

INMUNOLOGÍA

1. Floras normal y patógena. Enfermedad infecciosa.
2. Concepto de Sistema inmune. Características.
3. Defensas innatas o inespecíficas.
4. Defensas específicas.
 - 4.1. Concepto de antígeno y anticuerpo. Tipos de anticuerpos.
 - 4.2. Células y moléculas que participan en la respuesta inmune.
5. Tipos de respuesta inmune: las respuestas humoral y celular.
6. Esquema general de funcionamiento.
7. La memoria inmunológica: respuestas primaria y secundaria.
8. Inmunidad y tipos de inmunidad.
9. Disfunciones y deficiencias del sistema inmunitario.
 - 9.1. Enfermedades autoinmunes.
 - 9.2. Reacciones de hipersensibilidad. Alergias.
 - 9.3. Inmunodeficiencias.
 - 9.4. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
10. Trasplantes.

1. Floras normal y patógena. Enfermedad infecciosa

Un ser vivo nace estéril pero, desde su nacimiento, comienza a ser colonizado por microorganismos. Pronto se establecerá un equilibrio dinámico (*homeostasis*) entre las células propias y las poblaciones celulares ajenas, que son, fundamentalmente, bacterias. Éstas últimas, pueden ser beneficiosas o indiferentes y constituyen la **flora normal** o **microbiota** del individuo.

Existen distintas poblaciones bacterianas en las diferentes zonas del organismo (mucosa digestiva, respiratoria, tracto genitourinario, etc.) e incluso estas poblaciones van cambiando con la edad y con el tipo de alimentación.

La **flora patógena** está integrada por microorganismos que, al establecerse en el individuo, provocan lesiones, alterando sus condiciones de salud o equilibrio fisiológico produciendo, en consecuencia, enfermedad.

Una *enfermedad infecciosa* es una alteración del estado normal de salud de un individuo provocada por un microorganismo. Puede ser:

- Esporádica**: afecta a individuos aislados dentro de una población.
- Endémica**, si es sufrida por un número medio más o menos constante de individuos de una población determinada.
- Epidémica** (epidemia), cuando afecta a un alto número de organismos simultáneamente, en poco tiempo.
- Pandémica** (pandemia), epidemia que afecta a una región geográfica muy amplia.
- Zoonosis** (de *zoon*, animal y *nossos*, enfermedad): en este caso, la enfermedad se transmite a las personas desde animales vertebrados, por ejemplo, la rabia, la peste o la gripe aviar.
- Local**, si afecta a una zona concreta del individuo.

- Septicemia**, el microorganismo llega a la sangre y se dispersa y reproduce en varios lugares del organismo. Es una infección grave.
- Sistémica o generalizada**: infección extendida a todo el organismo.

Se denomina **virulencia** al grado de patogenicidad de una cepa bacteriana patógena. Puede medirse en el laboratorio. Se estima como DL 50 (dosis letal-50% de la población) al número medio de microorganismos capaz de matar en un tiempo fijo al 50% de individuos de una población de experimentación.

La virulencia es un concepto relativo que depende de la capacidad agresiva del microorganismo y del estado de inmunidad (resistencia) del hospedador. Un patógeno atenuado es un microorganismo patógeno no virulento que se utiliza en la vacunación.

La virulencia depende de dos factores: la capacidad de invasión que posea el microorganismo, y su capacidad de producción de toxinas que lesionen al hospedador. Algunos patógenos son muy invasivos pero producen pocas toxinas o éstas son poco activas. En otros casos los patógenos se localizan en una zona reducida y difunden toxinas por todo el organismo. Por ejemplo, *Clostridium tetani* es poco invasivo pero muy tóxico; en cambio, *Diplococcus pneumoniae* necesita multiplicarse mucho para producir la cantidad suficiente de toxina para dañar al hospedador.

Una **toxina** es una sustancia química, producida por un microorganismo, capaz de dañar los tejidos del hospedador. Las toxinas pueden ser:

- **Exotoxinas**: son proteínas propias de bacterias Gram positivas que éstas liberan durante su vida y poseen alta toxicidad.
- **Endotoxinas**: son componentes estructurales de bacterias Gram negativas, que tienen menor toxicidad y necesitan que muera la bacteria para ejercer su acción.

2. Concepto de Sistema inmune. Características

Nuestro medio ambiente contiene una gran variedad de agentes microbianos infecciosos: virus, bacterias, hongos, etc. Capaces de causar trastornos patológicos y, eventualmente, provocar la muerte del organismo que los alberga. Sin embargo, es evidente que, en individuos normales, la gran mayoría de las infecciones son de duración limitada y dejan muy pocas secuelas. Esto se debe al *sistema inmunitario* del individuo que combate a esos patógenos.

El **sistema inmune** está integrado por un conjunto de mecanismos de defensa que han evolucionado a partir de sistemas muy sencillos de reconocimiento, **basados en la distinción de los componentes propios y ajenos**.

Los sistemas de defensa se dividen en dos grandes bloques:

- **No específicos, constitutivos o innatos**: se caracterizan por estar presentes en el individuo desde su nacimiento y por no necesitar ponerse en contacto con el microorganismo para actuar.

- **Específicos, inducibles o adaptativos:** propios de organismos complejos –aves y mamíferos-; se forman en un momento determinado como respuesta a un agente inductor concreto, al que destruyen específicamente.

Los sistemas específicos constituyen el sistema inmune propiamente dicho. Presenta las siguientes características:

- Especificidad:* están dirigidos frente a agentes patógenos concretos.
- Memoria inmunológica:** posibilita una respuesta defensiva más rápida en una segunda entrada del mismo agente patógeno.
- Tolerancia:** el sistema inmune elimina o inactiva cualquier célula capaz de responder frente a lo propio.

El sistema inmune no sólo está implicado en la defensa frente a los microorganismos, sino que tiene también participación en otras funciones: positivas, como la destrucción de células cancerígenas, o negativas, caso del rechazo de tejidos y órganos, alergias, autoinmunidad, etc.

3. Defensas innatas o inespecíficas

3.1. Piel y mucosas

Los epitelios de revestimiento constituyen la frontera que marca los límites entre nuestro organismo y el mundo exterior. Esta primera barrera contra la invasión de microorganismos se acompaña de mecanismos defensivos físicos, químicos y microbiológicos:

- Mecanismos físicos:
 - Efecto de barrera de los epitelios. Las uniones intercelulares entre las células epiteliales impiden la existencia de huecos entre ellas.
 - Efecto de barrido de los cilios de la mucosa respiratoria.
- Mecanismos químicos:
 - Las glándulas sebáceas producen ácidos grasos insaturados de cadena larga que poseen acción bactericida y fungicida.
 - La enzima lisozima, presente en la saliva, las lágrimas y la mucosidad nasal, rompe la pared de las bacterias Gram positivas.
 - El pH ácido del jugo gástrico o de la vagina.
 - Cerumen del oído y espermina del esperma, ambos de acción bactericida.
- Mecanismos microbiológicos:
 - Los componentes de la flora bacteriana normal compiten con los microorganismos patógenos (espacio y nutrientes) y pueden producir sustancias antibacterianas. La flora microbiana supera en número al de las células somáticas en varias decenas de veces. Las bacterias intestinales constituyen cerca de un tercio del peso de las heces fecales.

En muchos casos, la flora normal establece unas condiciones físico-químicas que hacen más difícil de colonizar por otros microorganismos el nicho ecológico que ocupan. Por ejemplo, el pH de la vagina se mantiene entre 3,5 y 4,5 gracias principalmente a la acción del *Lactobacillus acidophilus* (fermenta el glucógeno de las células epiteliales produciendo ácido láctico). Esta acidez imposibilita la multiplicación desmedida de la levadura *Cándida albicans*, común en la vagina. Si la población bacteriana normal se reduce por el tratamiento prolongado con antibióticos, el pH vaginal puede volverse neutro y favorecer la reproducción de *C. albicans*, lo que se traduce en vaginitis.

De forma parecida, *Escherichia coli*, un microorganismo mutualista del intestino grueso se torna **oportunista** si alcanza otras zonas del organismo, como la vejiga urinaria o el sistema nervioso (meningitis).

3.2. Fagocitosis

Si la primera línea de defensa es superada, algunas de las células blancas de la sangre (neutrófilos, macrófagos) son capaces de capturar y destruir agentes extraños mediante un proceso que incluye varias etapas:

1. *Quimiotaxis* o atracción de los fagocitos hacia la zona de invasión mediante sustancias químicas liberadas por los microorganismos o por las células dañadas.
2. Reconocimiento y fijación al agente agresor.
3. Ingestión del patógeno por fagocitosis.
4. Digestión por medio de los lisosomas.

3.3. Reacción inflamatoria

Cuando un agente extraño atraviesa las barreras mecánicas que delimitan el medio interno, o tras una lesión física o causada por un agente químico, se pone en marcha una **reacción inflamatoria** como respuesta defensiva del sistema inmune.

El objetivo de la reacción inflamatoria es **concentrar los mecanismos de defensa en la zona afectada**. Para ello se producen los siguientes procesos:

- *Vasodilatación capilar*: el aumento del flujo sanguíneo en la zona produce enrojecimiento y sensación de calor.
- *Incremento de la permeabilidad* del endotelio vascular por retracción de las células. Así sale plasma hacia los tejidos, con la consiguiente hinchazón o edema y la estimulación de las terminaciones sensoriales del dolor.
- *Infiltración* del tejido por células procedentes de la sangre, Leucocitos y plaquetas, atraídas por quimiotaxis (se mueven a favor de concentración del gradiente quimiotáctico). (Ver página 347). Se trata de células fagocíticas muy activas –leucocitos polimorfonucleares, monocitos- que destruyen células del tejido dañado, leucocitos muertos, microorganismos, etc. Se crea así una zona necrótica que impide la dispersión del patógeno.
- *Producción y liberación local de moléculas activas*: la *histamina*, producida por los mastocitos, y la *serotonina*, liberada por las plaquetas, son los principales mediadores de la inflamación. A nivel global, se incrementa la síntesis de las llamadas *proteínas de fase aguda*, producidas en el hígado y que inducen *fiebre*.

La reacción inflamatoria es patológica en sí misma. Produce daño tisular. Si es muy grande o se produce en un órgano vital puede conducir a la muerte.

3.4. Células asesinas o “natural killer” (NK)

Actúan contra virus y parásitos intracelulares estrictos. Destruyen células tumorales. Provocan la lisis de la célula blanco por contacto.

3.5. El complemento

Está formado por un conjunto de 21 proteínas presentes en la sangre. Muchas de ellas son proteasas. Su activación produce una reacción en cascada (ver página 355) cuyo objetivo final es la formación de un agregado molecular capaz de perforar la membrana del microorganismo. Además, los componentes del complemento son capaces de activar a las células fagocíticas.

3.6. Interferón

Es una proteína sintetizada en células tumorales y en las infectadas por virus. No protege a estas células, sino que se trata de un mensajero químico que “avisa” a las células sanas induciendo vías transformadoras para protegerlas del virus. Inducen también la activación de las células NK.

4. Defensas específicas

4.1. Concepto de antígeno y anticuerpo. Tipos de anticuerpos

Cualquier sustancia capaz de determinar la activación de los mecanismos de defensa de un organismo es un **antígeno**. Debe reunir dos características:

- Inducir la aparición de células específicas.
- Inducir la aparición de sustancias químicas –**anticuerpos**- que reaccionen específicamente (complementariedad espacial) contra el antígeno.

Normalmente un microorganismo presenta muchos antígenos diferentes en su superficie. Son proteínas mayoritariamente, aunque también los polisacáridos tienen capacidad antigénica. Un anticuerpo reconoce específicamente a un cierto antígeno y se fija a él. Las diferentes porciones del antígeno que son reconocidas por un anticuerpo se denominan *determinantes antigénicos* o *epítomos*. La zona del anticuerpo que se une específicamente al epítomo es el *paratopo*.

Los anticuerpos son fabricados por un tipo de glóbulos blancos llamados **linfocitos B**. Son glucoproteínas globulares llamadas **inmunoglobulinas**. Tienen forma de “Y” y están compuestas de cuatro cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro (ver página 352):

- Dos cadenas ligeras (L) idénticas, con dos dominios, uno variable V_L en el extremo N-terminal y un dominio constante C_L en el extremo carboxilo terminal.
- Dos cadenas pesadas (H) idénticas, con cuatro dominios: uno variable o V_H y tres constantes o C_H en el C-terminal.

Hay, por tanto, una región constante en todos los anticuerpos (unión de C_L y C_H) y una zona variable (V_L y V_H) de unión al antígeno o paratopo.

En los vertebrados superiores existen cinco clases de inmunoglobulinas (ver página 353): IgM, IgG, IgA, IgE e IgD.

La función de los anticuerpos es unirse al antígeno específico con las siguientes consecuencias:

- Neutralizar microorganismos y sus toxinas mediante la unión del anticuerpo a las porciones del antígeno implicadas en los mecanismos patogénicos, bloqueándolos.
- Estimular la *opsonización* (ver página 354), es decir, el recubrimiento del patógeno por numerosos anticuerpos para facilitar su fagocitosis por parte de los macrófagos o de los leucocitos polimorfonucleares. En ocasiones, los anticuerpos **aglutinan** bacterias, virus e incluso células propias. Se forman grandes entramados o **complejos de aglutinación** rodeados de anticuerpos que son reconocidos y destruidos por el complemento, los macrófagos o las células NK.
- Destruir bacterias mediante la activación del complemento.

4.2. Células y moléculas que participan en la respuesta inmune

Las respuestas inmunitarias innata y adaptativa se llevan a cabo mediante una gran variedad de células que, en conjunto, se denominan *leucocitos* o *glóbulos blancos*, y por moléculas solubles que esas células secretan.

A) Células y moléculas inespecíficas

Actúan ante cualquier infección sin reconocer específicamente ningún patógeno.

- **Fagocitos**: derivan de células primordiales de la médula ósea. Fagocitan microorganismos, células alteradas y restos celulares. Son los *monocitos*, los **macrófagos** (monocitos que han abandonado el torrente circulatorio y se sitúan en los tejidos), los polimorfonucleares **neutrófilos** y los polimorfonucleares **eosinófilos**.
- **Células citotóxicas**: destruyen células del organismo que se han vuelto peligrosas. Se incluyen aquí las células asesinas naturales o células NK.
- **Células cebadas**: intervienen en la inflamación. Liberan histamina. En circulación, las células cebadas son polimorfonucleares **basófilos**; si están en los tejidos se llaman **mastocitos**.

Entre las moléculas inespecíficas se encuentran: **lisozima**, proteínas del complemento y **citocinas**. Las últimas equivalen a señales que comunican entre sí a las diferentes células que intervienen en la respuesta inmune. Pueden ser *interferones*, *linfocinas*, *monocinas*, *interleucinas* y *factores de necrosis tumoral* (TNF). Intervienen en procesos como la inflamación y las reacciones citotóxicas.

B) Células y moléculas específicas

Los **linfocitos** son las células responsables del reconocimiento específico de los agentes patógenos, sin embargo, en muchos casos necesitan la colaboración de células no específicas. Por ejemplo, los macrófagos actúan como *células presentadoras de antígeno* o APC, para que los linfocitos los puedan reconocer.

Los linfocitos se originan a partir de células primordiales de la médula ósea. Se distingue entre la estirpe celular linfoide, generadora de linfocitos, y la estirpe mieloide, origen de las células inespecíficas.

- **Linfocitos B:** se originan y maduran en la médula ósea (en el hígado y en el bazo del feto). Poseen receptores de membrana específicos, que son inmunoglobulinas, llamados BCR, capaces de reconocer a los antígenos. Cuando se activan se convierten en *células plasmáticas* productoras de anticuerpos específicos.
- **Linfocitos T:** se originan en la médula ósea y maduran en el timo (ver Pág. 348). Presentan receptores TCR capaces de reconocer antígenos en la membrana de las células presentadoras. Se subdividen en varios tipos:
 - Linfocitos T auxiliares o colaboradores (helper) Th.** Presentan en su membrana la proteína CD4. Activan a los macrófagos infectados por patógenos intracelulares, colaboran en la estimulación de los linfocitos T citotóxicos y ayudan a los linfocitos B en sus procesos de proliferación y producción de anticuerpos.
 - Linfocitos T citotóxicos Tc.** Destruyen células cancerosas o infectadas, especialmente por virus. En su membrana poseen el receptor CD 8.
 - Linfocitos supresores Ts.** Suprimen la respuesta inmune.

Las inmunoglobulinas o anticuerpos constituyen las moléculas específicas de la respuesta inmune.

5. Tipos de respuesta inmune: la respuesta humoral y la respuesta celular

Cuando un individuo entra en contacto con un antígeno por primera vez, las células de su sistema inmune lo reconocen y, o bien producen una respuesta inmune o bien se hacen tolerantes a él, según las circunstancias. La tolerancia está provocada por una dosis muy alta de antígeno o frente a antígenos propios en la etapa fetal. Los clones de linfocitos B reactivos frente a antígenos propios son silenciados, es decir, pierden la posibilidad de responder frente a ese antígeno a lo largo de la vida del organismo.

La reacción inmunitaria puede adoptar la forma de inmunidad mediada por células - **respuesta celular**- o implicar la producción de anticuerpos frente al antígeno - **respuesta humoral**-. Lo común es que ambas sean simultáneas.

En la *respuesta humoral*, los linfocitos B, activados por los linfocitos Th, se transforman en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas en cantidades abundantes. Los anticuerpos se unen al antígeno específico y promueven la activación del complemento, una más fácil acción celular citotóxica y una fagocitosis más efectiva.

En la *respuesta celular*, los linfocitos Tc destruyen a los microorganismos. Intervienen también las células NK, que reconocen antígenos extraños en el microorganismo, y los macrófagos, activados por interleucinas producidas por los linfocitos T activados.

6. Esquema general de funcionamiento

Un microorganismo que infecta a una persona debe, en primer lugar, atravesar las barreras físicas que representan la piel y las mucosas de un individuo. Si lo consigue, debe enfrentarse a las células fagocíticas que acuden a la zona de invasión. Si supera la fagocitosis, se multiplica y crea un cuerpo extraño en la zona, que invade los tejidos.

Cualquier circunstancia que dañe un tejido (sustancias químicas, quemaduras, microorganismos) provoca una reacción inflamatoria cuya función es la concentración de los mecanismos de defensa en la zona afectada.

Si la inflamación detiene al patógeno, el individuo revierte al estado normal. En caso contrario entran en acción los mecanismos de defensa específicos.

El sistema linfático es la base donde se localizan las células responsables de la respuesta inmune específica. La linfa se compone del plasma sanguíneo extravasado y parte del líquido intersticial de los tejidos. Los microorganismos son drenados junto con la linfa y en el sistema linfático son fagocitados por los macrófagos, que los digieren parcialmente. Conservan intactas partes características para, actuando como células presentadoras del antígeno (APC), ponerlas en contacto con las células responsables de la respuesta específica. Estas células se transforman y se dirigen a la zona infectada, a través del torrente circulatorio, para destruir al agente infectante.

En los nódulos linfáticos (ver página 348) los linfocitos B y T se ponen en contacto con el microorganismo. Los linfocitos B se activan y fabrican inmunoglobulinas específicas. Estos anticuerpos viajan por el torrente circulatorio al lugar de la infección para unirse y marcar al agente nocivo. Es la respuesta humoral.

Los linfocitos T también se activan. Se multiplican estirpes de linfocitos T específicos que se dirigen al foco infeccioso, para liderar la respuesta celular.

Los linfocitos B llevan el peso mayoritario en la respuesta frente a microorganismos de acción extracelular. Los linfocitos T son protagonistas en la respuesta frente a parásitos intracelulares.

7. La memoria inmunológica: las respuestas primaria y secundaria

Durante la respuesta específica algunos linfocitos B se transforman en células menores, llamadas **células memoria**, almacenadoras de la información del antígeno. Poseen larga vida, lo cual aumenta la probabilidad de que, en una segunda infección del microorganismo, éste se una a un linfocito B específico, por lo que la respuesta inmune será más rápida y abundante.

Según la teoría de la selección clonal, cada linfocito B tiene un único tipo de anticuerpo. Cuando penetra un antígeno en el organismo sólo se unirán a él los linfocitos con anticuerpos específicos para reconocer sus determinantes antigénicos. Al producirse esa unión, el linfocito B se activa, se divide con rapidez y se forma un clon de células que se divide en células memoria y células plasmáticas.

Algo similar ocurre en la activación y proliferación de los linfocitos T, portadores

también de un único tipo de receptor antigénico (TCR). Algunos de los linfocitos T activados se transforman en células T de memoria.

Según lo anterior, se diferencia una **respuesta inmune primaria** y una **respuesta inmune secundaria**, dependiendo de que el patógeno penetre por primera o por segunda vez en el organismo, respectivamente. En el primer caso se recogen inmunoglobulinas específicas en la sangre después de una semana aproximadamente. En la respuesta secundaria se obtiene una cantidad de anticuerpos mucho mayor y en pocos días (ver página 350).

Este es el fundamento de la práctica de la **vacunación**. Cuando un individuo es vacunado, se introducen en él agentes patógenos que han perdido su virulencia pero no su patogenicidad, gracias a la alteración del microorganismo o de sus toxinas. Así, la vacuna es portadora de microorganismos debilitados o muertos, o de partes de los mismos, con el fin de que el organismo produzca células memoria. Estas darán lugar a una respuesta secundaria abundante, en el caso de que el individuo deba enfrentarse de nuevo a ese patógeno.

8. Inmunidad y tipos de inmunidad

Se conoce como **inmunidad** al estado de protección que presenta un individuo frente a un microorganismo patógeno. Los organismos que han superado una enfermedad infecciosa, adquieren una memoria protectora durante más o menos tiempo frente a esa enfermedad.

La inmunidad puede adquirirse de dos formas dependiendo de que el receptor sea agente activo o pasivo:

- **Inmunidad adquirida de forma activa:** se debe a la adquisición de memoria inmunológica tras la respuesta inmune frente a una infección de un determinado patógeno. Permite una respuesta rápida frente a una segunda entrada del patógeno, basada en la capacidad de generar, con celeridad, un gran número de anticuerpos específicos gracias a la existencia de las células memoria.

Esta inmunidad puede alcanzarse de dos maneras:

- Natural:** mediante una respuesta inmune no provocada.
- Artificial:** mediante vacunas.

- **Inmunidad adquirida de forma pasiva:** en este caso los anticuerpos específicos no han sido fabricados por el propio organismo sino por otro diferente. Puede ser:

-**Natural:** en el caso de que los anticuerpos pasen de manera normal de la madre al hijo, a través de la placenta o de la leche materna.

-**Artificial:** en la **seroterapia**, los anticuerpos se introducen mediante antisueros procedentes de seres humanos o de animales (caballos, ovejas, cabras). La seroterapia está especialmente indicada cuando, tras el contacto con el patógeno, el organismo no dispone de tiempo suficiente para producir sus propios anticuerpos. Esto ocurre en el caso del tétanos (toxina tetánica) o frente a ciertos venenos.

La Inmunidad pasiva es poco duradera, porque el individuo inmunizado no ha desarrollado la capacidad de fabricar sus propios anticuerpos específicos frente al antígeno.

9. Disfunciones y deficiencias del sistema inmunitario

9.1. Enfermedades autoinmunes

Estas enfermedades se producen cuando fallan los mecanismos para distinguir entre los determinantes antigénicos propios y los ajenos. Se producen entonces fenómenos de autorreconocimiento que generan autoanticuerpos y células autorreactivas (ver página 367).

- Enfermedades órgano-específicas: la autoinmunidad se dirige contra antígenos localizados en determinados órganos como el tiroides, las glándulas suprarrenales, el estómago o el páncreas, entre otros. Ejemplos de estas enfermedades son: la tiroiditis, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus tipo I o la esclerosis múltiple.
- Enfermedades no órgano-específicas: los autoanticuerpos y las lesiones no son específicas de un antígeno localizado en un órgano concreto. Un ejemplo es el lupus eritematoso sistémico, que origina inflamaciones en diferentes zonas del cuerpo (piel, riñón, articulaciones) por el depósito en ellas de complejos inmunes.

Las enfermedades autoinmunes están relacionadas con factores genéticos, con el sexo (el 75% de los enfermos son mujeres), factores medioambientales (tóxicos, radiaciones, infecciones, etc.), estrés, etc.

9.2. Reacciones de hipersensibilidad. Alergias.

La hipersensibilidad es una respuesta inadecuada o exagerada del sistema inmunitario tanto frente a patógenos como a sustancias inocuas. Produce fenómenos inflamatorios y lesiones en los tejidos.

La hipersensibilidad no aparece en un primer contacto con el antígeno, sino en contactos posteriores, tras un periodo de sensibilización.

- Hipersensibilidad de tipo I o inmediata: se denomina **alergia** y es causada por la respuesta de la inmunoglobulina E y de los mastocitos contra determinados componentes ambientales que, para la mayoría de los individuos son inocuos. Entre ellos se encuentra el polen, los ácaros del polvo, la piel de algunos animales, etc. Las sustancias causantes de la alergia se denominan **alergenos**. Las reacciones alérgicas son muy rápidas, pueden producirse en unos pocos minutos tras el contacto con el alergeno.

En el primer contacto con el antígeno, los linfocitos B producen IgE. Este anticuerpo se une a los receptores de los mastocitos y de los basófilos. Tras el periodo de sensibilización, en posteriores contactos con el alergeno, éste se une a la IgE situada sobre los mastocitos y basófilos. La unión alergeno-IgE produce la activación celular con la consiguiente liberación de mediadores de la inflamación, como la histamina y la serotonina, produciendo los síntomas característicos: asma, rinitis, conjuntivitis, urticaria, dermatitis, etc.

- Hipersensibilidad de tipo II o citotóxica dependiente de anticuerpos: los anticuerpos se unen a antígenos de la superficie de las células. Un ejemplo es la reacción a la penicilina. El medicamento se une a los eritrocitos causando que éstos sean reconocidos como extraños por el organismo. La eritroblastosis fetal pertenece también a este grupo.

- Hipersensibilidad de tipo III o inducida por inmunocomplejos: se forman en la sangre complejos inmunes solubles en exceso, que no pueden ser eliminados adecuadamente. Se depositan en ciertos tejidos (riñón, articulaciones, piel) y disparan una respuesta inmune basada en el complemento.
- Hipersensibilidad de tipo IV o retardada, mediada por células T.

9.3. Inmunodeficiencias

Las inmunodeficiencias son situaciones patológicas producidas como resultado de la ausencia o del fracaso de la función normal de uno o más elementos del sistema inmune. Atendiendo a su origen se distinguen dos grandes grupos:

- Primarias o congénitas: determinadas genéticamente y debidas a defectos en diferentes componentes del sistema inmunitario: las inmunodeficiencias de linfocitos T son las más graves; las inmunodeficiencias de linfocitos B son las más frecuentes (en la agammaglobulinemia, enfermedad ligada al cromosoma X, no hay linfocitos B ni, en consecuencia, producción de anticuerpos). Hay también inmunodeficiencias de fagocitos. Muchas de estas enfermedades pueden ser curadas con injertos de médula ósea.
- Secundarias o adquiridas: aparecen tras el nacimiento y se deben a factores extrínsecos o medioambientales: efectos secundarios de la quimioterapia frente al cáncer, radiaciones, malnutrición o infecciones.

9.4. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Una de las principales características del virus del SIDA es su variabilidad, hasta el punto de que hay diferencias incluso entre los virus aislados de un mismo paciente. Esta variación se manifiesta en las proteínas que actúan como antígenos de superficie (ver página 370) y es la causa de que hasta ahora no haya sido posible fabricar una vacuna efectiva.

El **virus de la inmunodeficiencia humana** o **VIH** es un **retrovirus**. Eso significa que su material genético es una molécula de ARN que debe copiarse a ADN durante su ciclo de replicación, cuando se encuentra en el interior de una célula del organismo infectado. La enzima *transcriptasa inversa* que lleva el virus se encarga del proceso.

El ciclo de infección del VIH se realiza en varias etapas (Pág. 371):

- 1) La glucoproteína gp 120 de la cubierta del virus se une a un receptor CD4 de un linfocito T colaborador (o un monocito o un linfocito B). Con la participación de la proteína vírica gp 41 se funden la membrana celular y la cubierta del virus. A continuación la cápsida vírica se introduce en la célula.
- 2) El virus se descapsida y la enzima retrotranscriptasa copia en ADN el ARN del virus. Seguidamente se duplica el ADN y la enzima integrasa del virus inserta el ADN doble con los genes víricos en el genoma nuclear de la célula hospedadora. El virus se encuentra ahora en estado de **provirus** VIH. En este estado puede permanecer durante un período más o menos extenso cuyo máximo alcanza los 10 años.
- 3) Ciertas circunstancias hacen que el provirus se active y comience la expresión de sus genes, lo que se traduce en la síntesis de ARN del virus y traducción del mismo para la fabricación de sus proteínas estructurales y enzimáticas.

- 4) El ensamblaje de los componentes del virus forma partículas víricas nuevas que abandonan la célula por exocitosis y se dirigen a otras células para reiniciar el ciclo.

A los dos meses de la infección se pueden detectar en suero sanguíneo los anticuerpos producidos frente al virus; se dice entonces que el individuo es **seropositivo**. Es importante distinguir entre el *proceso de infección por el virus VIH*, que corresponde a las etapas 1 y 2 del ciclo de infección, del estado de enfermedad, que se conoce como *síndrome de inmunodeficiencia adquirida*, que sobreviene tras la activación del provirus (etapas 3 y 4 del ciclo). El SIDA es la manifestación final de la infección por VIH.

Tras la infección suele producirse un periodo asintomático que oscila entre 2 y 10 años. Seguidamente el virus se multiplica activamente y el nivel de linfocitos T (CD4) disminuye bruscamente. La deficiencia grave del sistema inmune producida por el descenso del número de las células defensivas produce un síndrome o conjunto de síntomas que se conoce como SIDA.

El enfermo se vuelve vulnerable a determinadas infecciones, llamadas **oportunistas** que son, en último término, las responsables de la muerte. Entre ellas se encuentran: neumonías, tuberculosis, meningoencefalitis, toxoplasmosis, etc. Es también común el desarrollo de tumores malignos.

Conocer las formas de contagio del virus es indispensable para prevenir la infección. Las medidas a tomar son las siguientes:

- No poner en contacto la sangre de una persona infectada con la de una persona sana. Hay que evitar transfusiones con sangre contaminada y no se deben compartir instrumentos punzantes o cortantes (jeringuillas, cortaúñas, agujas de acupuntura, agujas de tatuaje, cuchillas de afeitar, cepillos de dientes, etc.).
- Hay que evitar las relaciones sexuales sin protección (preservativo) con personas infectadas. El VIH está presente en el esperma y en las secreciones vaginales.
- Una madre seropositiva puede infectar a su hijo durante el desarrollo embrionario porque el virus puede atravesar la placenta y llegar a la sangre fetal. El recién nacido puede infectarse en el transcurso del parto y durante la lactancia, a través de la leche materna.

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, ya se ha indicado que aun no se ha logrado una vacuna frente al virus debido a la dificultad que plantea la enorme variabilidad de sus antígenos externos.

Actualmente existen cuatro familias de fármacos que actúan en distintas etapas del ciclo de infección del virus con el fin de dificultarlo al máximo. Son los siguientes:

- 1) Inhibidores de la transcriptasa inversa. AZT (azidotimidina, empleada por primera vez en 1987), DDI (didedoxiinosina), DDC, aciclovir, etc.
- 2) Inhibidores de la proteasa: el ARN vírico codifica una larga cadena proteica que debe ser procesada por la enzima proteasa para la obtención de las proteínas finales del VIH. Se emplean desde 1995.
- 3) Inhibidores de la fusión: bloquean a la proteína gp41 e impiden la fusión de la cubierta lipoproteica del virus con la membrana plasmática celular. Se empezaron a utilizar en 2002.

- 4) Inhibidores de la integrasa: esta enzima permite que la copia en ADN del material genético del virus se integre en el ADN celular. Estos fármacos se aprobaron en 2006.

Las terapias contra la infección consisten en la combinación de fármacos de estas familias, los llamados *cócteles*, que, si bien no logran acabar definitivamente con el virus, reducen la carga viral, es decir, el número de copias del VIH que circulan por la sangre del enfermo y permiten que se recuperen sus niveles de linfocitos.

Estas terapias presentan inconvenientes: la aparición de resistencias. Mutaciones del virus producen formas resistentes a los distintos fármacos y es necesario ir modificando el tratamiento con medicamentos diferentes. Además, la pauta de ingestión del cóctel de fármacos es compleja. La persona infectada debe tomar muchas pastillas varias veces al día. Por último, el tratamiento resulta muy costoso económicamente.

10. Trasplantes

El **Complejo Principal de Histocompatibilidad** o **MHC** (Major Histocompatibility Complex) es una región del genoma (en humanos **HLA**: Human Leucocitary Antigens) que porta los genes de los llamados **antígenos de histocompatibilidad**, glucoproteínas de membrana de las células de los vertebrados, descubiertas en el estudio del rechazo a los trasplantes. Estos antígenos son imprescindibles para que se produzca la respuesta inmune específica. Son marcadores de "lo propio"; cada individuo tiene sus propios antígenos de histocompatibilidad, diferentes a los de otro sujeto. Hay dos tipos: antígenos de clase I, presentes en todas las células nucleadas, y antígenos de clase II, presentes en células presentadoras de antígeno o APC (macrófagos, por ejemplo).

Las proteínas de histocompatibilidad de los tejidos del donante son procesadas por las APC y reconocidas como extrañas por los linfocitos T del receptor. De este modo se desencadena una respuesta inmune específica que destruye el órgano implantado.

Para prevenir esa reacción se utilizan fármacos **inmunodepresores** capaces de reducir la respuesta inmune. Su descubrimiento aumentó considerablemente el índice de éxito en los trasplantes, pero su utilización implica riesgos porque, al deprimir el sistema inmune, reducen la respuesta ante las infecciones.

La inhibición intensiva del sistema inmunitario suele ser necesaria sólo durante las primeras semanas después del trasplante. A continuación se administran dosis menores de esos fármacos, que deben ser tomados de forma indefinida.

Dependiendo del origen del órgano trasplantado se distinguen varios tipos de trasplantes:

- **Autotrasplante o autoinjerto**: de una parte del cuerpo a otra.
- **Isotrasplante o isoinjerto**: entre dos individuos genéticamente idénticos.
- **Alotrasplante o aloinjerto**: entre miembros diferentes de la misma especie.
- **Xenotrasplante o xenoinjerto**: entre individuos de diferentes especies.

Las transfusiones sanguíneas pueden generar también problemas de rechazo si no hay compatibilidad entre los grupos sanguíneos de donante y receptor. En ese caso, los anticuerpos del receptor se unen a los antígenos de los glóbulos rojos provocando hemoaglutinación.