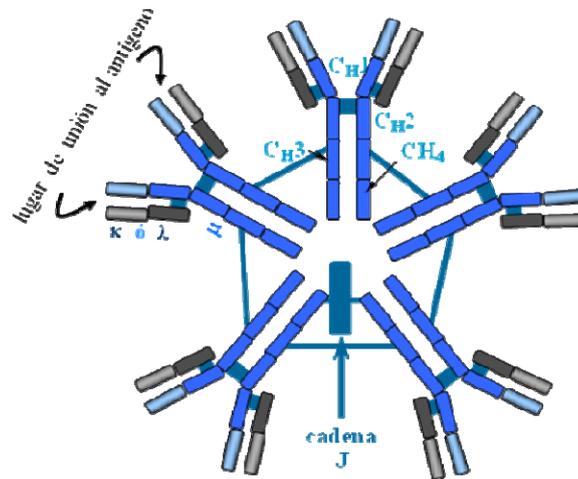


Figura 4. Estructura inmunoglobulina M.

IgA (Fig. 5)

- Producida por células plasmáticas de las mucosas y presente en las mismas.
- Dimérica, con cadena J y componente secretor que protege de degradación.
- Propiedades y funciones:
 - ✓ Aglutinación.
 - ✓ No activa el complemento, ni precipita.
 - ✓ Neutralización: evita adherencia a superficies.

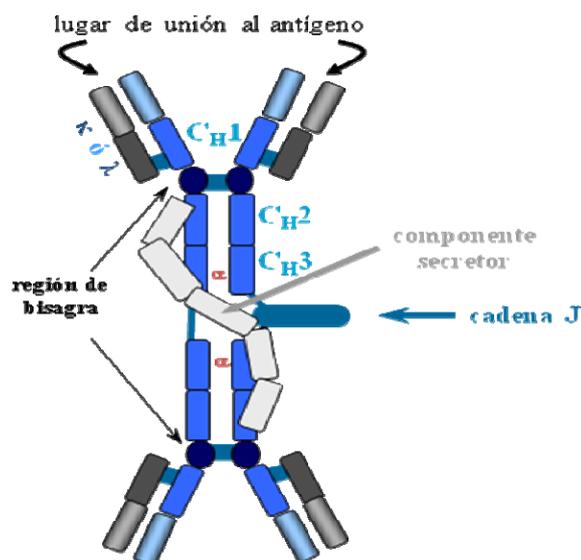


Figura 5. Estructura inmunoglobulina A.

IgE (Fig. 6)

- Baja concentración en sangre.
- Propiedades y funciones:
- - ✓ No activa el complemento, ni opsoniza, precipita o aglutina.
 - ✓ Neutralización: parásitos macroscópicos.
 - ✓ Reconocida por FcεRI y FcεRII en mastocitos, basófilos, eosinófilos, células de Langerhans.
 - ✓ Induce la liberación de aminas vasoactivas por estas células → alergia.

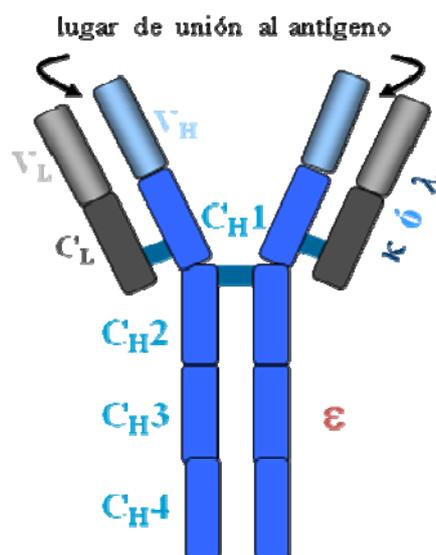


Figura 6. Estructura inmunoglobulina E.

IgD (Fig. 7)

- En la membrana de linfocitos B (≈BCR): con dominio intracitoplasmático.
- Muy baja concentración en el suero como Ig soluble.
- No en todas las especies.
- Propiedades y funciones: desconocidas.

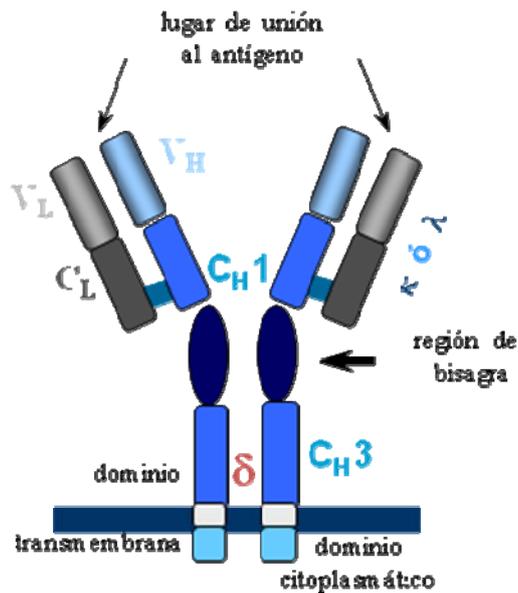


Figura 7. Estructura inmunoglobulina D.

Funciones de las Inmunoglobulinas:

La principal función de los anticuerpos es la eliminación de los antígenos, que puede conseguirse mediante varios mecanismos:

- Neutralización y aglutinación de antígenos (por Fab).
- Oponización de microorganismos (por Fc).
- Activación del Sistema del Complemento (por Fc).
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (por Fc).
- Protección de mucosas (por Fab).
- Activación de mastocitos y células cebadas (por Fc).

Preguntas tema 8

1. ¿Qué relación hay entre un BCR y un Anticuerpo?
2. ¿Cuál es la parte de la inmunoglobulina que reacciona con su antígeno específico?
3. Dos individuos de la misma especie ¿pueden tener inmunoglobulinas con el mismo idiotipo?

TEMA 9. BIOSÍNTESIS DE LAS INMUNOGLOBULINAS. TEORÍAS INSTRUCTIVAS Y SELECTIVAS. TEORÍA DE LA SELECCIÓN CLONAL. DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO. BASE GENÉTICA DE LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS.

Objetivos

- Conocer las distintas teorías desarrolladas para explicar la diversidad de las inmunoglobulinas.
- Describir los mecanismos básicos a nivel genético que intervienen en la producción y la diversidad de anticuerpos.
- Comprender los fenómenos de reorganización del ADN genómico durante el desarrollo de los linfocitos B, fundamentales para la generación de la diversidad de las inmunoglobulinas.
- Estudiar los fenómenos de maduración de la afinidad de las inmunoglobulinas por su antígeno específico a lo largo de la respuesta inmunitaria.

Teorías para explicar la diversidad de los anticuerpos

- **Teorías selectivas:** Teoría de las cadenas laterales de Ehrlich (1900): Los linfocitos B poseerían muchos receptores diferentes sobre su superficie, seleccionando el Ag el complementario. Tras esto, la célula secretaría muchos más receptores como el seleccionado.
- **Teorías instructivas:** El Ag actúa como molde, modificando al Ac para reaccionar con él (~1930).
- **Teoría de la selección o expansión clonal** (Jerne y Burnet, 1960): Cada linfocito produce un único tipo de receptor Ig (BCR) desde antes de la exposición al Ag, y el Ag selecciona y estimula las células que producen el tipo de Ig adecuado, haciendo que se multiplique y secrete Ig de idéntica especificidad (Fig.8).

La teoría de la selección clonal explica:

- La elevación exponencial de los anticuerpos circulantes en las primeras etapas de la respuesta inmunitaria.
- La mayor intensidad de la respuesta inmunitaria secundaria.
- El incremento de la afinidad según evoluciona la respuesta inmunitaria.
- La tolerancia a lo propio.

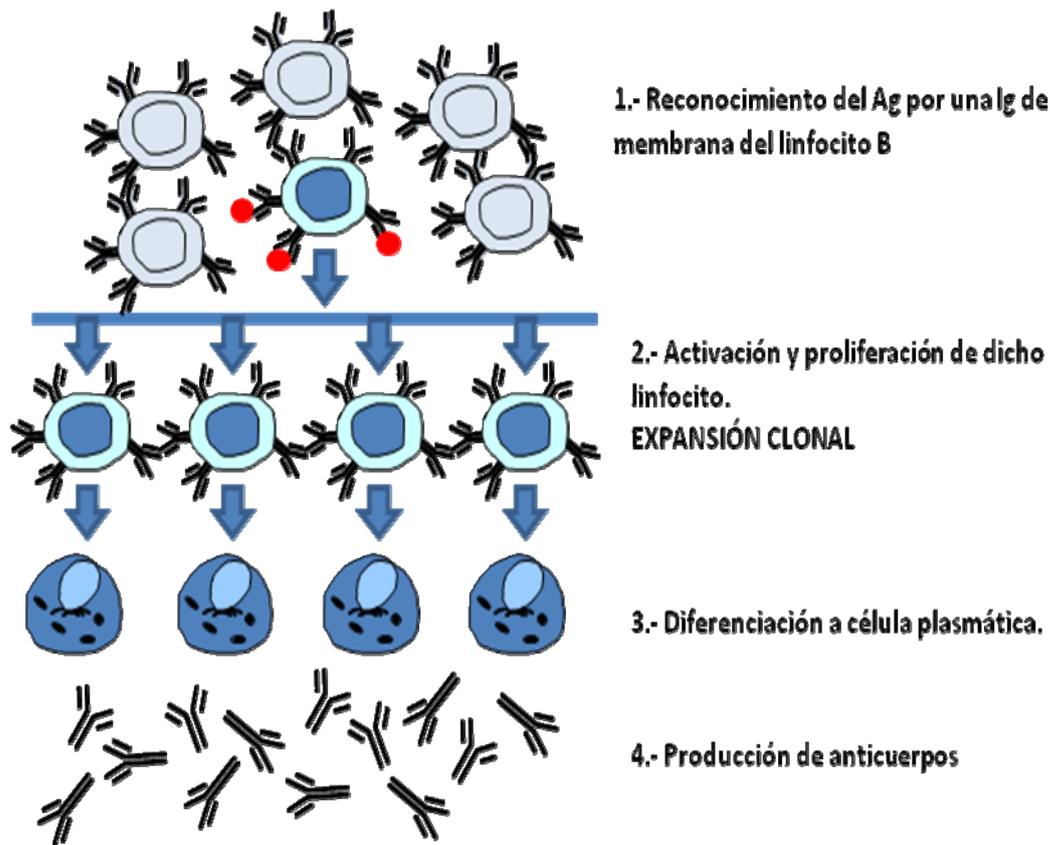


Figura. 8. Principios de la teoría de la selección o expansión clonal.

Base genética de la formación de anticuerpos

- Hay tres loci o familias de genes distintos: para la cadena H, para la cadena λ y para la cadena κ (Tabla 2).
- Cada locus contiene los genes para las regiones Variable y Constante de cada cadena (Fig.9).
- La región variable se forma por la combinación de dos o tres tipos de genes (V, (D), J), y la constante por uno solo (C).

Región	Genes	Número de genes distintos (en el hombre)		
		Locus H	Locus κ	Locus λ
Variable	V (variable)	~ 50 (V_H)	~ 40 (V_K)	~ 30 (V_λ)
	D (diversidad)	~ 30 (D_H)		
	J (join, de unión)	~ 6 (J_H)	~ 5 (J_K)	~ 3 (V_λ)
Constante	H	≥ 5	1	3
		$C_{\mu}, C_{\delta}, C_{\gamma}, C_{\epsilon}, C_{\alpha}$	C_K	$C_{\lambda 1-3}$

Tabla 2. Esquema de la base genética de la formación de anticuerpos.

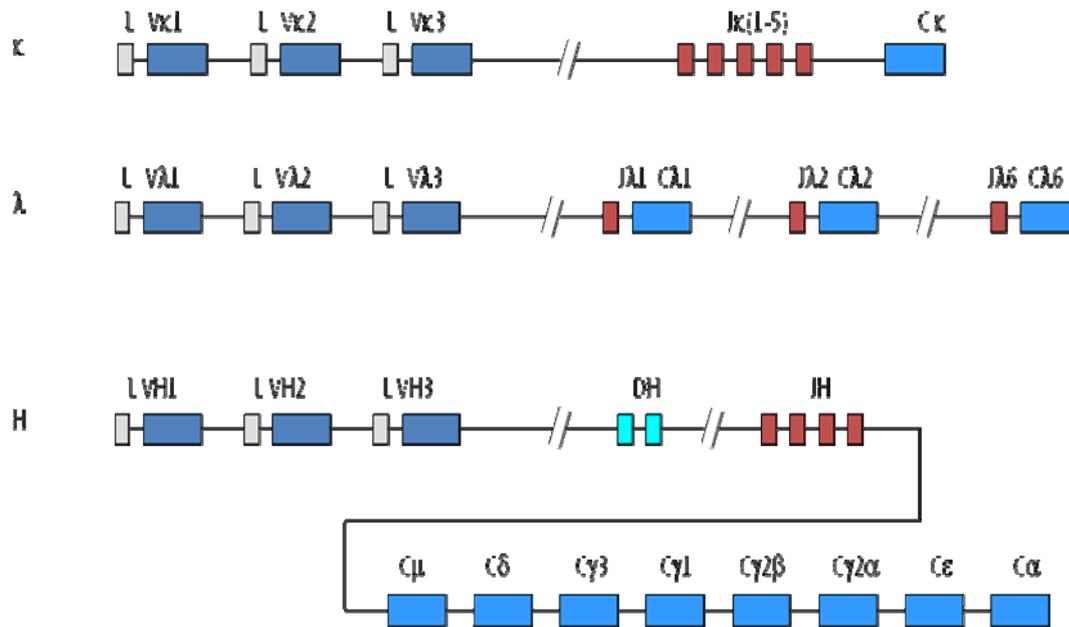


Figura 9. Segmentos génicos que codifican las cadenas ligeras (κ y λ) y la cadena pesada (H) de inmunoglobulinas en células progenitoras pluripotenciales.

Cada linfocito posee una combinación diferente de regiones variables de las cadenas L y H de sus BCR (y, por tanto, también de los Ac que va a generar), asegurando así una [región de unión con el Ag específica](#) para cada célula.

Desarrollo de la diversidad de anticuerpos

El “repertorio” de anticuerpos (posibles especificidades), basado en la variabilidad de la región hipervariable (CDR), surge mediante varios mecanismos, siendo los tres primeros los básicos:

- **Multiplicidad de genes de** la región V en las células germinales.
- **Recombinación somática o intracromosómica o reordenamiento génico al azar** entre los elementos que componen un gen de la región V.
- **Hipermutación somática.**
- **Conversión génica:** inserción de pseudogenes para incrementar diversidad.
- **Cambio de marco de lectura por delección/adquisición de nucleótidos.**

Durante la maduración de los linfocitos B, los genes V se encuentran próximos, y se reúnen por recombinación del ADN genómico al azar (reorganización de genes). De este modo, el número de combinaciones posibles es extremadamente alto.

- El proceso de recombinación está controlado, al menos en parte, por dos genes activadores de la recombinación (**RAG**) (*recombination activating genes*). Una vez producida la reorganización somática, un linfocito y su progenie van a sintetizar Ac de especificidad única.
- La diversidad aumenta mediante procesos de **hipermutación somática**: Las secuencias de aminoácidos de la región variable de las Ig cambian progresivamente conforme avanza la respuesta inmunitaria. Estos cambios son el resultado de alteraciones en las bases dentro del segmento V y su consecuencia es el incremento de afinidad.
- Además, un mismo linfocito puede **producir distintos isotipos de Ig** específicas para un Ag (diversidad de anticuerpos en la zona efectora). El cambio de isotipo está dirigido por **citoquinas producidas por los linfocitos T colaboradores (Th)** y **ocurre tras el contacto con el Ag** (Fig 10).

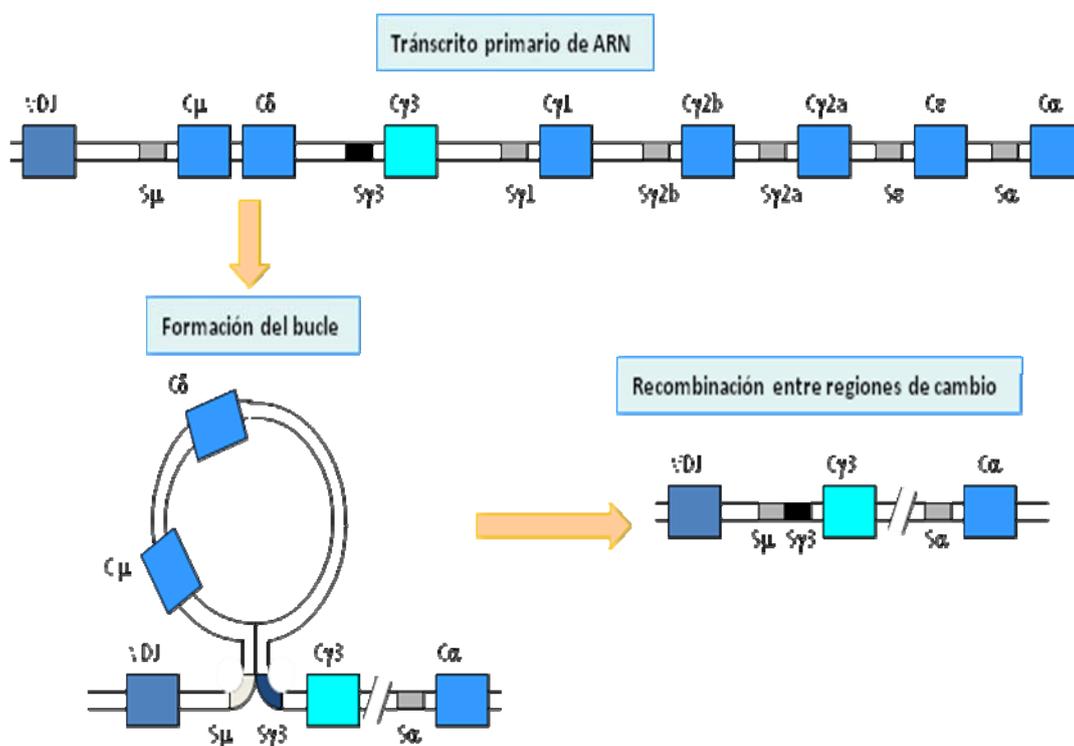


Figura 10. El cambio de isotipo consiste en la sustitución de la región constante de la cadena pesada de la Ig, reemplazándose el isotipo IgM por IgG, IgE o IgA. El ejemplo representado corresponde a la formación de isotipo IgG3.

Desarrollo y maduración del linfocito b y de la afinidad del Ac por el Ag

La reordenación del ADN en la síntesis de Ig durante el desarrollo del linfocito B (LB), ocurre siguiendo la secuencia (Fig. 11):

- La cadena pesada se reordena primero ($C\mu$): Célula Pro-pre-LB.
- La cadena ligera se reordena de forma definitiva: Célula pre-LB.
- La cadena ligera definitiva (κ o λ) se une a $C\mu$ en la superficie de la célula (IgM): Linfocito B inmaduro.
- En el caso de los linfocitos de humanos y primates, $C\delta$ se empieza a formar y se expresa con la misma cadena ligera (IgD).
- Cambio de Isotipo: se produce tras la estimulación con el Ag y no durante el desarrollo del linfocito B en la médula ósea.

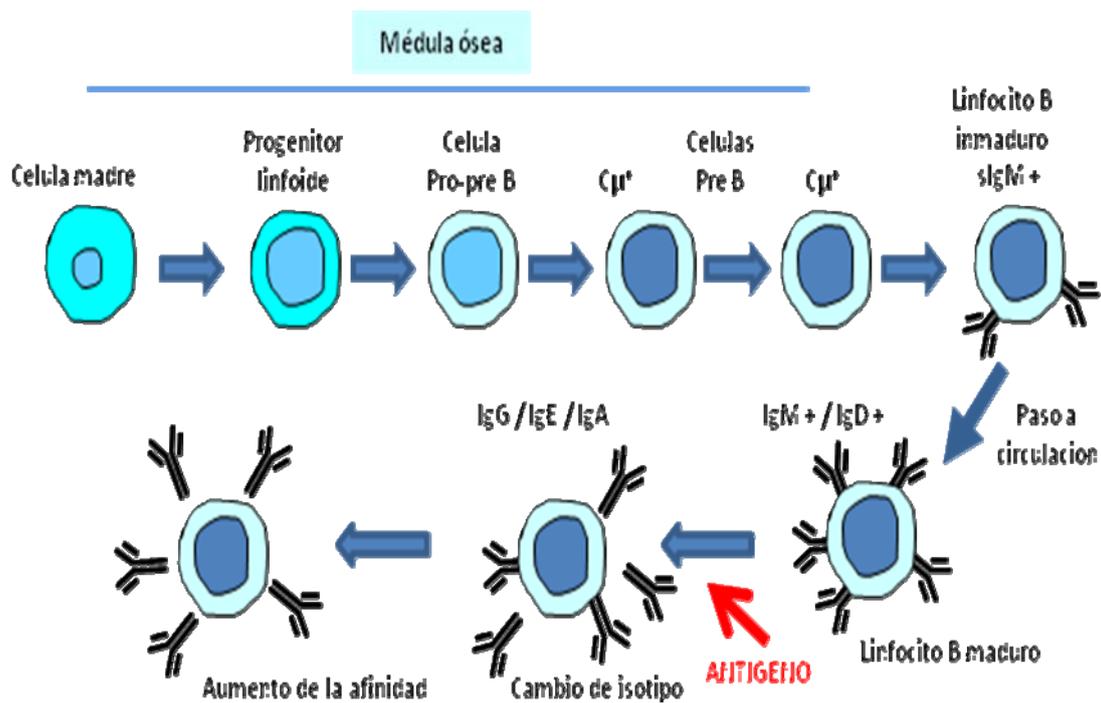


Figura 11. Desarrollo y maduración del linfocito y de la afinidad del Ac por el Ag.

Preguntas tema 9

1. ¿En qué se basa la teoría de la selección clonal?
2. ¿Qué tres factores básicos intervienen en la generación de la diversidad de anticuerpos?
3. ¿Cómo se explica la producción de distintos isotipos de una Ig por parte del mismo linfocito?

TEMA 10. MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA. COOPERACIÓN CELULAR. RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL. FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS B Y SU ACTIVACIÓN POR LOS LINFOCITOS T COOPERADORES. FASES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA: RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA AL ESTÍMULO ANTIGÉNICO. VISIÓN GLOBAL DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

Objetivos

- Conocer los mecanismos de activación de los linfocitos B para la producción de anticuerpos. Importancia de los linfocitos T colaboradores.
- Conocer las fases de la respuesta inmunitaria y relacionarlas con el fenómeno de la memoria inmunológica.
- Comparar las formas de respuesta primaria y secundaria del sistema inmunitario frente a un antígeno T-dependiente y T-independiente.

La respuesta de los linfocitos b al antígeno

La **selección clonal** es un proceso de selección, activación y diferenciación de linfocitos B para un Ag determinado: los linfocitos B (LB) inmaduros generados en la médula ósea, se someterán a un proceso de “selección negativa” que asegure **que sólo los LB no autorreactivos se seleccionen** (autotolerancia, Tema 19), y pasen a los tejidos linfáticos secundarios donde sufrirán un nuevo proceso de selección negativa (Tema 19).

Los LB maduros resultantes migrarán al torrente circulatorio y a los órganos linfáticos periféricos (bazo, ganglios linfáticos de drenaje y tejidos linfoides de mucosas), con el fin de contactar con los antígenos y dar comienzo a la respuesta inmunitaria (R.I.) humoral. El desarrollo de esta respuesta humoral va a depender:

- **Del tipo de Ag:** Ag T-independiente y T-dependiente.
- **Del tipo de célula presentadora de Ag:** macrófago, célula dendrítica, linfocito B.
- **De si ha habido exposición previa al mismo Ag** (respuesta primaria y secundaria).

El linfocito B tiene dos importantes misiones a realizar en la R.I.:

- Actuar como célula presentadora de Ag (CPA).
- Actuar como célula secretora de anticuerpos.

Respuesta inmunitaria humoral frente a antígenos t-dependientes

Requiere linfocitos T colaboradores o *helper* (Th) activados (Fig. 12).

Los linfocitos B pueden reconocer al Ag en su forma nativa y pueden actuar como CPA: al contactar con Ag complejos T-dependientes (normalmente proteicos), los “incorporan” por endocitosis y los degradan a péptidos (procesamiento de Ag), que se unen a moléculas CMH-II y los presenta al linfocito Th activado (presentación de Ag).

A diferencia del LB, el linfocito Th sólo reconoce Ag procesados por una CPA y unido a moléculas CMH-II. La interrelación CPA-Ag-CMH-II con el receptor específico (TCR) del linfocito T produce la activación del linfocito Th a través de citoquinas (IL-1). El linfocito Th activado secreta otras citoquinas (Tema 12).

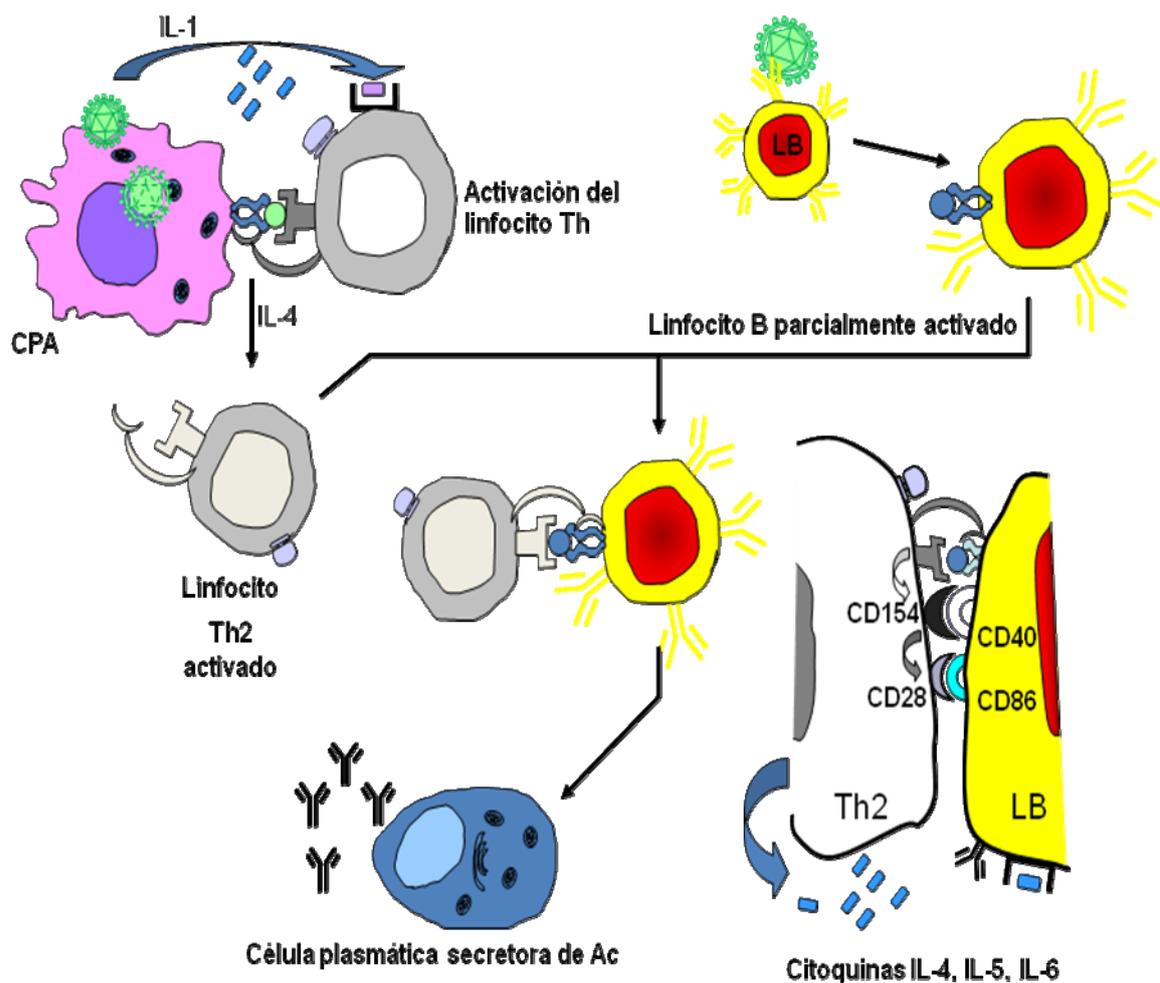


Figura 12. Cooperación celular entre linfocitos B y linfocitos T colaboradores (Th). El linfocito Th y el linfocito B, por medio de sus receptores específicos, reconocen epitopos diferentes del mismo Ag o complejo antigénico original.

Etapas

- **Activación del Linfocito B:** conduce a la proliferación del clon de LB que reconoce al Ag (selección y expansión clonal) para alcanzar un número de linfocitos mínimo, que asegure la eliminación del Ag.

Requiere dos señales de “activación”, que son proporcionadas por el linfocito Th (Fig. 12).

- ✓ El reconocimiento entre las dos células a través del Ag ligado al CMH-II. (reconocimiento ligado).
 - ✓ Moléculas coestimuladoras: uniones CD40/CD154 y CD86/CD28 que originan la liberación de citoquinas.
- **Diferenciación del Linfocito B:** Los LB proliferan muy rápidamente y se diferencian dando lugar a dos poblaciones celulares distintas.
- ✓ **Células plasmáticas**, que son las productoras de Ac específicos frente al Ag.
 - ✓ **Linfocitos B de memoria**, que son células de larga vida.

Respuesta inmunitaria humoral frente a antígenos t-independientes:

No requiere la cooperación de linfocitos Th.

Algunos Ag (habitualmente no proteicos) son capaces de estimular la producción de IgM por parte de los LB sin necesidad de la cooperación de los linfocitos Th. Los linfocitos B pueden reconocer Ag poliméricos con epitopos repetitivos (ej. LPS y polisacáridos). A altas concentraciones, estos Ag interactúan con moléculas del linfocito B diferentes a la Ig del BCR.

Fases de la respuesta inmunitaria humoral (respuesta primaria y secundaria)

Las fases de la respuesta inmunitaria humoral frente a un antígeno son (Fig. 13):

- Fase *lag* (de retardo): es el tiempo que se tarda en la selección de un clon específico de linfocitos B y en la producción de células plasmáticas secretoras de Ac (y de linfocitos B de memoria).
- Aumento exponencial (hasta un pico máximo).
- Meseta.
- Declive.

Tipos de respuesta inmunitaria

- **Respuesta primaria:** Es la que se desarrolla tras la **exposición por primera vez a un Ag.**
- **Respuesta secundaria:** Es la que se desarrolla tras **exposiciones posteriores al mismo Ag.**

Las respuestas primaria y secundaria varían dependiendo de si se trata de Ag T-dependientes o Ag T-independientes (Tablas 3 y 4).

	Primaria	Secundaria
Retardo	Largo	Corto
Intensidad	Escasa	Importante
Meseta	Corta	Larga
Declive	Rápido	Lento
Ig	IgM	IgG
Afinidad	Baja	Alta (maduración de afinidad por hipermutación somática y selección posterior)

Tabla 3. Características de la respuesta inmunitaria primaria y secundaria frente a antígenos T-dependientes.

Respuesta secundaria	Ag T-independientes	Ag T-dependientes
Memoria	No	Sí
Intensidad	Baja	Alta
Ig	IgM	IgG
Afinidad	No madura	Madura

Tabla 4. Diferencias en la respuesta inmunitaria secundaria frente a antígenos T-dependientes y T-independientes.

La respuesta primaria a antígenos T-dependientes se caracteriza por que la fase de latencia (lag) normalmente se desarrolla en una semana y por la producción mayoritaria de IgM y algo de IgG. En la respuesta secundaria la producción de anticuerpos es más rápida e intensa, y los anticuerpos producidos son principalmente IgG, aunque también Ig A e IgE (Fig. 13).

Las respuestas primaria y secundaria de los linfocitos B frente a Ag T-independientes no difieren ni cualitativa ni cuantitativamente, ya que no se producen linfocitos B de memoria. La IgM es la única Ig secretada en ambos casos (Fig. 13).

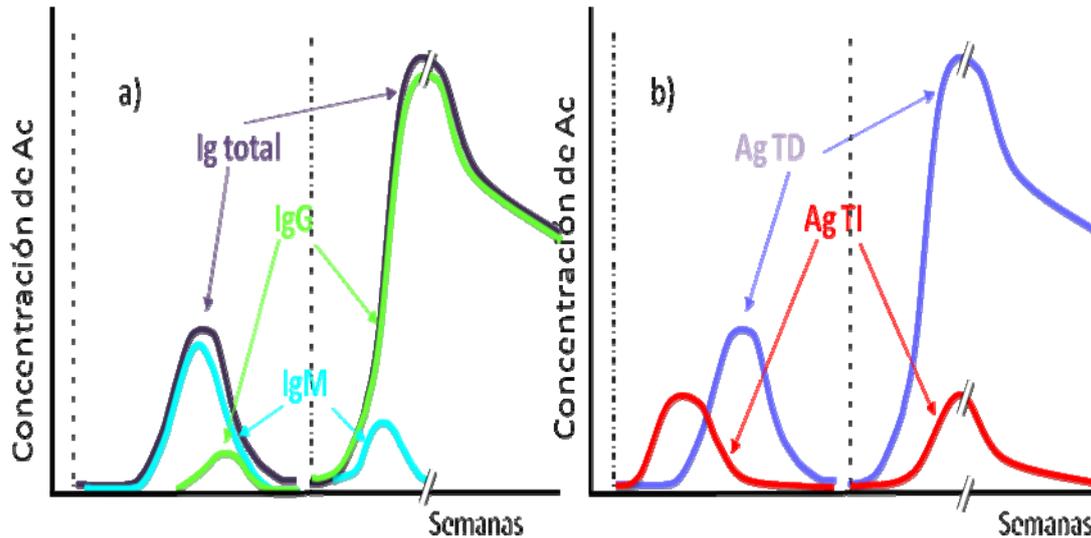


Figura 13. Diferencias entre la respuesta inmunitaria primaria y secundaria: a) izquierda: clases de Ig secretadas en Ag timo-dependientes; b) derecha: frente a Ag timo-dependientes (TD) y timo-independientes (TI).

Preguntas tema 10

1. ¿Qué células producen las citoquinas y en qué intervienen estas moléculas?
2. ¿Cómo se produce la colaboración entre linfocitos B y T?
3. ¿Qué tipo de Ig interviene principalmente en la respuesta inmunitaria secundaria frente a un Ag T- dependiente?

TEMA 11. RESPUESTA INMUNITARIA DE BASE CELULAR Y MECANISMOS DE ACTIVACIÓN CELULAR. ESTRUCTURA DEL RECEPTOR DE LINFOCITOS T. LINFOCITOS T CITOTÓXICOS Y LINFOCITOS T COLABORADORES. CÉLULAS ASESINAS NATURALES (NK). CITOTOXICIDAD CELULAR DEPENDIENTE DE ANTICUERPOS.

Objetivos

- Conocer los distintos mecanismos de la respuesta inmunitaria celular ligados a la inmunidad natural y adaptativa.
- Conocer la estructura del complejo TCR.
- Conocer la activación de linfocitos T citotóxicos y su diferenciación en linfocitos citolíticos, incluyendo el papel de los linfocitos Th1 en el proceso.

- Conocer los distintos mecanismos de citotoxicidad mediada por células.

Conceptos

La respuesta inmunitaria de base celular está fundamentalmente dirigida a la eliminación de antígenos (Ag) endógenos, mediante células del sistema inmunitario, que reconocen al Ag de forma específica y no específica y, en algunos casos, mediante la acción indirecta de los anticuerpos.

Una de las posibles clasificaciones de la inmunidad mediada por células sería la siguiente:

- **Citotoxicidad mediada por células:** Las reacciones de citotoxicidad que conducen a la lisis de la célula diana (célula alterada) es realizada por varios tipos celulares.
 - ✓ En el sistema inmunitario específico: **linfocitos T citotóxicos (Tc)**, que en su fase efectora se denominan **linfocitos T citolíticos (CTL)**.
 - ✓ En el sistema inmunitario no específico y de “forma directa” por **células natural killer (NK)**.
 - ✓ En el sistema inmunitario no específico y mediado por anticuerpos (**Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos**): Células NK, neutrófilos, eosinófilos, y macrófagos.
- **Fagocitosis** (Tema 4).
- **Respuesta de Hipersensibilidad de tipo retardado** (Tema 21).

Citotoxicidad mediada por células

- **Citotoxicidad mediada por linfocitos T citotóxicos (Tc)**

El reconocimiento específico del antígeno por parte de los linfocitos T requiere la unión de dicho Ag al receptor de linfocitos T (**TCR**).

Estructura del receptor de linfocitos T: TCR

El TCR de los linfocitos T (Fig. 14) está formado por **2 cadenas peptídicas** que pueden ser de dos tipos: **α/β** (mayoritaria en mamíferos, excepto rumiantes) y **δ/γ** .

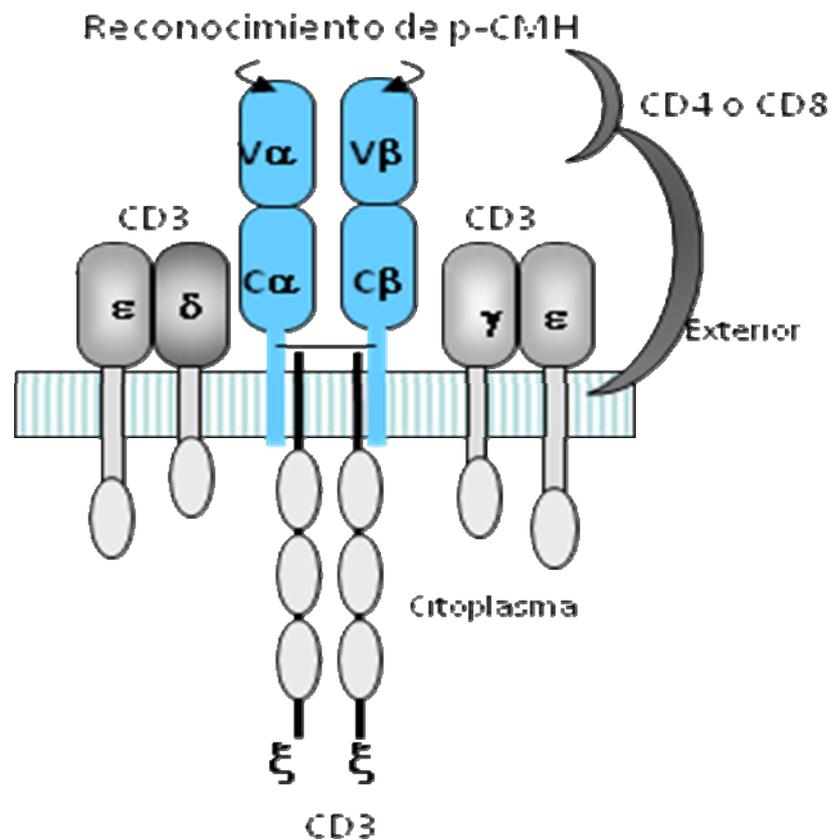


Figura 14. Estructura del complejo TCR (azul): CD3 (gris) y p-CMH: péptido unido al CMH.

Cada cadena se divide en 4 dominios:

- ✓ Dominio citoplasmático.
- ✓ Dominio transmembrana.
- ✓ Dominio constante.
- ✓ Dominio variable: Contiene una región hipervariable o región determinante de complementariedad (CDR), que constituye el sitio de unión al Ag.

Vinculados al TCR existen otras glucoproteínas asociadas:

- ✓ **CD3 y cadenas ζ:** Forman el **Complejo del TCR: CD3** (conjunto de proteínas: δ, ε, γ) y las dos cadenas ζ se encargan de transferir la señal de la molécula de TCR a la célula.
- ✓ **CD4:** Glucoproteína de una sola cadena presente sólo en linfocitos colaboradores (Th).
- ✓ **CD8:** Glucoproteína de dos cadenas peptídicas presente sólo en linfocitos citotóxicos (Tc).

El linfocito T reconoce a través de su TCR el antígeno procesado como un péptido asociado a las moléculas de CMH de clase II (linfocitos Th) o de clase I (linfocitos Tc). Tanto CD4 como CD8 son co-receptores que intervienen en el reconocimiento del antígeno ligado a las moléculas del CMH.

Por tanto, el antígeno frente al que reacciona un linfocito Tc puede estar en:

- ✓ **Células diana:** Células nucleadas alteradas que presenten péptidos de parásitos intracelulares (virus, y otros microorganismos intracelulares), o de proteínas tumorales, junto con moléculas CMH-I propias para que los reconozcan los linfocitos Tc (CD8⁺).
- ✓ **Células dendríticas (como CPA):** Presentan antígenos procesados en péptidos asociados tanto con CMH-I como con CMH-II (para su reconocimiento por linfocitos Th). Es lo que se denomina “presentación antigénica cruzada” (Fig 11.2).

La citotoxicidad mediada por linfocitos T citotóxicos (Tc), requiere la transformación de los linfocitos Tc vírgenes en linfocitos T efectores o citolíticos (CTL). Se pueden distinguir dos fases:

- ✓ Activación de los linfocitos Tc y su diferenciación en CTL.
- ✓ Destrucción del antígeno vinculado a células.

Activación de los linfocitos Tc y su diferenciación en CTL. Los linfocitos Tc vírgenes se activan solamente en los tejidos linfoides secundarios y requieren tres señales de activación, el proceso se denomina **sinapsis inductora** (Fig 15):

- ✓ Primera señal: específica y suministrada por la interacción entre su complejo TCR:CD3-CD8 con el Ag unido al CMH-I de la célula dendrítica.
- ✓ Segunda señal: co-estimuladora y suministrada por la unión del CD86 de la célula dendrítica al CD28 del linfocito Tc.
- ✓ Tercera señal: Los linfocitos Tc son incapaces de reaccionar al Ag a menos que sean “activados” por la IL-2 y el IFN- γ procedente de los linfocitos Th1 cercanos (que interactúan primero con la célula dendrítica).

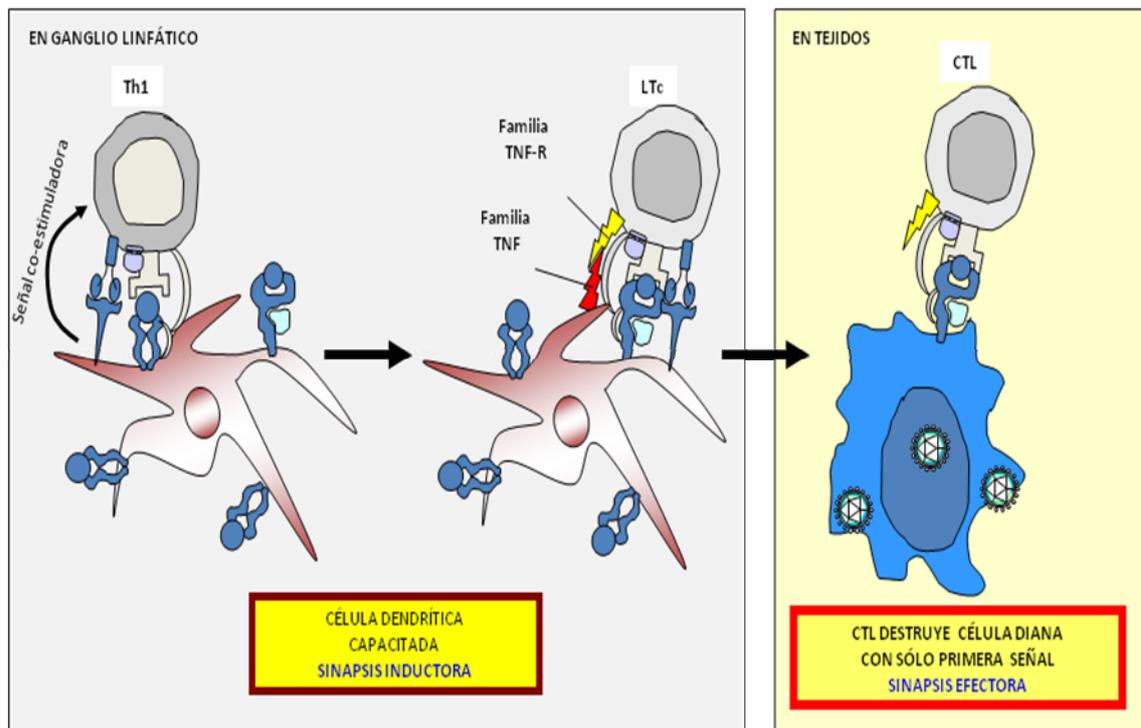


Figura 15. Segundas señales en la ganancia de función de linfocitos CD8+ vírgenes y presentación cruzada. Los LTh1 efectores establecen sinapsis con células dendríticas que presentan los péptidos degradados asociados tanto a CMHI como a CMHII, adquiriendo la capacidad de proporcionar señales necesarias para que en su sinapsis con los linfocitos TCD8+ vírgenes específicos estos se conviertan en linfocitos T citotóxicos efectores (CTL).

Destrucción del antígeno vinculado a células: El linfocito T citotóxico (CTL) se caracteriza por tener gránulos densos que contienen perforinas y granzimas. El linfocito CTL ejecuta su función estableciendo **sinapsis efectora** con células diana en tejidos y la destrucción del Ag vinculado a estas células se realiza en varias fases:

- ✓ **Fase de adhesión:** Se produce una interacción entre el TCR:CD3-CD8 con el péptido unido al CMH-I de la célula diana, y entre las moléculas de adhesión de la superficie de ambas células.
- ✓ **Golpe letal:** Los gránulos del CTL se liberan al espacio intercelular. Su contenido (perforinas y granzimas) actúa sobre la célula diana.
- ✓ **Disociación del CTL de la célula diana.**
- ✓ **Destrucción de la célula diana (Fig. 16):**
 - **Perforinas:** forman poros en la membrana de la célula diana que producen la lisis osmótica de la célula.

- **Granzimas:** Estimulan la apoptosis mediante la activación de las caspasas (pro-enzimas) de la célula diana.
- **Otros** mecanismos que colaboran en el desencadenamiento de apoptosis son la interacción de receptores pro-apoptóticos, como moléculas de la familia de receptores del TNF: CD95/CD95L (Fas/FasL) y CD40/CD40L.

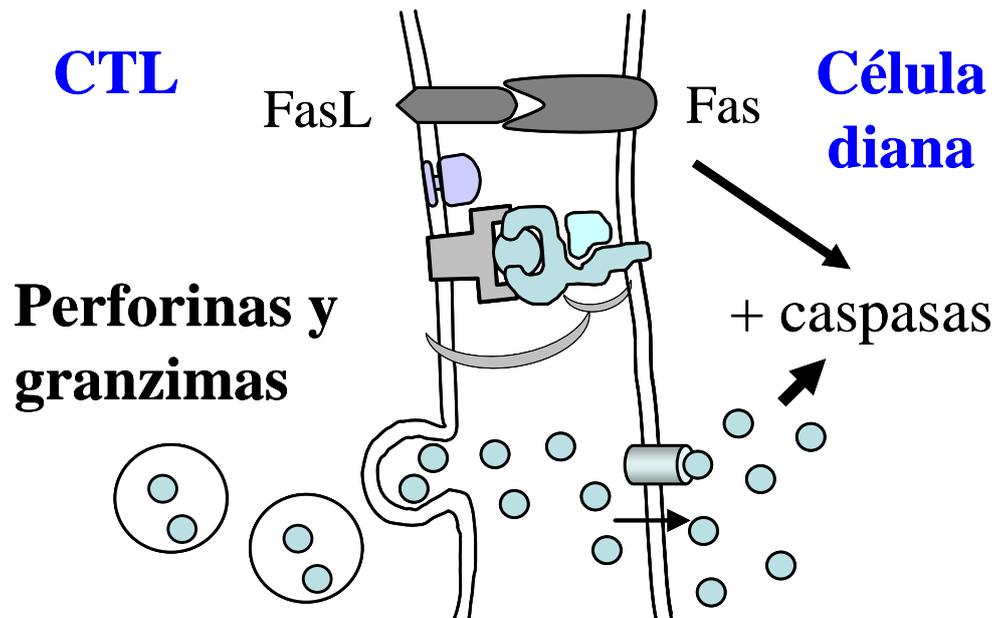


Figura 16. Sinapsis del linfocito T citotóxico con la célula diana. Fase de destrucción de la misma.

- **Citotoxicidad mediada por células NK**

El mecanismo citotóxico de las células NK es parecido al de los CTL, ya que poseen gránulos con perforinas, granzimas y otras moléculas citotóxicas. Carecen de especificidad y no están restringidos por moléculas del CMH. El reconocimiento de la célula diana se cree que se realiza mediante la interacción de receptores activadores e inhibidores con las moléculas de superficie de las células anormales.

Los receptores de activación reaccionan con sus ligandos en las células iniciando la señal de activación del mecanismo de citotoxicidad. Pero si el receptor de inhibición (como KIR) reconoce moléculas de CMH-I en la superficie de la célula se inhibe esta señal de activación. Por el contrario, en las células tumorales o infectadas por virus, la ausencia de CMH-I hace que la célula NK no reciba esta señal inhibitoria y se activa el mecanismo de citotoxicidad.

- **Citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC)**

Las células NK, macrófagos y granulocitos poseen un receptor **CD16** para la porción Fc de anticuerpos IgG y pueden destruir células diana recubiertas por anticuerpos.

Preguntas tema 11

1. ¿Qué tipo de células participan en la respuesta inmunitaria de base celular?
2. Explica mediante qué mecanismos celulares se destruyen las células tumorales.
3. ¿Cómo se realiza el reconocimiento del Ag por parte de los linfocitos T?
4. ¿Cuáles son las principales diferencias entre el TCR y el BCR?
5. ¿A qué se debe el papel regulador de los linfocitos Th sobre la respuesta inmunitaria de base celular?

TEMA 12: CITOQUINAS. CONCEPTO. PROPIEDADES GENERALES. FUNCIONES. ACTIVACIÓN DE CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO. LINFOCITOS TH1 Y TH2. HEMATOPOYESIS. INFLAMACIÓN.

Objetivos

- Conocer el concepto de citoquina y sus propiedades generales.
- Reconocer el papel de las diferentes citoquinas en cuanto a su función en distintos aspectos de la respuesta inmunitaria.
- Relacionar la producción de citoquinas y la activación de diferentes células inmunitarias en diferentes contextos inmunológicos (inmunidad celular o inmunidad humoral).

Introducción

El desarrollo de una respuesta inmunitaria efectiva implica a diferentes grupos celulares. Las complejas interacciones entre estas células están mediadas por una serie de proteínas secretadas de bajo peso molecular que son conocidas colectivamente como **citoquinas**.

Las citoquinas funcionan como mensajeros del sistema inmunitario: regulan la intensidad y duración de la respuesta inmunitaria, estimulando o inhibiendo la proliferación de varias células, la secreción de anticuerpos o de otras citoquinas.

Propiedades generales y funciones

Las citoquinas son secretadas por varias células implicadas en la respuesta inmunitaria como respuesta a un estímulo, y actúan sobre las células diana que expresan en su membrana **receptores específicos** para una citoquina dada. La unión de una citoquina a su receptor de membrana transmite una señal hacia el interior celular que conduce a cambios en la activación y expresión de genes. Además, en el suero se han detectado receptores solubles para las distintas citoquinas cuya acción es contribuir a la regulación de la actividad de las mismas.

Las citoquinas pueden actuar sobre muchos objetivos celulares diferentes, con una acción: a) **autocrina**, uniéndose a la misma célula que la secreta; b) **paracrina**, actuando sobre una célula cercana y, c) en algunas ocasiones, con una acción **endocrina**, uniéndose a células distantes

Además, la acción de las citoquinas puede ser (Fig. 17):

- **Pleiotrópica:** Una citoquina ejerce su acción en diferentes células diana.
- **Redundante:** Citoquinas diferentes pueden tener efectos similares.
- **Sinérgica:** El efecto combinado de varias citoquinas sobre la actividad celular es mayor que la suma de los efectos de cada una por separado.
- **Antagonista:** los efectos de una citoquina inhiben los de otra.

La **regulación** de la acción de las citoquinas se garantiza por varios mecanismos:

- Regulación de la expresión de los receptores.
- Por la necesidad de interacción célula-célula.
- Duración breve de producción (mientras dura el estímulo) y corta vida media de las citoquinas en sangre y fluidos.
- Unión de proteínas específicas al receptor.
- Acción de citoquinas antagónicas.

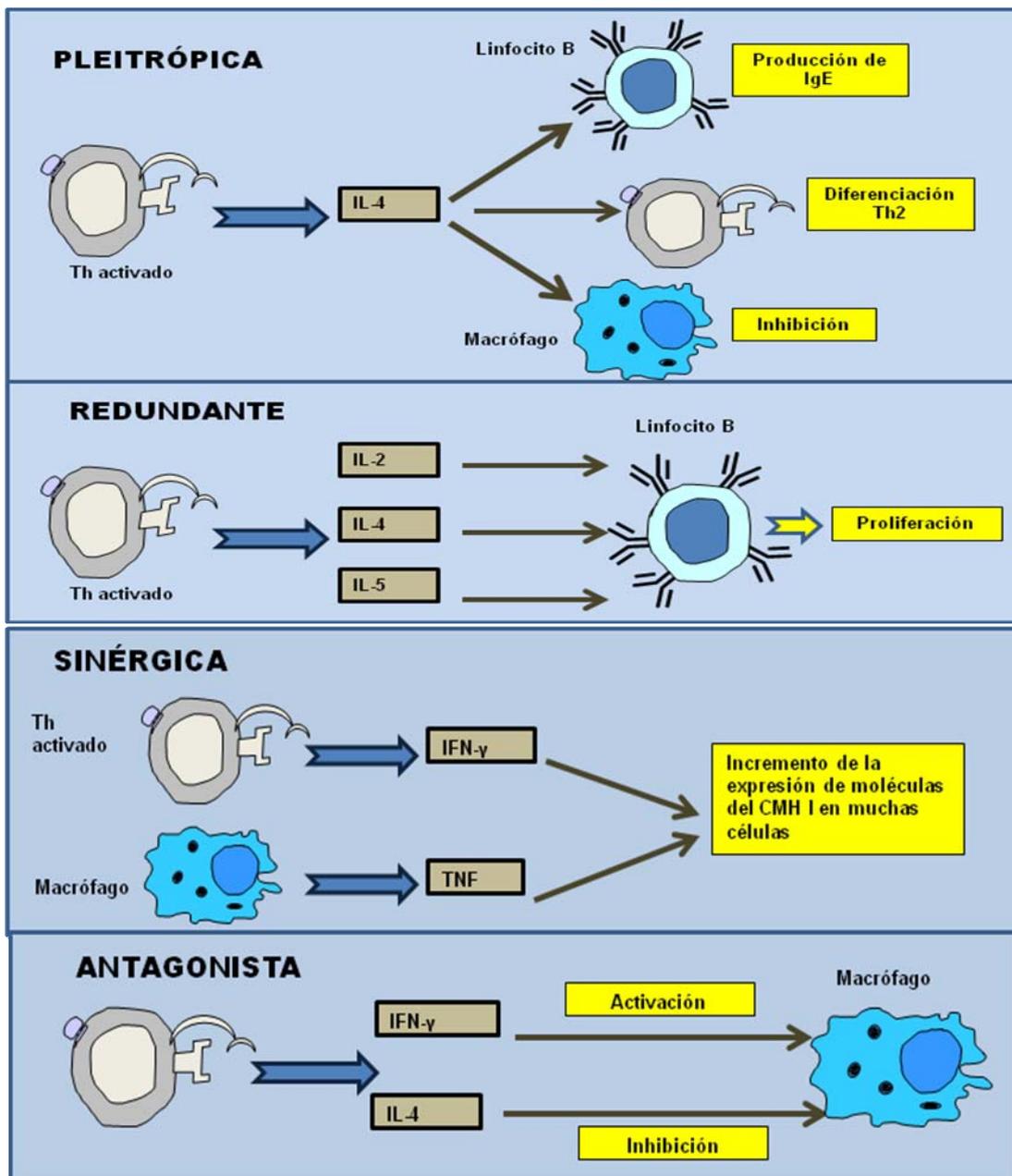


Figura 17. Características de la acción de las citoquinas.

Clasificación funcional de las citoquinas

Desde un punto de vista funcional las citoquinas se pueden agrupar en los siguientes grupos:

- Mediadoras de la inmunidad adaptativa.
- Mediadoras de la inmunidad innata y de la inflamación.
- Mediadoras de la quimiotaxis.
- Mediadoras de la hematopoyesis.

Citoquinas y respuesta inmunitaria adaptativa

La activación de los linfocitos T y B en reposo para ejercer sus acciones requiere una serie de señales, en las cuales intervienen diversas citoquinas.

- **Activación de Linfocitos B**

La activación de un linfocito B en reposo requiere la unión del Ag al BCR. Este reconocimiento amplifica la expresión de receptores de citoquinas, entre ellas, la **IL-1**, producida por los macrófagos, y principalmente **IL-4**, **IL-5**, producidas por los linfocitos Th2.

Las citoquinas también desempeñan una función esencial en la regulación del cambio de isotipo de las Ig producidas (ej. IL-4 induce el cambio a IgE).

- **Activación de Linfocitos T**

Tras la interacción del complejo CMH-péptido con el TCR, se desarrolla una señal que resulta en la transcripción de genes, incluyendo aquéllos que codifican **IL-2** y **IL-2R**.

Los linfocitos **Th** se diferencian en dos subpoblaciones Th1 y Th2 dependiendo de las citoquinas que secretan las CPA (macrófagos y células dendríticas), presentando un panel de expresión de citoquinas característico (Fig. 18).

Estas citoquinas participan, además, como un mecanismo de **regulación**, interactuando entre sí: el IFN- γ inhibe la proliferación de células Th2, mientras que IL-4 e IL-10 inhiben la proliferación de células Th1.

Citoquinas y respuesta inmunitaria innata

Las citoquinas juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria innata mediante mecanismos de acción directa frente al agente invasor (el interferón (IFN) sobre la replicación viral) o mediante la movilización de mecanismos inmunorreguladores (iniciadores de la inflamación, elevando la temperatura corporal (fiebre) y activando las células NK y los macrófagos). Las citoquinas que actúan en esta fase están producidas fundamentalmente por los **macrófagos**, **las células NK**, y por otras células no inmunitarias, como fibroblastos y células endoteliales.

Las principales citoquinas que intervienen en la respuesta innata son: **IL-1**, **IL-6**, **IL-12**, **IL-16**, **Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α)** e **Interferones (IFN- α e IFN- γ)**.

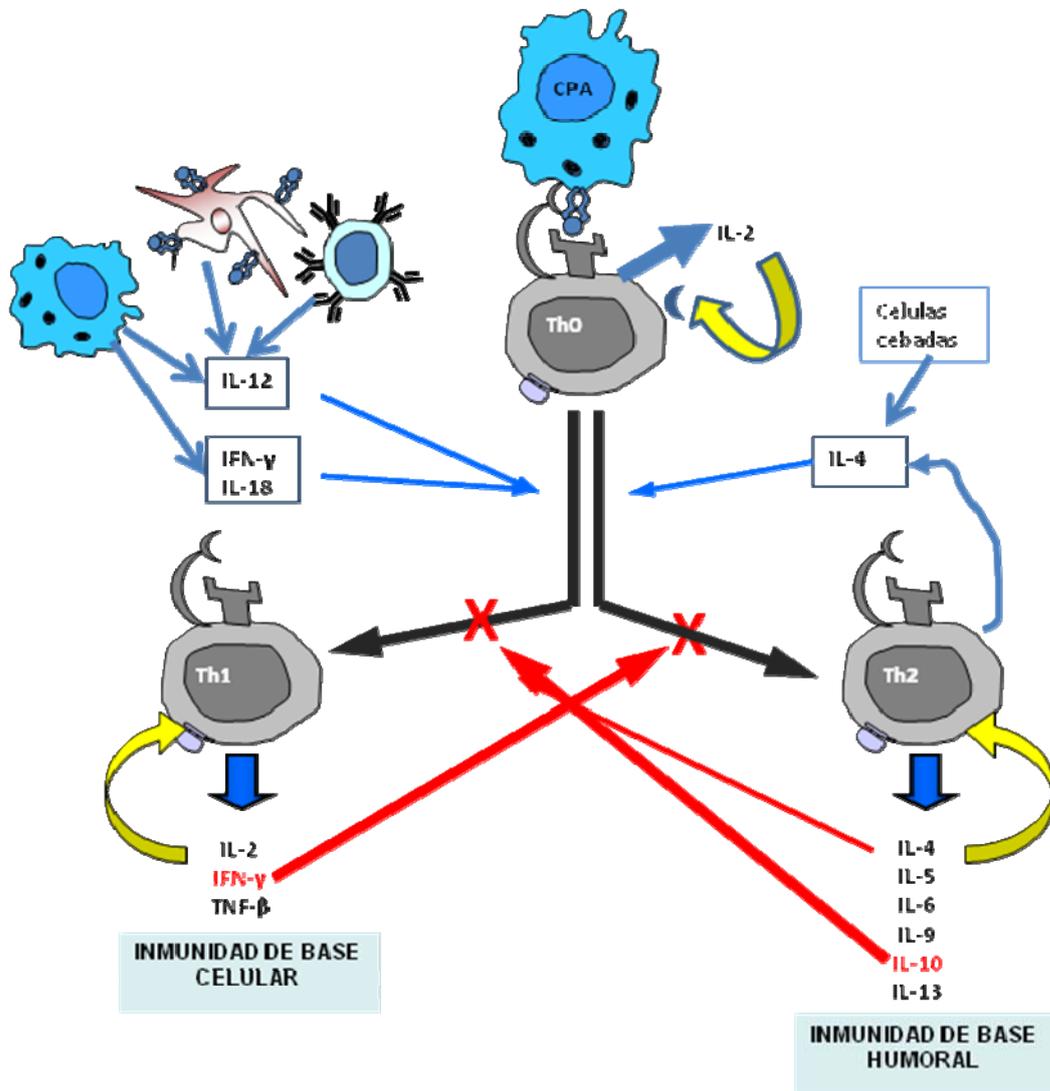


Figura 18. Patrón de citoquinas producidas por los linfocitos Th.

Citoquinas mediadoras de la quimiotaxis (quimioquinas)

Se denominan **quimioquinas** al conjunto de citoquinas de muy bajo peso molecular, producidas por diferentes células inmunitarias y no inmunitarias que tienen una fuerte capacidad quimiotáctica. Se conocen dos familias de quimioquinas: **CC** y **CXC**.

Citoquinas y hematopoyesis

Las citoquinas juegan un papel muy importante en la estimulación de la hematopoyesis de las células inmunitarias, actuando sobre las poblaciones inmaduras potenciando su maduración y proliferación. Las más importantes son: **Factor Estimulador de Colonias Granulocito Macrófago (GM-CSF)**, **Factor Estimulador de**

Células Precursoras, Factor Estimulador de Macrófagos (M-CSF), IL-3, IL- 7 y Eritropoyetina (Epo).

Preguntas tema 12

1. ¿Cómo se asegura la especificidad de la acción de las citoquinas?
2. ¿Cuáles son los mecanismos básicos de regulación de las citoquinas?
3. ¿Cómo se llaman las citoquinas que estimulan la atracción de leucocitos?
4. ¿Cómo se diferencian las subpoblaciones Th1 y Th2?

BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

- Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pilla, S.; 2008. Inmunología Celular y Molecular. 6ª ed. Elsevier. Amsterdam.
- Delves, P.; Martin, S.; Burton, D.; Roitt, I.; 2008. Roitt - Inmunología. 11ª ed. Paramericana, Méjico.
- Goldsby, RA.; Kindt T.J.; Osborne, B.A.; Kuby, J.; 2006. Inmunología. 5ª ed. Macgraw-Hill Interamericana, Méjico.
- Gómez-Lucía, E.; Blanco, M.M.; Doménech, A.; 2007. Manual de Inmunología Veterinaria. Pearson Educación, S.A., Madrid.
- Janeway, Ch.A.; Travers, P.; Walport, M.; Shlochik, M.; 2003. Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 2ª ed. Masson, S. A., Barcelona.
- Murphy, K.; Travers, P.; Walport, M.; 2010. Inmunobiología de Janeway. 7ª ed. Macgraw-Hill, New York.
- Tizard, I-R.; 2009. Introducción a la Inmunología Veterinaria. 8ª ed. Elsevier-Saunders España, S.L., Barcelona.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

- Blanco, M.M.; Cutuli, M.T.; Doménech, A.; Domínguez, G.; Gibello, A.; Gómez-Lucía, E.; 2009. Inmunotrivial. CD-Rom. Ed. Universidad Complutense de Madrid. ISBN

978-84-693-7827-4

Microbiología e Inmunología *on line*. Consultado en septiembre 2011. Disponible en:
<http://pathmicro.med.sc.edu/Spanish/intro-span.htm>

Recibido: 16 junio 2011.

Aceptado: 12 octubre 2011.