

**Compendio de guiones para clases teóricas
en la asignatura Inmunología en Veterinaria
IV: regulación y alteraciones del sistema inmunitario**

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

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

Resumen: El sistema inmunitario es un sistema de vigilancia y defensa muy sofisticado, pero con el objeto de asegurar reacciones apropiadas en calidad y cantidad se requiere una constante regulación del mismo. Así mismo, debe ser capaz de diferenciar claramente los antígenos propios de los ajenos y tras el reconocimiento, los componentes propios deben ser tolerados y los ajenos eliminados. En ocasiones se producen alteraciones y fallos en la naturaleza, intensidad y duración de la defensa inmunitaria, generando diversos tipos de patologías. Respuestas exageradas dan lugar a la aparición de hipersensibilidades. Respuestas deficientes incrementan la susceptibilidad a infecciones o derivan en inmunodeficiencias. Y por último, respuestas frente a antígenos propios da lugar a los procesos autoinmunes.

Palabras clave: Regulación del sistema inmunitario, Tolerancia inmunológica, Hipersensibilidad, Autoinmunidad, Inmunodeficiencias.

PRÓLOGO

En la concepción de este bloque temático de la asignatura de Inmunología en Veterinaria sobre regulación y alteraciones del sistema inmunitario, hemos tenido en cuenta varios conceptos de gran significación para la comprensión de importantes aspectos relacionados con la complejidad de la respuesta inmunitaria animal.

El sistema inmunitario es un sistema de vigilancia y defensa muy sofisticado, en el que las respuestas inmunitarias deben ser reguladas y controladas para asegurar

¹ Coordinadora de la asignatura

que son apropiadas en calidad y cantidad. De esta forma no se ven alterados sistemas que son vitales para la salud y el mantenimiento de la homeostasis de los animales. Por ello, requiere una constante regulación de la naturaleza, intensidad y duración de la respuesta inmunitaria.

Por otro lado, el sistema inmunitario debe ser capaz de diferenciar claramente los antígenos propios de los ajenos, con el objetivo de reaccionar de forma rápida y eficaz frente a un número ilimitado de agentes extraños infecciosos y no infecciosos, externos o internos, y a la vez ignorar o tolerar los componentes propios. En este punto es necesario comentar que, no debemos confundir la tolerancia inmunológica con la ignorancia inmunológica, que es la incapacidad del organismo para reconocer ciertos antígenos, bien sean propios o extraños.

A pesar de lo anteriormente comentado, en ocasiones podemos encontrarnos con alteraciones y fallos en la respuesta inmunitaria, que generan diversos tipos de patologías y enfermedades en los animales y el hombre. En estos casos nos adentramos en el campo de la inmunopatología, ya que esta respuesta alterada da lugar a efectos nocivos para el individuo. En este amplio campo se encuentra incluidas: a) las reacciones excesivas, llamadas de hipersensibilidad, que se producen en determinados individuos a antígenos, que para el resto de la población suelen ser inocuos; b) las reacciones frente a antígenos propios, denominadas autoinmunes, que implican un fallo en el reconocimiento de lo propio; y c) las reacciones inmunitarias disminuidas o inmunodeficientes, que determinan la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas.

TEMAS Y CONTENIDOS DEL ARTÍCULO

Los temas correspondientes al actual artículo son los siguientes:

- **Tema 18. Regulación del sistema inmunitario.** Control por el antígeno. Control por el anticuerpo. Linfocitos T reguladores. Regulación neuro-endocrina de la inmunidad.
- **Tema 19. Tolerancia inmunológica.** Concepto y desarrollo histórico. Tolerancia central y periférica. Tolerancia materno-fetal.
- **Tema 20. Concepto de inmunopatología. Hipersensibilidad.** Concepto. Clasificación según Coombs y Gell. **Tipo I:** Hipersensibilidad inmediata. Pruebas alérgicas. **Tipo II:** Citotoxicidad mediada por anticuerpos.
- **Tema 21. Tipo III.** Hipersensibilidad mediada por complejos inmunes. **Tipo IV.** Hipersensibilidad retardada. Pruebas diagnósticas basadas en el fenómeno de hipersensibilidad.

- **Tema 22. Autoinmunidad.** Mecanismos de inducción de autoinmunidad. Mecanismos de patogenicidad en las enfermedades autoinmunes. Inmunodeficiencias.

TEMA 18. REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO. CONTROL POR EL ANTÍGENO. CONTROL POR EL ANTICUERPO. CÉLULAS REGULADORAS. REGULACIÓN NEUROENDOCRINA DE LA INMUNIDAD.

Objetivos

- Conocer los mecanismos reguladores del sistema inmunitario.
- Conocer las células implicadas en la regulación del sistema inmunitario.
- Conocer los factores genéticos que modulan la respuesta inmunitaria.
- Relacionar la respuesta inmunitaria con el sistema nervioso y endocrino.

Introducción

La respuesta inmunitaria específica, tanto humoral como celular, está regulada tanto en su naturaleza como en su intensidad y duración por una serie de factores. Los más importantes entre ellos son:

- El antígeno.
- Los anticuerpos.
- Determinadas células del sistema inmunitario.
- Las citoquinas.
- Los factores genéticos.
- El sistema neuroendocrino.

Regulación por el antígeno

Las respuestas inmunitarias son inducidas por los antígenos. Por ello, encontramos varios factores que afectan a la regulación de estas respuestas:

- **Naturaleza del antígeno:** los antígenos proteicos dan lugar a repuestas T-dependientes y los lipopolisacáridos a T- independientes.
- **Dosis de antígeno:** las dosis muy altas o muy bajas disminuyen la respuesta inmunitaria.
- **Vía de entrada:** la vía subcutánea suele ser la más inmunógena.
- **Competencia de antígenos.**

Cuando el antígeno es eliminado, los linfocitos B y T vuelven a una situación de reposo y la respuesta inmunitaria va disminuyendo de intensidad.

Regulación por los anticuerpos

Se puede considerar que los anticuerpos también actuarían como reguladores de las respuestas inmunitarias.

- **Regulación por anticuerpos**

- ✓ Retroalimentación negativa basada en la supresión mediada por los anticuerpos (fundamentalmente IgG), que bloquean las interacciones entre el epítopo y el BCR específico de los linfocitos B (Fig. 1).

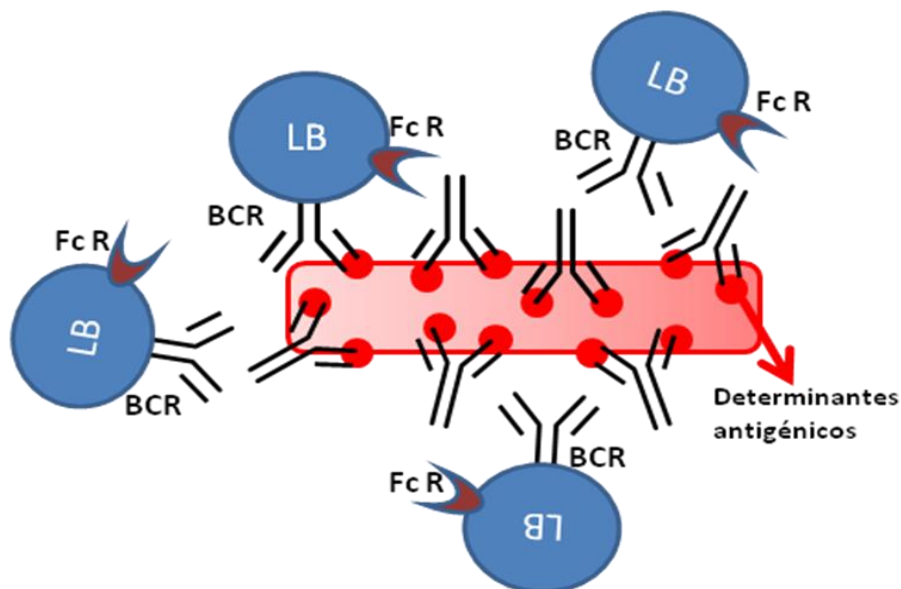


Figura 1. Retroalimentación negativa por supresión mediada por anticuerpos.

- ✓ Por entrecruzamiento de receptores Fc unidos a inmunoglobulinas o inmunocomplejos en diferentes células:
 - Inhibición de las células B por entrecruzamiento de receptores Fc y receptor de antígeno (BCR) del linfocito B, actuando como puente el mismo antígeno (Fig. 2).
 - Estimulación de la presentación de antígenos y fagocitosis al unirse los inmunocomplejos por medio del anticuerpo con los receptores Fc de las CPA.

Enlace cruzado FcR y BCR de un linfocito B

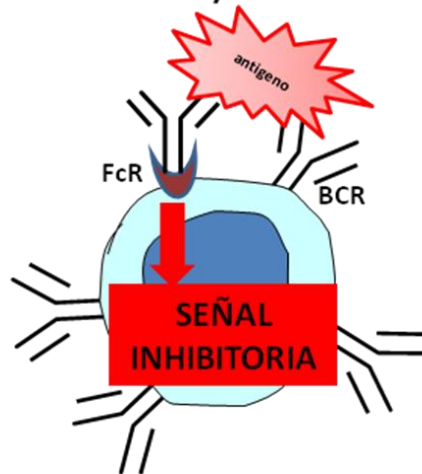


Figura 2. Enlace cruzado entre un FcR y un BCR de un linfocito B.

- ✓ **Redes idiotópicas:** durante el periodo neonatal las regiones idiotópicas de las inmunoglobulinas son un repertorio de inmunógenos para el sistema inmunitario. Los anticuerpos que se formarían frente a estos idiotipos se denominan anticuerpos anti-idiotipo, y podrían modificar el curso de las reacciones inmunitarias. Jerne propuso la existencia de una red o entramado idiotipo-antiidiotipo que, en estado de reposo del sistema inmunitario tiene un equilibrio cuantitativo y cualitativo (Fig.3).

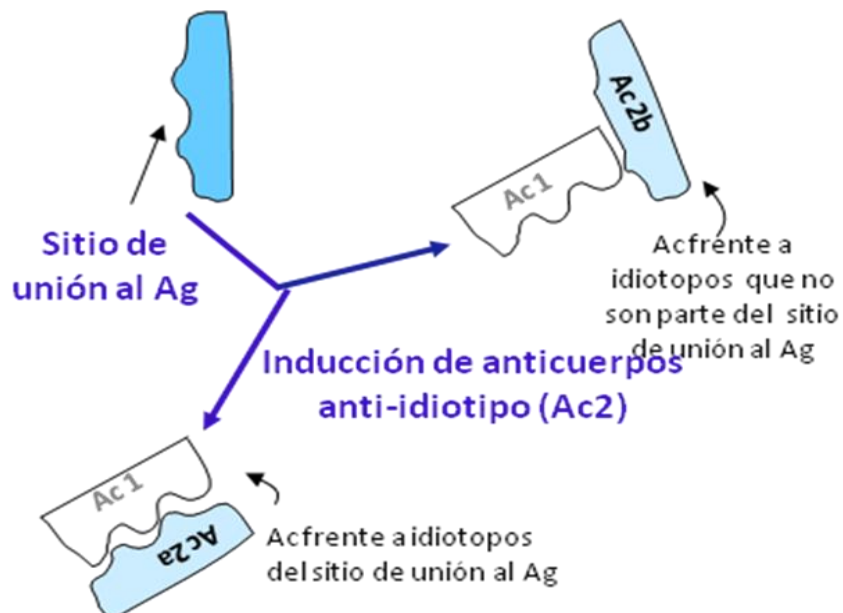


Figura 3. Redes idiotópicas según Jerne.

Células reguladoras

Muchas de las células que participan en las inmunorreacciones tienen función reguladora.

- Las **células presentadoras de antígeno (CPA)**: al presentar éste a los linfocitos, facilitan la respuesta inmunitaria. Además son capaces de producir citoquinas.
- **Linfocitos Th**: colaboran en la activación de las respuestas humoral y celular, además de autorregularse.
- **Linfocitos T reguladores (Treg)** también conocidos como **Linfocitos T supresores (Ts)**: subpoblación de linfocitos T que suprimen la activación y función de otros linfocitos efectores, manteniendo la homeostasis y la tolerancia a lo propio. Entre ellos se consideran a los:
 - ✓ **Linfocitos T CD4+ CD25+**.
 - ✓ **Linfocitos Th3** (T CD4+ CD25-).
 - ✓ **Linfocitos Th17**.
 - ✓ Algunos de los **linfocitos T CD8+**.
- **Células supresoras naturales (NS “natural suppressor”)**: son linfocitos granulares grandes que secretan proteínas con actividad inductora de supresión celular. Suprimen la proliferación de los linfocitos B y T, así como la producción de inmunoglobulinas.
- **Células contrasupresoras (Tcs)**: linfocitos contrasupresores en el tejido linfoide intestinal.

Factores genéticos

La capacidad de respuesta inmunitaria depende de la genética del individuo. Mediante experimentos de genética molecular se ha determinado la existencia de genes que condicionan o modulan la respuesta inmunitaria (en el ratón, genes *Ir*).

- **Influencia del CMH**: el polimorfismo de secuencias CMH que cada individuo hereda.
- **Genes no ligados al CMH**: controlan la capacidad de respuesta global del organismo a antígenos complejos, como la capacidad del macrófago para procesar Ag o la tasa de proliferación de linfocitos B.

Regulación neuro-endocrina de la inmunidad

Actualmente existen evidencias que sugieren la existencia de una compleja red de comunicación tridireccional entre el sistema inmunitario, el sistema nervioso y el sistema endocrino (Fig.4).

El estrés o una infección (inflamación) pueden activar y modificar el equilibrio de las citoquinas pro-inflamatorias, y activar tanto al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) como al sistema simpático-adrenal, produciendo la liberación de hormonas como ACTH, glucocorticoides, y catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) que inducen cambios cualitativos y cuantitativos en el sistema inmunitario.

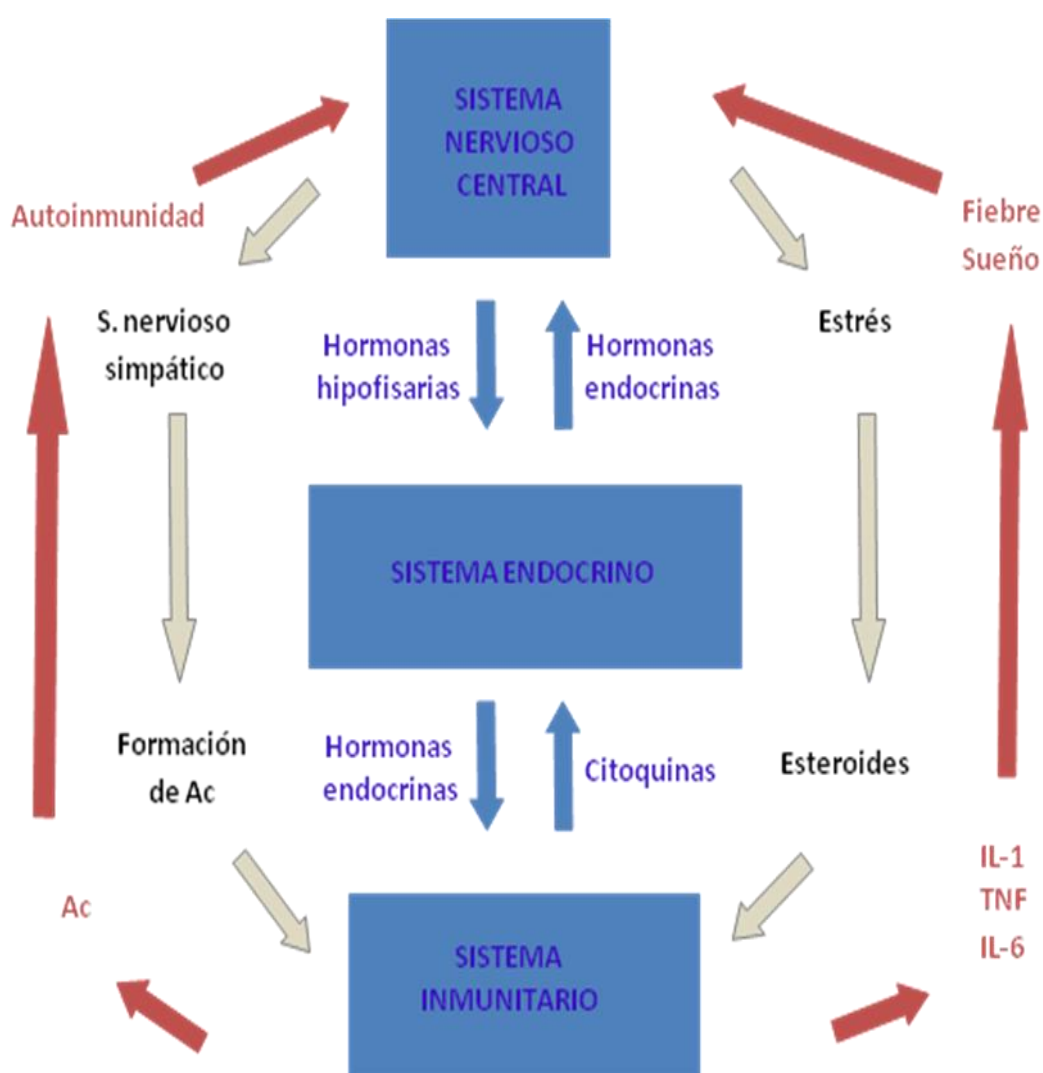


Figura 4. Red de comunicación tridireccional entre el sistema inmunitario, el sistema nervioso y el sistema endocrino.

Preguntas tema 18

1. ¿Los antígenos regulan positivamente o negativamente el SI?
2. ¿Qué tipo de linfocitos T pueden ser considerados como supresores?
3. Una vez que se produce la formación de complejos inmunes (Ac-Ag), ¿pueden estos regular la síntesis del anticuerpo específico?
4. Si se genera un anticuerpo anti-idiotipo frente a una zona del idiotipo que no coincide con el sitio de unión al antígeno, ¿este anticuerpo puede regular la respuesta inmunitaria del antígeno?
5. Cita dos hormonas que estén implicadas en la regulación del SI.

TEMA 19: TOLERANCIA INMUNOLÓGICA. CONCEPTO. TOLERANCIA CENTRAL Y PERIFÉRICA. TOLERANCIA MATERNO-FETAL.

Objetivos

- Conocer y distinguir los conceptos de [tolerancia e ignorancia inmunológicas](#).
- Conocer el significado de la [autotolerancia](#) y su importancia en el funcionamiento del sistema inmunitario.
- Comprender los mecanismos responsables de la tolerancia de linfocitos B y T.
- Relacionar la autotolerancia con el desarrollo del sistema inmunitario en el feto.

Conceptos

- **Tolerancia:** incapacidad del sistema inmunitario para reaccionar frente a un antígeno específico (cuando un antígeno induce tolerancia se le denomina [tolerógeno](#)). La tolerancia puede desarrollarse para todos los epitopos de un antígeno o sólo para algunos de ellos.
- **Autotolerancia:** tolerancia frente a los antígenos del propio organismo (capacidad del organismo para reconocer autoantígenos y no reaccionar frente a ellos). Si falla la autotolerancia se establece la autoinmunidad.
- **Ignorancia inmunológica:** incapacidad del organismo para reconocer ciertos antígenos, bien sean propios o extraños.

Características de la tolerancia

- Es específica de Ag .
- Puede inducirse: en linfocitos B, linfocitos T o ambos.
- Se produce en los órganos generadores de linfocitos y en los órganos linfoides periféricos.
- Depende del estado de maduración de los linfocitos (en muchos casos se desarrolla durante la etapa fetal).
- Se pierde tras la eliminación del Ag.
- Tiene especificidad y memoria.

Factores que inducen tolerancia

- **Dependientes del animal y del sistema inmunitario**
 - ✓ Madurez del sistema inmunitario: se induce más fácilmente en linfocitos indiferenciados.
 - ✓ Edad del animal: inmadurez inmunológica, fundamentalmente en la etapa fetal.
 - ✓ Constitución genética.
- **Dependientes del antígeno (Fig. 5)**
 - ✓ Estado físico: moléculas solubles, no agregadas, pequeñas, poco complejas.
 - ✓ Naturaleza química: aminoácidos dextrógiros.
 - ✓ Densidad de epitopos: moléculas sencillas y repetidas.
- **Dependientes de las condiciones de administración del Ag**
 - ✓ Vía de administración: oral, a veces intravenosa.
 - ✓ Dosis muy altas o muy bajas de Ag.

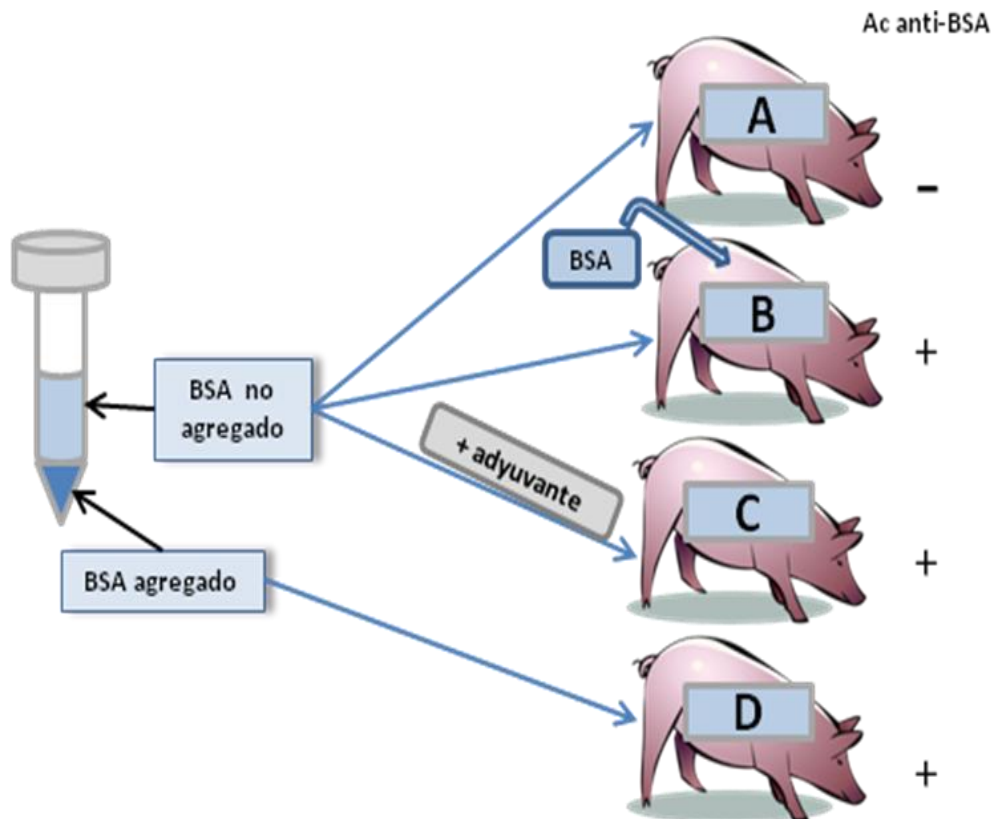


Figura 5. Esquema de un experimento que demuestra la influencia de estado físico del antígeno en la inducción de tolerancia. Cuando se inocula la fase sobrenadante obtenida tras centrifugación de una solución de seroalbúmina bovina (BSA), en donde se encuentran las moléculas de BSA que no se han agregado, se observa que no hay producción de anticuerpos específicos y se desarrolla tolerancia (animal A). Sin embargo, no se produce tolerancia en el animal D al inocular BSA agregado (sedimento). Tampoco cuando se inoculan moléculas agregadas y no agregadas, animal B; o cuando se administra conjuntamente, en el animal C, BSA no agregado y un adyuvante, que incrementa el tamaño de la molécula.

Mecanismos de autotolerancia

- **Tolerancia central**

Se desarrolla en las etapas tempranas del desarrollo de los linfocitos. Evita la maduración de los linfocitos presentes en los órganos linfoides generadores (timo y médula ósea), capaces de reconocer los autoantígenos. El proceso se realiza mediante un mecanismo de **DELECCION CLONAL** y eliminación por apoptosis (muerte celular) (Fig. 6). También interviene la **edición del receptor**.

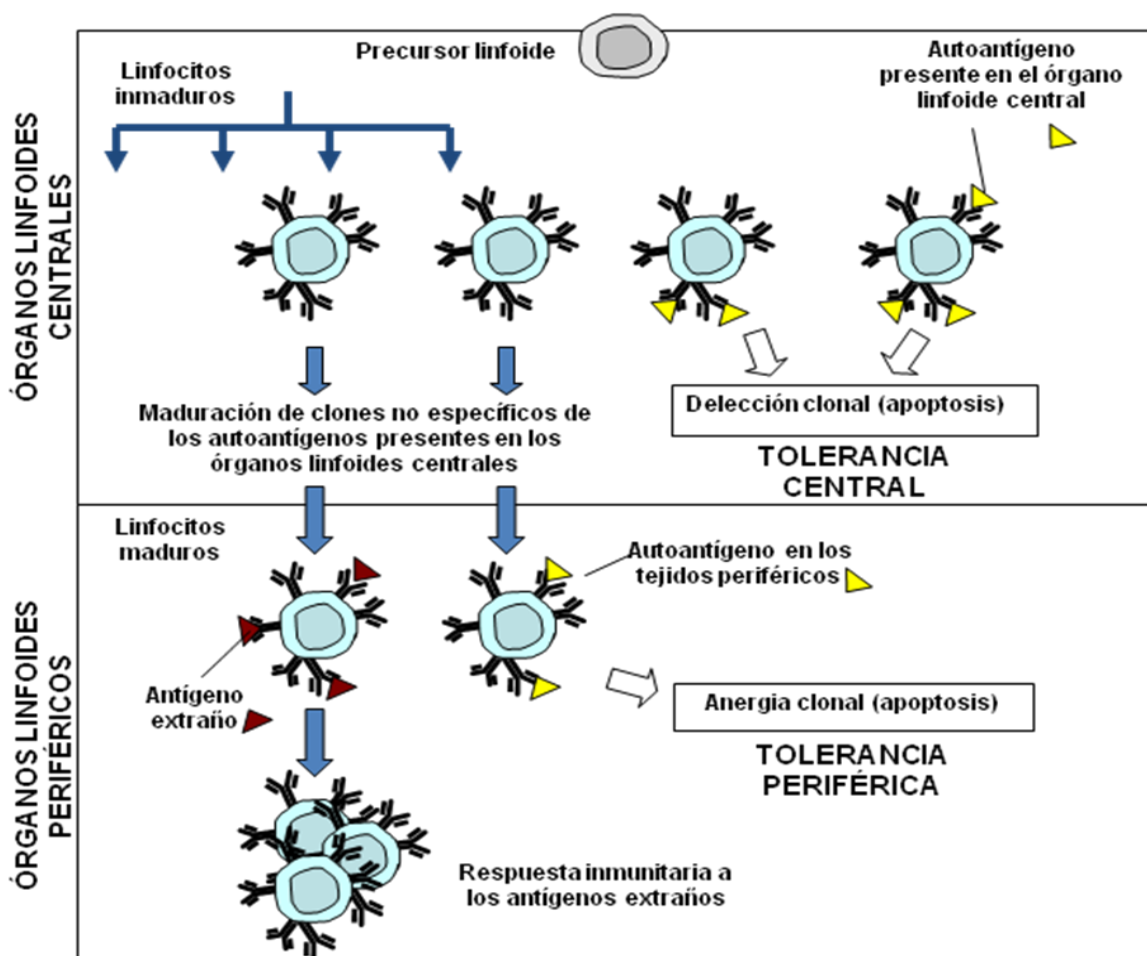


Figura 6. Mecanismos generales de autotolerancia en linfocitos. Tolerancia central y tolerancia periférica.

- **Tolerancia periférica**

Es la tolerancia inducida en los linfocitos maduros. Provoca la inactivación o la muerte celular de los linfocitos B y T “autorreactivos” en los órganos linfoides periféricos (bazo y nódulos linfáticos). El proceso se lleva a cabo por un mecanismo de **ANERGIA CLONAL** y eliminación por apoptosis. También se produce la supresión de la activación de los linfocitos T efectores por células reguladoras (linfocitos T supresores) a dosis muy bajas de Ag (Fig. 6).

Mecanismos de Tolerancia

- **Delección clonal**

Eliminación física mediante apoptosis de linfocitos inmaduros auto-reactivos en los órganos linfoides centrales. Como resultado, el repertorio de LT y LB maduros que abandonan los órganos centrales para ir a los tejidos periféricos son los que no responden a auto-antígenos presentes en timo y médula ósea.

✓ **Linfocitos T:** se produce en el timo en dos fases:

- 1ª Fase de Selección positiva: eliminación de timocitos CD4+CD8+ que no reconocen CMH propio. El resto de timocitos pasan a la siguiente fase.
- 2ª Fase de Selección negativa: eliminación por apoptosis de los timocitos con gran avidez por un auto-antígeno unido a CMH.

✓ **Linfocitos B:** se produce en la médula ósea.

La delección clonal en los LB inmaduros que tienen IgM de membrana pero no IgD.

● **Edición del receptor**

✓ **LB en médula ósea**

- Si LB inmaduro reconoce un auto-antígeno puede volver a expresar RAG1 y RAG2 y reordenar cadenas ligeras y pesadas, dando lugar a un nuevo BCR. Si este BCR no reconoce auto-Ag, el LB sale a la circulación sanguínea.
- Si el LB que reconoce auto-Ag no puede expresar RAG1 y RAG2 se elimina por apoptosis.

✓ **LT en el timo**

En los timocitos con gran avidez por un auto-antígeno unido a CMH, el TCR puede ser modificado por la edición del receptor (similar a los LB).

● **Anergia clonal**

Inactivación funcional de linfocitos, dando lugar a la falta de respuesta tras el contacto con el antígeno.

Se produce por la ausencia de la segunda señal de activación del linfocito: faltan las moléculas co-estimuladoras para el LB (CD154 del linfocito Th) y para el LT (CD80/CD86 de la CPA).

Como resultado, el linfocito no se activa, se vuelve anérgico y muere por apoptosis (Fig. 7).

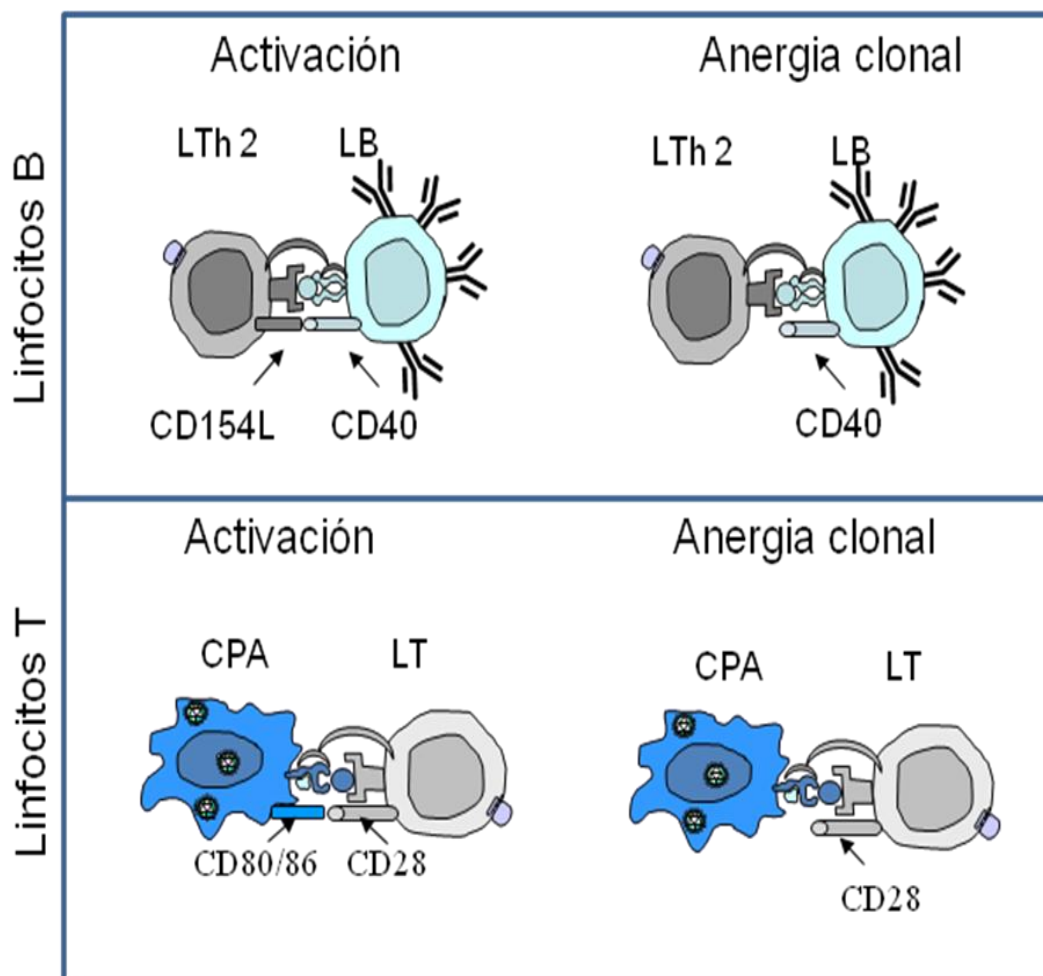


Figura 7. Activación y anergia clonal de los linfocitos B y T.

- **Indiferencia o ignorancia clonal**

Los linfocitos autorreactivos coexisten con el autoantígeno, pero permanecen inactivos por:

- ✓ Baja afinidad por el autoantígeno
- ✓ Baja concentración de autoantígenos ("secuestrados" en lugares inmunológicamente privilegiados como el ojo)

- **Supresión de linfocitos o de su funcionalidad**

Generalmente a nivel periférico.

Inhibición del linfocito T autorreactivo en el lugar de encuentro con el autoantígeno específico por acción de los linfocitos T reguladores (supresores) (Tema 18).

Tolerancia inmunológica materno-fetal

El feto es en general, un 50% diferente a su madre en su antigenicidad relacionada con el CMH y por tanto, debería inducir una respuesta inmunitaria específica humoral y celular citotóxica de rechazo con muerte y expulsión del feto. Sin embargo, la tolerancia materno-fetal se mantiene hasta el nacimiento.

Los mecanismos de tolerancia materno-fetal incluyen una red compleja de citoquinas (como la TGF β 1, citoquina responsable de la tolerancia inmunitaria que se genera a nivel de mucosas), células inmunosupresoras dependientes de hormonas (macrófagos y linfocitos TCD8+) y hormonas de acción local a nivel del útero materno.

Preguntas tema 19

1. ¿Qué factores pueden inducir la tolerancia?
2. ¿Cómo explicas la falta de respuesta inmunitaria a ciertos autoantígenos que se producen tras el nacimiento?
3. ¿Cómo explicas la tolerancia a un Ag “extraño”, por ejemplo un xenoantígeno?
4. ¿Qué consecuencias tiene la pérdida de tolerancia a autoantígenos?
5. ¿Cómo se consigue evitar el rechazo hacia el feto en una gestación normal?

TEMA 20. CONCEPTO DE INMUNOPATOLOGÍA. HIPERSENSIBILIDAD. CONCEPTO. CLASIFICACIÓN SEGÚN GELL Y COOMBS. TIPO I: HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA. PRUEBAS ALÉRGICAS. TIPO II: CITOTOXICIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS.

Objetivos

- Conocer el concepto de hipersensibilidad y saber diferenciarlo de la respuesta inmunitaria normal.
- Entender la clasificación de las reacciones de hipersensibilidad.
- Conocer los mecanismos celulares y humorales implicados en las reacciones de hipersensibilidad, así como el daño orgánico que se produce.
- Conocer las consecuencias y enfermedades asociadas a las reacciones de hipersensibilidad.

Concepto

Hipersensibilidad: estado de reactividad alterada en el cual el organismo reacciona con una respuesta inmunitaria exagerada, inapropiada y dañina contra un antígeno normalmente inocuo. Este tipo de reacción requiere un [estado previo de](#)

sensibilización al antígeno. Los mecanismos humorales y celulares implicados en esta reacción son los mismos que en la respuesta inmunitaria normal.

Clasificación según GELL Y COOMBS

Las reacciones de hipersensibilidad se pueden dividir en 4 tipos: I, II, III y IV, basándose en los mecanismos implicados y el tiempo que tardan en producirse (Tabla 1):

TIEMPO EN PRODUCIRSE	TIPO	MEDIADAS POR
Rápidas (minutos a pocas horas)	I II III	Anticuerpos
Retardadas (horas a días)	IV	Células inmunes

Tabla 1 Tipos de hipersensibilidad según la clasificación de Gell y Coombs.

Hipersensibilidad de tipo I

Se conoce como **hipersensibilidad inmediata** porque se desarrolla en 15-30 minutos después de la segunda exposición a un antígeno externo inocuo. También se denomina "**alergia**" y a los antígenos que la originan "**alergenos**".

Es una reacción frente a ciertos antígenos mediada por altos niveles de IgE que desarrollan individuos predispuestos genéticamente o **atópicos**. Esta inmunoglobulina se produce en las superficies mucosas, por lo que esta reacción se suele desarrollar frente a antígenos que entran, por ingestión, inhalación o inyección parenteral.

- **Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad tipo I**

Se produce tras un segundo contacto con el alergen, por la unión de la IgE a los mastocitos sensibilizados (Fig. 8). La liberación del contenido de los gránulos celulares del mastocito al exterior da lugar a los efectos biológicos propios de esta hipersensibilidad.

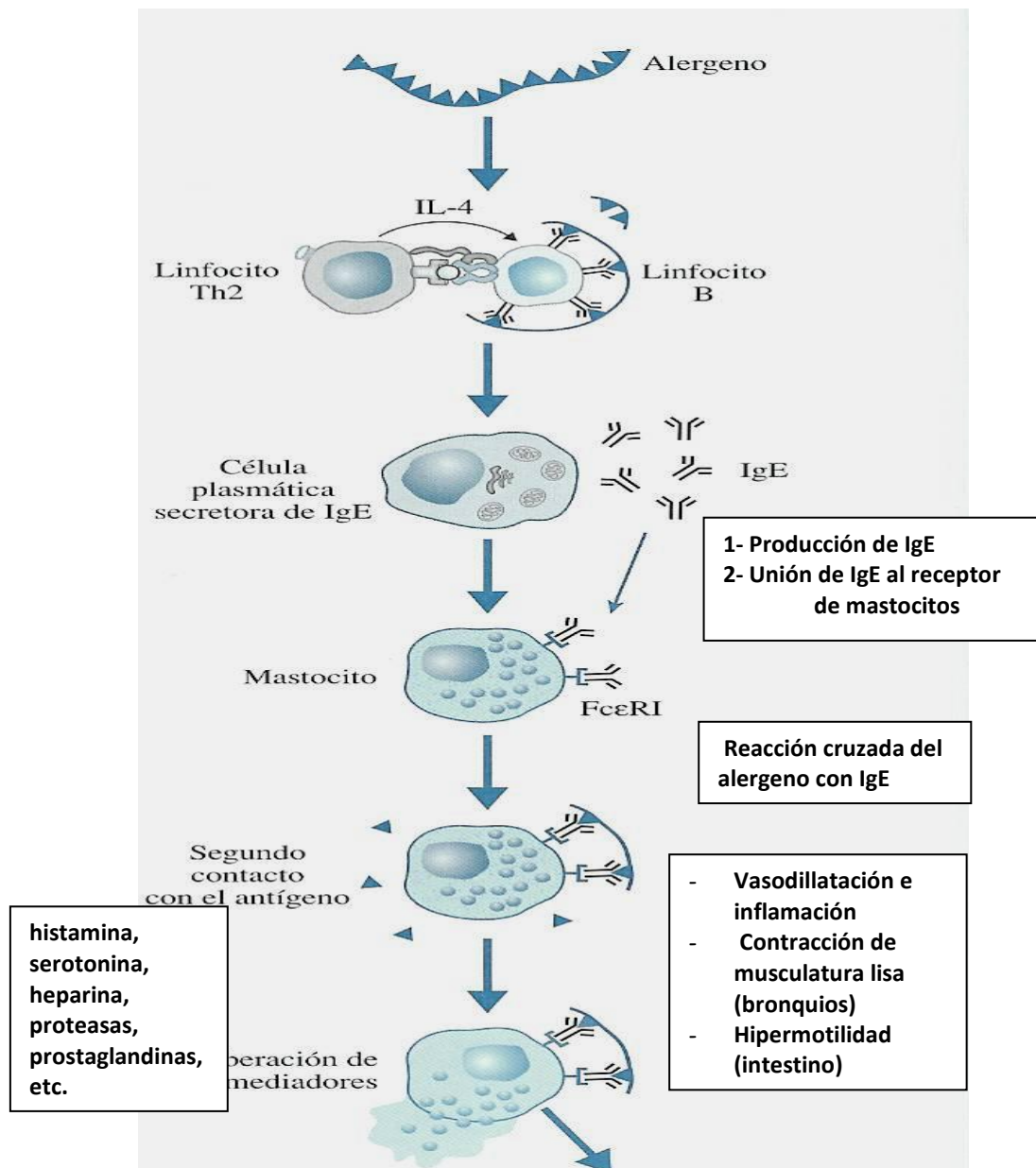


Figura 8. Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad de tipo I.

• Consecuencias de la hipersensibilidad de tipo I

- ✓ **Localizada:** en piel (edema, prurito, dermatitis atópica); vías respiratorias altas (rinitis alérgica o "fiebre del heno") y bronquios (asma); ojos (conjuntivitis y lagrimeo); y tracto gastroentérico (gastroenteritis, diarrea, urticaria).
- ✓ **Generalizada e intensa:** anafilaxia o reacción anafiláctica, es la forma más grave de presentación de la hipersensibilidad de tipo I (Tabla 2).

ESPECIE	ÓRGANOS MÁS AFECTADOS	MEDIADORES PRINCIPALES	SÍNTOMAS
Bóvidos	Pulmón	Serotonina, leucotrienos, cininas	Edema pulmonar, disnea, tos, contracción del músculo liso intestinal (timpanismo, diarrea) y urinario (micción)
Óvidos	Pulmón Intestino	Histamina, serotonina, leucotrienos, cininas	Disnea, tos, diarrea y micción
Cánidos	Hígado	Histamina, leucotrienos, prostaglandinas	Hipertensión de venas hepáticas, edema de hígado, excitación, micción, vómitos, disnea, convulsiones, colapso
Félidos	Pulmón Intestino	Histamina, leucotrienos	Prurito (en la cabeza), disnea, salivación, diarrea, vómito, colapso, edema de pulmón y de intestino
Équidos	Pulmón Intestino	Histamina, serotonina	Tos, disnea, apnea, diarrea
Suidos	Pulmón Intestino	Histamina	Diarrea, cianosis, prurito, colapso cardiovascular sistémico, síntomas intestinales
Aves	Pulmón	Histamina, serotonina, leucotrienos	Disnea, convulsiones

Tabla 2. Sintomatología más evidente que se observa en las especies animales domésticas con reacciones alérgicas generalizadas o anafilaxia.

- **Diagnóstico**

- ✓ Detección de Ig E total y específica (ELISA, RIA indirecto) .
- ✓ Tests cutáneos por inoculación epicutánea (como el de Prick) o intradérmica.
- ✓ Pruebas de provocación.

Hipersensibilidad de tipo II

Se conoce como **hipersensibilidad por reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos**. La reacción se produce en unos minutos o unas pocas horas.

Puede afectar a varios tejidos u órganos. Se produce frente a antígenos endógenos unidos a células o ciertos antígenos exógenos que se unen a las membranas celulares.

- **Mecanismo de la reacción**

Se produce cuando los anticuerpos (IgM o IgG) se unen al antígeno en la superficie de las células, dando lugar a la lisis de las células debido a:

- ✓ La activación del complemento por vía clásica tras la reacción antígeno-anticuerpo, originándose la lisis celular por efecto del MAC.
- ✓ La participación de las células NK que poseen receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas y activan la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
- ✓ La opsonización y fagocitosis por neutrófilos.

- **Consecuencias de la reacción de hipersensibilidad de tipo II**

- ✓ Destrucción de glóbulos rojos en las transfusiones de sangre (antígenos de grupo sanguíneo diferentes).
- ✓ Enfermedad hemolítica del recién nacido (incompatibilidad de grupo sanguíneo durante la gestación).
- ✓ Anemia hemolítica y granulocitopenia por reacción frente a ciertos fármacos.
- ✓ Rechazo hiperagudo de trasplantes.

- **Diagnóstico**

Detección de Ac circulantes frente a Ag unidos a células o tejidos por hemoaglutinación e inmunofluorescencia.

Preguntas tema 20

1. ¿En qué se diferencia una respuesta inmunitaria normal y una reacción de hipersensibilidad?
2. ¿Qué reacciones de hipersensibilidad están mediadas principalmente por anticuerpos?
3. ¿Por qué la reacción de hipersensibilidad de tipo II se conoce también como citotóxica?
4. ¿Cuáles son las inmunoglobulinas que intervienen en las reacciones de hipersensibilidad I y II?

TEMA 21. HIPERSENSIBILIDAD TIPO III: MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES. TIPO IV. HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA MEDIADA POR CÉLULAS. TIPOS.

Objetivos

- Conocer los mecanismos celulares y humorales implicados en las reacciones de hipersensibilidad de tipo III y IV, así como el daño orgánico que se produce.
- Conocer las consecuencias y enfermedades asociadas a las reacciones de hipersensibilidad de tipo III y IV.
- Entender las pruebas diagnósticas basadas en la hipersensibilidad.

Hipersensibilidad de tipo III

Sinónimos: [Hipersensibilidad por complejos inmunes](#).

- **Mecanismo de la reacción**
 - ✓ Se produce de 3-10 horas después de la segunda administración de un antígeno soluble en presencia de altos niveles de anticuerpos circulantes.
 - ✓ Se debe a la acumulación de complejos inmunes, mediados por IgG e IgM, en los vasos sanguíneos y en los tejidos, que no pueden ser eliminados eficazmente por las células fagocíticas, dando lugar a la activación del complemento por la vía clásica.
 - ✓ La liberación de C3a y C5a causa un incremento local en la permeabilidad de los vasos que permite la salida de fluido (edema) y la atracción quimiotáctica de los neutrófilos (Fig. 9).
 - ✓ Estas células, en el proceso de digestión de los complejos inmunes, liberan enzimas y radicales libres que producen la [inflamación](#) y la [destrucción tisular](#) característica de estas reacciones.

- **Consecuencias de la hipersensibilidad de tipo III**

Dependiendo de la ruta de entrada del Ag (intravenosa, subcutánea o respiratoria) y de la cantidad y el lugar donde se depositen los complejos inmunes que se forman, la reacción puede ser:

- ✓ **General o sistémica** (enfermedad del suero) (Fig. 10), descubierta por von Pirquet, en 1911, en personas con difteria tratadas con sueros heterólogos, las cuales desarrollaban exantema, fiebre, vasculitis y alteraciones articulares.

- ✓ **Localizada** (reacción de Arthus, en la piel) observada por Arthus, a principios del siglo XX, al inyectar en inoculaciones sucesivas vía subcutánea suero de caballo en un conejo, provocando edema inflamatorio local, duro y persistente que podía evolucionar a necrosis de la zona.

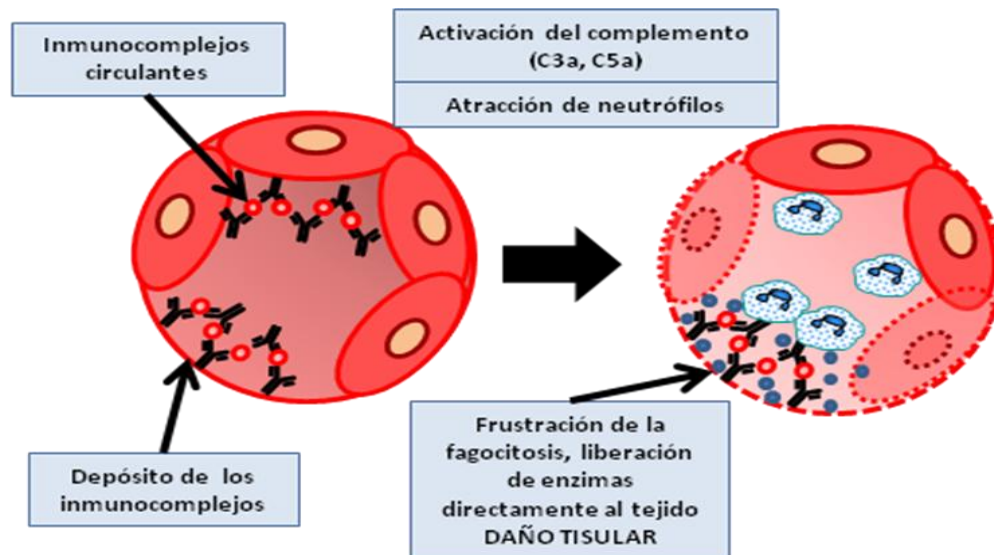


Figura 9. Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad tipo III.

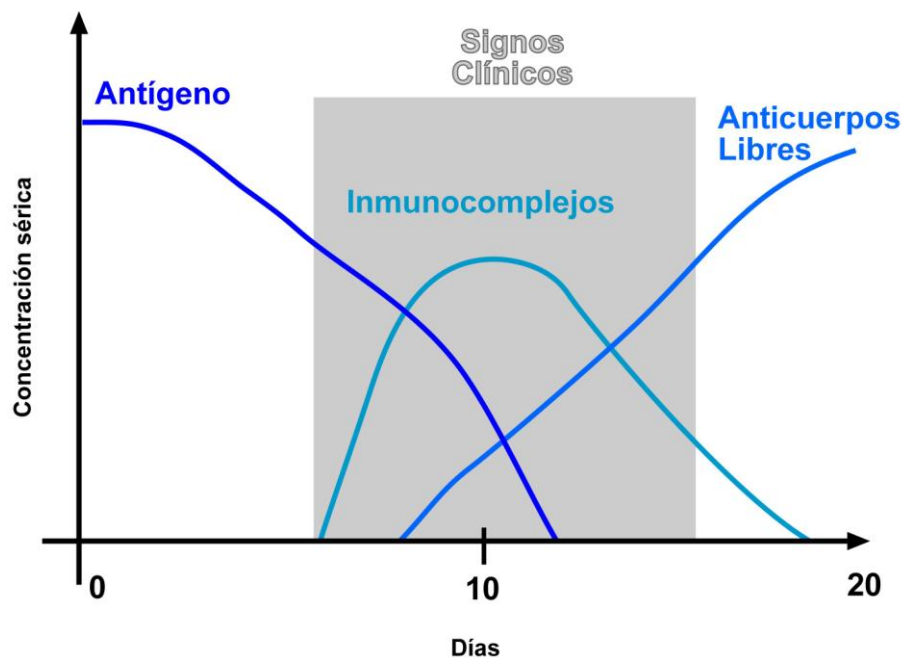


Figura 10. Enfermedad del suero. La formación de inmunocomplejos es sincrónica con el descenso de la concentración sérica de antígeno circulante y el aumento de la concentración sérica de los anticuerpos libres. La aparición de sintomatología clínica (fiebre, vasculitis, artritis y glomerulonefritis) coincide con la máxima formación y deposición de complejos inmunes en tejidos.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III constituyen el mecanismo por el que algunos microorganismos patógenos causan enfermedad (Tabla 3). También contribuyen a la patogenia de las enfermedades autoinmunes y en las reacciones a ciertos antibióticos.

Enfermedad	Agente	Alteración
Enfermedad de Lime	<i>Borrelia burgdoferi</i>	Artritis, glomerulonefritis
Mal rojo del cerdo	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Artritis
Papera equina	<i>Streptococcus equi</i>	Púrra hemorrágica
Anemia infecciosa equina	Virus EIAV	Glomerulonefritis, anemia
Arteritis vírica equina	Virus EAV	Arteritis
Diarrea vírica bovina	Virus BVDV	Glomerulonefritis
Hepatitis canina	Virus CAV-1	Uveitis, glomerulonefritis
Leucemia felina	Virus FeLV	Glomerulonefritis
Peritonitis infecciosa felina	Virus FeCoV	Peritonitis, glomerulonefritis
Peste porcina clásica	Virus CSPV	Glomerulonefritis
Dirofilariosis canina	<i>Dirofilaria immitis</i>	Glomerulonefritis

Tabla 3. Algunas de las enfermedades con alteraciones debidas a hipersensibilidad de tipo III.

Hipersensibilidad de tipo IV

Sinónimos: [Hipersensibilidad retardada](#) e [Hipersensibilidad mediada por linfocitos T](#).

- **Mecanismo de la reacción**

- ✓ Es una reacción inflamatoria local específica de tipo celular ante un Ag con el que previamente se ha tenido contacto.
- ✓ Está mediada por linfocitos Th 1 sensibilizados, y en parte por linfocitos Tc, que originan una reacción inflamatoria local tras el segundo encuentro con el antígeno. Estos linfocitos Th1 liberan citoquinas (IL-2, IFN- γ , Factor quimiotáctico de macrófagos, TNF- β) que atraen a un gran número de macrófagos al área y los activan, promoviendo una fagocitosis excesiva e incrementando enormemente la concentración de enzimas líticas en la zona, lo que da lugar a daño tisular.

- ✓ Tarda en desarrollarse de 24-72 horas, que es el tiempo necesario para la activación de los linfocitos Th y la secreción de citoquinas.
- **Consecuencias de la reacción de hipersensibilidad de tipo IV**
 - ✓ Rechazo crónico post trasplante.
 - ✓ Procesos epiteliales de respuesta inflamatoria lenta. Hay tres tipos fundamentales:
 - **Reacción a la tuberculina:**
 - ❖ La tuberculina es un extracto antigénico obtenido de *Mycobacterium* (PPD o derivado proteínico purificado). Si se inocula intradérmicamente a un animal infectado (es decir ya sensibilizado y con Th1 de memoria) se origina una reacción cutánea local con induración y eritema, que alcanza su máximo a las 72h.
 - ❖ Es la prueba básica de diagnóstico de tuberculosis bovina ya que permite identificar animales infectados.
 - **Dermatitis por contacto:**
 - ❖ Producido por ciertas sustancias químicas (haptenos): formaldehído, fenol, ciertos colorantes, metales poco pesados (níquel, cromo) aceite de ortiga, etc.
 - ❖ Cuando penetran estos haptenos por la piel forman complejos con las proteínas de la piel (neoantígenos) que son internalizados por las células de Langerhans, procesados y presentados a las células Th, sensibilizándolas (Fig. 11).

Tras un segundo contacto, se desarrolla la reacción de hipersensibilidad retardada que se manifiesta localmente por enrojecimiento, eczema y prurito intenso en la piel. Alcanza su máximo a las 72 h.
 - ❖ Se diagnostican mediante pruebas epicutáneas, como la prueba zonal del parche.

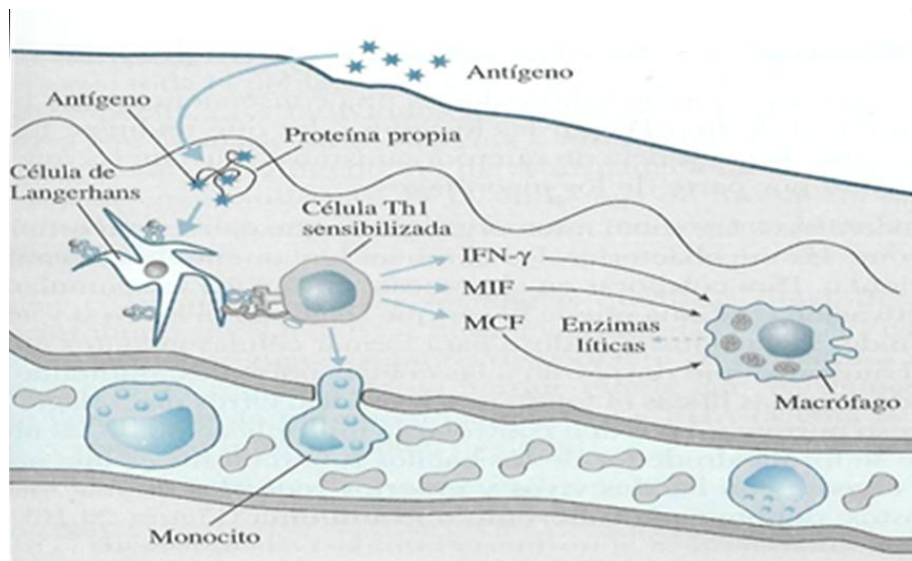


Figura 11. Desarrollo de la reacción de dermatitis por contacto.

○ **Crónica o formación de granulomas:**

- ❖ Se produce tras la infección de algunos microorganismos (ej. Micobacterias) que son eliminados con dificultad por los macrófagos.
- ❖ Los macrófagos se acumulan en grandes cantidades, muchos de ellos ingieren las bacterias pero son incapaces de controlar su multiplicación y mueren, y otros se fusionan formando células gigantes. La lesión en su conjunto formada por esta masa de restos necróticos, microorganismos y células fagocíticas, linfocitos y fibroblastos recibe el nombre de tubérculo o granuloma (Fig. 12). Éste puede evolucionar favorablemente si la respuesta inmunitaria es de tipo Th1.

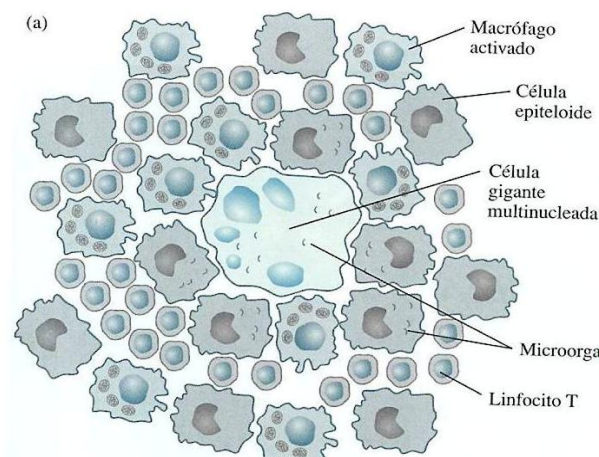


Figura 12. Formación del granuloma.

Preguntas tema 21

1. ¿En qué se diferencia una respuesta inmunitaria normal con formación de complejos antígeno-anticuerpo de una reacción de hipersensibilidad de tipo III?
2. ¿Por qué la reacción de hipersensibilidad de tipo IV tarda tanto tiempo en desarrollarse?
3. ¿Por qué en un animal sano no hay respuesta a la inoculación de la tuberculina?

TEMA 22: AUTOINMUNIDAD. CONCEPTO Y MECANISMOS DE INDUCCIÓN DE AUTOINMUNIDAD. MECANISMOS DE PATOGENICIDAD EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES. INMUNODEFICIENCIAS. CONCEPTO Y MECANISMOS DE INDUCCIÓN.

Objetivos

- Conocer y relacionar la autoinmunidad con la pérdida de autotolerancia.
- Comprender los mecanismos que inducen la autoinmunidad en relación con las enfermedades autoinmunes.
- Conocer las causas de las inmunodeficiencias y los mecanismos de patogenicidad de estas enfermedades.

Autoinmunidad: concepto

Es el proceso en el que el sistema inmunitario reacciona frente a Ag propios (**auto-antígenos**). Se debe a la ruptura de los mecanismos responsables de la autotolerancia, que conduce a un fallo en el reconocimiento de lo propio, originado auto-anticuerpos o linfocitos auto-reactivos.

El daño tisular inducido por esta respuesta acaba dando lugar a una enfermedad autoinmune.

Mecanismos de inducción de autoinmunidad

- **Factores predisponentes**
 - ✓ **Factores genéticos.**
 - Hereditario.
 - Predisposición racial en animales (perros).
 - Ciertos haplotipos (variantes) de CMH que presentan péptidos de auto-antígenos a los linfocitos T. De forma natural se seleccionan CMH que no permiten autoinmunidad.

- ✓ **Factores ambientales:** desencadenan los procesos autoinmunes.

- Infecciones.
- Fármacos.
- Radiaciones ultravioletas.
- Factores hormonales.

- **Mecanismos de inducción propiamente dichos**

- ✓ **Respuesta frente a antígenos ocultos.**

Antígenos propios no accesibles a linfocitos T durante la inducción de tolerancia en la etapa fetal: estos LT auto-reactivos no fueron sometidos a selección negativa.

Antígenos “secuestrados”:

- Anatómicamente (esperma, antígenos intraoculares): cuando se exponen por traumatismos etc., dan lugar a respuesta inmunitaria.
- A nivel celular o por cambios moleculares (epitopos nuevos en proteínas normales).

- ✓ **Mimetismo molecular con el Ag**

El agente infeccioso y el auto-antígeno tienen epitopos en común: reacción cruzada de los anticuerpos frente al microorganismo con los auto-antígenos.

- ✓ **Modificación de los antígenos propios por agentes infecciosos.**

Originan anticuerpos que reaccionan en parte con las estructuras propias normales.

- ✓ **Fracaso de la anergia de los linfocitos T y B.**

La presencia de agentes infecciosos puede dar lugar a la activación a través de los receptores TLR de una CPA que presenta antígenos propios y activar las señales co-estimuladoras necesarias para la ruptura de la anergia (CD80/CD86) y la síntesis de citoquinas, dando lugar a la activación del linfocito T auto-reactivo.

El fracaso de la anergia es más frecuente en los LB. Hay un cierto número de linfocitos B auto-reactivos y auto-anticuerpos de baja afinidad, que no tienen porqué estar relacionados con procesos autoinmunes.

✓ **Fracaso de la apoptosis de linfocitos.**

Animales deficientes en los mecanismos que activan apoptosis (Fas/FasL) por lo que no hay selección negativa de linfocitos T auto-reactivos en el timo.

Mecanismos de daño tisular en la autoinmunidad

Intervienen varios mecanismos de hipersensibilidad, además de los linfocitos auto-reactivos y los auto-anticuerpos (Tabla 4).

Hipersensibilidad	Descripción	Ejemplo
Tipo I	IgE frente auto-antígenos	Alergia a α -caseína de leche cuando pasa a circulación (vacas)
Tipo II	Auto-anticuerpos contra antígenos de membranas celulares	Lisis de la célula: eritrocitos (anemia hemolítica autoinmune), plaquetas (trombocitopenia autoinmune)
		Pérdida de función celular si se une a un receptor: miastenia grave (receptor de acetil colina en músculo)
		Aumento de función celular al unirse a un receptor: células del tiroides- tiroiditis (receptor de TSH)
Tipo III	Depósito de inmunocomplejos de auto-anticuerpos con auto-Ag.	En capilares: Lupus eritematoso sistémico
		En articulaciones: Artritis reumatoide. (Factor reumatoide: auto-anticuerpos frente a Fc de IgG)
Tipo IV	Producida por linfocitos Tc auto-reactivos	Destrucción de la vaina de mielina de nervios periféricos (polineuritis canina)
		Destrucción de células β de islotes del páncreas (diabetes mellitus insulino dependiente)

Tabla 4. Mecanismos de daño tisular en la autoinmunidad.

Clasificación de las enfermedades autoinmunes

El número de enfermedades autoinmunes es numeroso y presentan una predisposición de especie y raza de los animales. Se clasifican en locales o sistémicas según afecten a uno o a varios órganos o tejidos.

- **Enfermedades autoinmunes de tipo local** (Tabla 5).

Enfermedades	Ejemplo
Endocrinas	Dstrucción de las células glandulares del tiroides y de las células β de los islotes pancreáticos (diabetes mellitus insulín dependiente)
Neurológicas	Polineuritis canina y equina
Oculares	Auto-anticuerpos frente a proteínas de la retina (uveitis recurrente equina, con mimetismo molecular con <i>Leptospira interrogans</i>)
Cutáneas	Auto-anticuerpos contra las estructura de unión de las células de la epidermis y con la lámina basal epitelial. Origina el pénfigo: vesículas, pústulas estériles, erosiones, úlceras y costras cutáneas
Hematológicas	Anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia autoinmune
Musculares	Miastenia grave

Tabla 5 Principales enfermedades autoinmunes de tipo local.

- **Enfermedades autoinmunes de tipo sistémico**

- ✓ **Lupus eritematoso sistémico.**

- Caracterizado por el desarrollo de autoanticuerpos contra Ag nucleares (lo que se usa para su diagnóstico).
 -
 - Patogenia multifactorial con gran variedad de auto-Ac y por tanto, de signos clínicos (Fig. 13).

✓ **Artritis reumatoide**

- En la patogenia parece intervenir en primer lugar un factor genético asociado a los genes del CMH. Hasta la fecha no se ha podido confirmar el auto-antígeno contra el que se dirige la reacción autoinmunitaria.
- El proceso se inicia con el depósito de inmunocomplejos en la membrana sinovial, con el consiguiente reclutamiento de neutrófilos y activación de macrófagos residentes.

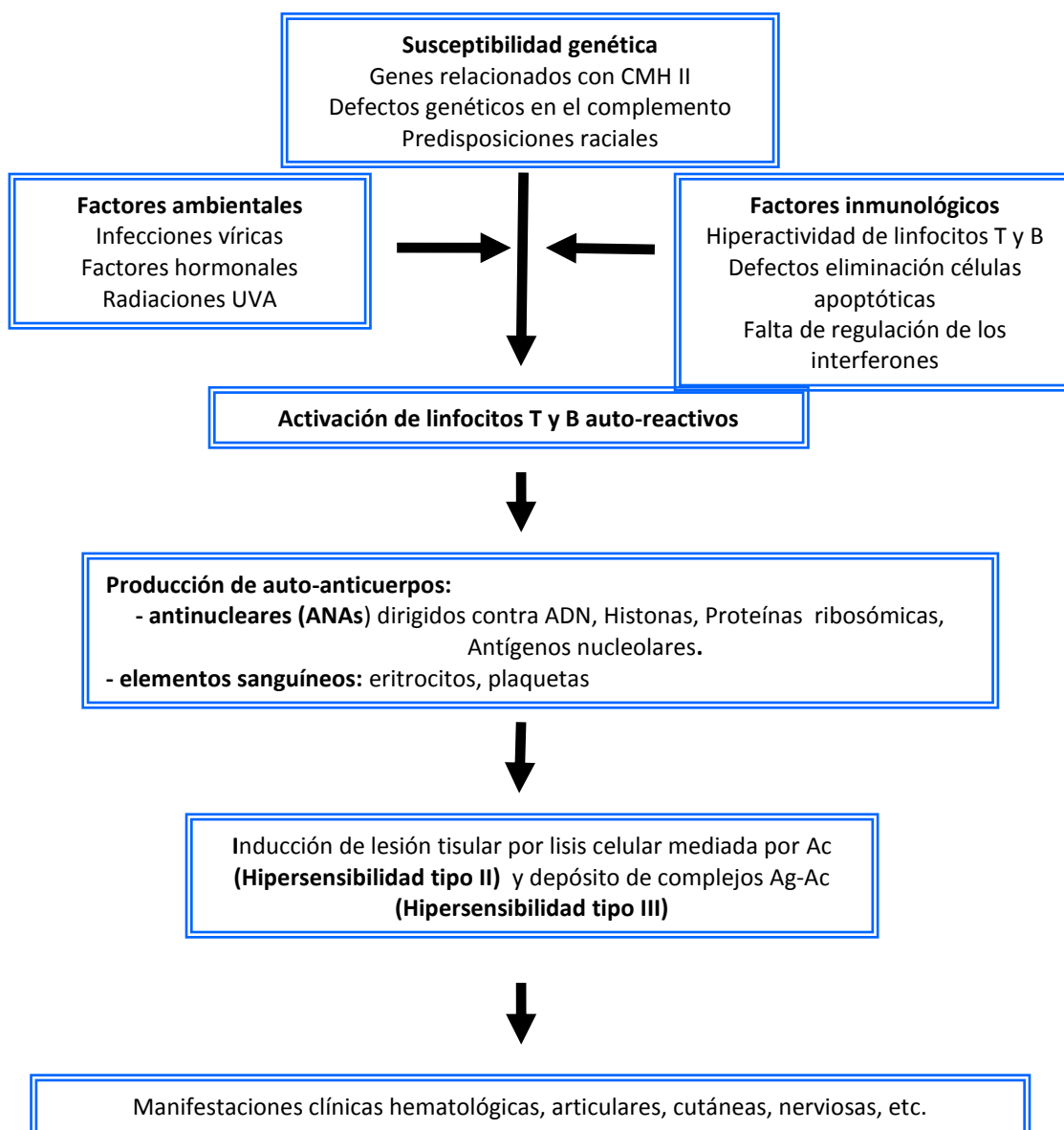


Figura 13. Esquema de la patogenia del lupus eritematoso sistémico.

Inmunodeficiencia: concepto y mecanismos

Disminución en la respuesta del sistema inmunitario frente a Ag extraños, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a la infección, sobre todo por agentes oportunistas. Se debe a defectos tanto de la inmunidad innata (complemento y fagocitos) como de la adquirida (linfocitos B o T, o ambos -inmunodeficiencia combinada-).

Clasificación

- **Primarias o congénitas** (hereditarias) (Fig. 14)
 - ✓ Defectos en los fagocitos: en las moléculas de adhesión, en la destrucción intracelular (Síndrome de Chédiak-Higashi).
 - ✓ Defectos de los componentes del complemento.
 - ✓ Defectos de los componentes del sistema de inmunidad adquirida. Ej. inmunodeficiencia combinada grave de los caballos (por alteraciones en el precursor linfoide).

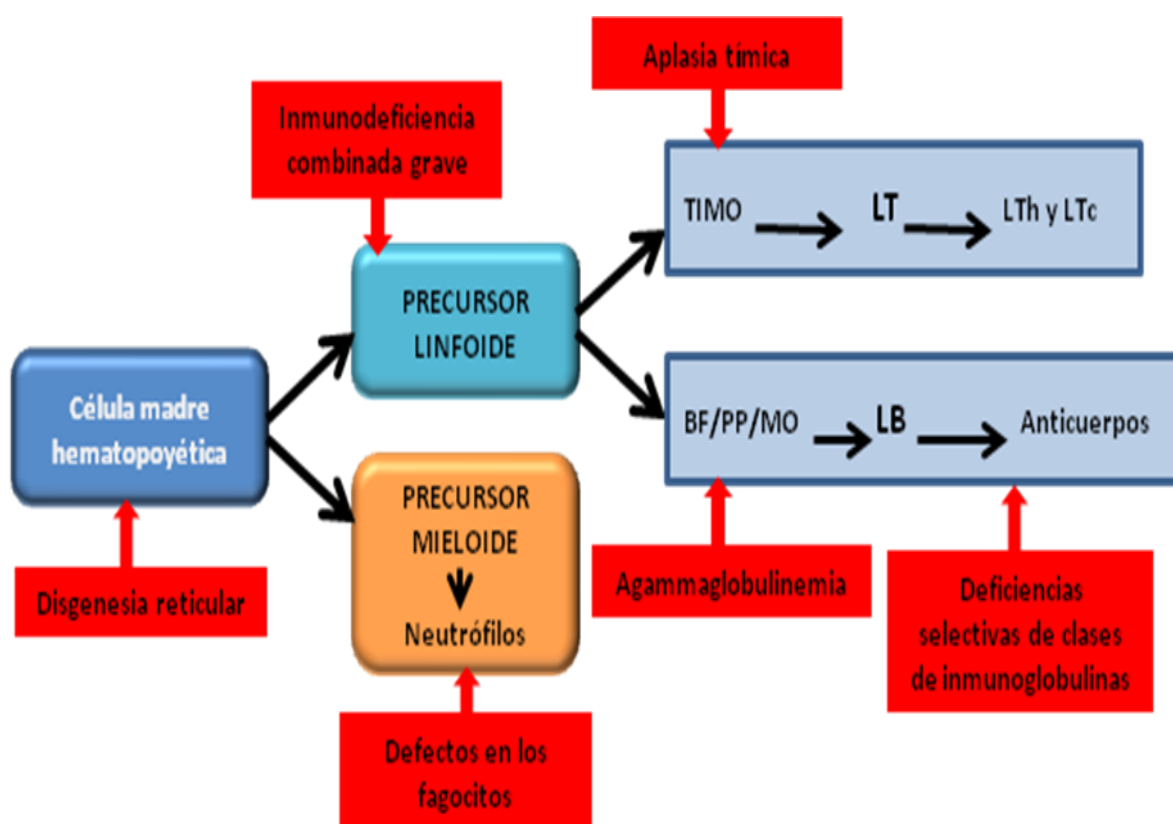


Figura 14 Defectos en el desarrollo del sistema hematopoyético genera inmunodeficiencias primarias o congénitas (BB= bolsa de Fabricio, PP= placas de Peyer, MO= médula ósea). Adaptado de Tizard (2009).

- **Secundarias o adquiridas** (Causadas por factores no genéticos)
 - ✓ Infecciones microbianas o parasitarias. Ej. infecciones por retrovirus (virus de la inmunodeficiencia felina -similar al VIH causante del SIDA humano) .
 - ✓ Por toxinas: toxinas “ambientales” y aflatoxinas.
 - ✓ Estado nutricional.
 - ✓ Estrés.
 - ✓ Trastornos endocrinos.
 - ✓ Edad (inmadurez del sistema inmunitario en neonatos e inmunosenescencia en los animales muy viejos) .
 - ✓ Fármacos (corticoides e inmunosupresores) .

Preguntas tema 22

1. ¿Qué factores pueden desencadenar una enfermedad autoinmune?
2. Tras un traumatismo grave, se desencadena una enfermedad autoinmune que afecta al sistema reproductor de un perro macho adulto. ¿Cuál podría ser la causa y qué tipo de reacción podría estar implicada en este proceso?
3. Explica cómo la infección por un virus puede dar lugar a un proceso autoinmune.
4. ¿Cuáles son las posibles etiologías de las inmunodeficiencias?

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.; Kubby, 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.

Neumam, L.; Meier, S.; 2010. Veterinary immunology and immunopathology (Veterinary Sciences and Medicine) (Hardcover). Nova Science Publisher.

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.; 2010 Inmunotrivial. Avanzado. CD-Rom. Ed. Universidad Complutense de Madrid. ISBN 978-84-693-7829-8.

Curso de introducción a la inmunología porcina *on line*. Consultado en septiembre 2011. Disponible en: <http://www.sanidadanimal.info/cursos/inmunología>

Recibido: 16 junio 2011.

Aceptado: 17 octubre 2011.