

Compendio de guiones para clases teóricas en la asignatura Inmunología en Veterinaria I: Conceptos básicos del sistema inmunitario

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

Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense
mdblanc@vet.ucm.es, jgoyache@vet.ucm.es, mtcutuli@vet.ucm.es, domenech@vet.ucm.es
gdbernal@vet.ucm.es, duato@vet.ucm.es, jmvizcaino@vet.ucm.es, msuarez@vet.ucm.es,
gibelloa@vet.ucm.es

Resumen: La Inmunología es una ciencia básica y fundamental tanto en la medicina humana como veterinaria. El objetivo general de la asignatura es el de introducir al alumno en los principios básicos de la respuesta inmunitaria animal, y su importancia y aplicaciones en la profesión veterinaria. Para ello, el programa teórico está dividido en cinco bloques conceptuales: 1. El primer bloque está dedicado a los conceptos básicos del sistema inmunitario. 2. El segundo se centra en la descripción de las bases y mecanismos de la respuesta inmunitaria, y la valoración de las respuestas de base humoral y celular. 3. El tercer bloque describe las técnicas inmunológicas para la valoración de la respuesta inmunitaria. 4. El cuarto expone los mecanismos de regulación del sistema inmunitario y las alteraciones de la respuesta inmunitaria. 5. El quinto bloque se centra en el conocimiento de la inmunidad protectora. Este compendio de guiones para clases teóricas de la asignatura de Inmunología Veterinaria está estructurado en varios artículos (I, II, III, IV y V), que corresponden a los bloques conceptuales comentados.

Palabras clave: Conceptos generales de la inmunidad. Bases y mecanismos de la inmunidad. Regulación y Alteraciones de la respuesta inmunitaria. Inmunidad protectora.

PRÓLOGO

Sin duda, la Inmunología es un área de conocimiento fundamental para la medicina tanto humana como veterinaria. No solo ayuda a comprender los conceptos

¹ Coordinadora de la asignatura

básicos de la defensa del organismo frente a agentes extraños a él y patógenos, sino que presenta un aspecto eminentemente aplicativo e integrado para su utilización en el diagnóstico, prevención, control y erradicación de enfermedades de gran importancia en la producción animal, así como en la medicina de animales de compañía, de zoo y de competición.

El objetivo general de la asignatura es el de introducir al alumno en los principios básicos de la respuesta inmunitaria animal, y su importancia y aplicaciones en la profesión veterinaria. Para cumplir este objetivo, el programa teórico está dividido en cinco bloques conceptuales:

- El primer bloque consta de seis temas, y está dedicado a los conceptos básicos del sistema inmunitario, de las células implicadas en la respuesta inmunitaria, de la inmunidad innata y adaptativa, de los antígenos y alérgenos, y del complejo mayor de histocompatibilidad.
- El segundo se compone de seis temas, y se centra en la explicación de las bases y mecanismos de la respuesta inmunitaria, incluyendo el conocimiento del sistema del complemento, de las inmunoglobulinas y su síntesis, los mecanismos de activación de la respuesta inmunitaria de base humoral, los mecanismos de activación de la respuesta inmunitaria de base celular y las citoquinas
- El tercer bloque consta de cinco temas, y en él se describen las técnicas inmunológicas primarias y secundarias para la valoración de la respuesta de base humoral y las técnicas correspondientes a la valoración de la respuesta de base celular.
- El cuarto está constituido por cinco temas, y en él se exponen los mecanismos de regulación del sistema inmunitario y de la tolerancia inmunológica, el concepto de inmunopatología, de las hipersensibilidades, de la autoinmunidad y de las inmunodeficiencias.
- El quinto bloque incluye ocho temas, y se centra en el conocimiento de la inmunidad protectora, describiendo la inmunidad de las mucosas, la inmunidad frente a virus, bacterias, hongos y parásitos, de la vigilancia y eliminación de células extrañas y anormales, la inmunidad en el feto y el neonato, de los sistemas de inmunización activa y las nuevas estrategias de elaboración de vacunas.

Los motivos que nos han animado a realizar los denominados “guiones” surgen de nuestra dilatada experiencia en la impartición de docencia en Inmunología. Con la elaboración de dichos guiones pretendemos que los alumnos puedan centrarse, más que tomar “apuntes”, en las explicaciones realizadas por los profesores durante la exposición oral de los contenidos de los diferentes temas. Así mismo, tratamos de

recopilar aspectos básicos fundamentales de la disciplina de una forma sencilla, esquemática y unificada, que facilite la comprensión y el estudio posterior.

Este compendio de guiones para clases teóricas de la asignatura de Inmunología en Veterinaria está estructurado en varios artículos (I, II, III, IV y V) que corresponden a los bloques conceptuales establecidos para la impartición de esta asignatura. Al comienzo de cada artículo se ofrece una introducción referente a los conceptos fundamentales que se desarrollan en el mismo. Así mismo, en cada tema descrito se presenta un apartado sobre los objetivos docentes concretos y se finaliza con un apartado de preguntas de autoevaluación para el alumnado.

Tenemos la ambición y la aspiración de que este trabajo sirva como orientación a presentes y futuras generaciones de estudiantes de Veterinaria, así como para otros estudiantes de distintas licenciaturas y grados, y de diferentes Universidades.

TEMAS Y CONTENIDOS DEL ARTÍCULO

El temario correspondiente al actual primer artículo sobre conceptos básicos del sistema inmunitario es el siguiente:

- **Tema 1. Introducción.** Concepto básico. Componentes del sistema inmunitario. Inmunología comparada. Importancia de la inmunología en Veterinaria.
- **Tema 2. Células implicadas en la respuesta inmune.** Linfocitos B y T. Marcadores CD. Receptores de antígeno.
- **Tema 3. Otras células** implicadas en la respuesta inmune: células fagocíticas. Células presentadoras de antígeno. Células asesinas naturales (NK).
- **Tema 4. Inmunidad innata.** Mecanismos de defensa inespecíficos. Fagocitosis. Barreras por la respuesta inflamatoria. **Inmunidad adaptativa.** Inmunidad sistémica. Inmunidad de base humoral e Inmunidad de base celular. Principales características de la respuesta inmune adaptativa.
- **Tema 5. Antígenos e inmunógenos.** Definición de: Antígeno, Inmunógeno, Hapteno, Tolerógeno, Alergeno, Vacuna, Toxoide. Epitopos o determinantes antigénicos. Factores que afectan a la inmunogenicidad. Antígenos timo-dependientes y timo-independientes.
- **Tema 6. Complejo Mayor de Histocompatibilidad.** Concepto y clases. Funciones y características. Moléculas de Clase I. Moléculas de Clase II. Presentación de antígeno. Relación entre el CMH y la enfermedad.

TEMA 1. INTRODUCCIÓN.
CONCEPTO BÁSICO. COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO. INMUNOLOGÍA
COMPARADA. IMPORTANCIA DE LA INMUNOLOGÍA EN VETERINARIA.

Objetivos

- Conocer el concepto de Inmunología y sus principales características. Las bases de la respuesta inmunitaria. Sus componentes mayoritarios y los mecanismos de actuación.
- Destacar la importancia de la Inmunología Veterinaria. Importancia de la Inmunología Comparada y las principales variaciones entre las diferentes especies animales.

Definición

La Inmunología es la parte de la ciencia que estudia los mecanismos por los cuales los animales **pueden diferenciar su propia estructura de la ajena, reaccionar contra lo que reconocen como extraño y en algunos casos, memorizarlo para reaccionar de modo más eficaz a re-exposiciones futuras**. El estudio de la Inmunología comprende los siguientes aspectos:

- Las características físicas, químicas y biológicas de los distintos componentes del Sistema Inmunitario.
- El funcionamiento fisiológico del Sistema Inmunitario. en los estados de salud y enfermedad.
- El funcionamiento anómalo del Sistema Inmunitario y sus consecuencias en el organismo.

Historia

La Inmunología **comienza a estudiarse como disciplina científica en el siglo XVIII**. En esta época aparece la primera vacuna contra la viruela, al observar **Edward Jenner (1749-1823)** que las personas que habían presentado viruela bovina eran resistentes a la viruela humana. Estos estudios siguieron avanzando hasta el siglo XIX, cuando **Louis Pasteur (1822-1895)** desarrolla nuevas tecnologías que harían posible el desarrollo de vacunas frente a varias enfermedades humanas y animales. Desde entonces y hasta la fecha han sido muchos los científicos que han trabajado en esta Ciencia, algunos de ellos galardonados con el Premio Nobel.

Conceptos

Inmunidad: *(del latín: inmunitas)* inicialmente y en sentido médico, se utiliza como expresión de la “protección frente a la enfermedad infecciosa”.

Inmune: personas o animales que, al sobrevivir a una infección o sin necesidad de llegar a sufrirla (individuos vacunados), son resistentes a la misma.

Sistema Inmunitario: células y moléculas responsables de la inmunidad, que pueden localizarse en fluidos fisiológicos, en tejidos y en órganos.

Respuesta Inmunitaria: respuesta colectiva y coordinada frente a lo que el sistema inmunitario reconoce como una sustancia extraña al organismo (**antígeno**).

Clasificación de la inmunidad

En función de la **especificidad** del reconocimiento de la sustancia extraña, el Sistema Inmunitario puede clasificarse en (Tabla 1):

- **Innata, natural o inespecífica:** no se incrementa con sucesivas exposiciones al mismo antígeno.
- **Adquirida, adaptativa, o específica:** la respuesta es más rápida, efectiva e intensa en encuentros sucesivos con el mismo antígeno por la presencia de linfocitos de memoria. Puede ser de base humoral o de base celular, en función de si el predominio de la respuesta inmunitaria está a cargo de **elementos solubles o células**.

	Inmunidad innata	Inmunidad adquirida
Otras denominaciones	Inespecífica	Específica Adaptativa
Células	Macrófagos Neutrófilos (PMN) Células NK Células dendríticas	Linfocitos B Linfocitos T
Moléculas	Complemento Citoquinas	Anticuerpos Citoquinas
Características	Primera línea de defensa Intensidad no incrementa con encuentros sucesivos con el Ag	Especificidad Memoria

Tabla 1. Clasificación de la respuesta inmunitaria y sus características básicas.

Las funciones beneficiosas del sistema inmunitario son:

- Defensa frente a la infección microbiana.
- Homeostasis: eliminación de elementos celulares una vez acabada la respuesta inmunitaria o de los que reaccionan frente a lo propio.

- Vigilancia: eliminación de tipos celulares anormales (tumores) o alterados por acción de virus y sustancias químicas.

Las consecuencias perjudiciales que pueden derivarse de la acción del sistema inmunitario son:

- Inflamación.
- Hipersensibilidad.
- Aumento de susceptibilidad a infecciones (inmunodeficiencias).
- Autoinmunidad (daño a lo propio).

Componentes del sistema inmunitario

El sistema inmunitario está formado por un **conjunto de moléculas solubles y diferentes tipos de células** que pueden localizarse en fluidos fisiológicos, en tejidos y en órganos.

Los tejidos y órganos del sistema inmunitario se clasifican en:

- **Primarios** (producción y diferenciación de linfocitos): timo y médula ósea (bolsa de Fabricio en aves).
- **Secundarios** (captación y procesamiento de antígenos).
 - ✓ Sistémicos: nódulos linfáticos) y bazo.
 - ✓ Tejido linfoide asociado a mucosas (**MALT**): tonsilas, placas de Peyer y nódulos mesentéricos.

Las células que forman el sistema inmunitario son muy variadas tanto en su estructura como en su función. Todas proceden de una célula madre pluripotencial de la médula ósea, de la que se diferencian dos líneas distintas (Fig. 1):

- **Línea Mieloide**: monocitos, macrófagos, granulocitos y células dendríticas.
- **Línea Linfoide**: linfocitos B, linfocitos T, células asesinas naturales (NK).

Las principales moléculas solubles de la inmunidad son las que integran el sistema del complemento, las citoquinas y los anticuerpos o inmunoglobulinas.

Inmunología comparada

En los estudios de Veterinaria se estudian diferentes especies de animales vertebrados y aunque en general el sistema inmunitario es bastante homogéneo entre ellos, puesto que ejercen las mismas funciones, observaremos algunas diferencias, tanto estructurales como funcionales, que es importante conocer. A lo largo de los

diferentes temas indicaremos las principales diferencias entre las distintas especies animales.

Importancia de la inmunología en Veterinaria

El estudio de la Inmunología animal fue fundamentalmente iniciado por Louis Pasteur, trabajando en el desarrollo de vacunas para varias enfermedades animales de distintas especies (aves, ovinos, cánidos, etc.). Posteriormente, la producción de sueros inmunes, fundamentalmente en caballos, para el tratamiento (sueroterapia) de enfermedades infecciosas (tétanos) fue otro de los importantes trabajos realizados en Inmunología Veterinaria.

En las últimas décadas el estudio de la Inmunología Veterinaria ha avanzado enormemente gracias, fundamentalmente, al desarrollo de las técnicas de biología molecular, la producción de anticuerpos monoclonales y la obtención de animales singénicos para el Sistema Mayor de Histocompatibilidad en algunas especies.

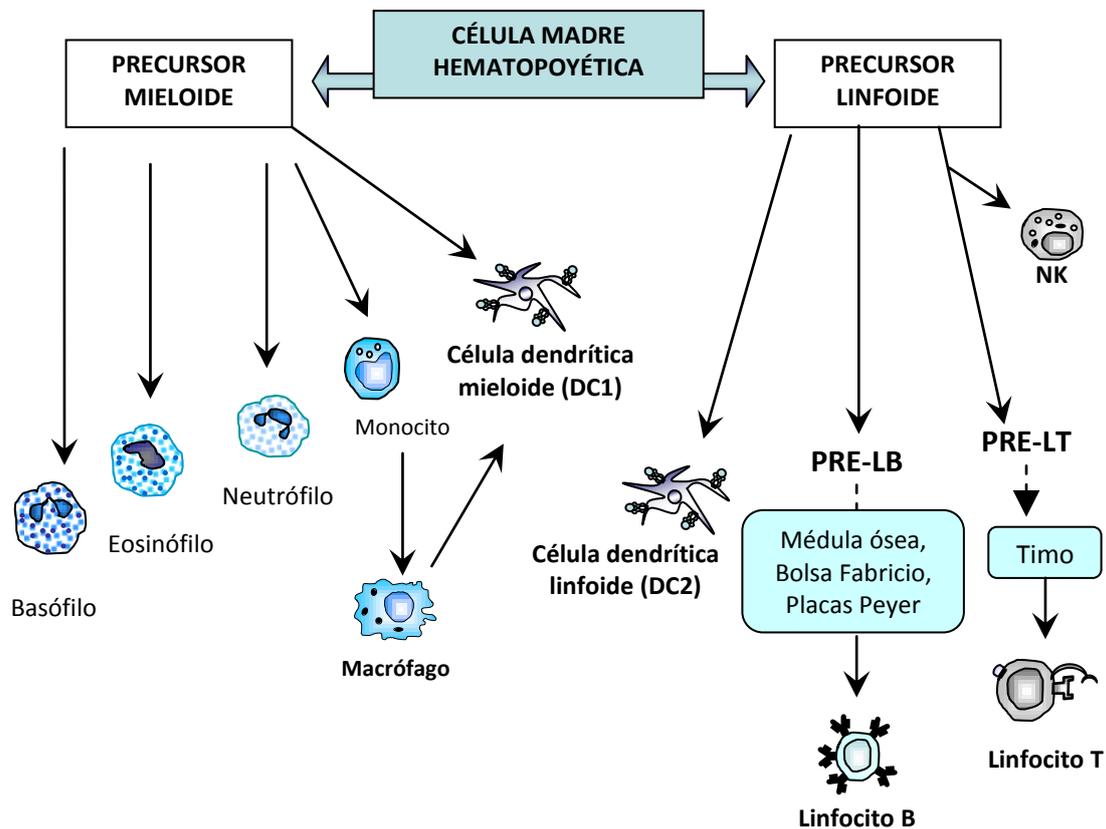


Figura 1. Esquema sobre el origen y diferenciación de las células que forman parte del sistema inmunitario.

Preguntas tema 1

1. ¿Qué es necesario para que se induzca una respuesta inmunitaria frente a una molécula o agente?.

2. ¿En qué órganos linfoides se produce la diferenciación y maduración de los linfocitos?.
3. ¿Cuál es la función de los ganglios linfáticos y el bazo en el sistema inmunitario?.
4. ¿Qué células son responsables de la memoria del sistema inmunitario?.

TEMA 2. CÉLULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA. LINFOCITOS B Y T. MARCADORES CD. RECEPTORES DE ANTÍGENO.

Objetivos

- Conocer y diferenciar las células de la línea linfoide.
- Entender las principales funciones de las diferentes poblaciones celulares.
- Conocer los receptores de la especificidad de la respuesta inmunitaria.

Los linfocitos B y T

Los linfocitos son células del sistema inmunitario que derivan de la línea linfoide diferenciada a partir de la célula madre pluripotencial de la médula ósea. Según su morfología se distinguen dos tipos:

- Linfocitos relativamente pequeños, sin granulaciones, con un núcleo grande en relación al citoplasma: **Linfocitos B y T**.
- Linfocitos más grandes y granulares, con un núcleo más pequeño en relación al citoplasma: **células asesinas naturales (NK)**.

Los linfocitos pequeños (**linfocitos B y T**) son responsables del reconocimiento específico del antígeno y del inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa. Según su función se dividen en:

- **Linfocitos B (LB)**
 - ✓ Se producen en la médula ósea y maduran principalmente en la médula ósea y en las placas de Peyer (en las aves en la bolsa de Fabricio).
 - ✓ Se encargan de la defensa frente a antígenos exógenos y libres.
 - ✓ Un LB estimulado por un antígeno se transforma en un clon de células plasmáticas que **producirán y segregarán anticuerpos** en gran cantidad con la misma especificidad.

- ✓ El linfocito B estimulado o célula plasmática presenta una morfología diferente a la originaria del linfocito B virgen, más típica de una “célula-factoria” con núcleo pequeño y un gran citoplasma.
- ✓ Linfocitos B-1 producen los “anticuerpos naturales”.
- **Linfocitos T (LT)**
 - ✓ Se producen en la médula ósea y maduran en el timo.
 - ✓ Encargados de la defensa frente a antígenos intracelulares.
 - ✓ Dos subpoblaciones con funciones diferentes:

LT colaboradores (Th, helper): colaboran con otros linfocitos (B y T), una vez que éstos han reconocido antígeno, para que realicen su función correctamente.

LT citotóxicos (Tc): destruyen células que exhiben antígenos no propios o alterados.

- ✓ Los linfocitos Th activados por un antígeno se polarizan hacia dos subpoblaciones que se diferencian por las citoquinas que producen y sus efectos:

El linfocito **Th1** produce fundamentalmente las citoquinas: IFN- γ , TNF- β e IL-2, que favorecen la inmunidad celular.

El linfocito **Th2** produce fundamentalmente las citoquinas: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que favorecen la inmunidad humoral.

Por microscopía electrónica de barrido los linfocitos se diferencian por su superficie: suave y plana en los linfocitos T o con múltiples proyecciones en los linfocitos B (corresponden a las inmunoglobulinas de superficie) (Fig. 2).

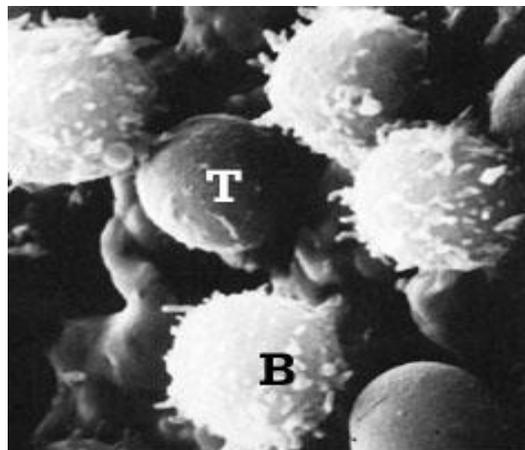


Figura 2. Microscopía electrónica de barrido de los linfocitos T y B.

Marcadores CD

La superficie de los linfocitos presenta numerosas moléculas con distintas funciones, que se pueden usar como marcadores de superficie para diferenciar las distintas poblaciones de linfocitos o los estadios de diferenciación celular. Con el desarrollo de los anticuerpos monoclonales (AcM) producidos frente a diferentes linfocitos se han ido identificando estas moléculas. Se ha establecido así una nomenclatura sistemática en la que el término CD se refiere a grupos (*clusters*) de AcM que reconoce cada uno de ellos una molécula en concreto. Estas moléculas de superficie se denominan **marcadores CD (*Cluster of differentiation*)** seguida de un número en orden cronológico de su descubrimiento. Ejemplo: las subpoblaciones de linfocitos T pueden diferenciarse según expresen CD4 (Th) o CD8 (Tc).

La mayoría de los marcadores CD coinciden en todas las especies domésticas con las descritas en el hombre y el ratón. Aquéllos específicos solo de una especie animal se denominan con las iniciales de la especie en inglés, seguido de WC (*Workshop Cluster*) y el número de orden cronológico en el que se han descubierto.

Los marcadores CD se emplean en general para identificar todas las células inmunes.

Receptores de antígeno

Los linfocitos B y T presentan en su superficie miles de copias idénticas de unas moléculas complejas que reconocen específicamente antígeno: los receptores de antígeno de los linfocitos.

- **Complejo BCR (*B Cell Receptor*) o receptor de linfocitos B.** Formado por (Fig. 3):
 - ✓ Componente de unión a antígeno libre o inmunoglobulina (Ig) (2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras): Es variable según el tipo de inmunoglobulina o según el tipo de antígeno. Pueden liberarse al medio como Ig libres o anticuerpos.
 - ✓ Componente de transducción de señales intracelulares o CD79 (dos cadenas α y β comunes a todos los linfocitos B): Transmiten la señal al interior de la célula para la iniciación de la producción de anticuerpos.

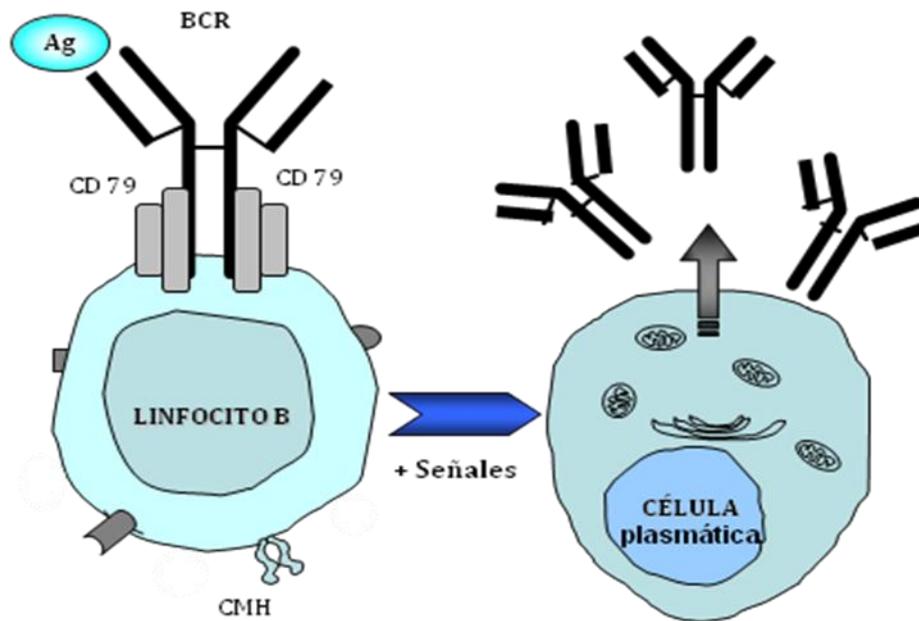


Figura. 3. Reconocimiento de antígeno por el receptor BCR de linfocitos B.

- **Receptor TCR (*T Cell Receptor*) o receptor de linfocitos T.** Está formado por dos cadenas polipeptídicas diferente una de otra (α , β , γ , δ) unidas o no por un puente disulfuro. El surco entre las dos cadenas es el sitio de unión al antígeno. Hay dos tipos:
 - ✓ **TCR $\alpha\beta$:** en 40-60% de los linfocitos de sangre periférica. Corresponden a los linfocitos CD4+ y CD8+.
 - ✓ **TCR $\gamma\delta$:** en el 5% de linfocitos (60% en rumiantes) denominados anteriormente "células nulas" (CD4-, CD8-).

El TCR está asociado con glucoproteínas del complejo CD3, necesario para la transducción de señales al interior del linfocito.

Reacciona con los antígenos procesados y asociados a moléculas de CMH de una célula (CMH II de las células presentadoras de antígeno o CMH I en células infectadas por un virus) (Fig. 4).

El TCR no se secreta al medio extracelular.

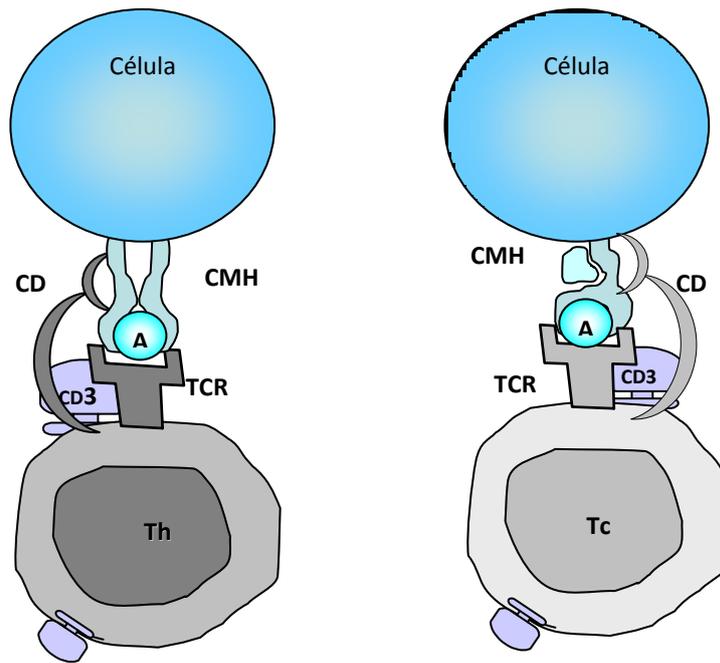


Fig. 4. Reconocimiento de antígeno por el receptor TCR de linfocitos Th y Tc.

Preguntas tema 2

1. ¿Qué células derivan de la línea linfoide?.
2. ¿Por qué los linfocitos CD4+ reciben el nombre de colaboradores?.
3. Los receptores de antígeno de los linfocitos B y T ¿reconocen el antígeno de la misma forma?.
4. ¿Cuáles son las funciones de las cadenas variables e invariables del BCR?.
5. ¿Para qué sirven los marcadores CD?.

TEMA 3. OTRAS CÉLULAS IMPLICADAS EN LA RESPUESTA INMUNITARIA. CÉLULAS FAGOCÍTICAS. CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO CÉLULAS ASESINAS NATURALES.

Objetivos

- Conocer y diferenciar las células de la línea mieloide.
- Entender las características de las células presentadoras de antígeno.
- Comprender las características de las células asesinas naturales.
- Destacar la importancia de las principales funciones de las distintas poblaciones celulares.

Células fagocíticas y presentadoras de antígeno

Características generales:

- Derivan de la línea mieloide.
- Tienen receptores de membrana que reconocen y se unen a antígenos comunes a muchos microorganismos, por lo que se considera que es un mecanismo inespecífico.
- No originan células de memoria.
- Forman parte de la inmunidad innata.
- Juegan un papel esencial en la iniciación de la inmunidad adquirida.

Células:

- Monocitos y macrófagos.
- Granulocitos:
 - ✓ Neutrófilos.
 - ✓ Eosinófilos.
 - ✓ Basófilos.
- Células dendríticas

Las funciones principales de las diferentes células de la inmunidad innata son:

- ✓ **Fagocitosis:** fijan, ingieren y destruyen elementos extraños.
- ✓ **Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC):** por el receptor Fc de la membrana se unen a las Ig que recubren las células y las lisan.
- ✓ **Presentación de antígenos:** Las células presentadoras de antígeno procesan los antígenos y los presentan los linfocitos.
- ✓ **Producción de citoquinas** y otras proteínas reguladoras.

Papel de las células fagocíticas

Dos grupos de células:

- Los monocitos-macrófagos.
- Los granulocitos: neutrófilos, basófilos y eosinófilos.

Los **monocitos-macrófagos** se diferencian primero como promonocitos en la médula ósea, transformándose en la sangre periférica en monocitos, y por último en macrófagos, en diferentes órganos. Los macrófagos pueden fagocitar de forma repetida y, junto con las células dendríticas y los linfocitos B, forman parte del exclusivo grupo de las **células presentadoras de antígenos** (CPA).

Los **granulocitos** también pueden fagocitar en menor medida. De ellos, los más importantes son los **neutrófilos**, que son células fagocíticas rápidas, pero no de forma repetitiva. No presentan antígenos (no expresan CMH II).

Los granulocitos se encuentran en la sangre y pasan a los tejidos solamente cuando son atraídos por la activación de macrófagos o del complemento y posterior liberación de agentes quimiotácticos. Este fenómeno se conoce como diapédesis. Intervienen activamente en la inflamación.

Papel de las células presentadoras de antígeno (CPA)

Son las únicas células que expresan en su superficie los antígenos de histocompatibilidad de tipo II (CMH II). Su función es captar, procesar y presentar antígeno a los linfocitos T en combinación con las moléculas del CMH II. Pueden ser:

- **Fagocíticas**

- ✓ Macrófagos.
- ✓ Células dendríticas.

- **No fagocíticas**

- ✓ Linfocitos B.

Las células dendríticas son las CPA por excelencia. Al igual que los macrófagos, se localizan en los tejidos de captación (piel y mucosas) y en los de presentación (nódulos linfáticos y bazo).

Los linfocitos B son las únicas CPA que presentan el antígeno que han reconocido específicamente, mientras que las otras CPA emplean mecanismos inespecíficos de captación.

Células asesinas naturales (NK)

Las células NK (*Natural Killer*) derivan de la línea linfoide. Son linfocitos grandes granulares en la mayoría de las especies. No expresan receptor específico de antígeno, por lo que intervienen en la respuesta inmunitaria innata.

Tienen una actividad citotóxica frente a células infectadas por virus y células tumorales, aunque no las reconocen por un estímulo antigénico específico (no expresan TCR), ni están restringidas por el CMH, como ocurre con los linfocitos T (CD 8). Sus mecanismos de activación se inician al reconocer, de forma natural, células que no expresan adecuadamente el CMH I.

Participan también en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), ya que tienen receptor para Fc. Liberan citoquinas como TNF e IFN- γ , lo que

permite la estimulación de diferentes mecanismos linfocitarios. Estas células se encuentran en mayor proporción en los animales jóvenes, disminuyendo a medida que el animal se va haciendo adulto.

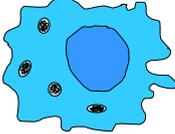
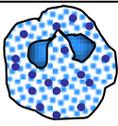
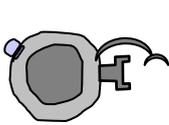
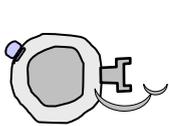
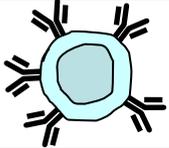
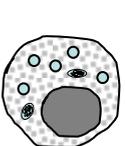
	<p>Los monocitos y los macrófagos poseen capacidad fagocítica, y tienen una vida media larga. Procesan los antígenos que fagocitan para presentárselos a los linfocitos T, iniciando la respuesta inmunitaria adaptativa.</p>
	<p>Los neutrófilos participan en la defensa frente a infecciones bacterianas y otros procesos inflamatorios. Tienen una actividad fagocitaria marcada. Generalmente son las primeras células en responder a la agresión.</p>
	<p>Los eosinófilos participan fundamentalmente en la defensa frente a las infecciones parasitarias, así como en la hipersensibilidad de tipo I o alergia. También tienen cierta capacidad fagocítica.</p>
	<p>Los basófilos contienen gránulos con heparina, leucotrienos, histamina y otras aminas vasoactivas que tienen gran importancia en la respuesta de hipersensibilidad de tipo I.</p>
	<p>Las células dendríticas tienen como función captar, procesar y presentar antígeno a los linfocitos T, en combinación con las moléculas del CMH. Tienen alta capacidad inmunoestimulante.</p>
	<p>Los linfocitos T poseen un receptor (TCR) que les permite reconocer el antígeno asociado a moléculas del CMH. Este reconocimiento los activa, los convierte en células efectoras, y les permite coordinar la respuesta inmunitaria.</p>
	<p>Los linfocitos T colaboradores (Th) reconocen el antígeno asociado a las moléculas de clase II del CMH. Poseen el marcador CD4. Coordinan y dirigen la respuesta inmunitaria.</p>
	<p>Los linfocitos T citotóxicos (Tc) reconocen y destruyen células propias alteradas tanto por infecciones intracelulares como procesos tumorales. La célula alterada presenta antígenos asociados a las moléculas de clase I del CMH. Poseen el marcador CD8.</p>
	<p>Los linfocitos B poseen un receptor (inmunoglobulina) en su superficie que es secretado en su forma soluble tras el reconocimiento antigénico. Estas inmunoglobulinas reconocen antígenos y contribuyen a la eliminación de microorganismos por diversos mecanismos.</p>
	<p>Las células asesinas naturales (NK) son linfocitos que destruyen células infectadas y tumorales de manera innata, sin restricción por moléculas CMH.</p>

Tabla 2. Tabla resumen de las células que intervienen en la respuesta inmunitaria.

Preguntas tema 3

1. ¿Qué Células derivan de la línea mieloide?.
2. ¿Cuáles son las funciones de las células mieloides?.
3. ¿Qué caracteriza a las células presentadoras de antígeno?.
4. Si las células NK derivan de la línea linfoide ¿por qué se consideran células de la inmunidad innata y no de la adquirida como los otros linfocitos?.

TEMA 4. INMUNIDAD INNATA. MECANISMOS DE DEFENSA INESPECÍFICOS. FAGOCITOSIS. LA RESPUESTA INFLAMATORIA. INMUNIDAD ADAPTATIVA. INMUNIDAD SISTÉMICA. INMUNIDAD DE BASE HUMORAL E INMUNIDAD DE BASE CELULAR. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

Objetivos

- Diferenciar entre los sistemas de inmunidad inespecíficos (innatos) y específicos (adaptativos) frente a la invasión de agentes extraños.
- Conocer los componentes humorales y celulares de la inmunidad innata y su mecanismo de acción frente a distintos tipos de invasores: inmunidad humoral e inmunidad celular.
- Adquirir una visión global de la respuesta inmunitaria: colaboración entre los distintos mecanismos efectores del sistema inmunitario.

Clases de inmunidad

- **Innata, natural o inespecífica:** mecanismos inespecíficos de defensa frente a microorganismos. Se genera una respuesta inmunitaria que no se incrementan tras exposiciones repetidas al mismo agente. La misma célula o molécula del sistema inmunológico del organismo actúa frente a los diferentes agentes extraños.
- **Adaptativa, adquirida o específica:** mecanismos de defensa específicos frente a microorganismos o sustancias extrañas no infecciosas. Se genera una respuesta inmunitaria que se incrementa tras exposiciones repetidas a la misma sustancia o agente infeccioso. Cada molécula o agente extraño es reconocido específicamente por las células del sistema inmunitario (Tabla 3).

CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNE	
INNATA, NATURAL o INESPECÍFICA	ADAPTATIVA, ADQUIRIDA O ESPECÍFICA
<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno independiente • Inmediata • Antígeno inespecífica • No memoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Antígeno dependiente • Fase de latencia • Antígeno específica • Memoria inmuinológica

Tabla 3. Esquema de las clases de inmunidad.

Inmunidad innata, natural o inespecífica

- **Barreras anatómicas, físico-químicas y biológicas.**
 - ✓ **Barreras Físicas**
 - Piel: solo suele ser atravesada cuando presenta soluciones de continuidad.
 - Mucus: envuelve a los agentes extraños e impide que ejerzan su acción.
 - Cilios (ej. tráquea): dificultan el avance del agente, ascensor mucociliar, con agentes surfactantes.
 - Tos, estornudo, peristaltismo intestinal.
 - ✓ **Barreras químicas**
 - pH ácido (ej. estómago, lágrimas, orina, vagina).
 - Sales biliares, ácidos grasos.
 - Lisozima (muraminidasa): en lágrimas, saliva, mucus, etc.
 - Espermina: en semen.
 - β -lisina: producida por las plaquetas.
 - Lactoperoxidasa: en leche y saliva.
 - Proteínas secuestradoras del hierro: transferrina (en sangre) y lactoferrina (en leche).
 - ✓ **Barreras biológicas. Microbiota normal:**
 - Piel: superficie dérmica; glándulas sebáceas.
 - Boca: población heterogénea.
 - Intestino: en IG 10^{10} bacterias/ml.
 - Vagina.

- **Componentes del Sistema Inmunitario.**

- ✓ **Células: Fagocitos y células citotóxicas**

- Fagocitos:
 - Macrófagos.
 - PMN neutrófilos.
- Células asesinas naturales o NK.
- Eosinófilos.
- Linfocitos B-1 y linfocitos T intraepiteliales ($\gamma\delta$).

- ✓ **Factores solubles**

- Proteínas de fase aguda: proteína C reactiva.
- Citoquinas: Interferón, TNF.
- Sistema del complemento: vía alternativa y vía de las lectinas.
- Otras: α 1-antitripsina, α 2-macroglobulina, fibrinógeno, etc.
- “Anticuerpos naturales” (producidos por linfocitos B-1).

- **Mecanismos de la respuesta inmunitaria natural**

- ✓ Endocitosis: **ingestión de material soluble (macromoléculas) del fluido extracelular por medio de invaginación de pequeñas vesículas endocíticas.**

- Pinocitosis.
- Endocitosis mediada por receptor.

Acción de los lisosomas: digestión y eliminación

- ✓ Fagocitosis: **unión del agente particulado a la superficie de una célula fagocítica, emisión de pseudópodos y englobamiento (Fig. 5).**

Formación de un fagosoma y destrucción:

- Mecanismos dependientes de oxígeno: formación de radicales tóxicos.
- Mecanismos dependientes de óxido nítrico.
- Mecanismos independientes de oxígeno: enzimas hidrolíticas.

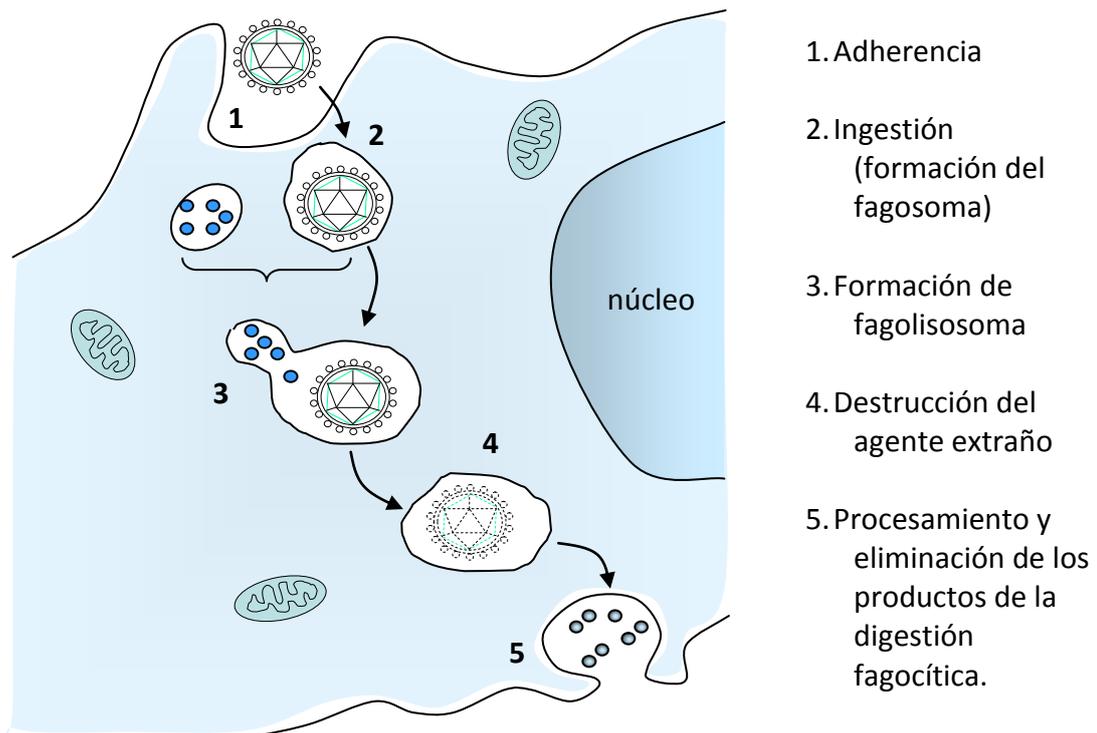


Figura 5. Fases de la fagocitosis.

- Activación del complemento por la vía alternativa y vía de las lectinas: **conjunto de proteínas del plasma que interactúan entre sí y con otros elementos de los sistemas inmunitarios innato y adquirido.**

Activación enzimática en cascada: respuesta rápida y amplificada del estímulo inicial. Acciones:

- ✓ Complejo de ataque a la membrana (MAC): lisis del microorganismo.
 - ✓ Oponización: C3b, C4b.
 - ✓ Quimiotaxis: C5a.
 - ✓ Anafilotoxinas: C3a, C4a y C5a (respuesta inflamatoria).
- Inflamación: **vasodilatación e incremento en la permeabilidad capilar:**
 - ✓ Migración de fagocitos al tejido dañado.
 - ✓ Entrada al tejido dañado de las enzimas del sistema de coagulación sanguínea. Formación del coágulo.
 - ✓ Reparación del tejido dañado y regeneración con tejido nuevo.

Inmunidad adaptativa, adquirida o específica

Solo se desarrolla tras el **reconocimiento específico del agente** extraño (antígeno) durante un determinado periodo de tiempo. El desarrollo de memoria

inmune específica para un determinado antígeno proporciona un incremento de la magnitud y rapidez de respuesta en posteriores contactos con el mismo antígeno (**memoria inmunológica**).

- Componentes
 - ✓ Celulares: Linfocitos: linfocitos T y linfocitos B.
 - ✓ Humorales:
 - Anticuerpos.
 - Complemento (activación por la vía clásica).
 - Citoquinas.

- Mecanismos de la respuesta inmunitaria específica (Fig. 6)

Mecanismos que, de forma coordinada, activan diferentes poblaciones celulares (linfocitos B, Th y Tc) y diferentes moléculas, con la finalidad de eliminar el agente o sustancia extraña.

Hay dos tipos de respuesta adaptativa (celular y humoral), mediadas por distintos componentes del sistema inmunitario, cuya función es eliminar diferentes tipos de antígenos. Ambos mecanismos están íntimamente relacionados, colaborando sus distintos componentes. Los linfocitos Th modulan ambos tipos de respuesta.

- **Inmunidad humoral**
 - ✓ Anticuerpos (producidos por los linfocitos B).
 - ✓ Defensa frente a:
 - Microorganismos extracelulares.
 - Toxinas.

- **Inmunidad celular**
 - ✓ Linfocitos T.
 - ✓ Defensa frente a patógenos intracelulares:
 - Virus.
 - Bacterias y parásitos intracelulares.

- Características de la respuesta inmunitaria específica
 - ✓ **Especificidad.**
 - ✓ **Diversidad.**
 - ✓ **Memoria.**

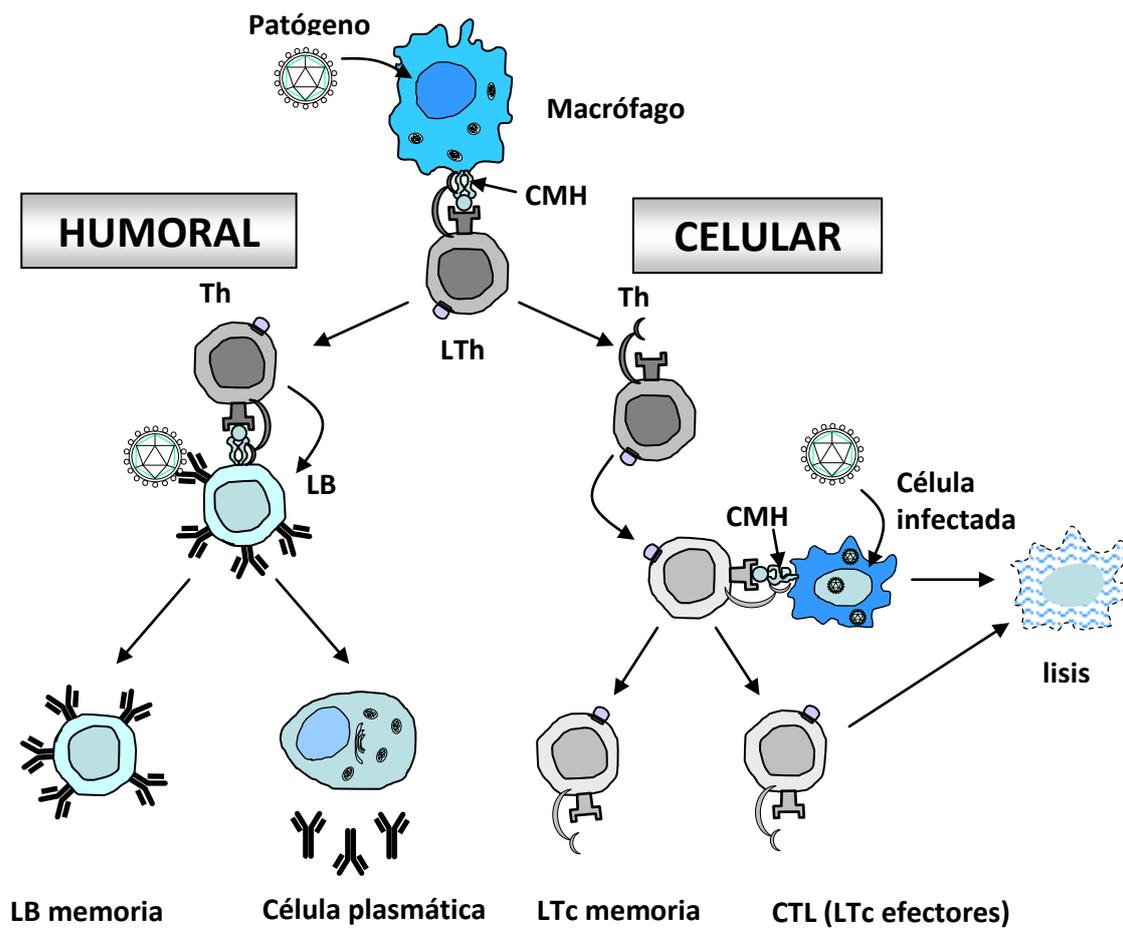


Figura 6. Inmunidad adaptativa, adquirida o específica.

Preguntas tema 4

1. Un animal que nace sin defensas inmunológicas, ¿con qué mecanismos se puede defender de las agresiones externas?.
2. ¿Por qué la inmunidad innata es siempre igual frente a exposiciones continuadas del mismo antígeno?.
3. La inflamación ¿es un fenómeno propio de la inmunidad adquirida?.
4. ¿Frente a qué tipo de agentes actúa principalmente la inmunidad humoral?.
5. La activación del complemento ¿es un fenómeno propio de la inmunidad natural o de la inmunidad adquirida?.

TEMA 5. ANTÍGENOS E INMUNÓGENOS. DEFINICIÓN DE: ANTÍGENO, INMUNÓGENO, HAPTENO, TOLERÓGENO, ALERGENO, VACUNA, TOXOIDE. EPITOPOS O DETERMINANTES ANTIGÉNICOS. FACTORES QUE AFECTAN A LA INMUNOGENICIDAD. ANTÍGENOS TIMO-DEPENDIENTES Y TIMO-INDEPENDIENTES.

Objetivos

- Conocer y comparar distintos términos relacionados con los conceptos de antígeno e inmunógeno, y sus características.
- Describir los factores que influyen en la inmunogenicidad de un antígeno.
- Comparar la estructura y el tipo de respuesta inmunitaria provocada por los antígenos T-dependientes y T-independientes.
- Comparar las propiedades de los antígenos reconocidos por linfocitos B y T.

Conceptos

Antígeno (Ag): Sustancia extraña reconocida por el sistema inmunitario de un organismo, en concreto, por los receptores de los linfocitos a los que se unen.

Antigenicidad: es la capacidad del antígeno de reaccionar específicamente con los productos finales de la respuesta inmunitaria: anticuerpos y/o TCR.

Inmunogenicidad: es la capacidad de un antígeno para inducir la respuesta inmunitaria específica humoral y/o celular.

Inmunógeno: es el antígeno que por sí solo es capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica.

Antígeno completo (inmunógeno) = antigenicidad + inmunogenicidad

Alergeno: un antígeno capaz de inducir una respuesta alérgica.

Tolerógeno: antígeno que induce tolerancia inmunológica.

Hapteno: Sustancia de bajo peso molecular que no es capaz de inducir una respuesta inmunitaria por sí misma, pero que es capaz de reaccionar con los productos de una respuesta inmunitaria específica (anticuerpos). Los haptenos pueden comportarse como inmunógenos cuando se unen a una molécula portadora (**Portador** o **Carrier**).

Vacuna: Preparado antigénico que, al ser administrado a un organismo, es capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica (humoral y/o celular), de tal

forma que en un segundo contacto con el antígeno el organismo posea memoria inmunológica frente a él.

Toxide: Toxina tratada de forma que pierde su carácter tóxico, pero conserva su carácter antigénico e inmunogénico.

Epitopos o determinantes antigenicos

El epitopo o determinante antigénico es la unidad más pequeña de un antígeno que puede unirse a un BCR o TCR específico, o a los anticuerpos específicos secretados. Es decir, los epitopos son las regiones inmunológicamente activas de un antígeno. Pueden ser lineales (continuos) o conformacionales (discontinuos) (Fig. 7).

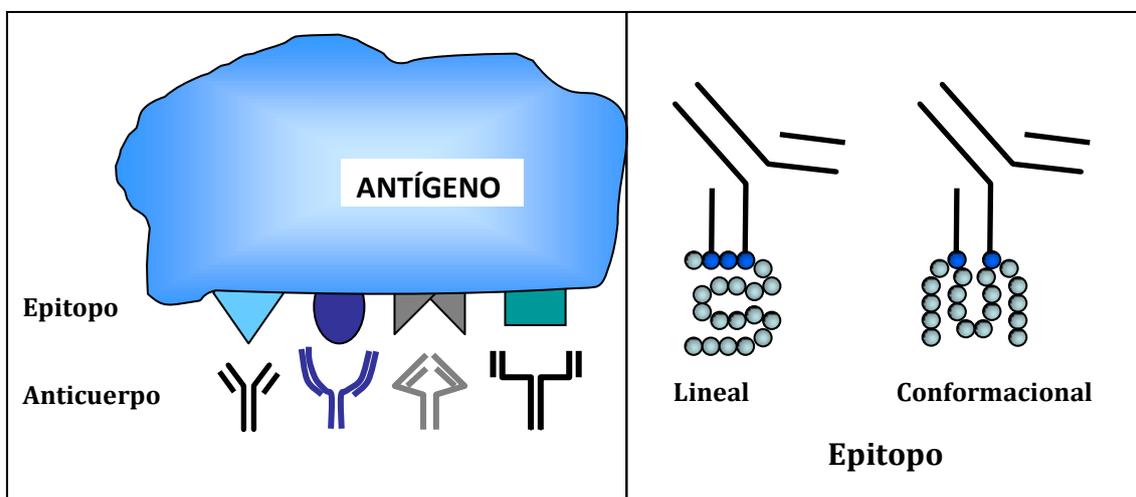


Figura 7. Epitopos o determinantes antigenicos. Tipos.

Diferencias en el reconocimiento de los epitopos por los LB y LT

- Los LB reconocen antígenos solubles libres por unión a su BCR. Los epitopos tienen que estar muy accesibles en la superficie de los antígenos. Muy importante la conformación tridimensional. Antígenos para LB: proteínas, polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos.
- Los LT reconocen solo péptidos procesados y combinados con moléculas del CMH. Normalmente son epitopos internos a la estructura del antígeno. Antígenos para LT: solo proteínas.

Factores que afectan a la inmunogenicidad de un antígeno

- **Factores del antígeno**

- ✓ **Carácter de extraño:**

- Xenoantígenos (heterólogo): de especies diferentes (Ej. animal y bacteria).
- Aloantígenos (homólogo): misma especie, pero de individuos distintos (Ej. transfusiones de sangre).
- Singénico (isólogo): individuos genéticamente iguales.
- Autoantígenos (autólogo): del mismo individuo, excepcionalmente pueden dar lugar a una respuesta inmunitaria (autoinmunidad).

- ✓ **Tamaño** (peso molecular): En general, a mayor tamaño, mayor inmunogenicidad. Los mejores inmunógenos presentan un peso molecular de unos 100.000Da.

- ✓ **Composición química, conformación y complejidad:** A mayor heterogeneidad de composición química, mejor inmunogenicidad.

- En general, las proteínas son buenos inmunógenos.
- Los polisacáridos son potencialmente inmunogénicos.
- Los lípidos y los ácidos nucleicos son débiles o malos inmunógenos.

- ✓ **Degradabilidad:** Es la capacidad de ser procesado y presentado junto con el CMH. En general, las moléculas no degradables no son buenos inmunógenos.

- ✓ **Accesibilidad:** Las proteínas de los flagelos, cápsulas o la superficie celular resultan más inmunógenas.

- **Factores del organismo receptor**

- ✓ **Genotipo:** La principal variación reside en los genes que codifican las moléculas del CMH.

- ✓ **Edad.**

- **Dosis de antígeno y método de administración**

- ✓ **Dosis:** hay una dosis óptima para cada antígeno y el protocolo de administración también influye (importante en la aplicación de vacunas).

- ✓ **Vía de administración:** Determina a qué órgano linfoide irá a parar el antígeno, y también influye en la naturaleza de la respuesta inmunitaria.

- ✓ **Adyuvantes:** Son ciertas sustancias que cuando se inoculan junto con un antígeno mejoran e intensifican la respuesta inmunitaria frente a él. Hay cuatro categorías:
 - Adyuvantes oleosos: Adyuvante de Freund (completo e incompleto).
 - Sales minerales.
 - Polímeros sintéticos.
 - Adyuvantes naturales: producidos por hongos, parásitos y bacterias.

Su **mecanismo de acción** se puede deber a varios efectos:

- Aumentan la persistencia del antígeno completo.
- Incrementan la dispersión del antígeno desde el lugar de inoculación hacia los órganos linfoides.
- Estimulan formación de granulomas.
- Algunos adyuvantes estimulan la proliferación inespecífica de linfocitos.

Antígenos timo-dependientes y timo-independientes

Son los tipos de antígeno en función de la necesidad de la intervención de los linfocitos Th para la producción de anticuerpos por los linfocitos B.

- **Antígenos T-dependientes**

- ✓ La estimulación de los linfocitos B depende de la activación de los linfocitos Th y su coestimulación.
- ✓ De naturaleza proteica. Presentan en su molécula pocas copias de muchos epitopos diferentes.
- ✓ La coestimulación por LTh induce el cambio de isotipo en las Ig (Tema 7) y el desarrollo de memoria inmunológica.

- **Antígenos T-independientes**

- ✓ Estimulan directamente a los LB (no es necesaria la intervención de los LTh).
- ✓ Son polímeros que presentan los mismos epitopos repetitivos: lipopolisacáridos, polisacáridos, ácidos nucleicos. Generalmente son más resistentes a la degradación.
- ✓ Estimulan muy débilmente a los linfocitos T.

- ✓ La respuesta primaria más débil que la producida por los antígenos T-dependientes, y alcanza antes su nivel máximo.
- ✓ No inducen cambio de isotipo de Ig ni el desarrollo de memoria inmunológica.
- ✓ Los Ag T-independientes de clase 1 (TI-1) inducen a altas concentraciones una activación policlonal de LB maduros e inmaduros independientemente de su especificidad: son mitógenos policlonales de LB.
- ✓ Los Ag T-independientes de clase 2 (TI-2) inducen una respuesta específica por entrecruzamiento de BCR por su unión con epitopos repetidos y activan LB maduros. Respuesta monoclonal (Fig. 8).

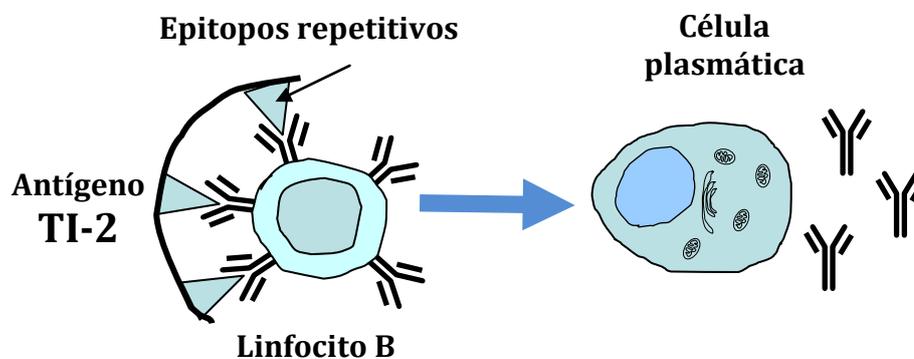


Figura 8. Respuesta monoclonal de los antígenos TI-2.

Superantígenos

Los **mitógenos** son activadores policlonales de linfocitos, es decir, sustancias capaces de inducir en los linfocitos B y T una proliferación celular de tipo policlonal, en oposición a la expansión clonal de LB y LT tras el encuentro y reconocimiento específico con un Ag.

Un **superantígeno** es un Ag, fundamentalmente de origen microbiano, que actúa como mitógeno específico de LT, estimulando la proliferación desmesurada de estas células junto con la síntesis de grandes cantidades de citoquinas. Interacciona con las partes exteriores del TCR y del CMH II.

	Reconocimiento de linfocitos B	Reconocimiento de linfocitos T
Unión con el Ag	Binaria: Ag-Ac (5-8 residuos)	Ternaria: TCR-Ag-CMH (11-17 residuos)
¿Se une a Ag soluble?	SI	NO
¿Requiere CMH?	NO	SI
Estructura del Ag	Tridimensional	Bidimensional
Naturaleza química del epitopo	Proteína Polisacárido Lípido, Ácido Nucleico	Proteína
Propiedades del epitopo	Parte externa, accesible Hidrófilo Secuencial o conformacional	Parte interna, desnaturalizada Anfipático Péptido lineal, unido al CMH

Tabla 4. Diferencias del reconocimiento de los antígenos por linfocitos B y linfocitos T.

Preguntas tema 5

1. ¿Un antígeno siempre tiene carácter inmunogénico? ¿Cuál sería el caso de un hapteno?.
2. ¿Qué tipo de compuestos son los más inmunógenos generalmente?.
3. ¿Todos los componentes de una macromolécula son antigénicos?.
4. ¿Qué tipo de compuestos no actúan como epitopos de linfocitos T?.
5. ¿Cuál es la diferencia fundamental entre los antígenos T-dependientes y los T-independientes?.

**TEMA 6. COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.
 CONCEPTO Y CLASES. FUNCIONES Y CARACTERÍSTICAS. MOLÉCULAS DE CLASE I.
 MOLÉCULAS DE CLASE II. PRESENTACIÓN DE ANTÍGENO.
 RELACIÓN ENTRE EL CMH Y LA ENFERMEDAD.**

Objetivos

- Conocer la naturaleza del Complejo Mayor de Histocompatibilidad.
- Diferenciar la estructura de las moléculas del CMH de clase I y clase II.

- Comprender la presentación de antígeno.
- Conocer la restricción de los linfocitos Tc y Th según las moléculas del CMH.
- Saber el papel del CMH en el desarrollo de enfermedades.

Introducción

Todos los mamíferos estudiados hasta el momento poseen un grupo de genes, el **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH** o MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*), cuyos productos se asocian con el reconocimiento intercelular y con la discriminación de lo propio / no propio. El CMH juega un papel fundamental en el desarrollo de la respuesta inmunitaria.

El CMH es un conjunto de genes alineados en una región grande y continua del genoma. Aunque la organización de los genes es algo diferente en las distintas especies, en la mayoría se pueden apreciar tres grandes zonas, que determinan tres tipos de moléculas:

- **Genes de clase I (CMH-I):** determinan glucoproteínas de membrana que aparecen en **casi todas las células nucleadas** y sirven para presentar antígenos peptídicos de células propias alteradas a los **linfocitos T citotóxicos (Tc)**.
- **Genes de clase II (CMH-II):** determinan glucoproteínas de membrana que solo se expresan en **células presentadoras de antígeno** (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) y sirven para presentar antígenos peptídicos a **linfocitos T colaboradores (Th)**.
- **Genes de clase III (CMH-III):** Codifican proteínas que están relacionadas con el sistema inmunitario, como proteínas del complemento o el factor de necrosis tumoral (TNF), así como otras no relacionadas con la respuesta inmunitaria.

Moléculas de clase I

Las moléculas de clase I están compuestas por dos cadenas:

- Una glucoproteína polimórfica denominada **cadena α** (codificada por genes del CMH).
- Una molécula invariable (no polimórfica) mucho más pequeña denominada **microglobulina β_2** (codificada por genes de otro cromosoma).

La asociación de ambas cadenas es imprescindible para que las moléculas de clase I se expresen en la superficie de la membrana celular. La molécula de clase I se ancla en la membrana plasmática mediante su segmento hidrofóbico transmembrana y el tallo hidrofílico citoplasmático.

La cadena α está organizada en tres dominios externos (ver imagen): α_1 , α_2 y α_3 . La microglobulina β_2 es similar a esos dominios externos, con una considerable homología con el dominio α_3 .

Los dominios α_1 y α_2 interaccionan formando una **plataforma, surco o hendidura**, (Fig. 8 y Fig. 10), que es el lugar de unión del péptido que será presentado a los linfocitos T citotóxicos.

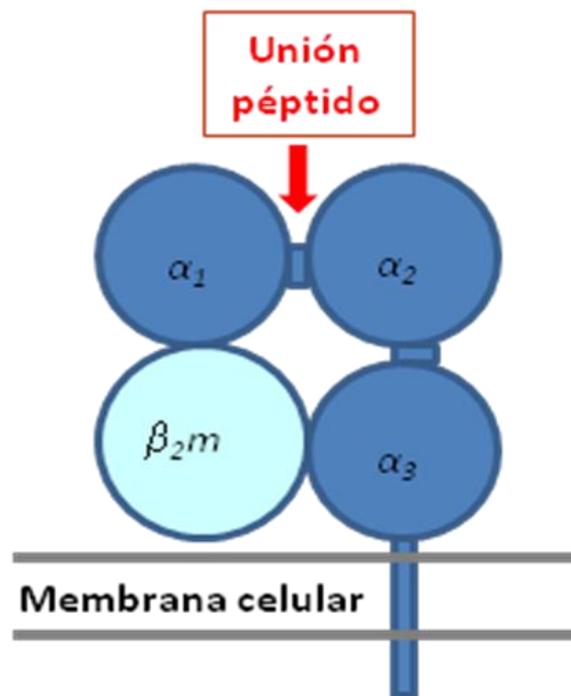


Figura 8. Molécula de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad.

Moléculas de clase II

Las moléculas de clase II son similares a las de clase I en tanto que son glucoproteínas unidas a membrana, con dominios externos, segmento transmembrana y un segmento de anclaje citoplasmático. Las moléculas de clase II sirven para presentar antígenos procesados por las CPAs a los linfocitos Th.

Las moléculas de clase II están compuestas por **dos cadenas polipeptídicas diferentes denominadas α y β** (codificadas por genes del CMH). Cada una de ellas contiene dos dominios externos: α_1 , α_2 , y β_1 , β_2 .

El dominio distal de la molécula de clase II del CMH está compuesto por los dominios α_1 y β_1 , que forman una hendidura o surco de unión al antígeno (Fig. 9 y 10).

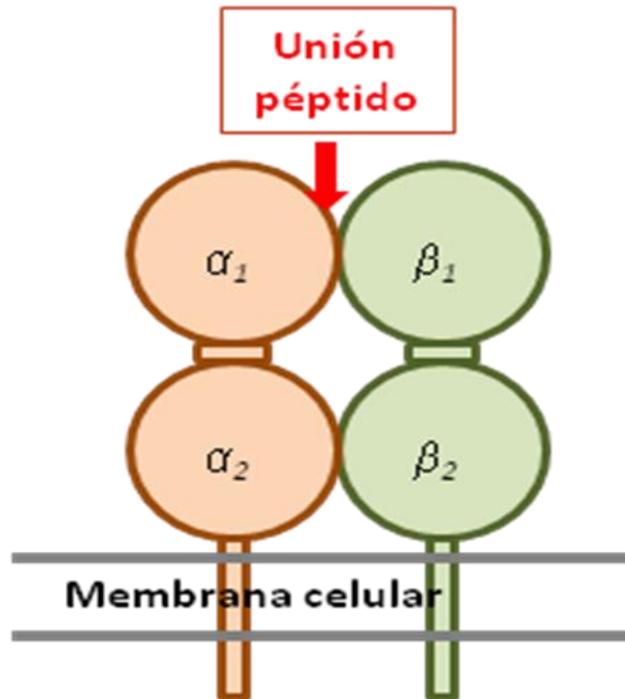


Figura 9. Molécula de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

Moléculas de clase III

Las moléculas de clase III incluyen varios componentes del **complemento** (C2, C4 y factor B) y los factores de necrosis tumoral α y β (**TNF- α** y **TNF- β**).

A diferencia de las moléculas de clase I y II, éstas **no son proteínas de membrana y no juegan ningún papel en la presentación de antígeno**. Se especula que la asociación genética de algunos alelos del CMH con ciertas enfermedades puede, en algunos casos, reflejar desórdenes en la regulación de la región de clase III.

CMH y presentación de antígeno

Para que una proteína extraña sea reconocida por un linfocito T, debe ser degradada en péptidos pequeños que luego tienen que formar complejos con moléculas de clase I y/o II. Esta transformación de las proteínas en péptidos asociados al CMH se denomina **“procesamiento antigénico”**. El que un antígeno sea procesado y presentado junto a una molécula de clase I o una molécula de clase II está determinado por el origen endógeno o exógeno del Ag. Por lo tanto podremos distinguir entre **“antígeno endógeno”** y **“antígeno exógeno”** (ver más adelante).

La unión de un péptido a la hendidura de una molécula del CMH carece de la especificidad de la unión antígeno-anticuerpo. Una molécula dada del CMH puede unirse selectivamente a una variedad de péptidos diferentes, pero con estructuras similares.

Como otras proteínas, las moléculas del CMH se sintetizan en polisomas asociados al Retículo Endoplásmico Rugoso (RER). Las de clase I se unen a los péptidos antigénicos en el RER mientras que la de clase II no.

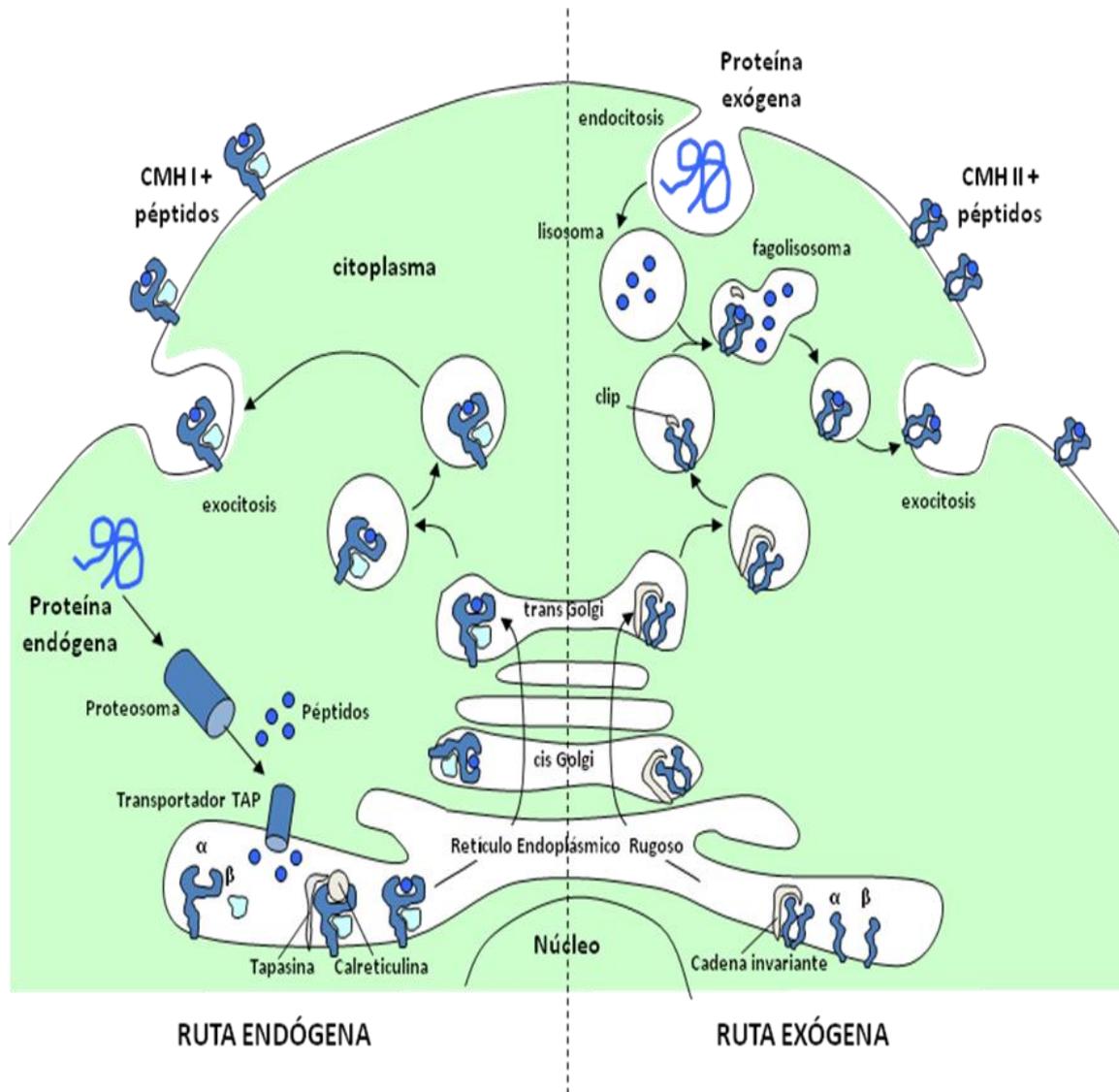


Figura 10. Acoplamiento del péptido antigénico a moléculas del CMH tipo I y II.

El “antígeno endógeno” es producido dentro de la célula del hospedador. Las células expresan continuamente péptidos propios unidos al CMH I, pero Los linfocitos T no reaccionan frente a estos péptidos debido a los fenómenos de Tolerancia. Sin embargo, las células alteradas expresan Ag diferentes: las proteínas víricas en una célula infectada por un virus (Ag vírico), o las proteínas sintetizadas por una célula tumoral (Ag tumoral). Estos antígenos endógenos se degradan en péptidos que se unen a las moléculas de clase I dentro del retículo endoplásmico, siendo el complejo transportado a la superficie celular (Fig. 10), donde serán presentados a los linfocitos T.

Los linfocitos T CD8+ reconocen antígenos asociados a moléculas de clase I y por ello se refiere a ellos como restringidos a CMH de clase I.

Un péptido procedente del procesamiento citosólico (en complejos de tipo proteosoma) entra también al lumen del RER, y allí logra la estabilización definitiva de la molécula de clase I del CMH, por asociación de la cadena α con la microglobulina β_2 . Analizando estos pasos en detalle, podemos observar:

- La cadena α del CMH recién sintetizada se asocia en el interior del RER con la proteína calnexina, que mantiene dicha cadena en una conformación parcialmente plegada.
- Más tarde la microglobulina β_2 recién introducida al lumen del RER, se une a la cadena α con lo que la calnexina queda desplazada.
- Mientras tanto, los péptidos procedentes del procesamiento en el proteosoma entran al RER mediante el [complejo de transporte de péptidos antigénicos](#) (proteínas TAP-1 y TAP-2).
- El complejo formado por el CMH I unido al péptido abandona el RER, hacia la superficie celular, de modo que finalmente quedará expuesto al exterior.

El “**antígeno exógeno**” penetra en la célula mediante [endocitosis y fagocitosis](#). Las células presentadoras de antígeno procesan este antígeno exógeno en péptidos, a través de la [ruta de procesamiento endosómico](#). Los péptidos producidos se unen a la hendidura de las moléculas de clase II. El conjunto CMH II-péptido es exportado a la superficie celular (Fig. 10). Como [la expresión del CMH de clase II está limitada a las CPAs](#), la expresión de estos complejos está limitada a este tipo de células.

Los linfocitos T CD4+ reconocen el antígeno asociado al CMH II, y por ello se refiere a ellos como restringidos a CMH de clase II.

Puesto que las CPAs expresan tanto moléculas de clase I como de clase II, debe existir un mecanismo que evite que las moléculas de clase II se unan al mismo grupo de péptidos que las de clase I (Fig. 11). Para ello, al sintetizarse las moléculas de clase II en el RER, se asocian con otra molécula denominada [cadena invariante \(Ii\)](#) que interacciona con la hendidura de unión al antígeno de la molécula de clase II, y por lo tanto impide la unión de péptidos “endógenos”. La cadena Ii es escindida por proteasas, de modo que la molécula de CMH-II queda unida a un fragmento (llamado [CLIP](#)), que sigue cubriendo su surco. En algún momento de este proceso la vesícula "ascendente" que contiene [CLIP-CMH II](#) se fusiona con una vesícula "descendente" que contiene péptidos procedentes de endocitosis/fagocitosis de antígenos exógenos. Posteriormente se produce el desplazamiento de CLIP y la estabilización de la molécula.

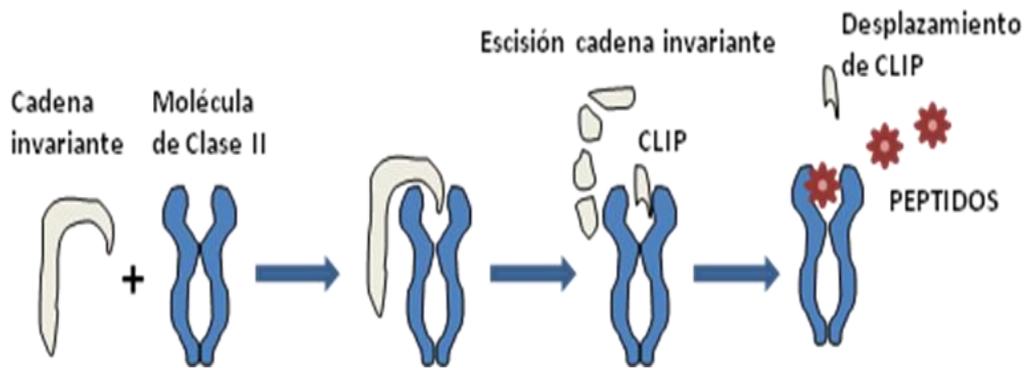


Fig. 6.4. Mecanismo de unión de las moléculas de clase II con los péptidos.

CMH y enfermedad

Ciertas enfermedades se asocian con determinados alelos del CMH. Entre ellas se incluyen numerosos procesos autoinmunes, susceptibilidad a virus, alteraciones neurológicas y del sistema del complemento y algunos tipos de alergias. No obstante, en casi todos los casos están implicados otros genes no situados en el complejo CMH, además de factores ambientales.

La importancia adaptativa del [polimorfismo CMH](#) en una población radica en que tiende a proteger a la especie frente a agentes infecciosos, ya que amplía la variedad de antígenos que se pueden reconocer. Cuando, por alguna circunstancia, disminuye el grado de polimorfismo del CMH, aumentan los riesgos de enfermedades infecciosas en las poblaciones. Por ejemplo, la población actual de guepardo (amenazado de extinción) posee [poca variedad de haplotipos de CMH](#), ya que proceden de un número muy limitado de animales.

[En ciertos casos se ha llegado a determinar qué alelos son los responsables de la susceptibilidad o resistencia a algunas enfermedades \(Tabla 4\)](#); así, por ejemplo: pollos con el alelo B19 son susceptibles al virus de la enfermedad de Marek, mientras que sus parientes con el alelo B21 no son susceptibles.

Espece	Proceso	Haplotipo asociado a susceptibilidad	Haplotipo asociado a resistencia
Vaca	Mamitis	BoLA-DRB3.2*16, DRB3.2*8	BoLA-DRB3.2*11, DRB3.2*23
	Leucosis bovina enzoótica	BoLA-A14	BoLA-DRB3*23, DRB3*28
	<i>Boophilus microplus</i>		BoLA-Iw6.1, BoLA-Iw7
	Dermatophilosis	DRB3-DQB	
Perro	Lupus eritematoso sistémico	DLA-A1, B5	DLA-A7
	Tumor venéreo transmisible		Ausencia de β 2-m
	Enfermedad autoinmune		Ciertos haplotipos C4
Caballo	Hipersensibilidad a <i>Culicoides</i>	ELA-AW7	
	Herpesvirus equino-1	ELA-A3.1	
	Tumor sarcoide dérmico	ELA-A3, ELA-W13	
Oveja	<i>Trychostrongylus colubriformis</i>	OLA-SY2	OLA-SY1, SY1a+b
	<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	OLA-X5	OLA-A4, A10, B6
	<i>Bacteroides nodosus</i>	OLA-SYIb	OLA-SY6
Aves	Enfermedad de Marek	B1, B3, B5, B15, <u>B19</u>	B2, B6, B14, <u>B21</u>
	Tiroiditis autoinmune	B1, B4	B3

Tabla 4. Relación entre distintos haplotipos en los animales domésticos y la resistencia o susceptibilidad a enfermedades.

Preguntas tema 6

1. ¿Cuáles son las únicas células que poseen moléculas del CMH de las clases I y II?
2. ¿Qué funciones, dentro de la respuesta inmunitaria, poseen las moléculas del CMH de las clases I y II?
3. ¿Cuántas vías existen de procesamiento antigénico? ¿Cuáles son?
4. ¿Dónde se produce la unión de la molécula de clase I del CMH con el péptido?
5. ¿Qué tipo de péptidos pueden combinarse con una molécula de clase II del CMH?

BIBLIOGRAFIA 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.
- Gomez-Lucía, E.; Blanco, M.M.; Dómenech, 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.