



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PROPUESTA DE MODIFICACIÓN AL PROGRAMA DE
INMUNOLOGÍA BÁSICA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GLORIA ELISA NÚÑEZ SEGUNDO

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Celia, mi madre, por permitirme estar aquí ahora, por todo su amor, consejos y apoyo incondicional. Gracias por estar a mi lado en todo momento y ser todo lo que soy. Te Quiero Mucho.

A Miguel, mi padre, por su amor, apoyo y consejos para escalar el día a día. Gracias por todo lo que me has enseñado y lo que falta por aprender. Te quiero Mucho.

A Ale, mi hermano, por todo su apoyo, y toda su comprensión día con día. Gracias. Te Quiero Mucho. Sin tu ayuda, hubiera tardado más.

A mis tíos y tías, por su cariño y apoyo en cada momento difícil y que han compartido el camino.

A Cindy y Mariana, amigas de toda la vida, gracias por compartirla junto a mí. Las Quiero.

A Oscar, desde que te conocí todo cambio, gracias por todo.

A todos mis amigos, que compartieron el día a día, alegrías, risas, tristezas, logros y sobre todo la amistad incondicional que nos une.

A los Drs. Ladrón de Guevara y Juli por su apoyo, consejos e interés. Gracias

A Eva, Sra. Crecencia, Sra. Juanita, muchas gracias por iluminar el camino en ausencia de luz.

A todas las personas que durante mi carrera profesional han sido colaboradores y testigos de la trayectoria. Gracias

A Beny, gracias por tu amor y compañía.

A la UNAM por formar parte de ella. Soy Orgullosamente UNAM.

ÍNDICE

	Pág.
Introducción	6
Objetivo	7
Capítulo	
1. Inmunidad Natural (Innata)	8
1.1 Barreras Físicas.	9
1.1.1 Piel	9
1.1.2 Mucosa Gástrica	10
1.1.3 Mucosa Respiratoria	10
1.1.4 Mucosa Urinaria	11
1.2 Barreras Químicas	11
1.2.1 pH.	11
1.2.2 Proteínas de Defensa	12
1.3 Elementos Moduladores: Individuales, Ambientales	13
1.4 Células del Sistema Inmune Innato	14
1.4.1 Linfocitos T	14
1.4.2 Linfocitos B	15
1.4.3 Células Plasmáticas	16
1.4.4 Monocitos y Macrófagos	16
1.4.5 Células Dendríticas	18
1.4.6 Plaquetas	18
1.4.7 Neutrófilos	18
1.4.8 Basófilos	19
1.4.9 Eosinófilos	20
1.4.10 Célula Cebada	20
2. Órganos Linfoides	21
2.1 Primarios (Centrales)	21

2.1.1	Timo	21
2.1.2	Médula Ósea	23
2.2	Secundarios (Periféricos)	25
2.2.1	Ganglios Linfáticos	25
2.2.2	Bazo	27
2.2.3	Apéndice	28
2.2.4	Placas de Peyer	28
2.2.5	Amígdalas	29
3.	Sistema de Complemento	30
3.1	Funciones	30
3.2	Integrantes	30
3.3	Vía Clásica	31
3.4	Vía Alternativa	33
3.5	Vía de la Lectina o de Unión a Manosas	35
3.6	Inhibidores y Receptores	36
4.	Fagocitosis	39
4.1	Funciones	39
4.2	Quimiotaxia	39
4.3	Rodamiento	39
4.4	Transmigración o Diapédesis Celular	40
4.5	Receptores Celulares. Oponización	41
4.6	Endocitosis y Fagolisosoma	42
4.7	Mecanismos Líticos	42
5.	Antígenos e Inmunógenos	43
5.1	Hapteno y Acarreador	43
5.2	Tolerancia y Anergia	44
5.3	Epítipo o Determinante Antigénico	45
5.4	Superantígeno	46

6. Inmunidad Adquirida	47
6.1 Características	47
6.2 Respuesta Primaria y Secundaria	48
6.3 Inmunidad Activa y Pasiva	49
6.4 Linfocitos T	50
6.4.1 Receptores de Linfocitos T (TCR)	50
6.4.2 Tipos de Linfocitos y su Función	51
6.4.3 Moléculas de Grupo de Diferenciación	56
6.5 Linfocitos B	58
6.5.1 Receptores de Linfocitos B	58
6.5.2 Moléculas de Grupo de Diferenciación	58
7. Inmunoglobulinas	60
7.1 Estructura Básica del Monómero	60
7.2 Características Individuales	61
8. Complejo Principal de Histocompatibilidad	65
8.1 Genes y Moléculas Clase I, II, III, MIC	65
9. Citocinas	69
9.1 Características	69
9.2 Funciones	70
10. Tipos de Interferones	75
Consideraciones	77
Referencias Bibliográficas	78

INTRODUCCIÓN

La Odontología como parte de las Ciencias médicas básicas, interacciona con seres humanos, en los cuales hay procesos fisiológicos continuos y además existe una estrecha interacción con el medio ambiente, el cual contiene una amplia variedad de microorganismos y sustancias, que suponen una amenaza constante para el cuerpo humano, lo cual obliga al estudiante de pregrado a obtener los conocimientos básicos y esenciales para entender como el organismo se defiende, por ello debe tener conocimiento de los sistemas de defensa del organismo, ya que permiten mantener la integridad biológica de cada organismo y forman parte del complejo reconocimiento de lo propio frente a lo extraño.

Además, es importante que el alumno tenga la competencia de leer y entender la información actual sobre el tema.

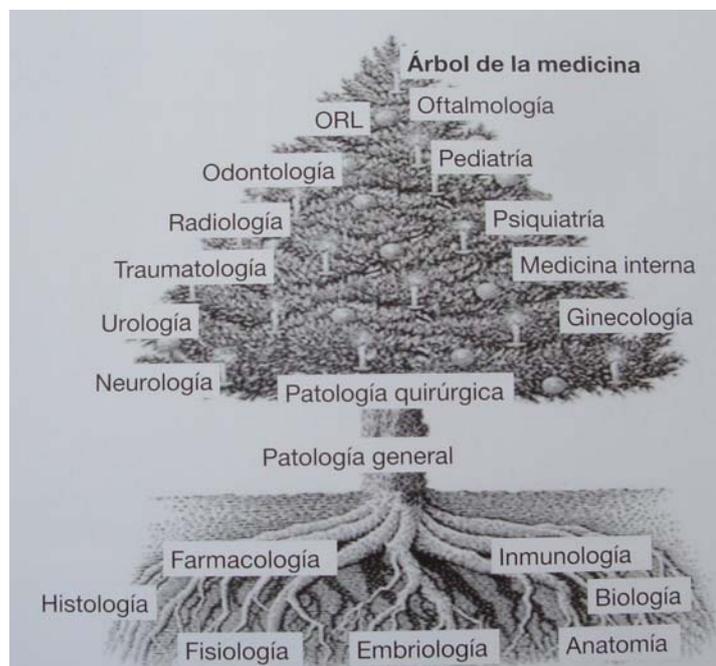


Fig. 1 Árbol de la Medicina.⁹



OBJETIVO

La revisión del programa de Inmunología básica para delimitar el conocimiento que debe adquirir el alumno de Licenciatura de acuerdo a la literatura actualizada.



1. INMUNIDAD NATURAL (INNATA)

Una amplia variedad de organismos y sus moléculas asociadas supone una amenaza constante para el cuerpo humano. El sistema inmunitario humano -conjunto de mecanismos defensivos que identifican y neutralizan estas amenazas- es capaz de distinguir los organismos y moléculas “extraños” frente a los “propios”, todo aquello que pertenece al propio cuerpo.² El sistema inmune está capacitado para reconocer lo que le es propio y así mantener la individualidad del organismo.⁵

La respuesta inmune natural o innata, está determinada genéticamente, se genera inmediata y espontáneamente, desde la primera vez que se enfrenta a cualquier patógeno, ya que no requiere de mecanismos tales como presentación del antígeno o expansión clonal celular. Se caracteriza por la fagocitosis y digestión indiscriminada de partículas extrañas y microorganismos por los macrófagos y los leucocitos. Es carente de memoria, no se incrementa, ni se modifica con exposiciones repetidas al mismo agresor e influye en la dirección que seguirá la respuesta específica.^{5,6,7}

En el sistema innato su calificativo de inespecífico se ha modificado, ahora se sabe que la respuesta inmune innata sí tiene especificidad, sí discrimina entre lo propio y lo extraño, debido a que es capaz de reconocer específicamente un número limitado (aproximadamente 10^3) de estructuras moleculares que comparten los microorganismos; para ello, utiliza una cantidad igualmente limitada de receptores (Cuadro 1.), codificados por las células germinales y que están presentes en la superficie, vesículas y citoplasma de varios tipos celulares entre los que se incluyen: macrófagos, neutrófilos, células cebadas, epiteliales, endoteliales, dendríticas, asesinas naturales (*natural killer* NK).^{6,7,13} A continuación se mencionan algunos de estos receptores celulares.

Receptor celular	Moléculas que reconoce
Tipo Toll (TLR)	Moléculas Bacterianas, virales y de algunos parásitos
Carroñeros o Scavenger	Lipoproteínas y residuos de manosa y mucosa
Lectinas tipo C	Carbohidratos con manosa y fructosa
NLR	Enlazan peptidoglucanos bacterianos
N-formil-metionina	Péptidos con N-formil-metionina

Cuadro 1. Receptores celulares y las moléculas que reconocen.⁷

1.1 BARRERAS FÍSICAS

Existen barreras físicas, químicas y biológicas que protegen el organismo, como elementos individuales de defensa.^{2,7}

1.1.1 Piel

La epidermis o capa más externa de la piel por su grosor, de 0,05 hasta 1,5 mm, por su descamación y composición de células escamosas queratinizadas, muertas y empaquetadas de forma hermética, proporciona un entorno seco e inhóspito para los microbios en la superficie de nuestra piel, por lo que aquellos microorganismos adheridos a las superficies cutáneas se eliminan, además de la existencia de **tejido linfoide asociado a la piel (SALT)** que se ubica en el sitio de acceso de los microorganismos al organismo.^{2,3}

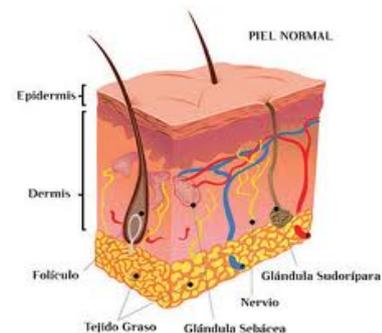


Fig. 2 Componentes de la Piel. Barrera anatómica.¹



1.1.2 Mucosa Gástrica

Las membranas mucosas por su grosor, flora bacteriana y superficies húmedas, impide el asentamiento y desarrollo de otros microorganismos depositados en la mucosa .³

Las mucosas, desde la mucosa gástrica a la mucosa intestinal, forman parte y están protegidas por un extenso sistema de tejidos linfoides conocidos en general como **el sistema inmunitario de mucosas o tejido linfoide relacionado con la mucosa (MALT)**. En conjunto, se estima que el sistema inmunitario de mucosas contiene tantos linfocitos como el resto del cuerpo.⁴

Los tejidos linfoides organizados en el intestino se conocen como los **tejidos linfoides relacionados con el intestino (GALT)**.^{2,4}

Los tejidos linfoides organizados del GALT comprenden las placas de Peyer, los folículos linfoides solitarios del intestino, apéndice, amígdalas y adenoides de la faringe, y los ganglios linfáticos mesentéricos.⁴

1.1.3 Mucosa Respiratoria

Los microorganismos y partículas extrañas depositados en la superficie húmeda y mucosa respiratoria, quedan atrapados en el moco y son eliminados mediante el movimiento ciliar de las células epiteliales, por la tos, el estornudo, barreras anatómicas cavidad nasal.³

Se encuentran folículos aislados similares en la pared de la parte alta de las vías respiratorias, que se conocen como los **tejidos linfoides relacionados con bronquios (BALT)**, y en el revestimiento de la nariz, donde se llaman tejido **linfoide relacionado con la mucosa nasal (NALT)**.⁴

1.1.4 Mucosa Urinaria

El aparato genitourinario de las mujeres está protegido por las secreciones ácidas de la vagina y la presencia de moléculas microbicidas secretadas por las membranas mucosas.²

Además la orina ayuda a inhibir el movimiento de los microbios desde el entorno exterior hacia la vejiga y los riñones. La micción periódica de orina estéril proporciona una presión de líquido dirigida hacia el exterior que inhibe el movimiento de microbios hacia el interior y a lo largo de las vías urinarias.²

1.2 BARRERAS QUÍMICAS

1.2.1 pH

La mayoría de los patógenos son muy sensibles a un entorno ácido. Un pH ácido (inferior a 6) inhibe el crecimiento de posibles patógenos.²

Secreciones antibacterianas de la piel, el sudor y secreciones sebáceas determinan la existencia de un pH ácido, secreciones antibacterianas y antivirales de las membranas mucosas en saliva, lágrimas y secreción nasal; además existe una lisozima en la saliva, en las secreciones lagrimales, y en el esperma la espermina, sustancias antimicrobianas de los fluidos tisulares.^{2, 3}



Fig.3 Secreción Conjuntival.²



Fig. 4 Secreción Salival Antibacteriana.³



1.2.2 Proteínas de Defensa

Pentraxinas. Proteína amiloide sérica y proteína C reactiva, que además activa al complemento, actúa como opsonina y regula la inflamación. Unen fosforilcolina de bacterias y hongos.⁷

Colectinas. Proteína unidora de lipopolisacáridos (*LPS*) y proteína unidora de manosa (*MBP*), que actúa también como opsonina y activa complemento. Unen carbohidratos de microorganismos.⁷

Defensinas. Estas moléculas inhiben el crecimiento microbiano mediante su acción directa sobre los microbios, quizás dañando sus membranas microbianas y causando su lisis. Estas moléculas también pueden actuar como quimioatrayentes para células del sistema inmunitario innato, y facilitar la ingestión y destrucción de microbios por parte de las células fagocíticas. Los ácidos grasos liberados por algunos de los microbios comensales que están presentes en la piel también sirven para inhibir el crecimiento de algunas otras bacterias.²

Lisozima. Enzima que rompe el peptidoglucano (un constituyente de la mayor parte de las paredes celulares bacterianas).²

Sistema de Complemento

El complemento es un término colectivo para un sistema de enzimas y proteínas, de las ramas innata y adaptativa del sistema inmunitario, que funcionan como mecanismos solubles de protección contra los patógenos que evaden el contacto celular. Una serie de proteínas reguladoras que se encuentran en circulación o unidas a membranas celulares propias mantiene el sistema del complemento bajo control.²



En el sistema inmunitario innato, el complemento puede ser activado a través de dos vías: la **vía alterna**, en la cual el antígeno es reconocido por características particulares en su superficie, o la **vía de la lectina o de unión a manosas (MBL)**. El complemento también puede ser activado en el sistema inmunitario adaptativo a través de la vía clásica, que se inicia con los complejos antígeno-anticuerpo.²

Independientemente de la vía de activación, las funciones del complemento son la lisis de bacterias, células y virus; la estimulación de la fagocitosis (opsonización); la inducción de inflamación y la secreción de moléculas inmunorreguladoras, y la eliminación de inmunocomplejos circulantes.²

1.3 ELEMENTOS MODULADORES: INDIVIDUALES, AMBIENTALES

En la respuesta inmune innata existen factores que influyen en su efectividad. Éstos pueden ser del individuo o *internos* como la edad, el sexo, el grado de nutrición, el balance hormonal, la fatiga, el estrés, etcétera, o bien, ambientales o *externos* como la temperatura, la contaminación, las radiaciones, los medicamentos, etcétera.^{3,5}

1.4 CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE INNATO

1.4.1 Linfocitos T

El linfocito es una célula que puede ser pequeña y medir de 7 a 8 μm , con un núcleo grande que deja visible sólo una escasa porción del citoplasma, puede o no tener retículo endoplásmico, el aparato de Golgi es pequeño y la cantidad de mitocondrias y ribosomas es escasa; esta variedad incluye a más del 90% de los linfocitos.^{13, 16}

El linfocito grande tiene un diámetro de 12 a 16 μm , el citoplasma es más abundante y el núcleo puede localizarse excéntricamente.¹³ La vida de las células T se mide en meses o en años.³

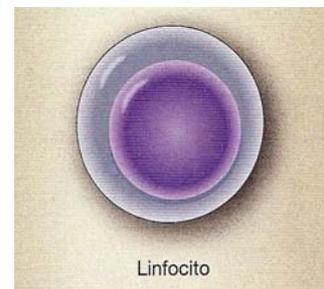


Fig. 5 Linfocito.⁸

Las variaciones en el tamaño y la morfología pueden reflejar diferentes etapas de su ciclo (reposo y activación), se ha propuesto que los linfocitos pequeños se encuentren en reposo y los grandes, que pueden provenir del pequeño, posiblemente estén activados por algún proceso inmune.¹³

Después de los neutrófilos, los linfocitos son los leucocitos más numerosos en la circulación. En números absolutos se encuentran de 1,000 a 3,000 por mm^3 de sangre y en números relativos entre 20 y 30% de la cuenta total. El 75% de los que circulan son T y el mayor número de ellos corresponde a los T de ayuda (Th, CD4); el 25% restante corresponde a los linfocitos B y NK.¹³

Los precursores de la célula T aparecen en la séptima semana de gestación. El primer marcador de células T en aparecer es la proteína CD2, seguido por CD3 (molécula encargada de transmitir la señal de reconocimiento antígeno en el interior celular).³

1.4.2 Linfocitos B

Linfocitos B o células B se generan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotentes residen en la médula ósea y junto con **las células plasmáticas**, su progenie aun mas diferenciada, son las únicas células capaces de sintetizar moléculas de inmunoglobulina.²

La función principal de las células de tipo B consiste en secretar anticuerpos en la sangre y otros líquidos corporales, y de este modo impedir la proliferación de agentes extraños. Tales células constituyen el principal tipo celular que participa en la **inmunidad humoral**, es decir en

efectos de protección mediados a través de líquidos tisulares.¹

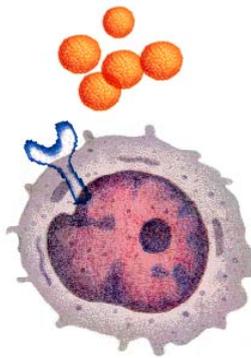


Fig. 6 Linfocito B.⁴

Las células B también pueden funcionar, en primer lugar, como **células presentadoras de antígeno** al transformar y mostrar las células extrañas. Al ser activado por el antígeno, se transforma en célula plasmática que secreta inmunoglobulinas y actúa principalmente contra bacterias extracelulares.¹³

En segundo lugar, las células B activadas pueden secretar ciertas **linfocinas**, así como otros factores que influyen en el crecimiento y las actividades de otras células inmunológicamente importantes.¹

Cuando se divide un linfocito B activado, parte de sus descendientes se vuelven células B de memoria, mientras que el resto se diferencia en células plasmáticas.¹

1.4.3 Células Plasmáticas

Las células plasmáticas tienen forma oval u ovoide. Se caracterizan por tener un citoplasma basófilo y abundante, un núcleo con una forma estrellada en su interior y un aparato de Golgi que no se tiñe fácilmente; derivan de linfocitos B diferenciados de forma terminal y son células que sintetizan y secretan inmunoglobulinas. Las células plasmáticas tienen un



Fig. 7 Célula Plasmática.⁵

periodo de vida relativamente breve (de días a unas cuantas semanas) y con un aumento del tamaño y la actividad, producen grandes cantidades de inmunoglobulinas durante su corta vida, de menos de 30 días.^{1, 2,16}

En condiciones normales las inmunoglobulinas no están presentes en la superficie de la célula plasmática, pero se producen en grandes cantidades en el citoplasma y luego se secretan al espacio extracelular. A menos que se produzcan continuamente nuevas células plasmáticas, las que existen pronto mueren y no se secretan más inmunoglobulinas.¹

1.4.4 Monocitos y Macrófagos

Los fagocitos mononucleares provienen de las células madre de la médula ósea y después de dividirse y madurar, llegan a la sangre como monocitos.² Los monocitos como células mononucleares grandes, representan aproximadamente entre el 5% y el 7% de los leucocitos en la sangre periférica. Los monocitos pasan 1 o 2 días en la circulación y a continuación atraviesan el endotelio y entran en los tejidos del

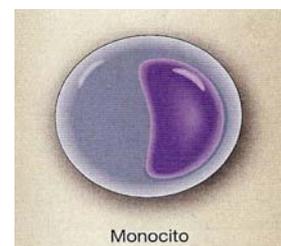


Fig. 8 Monocito.⁸

todo el cuerpo, donde se convierten en macrófagos que residen allí durante un tiempo que puede llegar a ser de algunos meses.



Tanto los macrófagos como los monocitos controlan de forma activa su entorno mediante la fagocitosis y actúan como barrenderos que eliminan los restos celulares. Los materiales ingeridos son degradados enzimáticamente.^{1, 3, 16}

Los macrófagos pueden ser residentes (normales o en reposo en cavidad peritoneal o alveolar), estimulados (más citotóxicos que los residentes y atraídos por la estimulación antígena) y activados (de tercer nivel y que son los más móviles, profesionales y citodestructivos). El macrófago degrada la bacteria a moléculas antígenas de gran tamaño para separar de ella los **inmunógenos**, que son las porciones verdaderamente antígenas y que muestran a los linfocitos.¹

Denominación macrófagos según su localización	
Localización	Denominación
Sangre	Monocitos
Tejido conectivo	Histiocitos
Hígado	Células de Kupffer
Pulmón	Macrófagos
Hueso	Osteoclastos
Sistema nervioso	Células microglia
Cavidad peritoneal	Macrófagos peritoneales

Fig. 9 Denominación Macrófagos.⁶

Sin la acción de los macrófagos, los linfocitos no serían activados y transformados en células inmunocompetentes activas. Los macrófagos se caracterizan por tener una movilidad ameboide que hace posible que se transporten a través de la superficie del cuerpo, donde atacan y fagocitan partículas de varios tamaños. En muchos casos, la destrucción total resulta de esta actividad; en otras circunstancias, el antígeno es capturado y degradado de manera parcial y sus partes esenciales son rescatadas, fenómeno denominado *procesamiento del antígeno*. La transmisión de la información de los macrófagos a los linfocitos T y B ocurre por contacto directo a través de receptores y moléculas cooperadoras de sus membranas celulares.³

1.4.5 Células Dendríticas

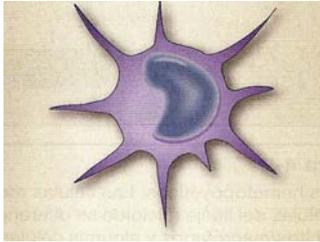


Fig. 10 Célula Dendrítica.⁸

Presentes en todo el organismo, pero predominantemente en zonas que pueden ser una posible entrada de microbios (p.ej., la piel, los pulmones, el tubo gastrointestinal), se denominan así debido a sus proyecciones citoplasmáticas en forma de ramas. Como otros fagocitos, las células dendríticas incorporan de forma activa las células y las partículas de su entorno mediante el proceso de fagocitosis.²

1.4.6 Plaquetas

Derivan de los megacariocitos de la médula ósea y contienen tres tipos de gránulos citoplasmáticos conocidos como cuerpos densos, gránulos α y gránulos lisosomales. Las plaquetas intervienen en la respuesta inmune y poseen receptores para IgG e IgE; además, después del daño endotelial, las plaquetas se adhieren y agregan a la superficie, generando sustancias que incrementan la permeabilidad y producen factores responsables de la activación de los componentes del complemento para atraer leucocitos.³

1.4.7 Neutrófilos

Son la población más abundante de células dentro del grupo de los leucocitos y representan alrededor del 60 a 70% de las 5000-10000 células blancas circulantes en cada mililitro de sangre. También se denominan **células polimorfonucleares (PMN)**.

En los adultos normales, cada día entran en circulación más de 100 billones de neutrófilos, con una vida media de 7 h.

Se requieren alrededor de 2 semanas para que los metamielocitos (un estadio en el proceso de diferenciación de los neutrófilos, con un núcleo en forma de riñón) se diferencien desde una forma inmadura o en banda (con un núcleo elongado) a un estadio en cayado (con núcleo en forma de U) y, finalmente, a un estadio segmentado o maduro. Los neutrófilos son muy eficaces en la destrucción de bacterias. Un aumento en el número de neutrófilos en sangre periférica suele indicar una infección aguda.^{2, 3,16}

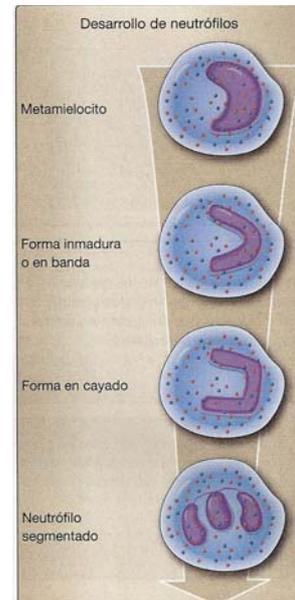


Fig. 11 Neutrófilos.⁸

1.4.8 Basófilos

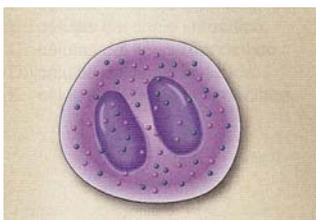


Fig. 12 Basófilo.⁸

Los basófilos, tienen gránulos citoplasmáticos ácidos que contienen aminas vasoactivas (histamina, heparina) que provocan la contracción del músculo liso y se pueden teñir fácilmente con colorantes básicos. Estas células bilobuladas se encuentran en cantidades reducidas en la sangre periférica (0% a 1%). Los basófilos son importantes en las reacciones alérgicas de la respuesta inmunitaria adaptativa.^{2, 3}

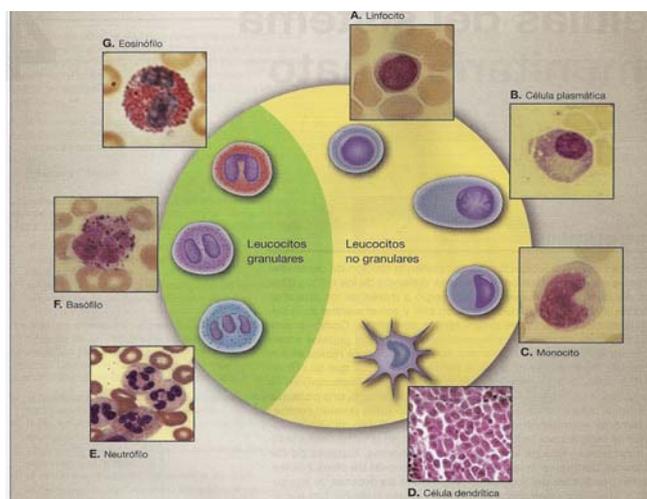


Fig. 13 Tipos de Leucocitos.⁸

1.4.9 Eosinófilos

Se denominan así debido a sus gránulos con afinidad a la eosina. Son granulocitos bilobulados con gránulos citoplasmáticos que contienen proteínas básicas (histamina) y enzimas hidrolíticas (arilsulfatasa, histaminasa). Comprenden entre el 0% y el 5% de los leucocitos de la sangre periférica y participan de forma activa en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa frente a infecciones por parásitos y helmintos.²

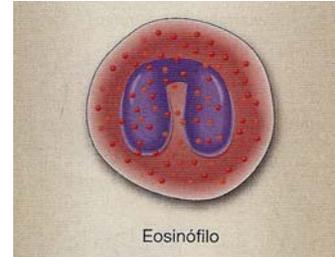


Fig. 14 Eosinófilo.⁸

1.4.10 Célula Cebada

Son células móviles, de apariencia redonda o estrellada. Se encuentran distribuidas en todo el tejido conectivo, en mucosas y en el sistema nervioso central y periférico. Después de la activación por un antígeno, las células cebadas liberan gránulos que contienen heparina. Cada célula cebada tiene entre 80 y 300 gránulos. Las células cebadas tienen receptores de membrana para IgE.

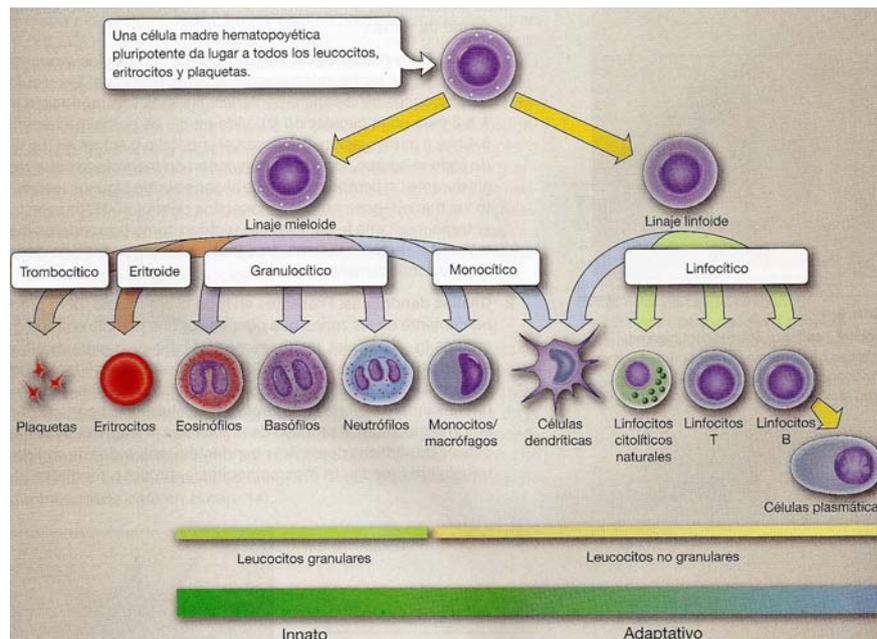


Fig. 15 Linajes Hematopoyéticos.⁸



2. ÓRGANOS LINFOIDES

2.1 PRIMARIOS (CENTRALES)

Son aquellos órganos en los que los linfocitos se originan y maduran, a través del mecanismo de linfopoyesis (diariamente se generan aproximadamente 10^9 linfocitos) y/o adquieren las características que los capacitan a responder ante un antígeno extraño. En este sitio las células que actúan contra estructuras moleculares propias son eliminadas y sobreviven únicamente las que no lo hacen (tolerancia central).¹²

Los órganos linfáticos primarios, el timo y la médula ósea, funcionan como centros de educación de los linfocitos. Aquellos linfocitos destinados a convertirse en linfocitos T son enviados al timo en un estadio temprano con el fin de recibir una “educación avanzada” que les permita distinguir entre lo propio y lo extraño.²

2.1.1 Timo

El timo participa en la producción y maduración de linfocitos, es el sitio primario en que los linfocitos T se diferencian y se vuelven funcionalmente competentes.¹

Es un órgano bilobulado, el primer órgano linfático que se desarrolla y está situado en la parte anterior del tórax. El timo desarrollado está constituido por dos lóbulos, cada uno formado por múltiples lobulillos.^{1, 12}

Los linfocitos están empacados hacia la periferia de cada lóbulo que cerca de su centro y esto origina el aspecto de una corteza exterior y una médula interior, aunque no hay una limitación anatómica entre estas dos zonas.¹



En la **corteza** se encuentran células epiteliales que interaccionan con los timocitos proporcionándoles hormonas tímicas (timosina, timopoyetina, factor tímico sérico) que les ayudan a madurar. Más profundamente, el timocito llega a la **médula** donde se encuentran áreas en donde el epitelio forma pequeños vértices queratinizados llamados **corpúsculos de Hassall** (los que recientemente han sido implicados en la formación de la célula CD4CD25), macrófagos, escasas células mieloides secretoras de citocinas (IL: 1, 3, 6, 7) y células dendríticas interdigitantes (ricas en MHC) con las que establece contacto e interactúa. A parte de las células epiteliales y unos cuantos macrófagos, así como otros elementos de sostén, todas las células del timo son células T.^{1, 12}

Se produce así, la selección positiva, lo que significa que después de haber sido sometidos a un escrutinio por diferentes células, sólo sobreviven aquellos timocitos que no son autorreactivos; se propicia el desarrollo de los linfocitos capacitados para reaccionar frente a moléculas extrañas y se induce la apoptosis de los que muestran afinidad por moléculas propias. Los linfocitos T que residen en el timo a menudo se conocen como **timocitos**.^{1, 12}

Finalmente, los linfocitos maduros con sus marcadores CD4 (Th- linfocito cooperador) o CD8 (Tc- linfocito citotóxico) salen del timo a través de las vénulas y entran al torrente sanguíneo en donde muchos de ellos se quedan (el 75% de los linfocitos circulantes son T), el resto se dirige a los órganos linfoides secundarios para ejercer el reconocimiento específico del antígeno correspondiente.¹²

El timo desarrolla su máxima actividad durante los primeros años de vida, aumenta de tamaño durante la vida fetal y neonatal, y experimenta una involución progresiva después de la pubertad, lo que se refleja en la producción de linfocitos, en un individuo de 35 años de edad, que corresponde al 20% de la generada en el neonato.

Conforme avanza la edad, disminuye el número de linfocitos T vírgenes, por lo que la respuesta inmune celular en etapas avanzadas depende, principalmente, de los linfocitos T de memoria.^{2, 12}

El timo procesa cantidades enormes de timocitos, pero el número de timocitos que completan el proceso de selección positiva y selección negativa y “graduarse” del timo como linfocitos T con éxito, es inferior al 5%.²

2.1.2 Médula Ósea

La médula ósea se encuentra en el interior del hueso como una estructura reticular inmersa entre grandes trabéculas, en cuyos espacios se encuentran adipocitos, fibroblastos del estroma y precursores de las células sanguíneas.¹²

Llena por completo la diáfisis de los huesos largos y es divisible en dos mitades distintivas: la médula blanca (o amarilla) y la médula roja. La médula blanca consiste principalmente en células grasas y tiende a estar colocada en una posición más central.

La médula roja, localizada más hacia el perímetro, es la fuente de las células sanguíneas y en ella los precursores de los

eritrocitos están mezclados con células troncales linfocíticas, granulocíticas y monocíticas.³ En este órgano se generan las células troncales hematopoyéticas o células madre, origen de todas las células sanguíneas. En la vida fetal emergen inicialmente del saco embrionario y posteriormente del hígado y del bazo; al nacimiento, la médula ósea se convierte en el principal centro hematopoyético.

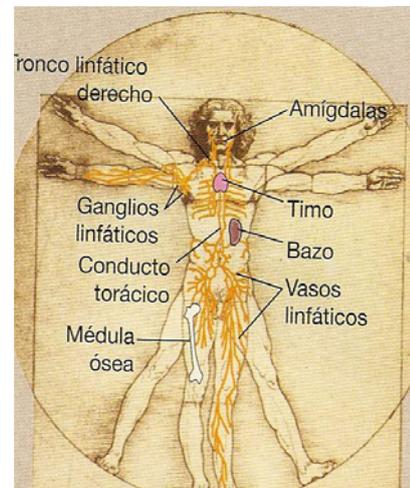


Fig. 16 Órganos Linfoides.⁸



Si la demanda de células es muy grande o hay daño medular, se perfilan como auxiliares en la hematopoyesis, el hígado y el bazo.^{3, 12}

El estroma de la médula ósea, proporciona el ambiente necesario para el crecimiento y la diferenciación del factor de células progenitoras y sus descendientes.¹

En los procesos de crecimiento y diferenciación de las células progenitoras, participan una variedad de factores estimuladores, entre los que se encuentran las citocinas: IL-1, 3 (acción multilineal), 6,7 (línea linfóide), 11 (generación de plaquetas) y factores estimuladores de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF, G-CSF). La fase de diferenciación inicial del linfocito B se encuentra en la médula ósea. Asimismo, desarrollan BCR mediante la reordenación del ADN.; en esta etapa, las células B que muestran autorreactividad son disminuidas por apoptosis, lo que sucede aproximadamente en 50%. Finalmente, el linfocito B maduro emerge de la médula y a través de la circulación se dirige a los órganos linfoides secundarios para ejercer su función efectora.^{2, 12}

El linfocito T que también se origina en la médula, sale de ella inmaduro (timocito) y guiado por señales generadas por quimiocinas en el timo, ingresa a este órgano para completar su desarrollo.¹²

Hacia el momento del nacimiento prácticamente todo el espacio medular está ocupado por células hematopoyéticas en desarrollo, lo cual proporciona al recién nacido casi la misma capacidad hematopoyética que la de sus progenitores adultos. La actividad hematopoyética en los huesos largos declina con el avance de la edad, de manera tal que después de la pubertad la hematopoyesis está circunscrita al esqueleto del eje corporal, o sea la pelvis, esternón, costillas, vértebras y cráneo.



Sin embargo, si la médula ósea se lesiona por infección o malignidad, puede restablecerse la hematopoyesis en el hígado y en el bazo de un adulto y mantener el abastecimiento de células sanguíneas.¹

Las líneas mieloide y linfoide representan casi 60 y 15% de todas las células de la médula ósea, respectivamente; el resto son precursores eritroides.¹

2.2 SECUNDARIOS (PERIFÉRICOS)

Los tejidos linfáticos secundarios funcionan como sistema de filtración que eliminan de la circulación la materia extraña, las células muertas y los agregados proteínicos. Los órganos linfáticos secundarios más importantes son el bazo y los ganglios linfáticos. **Las amígdalas y las placas de Peyer** también actúan como acumulaciones linfáticas secundarias.¹

Recientemente se han denominado órganos linfoides **terciarios** a aquéllos desarrollados en adultos, en sitios de infección persistente o inflamación crónica.^{1, 12}

2.2.1 Ganglios Linfáticos

Son pequeños órganos linfáticos secundarios o periféricos, de forma redonda u ovalada, encapsulados y se distribuyen a lo largo del sistema circulatorio linfático en forma de acumulaciones de leucocitos. Estos ganglios funcionan como filtros de purificación de la linfa y el líquido del sistema circulatorio linfático, y proporcionan sitios para la concentración de los linfocitos, los monocitos y las células dendríticas.²

Los antígenos pueden penetrar al ganglio por los ductos denominados **vasos linfáticos aferentes**, para establecer contacto con los linfocitos ubicados en él. Los linfocitos sanguíneos llegan al ganglio principalmente por vía hematógena a través de vénulas.¹²

Anatómicamente, un ganglio linfático está rodeado por una **cápsula** de tejido conectivo y se divide en **Corteza**^{2, 12} donde existe la **corteza superficial** que contiene acumulaciones de linfocitos en forma de folículos. Ésta en ocasiones se conoce como el área independiente del timo, básicamente contiene linfocitos B² y se localizan los agregados celulares denominados **folículos primarios**.^{1, 2, 12}

En el **folículo primario** abundan las células B, hay algunos linfocitos T y células dendríticas foliculares de soporte. Si el antígeno penetra libremente puede ser captado directamente por el linfocito B o por el macrófago, y si el antígeno es transportado por un fagocito, puede ser presentado al linfocito T o B. En ambos casos existe la posibilidad inmediata de que el linfocito B o T se active, lo que conlleva a un aumento en su tamaño

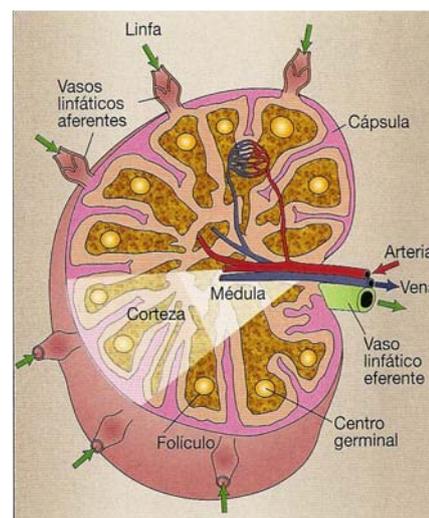


Fig. 17 Ganglio Linfático.⁸

(principalmente si se activa B y se transforma en célula plasmática) y a un incremento en la actividad del retículo endoplásmico generador de proteínas (anticuerpos, citocinas). Como consecuencia, debido a los cambios que conlleva la activación de los linfocitos, éste se transforma en **folículo secundario** o **centro germinativo de Flemming**. Los centros germinales corresponden a zonas con células en intensa proliferación, que originan células efectoras y de memoria, localizándose en ellos linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, plasmáticas y algunos linfocitos T. El aumento de tamaño de los folículos inducirá a su vez el crecimiento del ganglio, manifestación clínicamente detectable en individuos con procesos patológicos, principalmente de tipo infeccioso.¹²



En la **paracorteza** abundan los linfocitos T y las células dendríticas interdigitantes que dan soporte y poseen moléculas MHC II, por lo que actúan principalmente como presentadoras. La **médula** suele tener menor densidad celular que la corteza y a menudo contiene macrófagos, linfocitos T, B y numerosas células plasmáticas.^{1, 2, 12}

2.2.2 Bazo

Es el órgano linfático mas grande, filtra sangre de manera similar a como los ganglios filtran linfa, y este mecanismo es uno de los más efectivos para depurar al organismo de gérmenes en la sangre. Cada día la mitad del volumen sanguíneo corporal total pasa por este órgano y en él se lleva a cabo fagocitosis, no sólo de antígenos sino también de células senescentes o dañadas.^{2, 12}

Además de contener linfocitos B y T, el bazo contiene grandes cantidades de células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas hacia la circulación.²

El bazo, situado en el hipocondrio izquierdo por debajo del diafragma en el lado izquierdo del abdomen, pesa aproximadamente 150g en un adulto; está recubierto por una cápsula delgada y un tanto frágil de tejido conjuntivo. La sangre penetra a través de la arteria esplénica en el hilio y pasa a una red de ramificación de arteriolas que irradian a través de todo el órgano. Cada arteriola está envuelta por una vaina linfoide periarteriolar, constituida principalmente por células T maduras. Folículos linfoides primarios y secundarios protruyen a intervalos a través de la vaina, y están constituidos por células B. Circundando el conjunto de folículos y vainas existe una región llamada **zona marginal**, compuesta principalmente por células B y macrófagos.^{1, 12}



Las arteriolas, las vainas, los folículos y una cantidad pequeña de tejido conjuntivo relacionados se conocen como **pulpa blanca**, constituida por linfocitos.

La pulpa roja es una red trabecular llena de sangre formada por células reticulares, lo que conforma el volumen principal del bazo. La sangre fluye de las arteriolas a la pulpa roja y luego sale a través de la vena esplénica.^{1, 2}

El bazo actúa, como una línea fundamental de defensa contra patógenos hematógenos. Un adulto tolera bien la extirpación quirúrgica del bazo, pero dicha operación incrementa de modo persistente el porcentaje de eritrocitos circulantes malformados y origina riesgo moderadamente aumentado de sepsis a causa de bacterias piógenas.¹

2.2.3 Apéndice

Es un órgano linfoide, que participa en forma activa en la secreción de IgA, su función es muy importante en la respuesta inmune, pero su ausencia no predispone a una sepsis o compromiso inmunitario, el tejido linfoide aparece en el apéndice unas dos semanas después del nacimiento y este aumenta durante los 10 años siguientes, y después presenta un declive constante de su función, cerca de los 60 años ya no queda tejido linfoide y este apéndice puede llegar a obliterarse completamente.¹

2.2.4 Placas de Peyer

Las placas de Peyer son sitios en extremo importantes para el inicio de respuestas inmunitarias en el intestino, y tienen un aspecto característico; forman agregados de células linfoides. Cada placa de Peyer consta de gran número de folículos de células B con centros germinales, junto con áreas de menor tamaño de células T.⁴

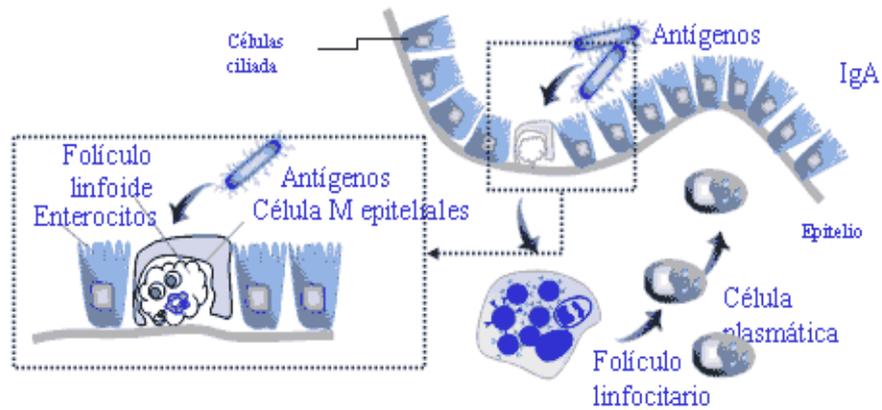


Fig. 18 Placas de Peyer.⁶

2.2.5 Amígdalas

Las **amígdalas palatinas, adenoides y amígdalas linguales** constan de agregados grandes de tejido linfoide secundario cubierto por una capa de epitelio escamoso, y forman un anillo conocido como anillo de Waldeyer, en la parte posterior de la boca en la entrada a tubo digestivo y a las vías respiratorias. A menudo se agrandan en extremo durante la niñez por infecciones recurrentes, y en el pasado fueron víctimas de una moda de extirpación quirúrgica.⁴



3. SISTEMA DE COMPLEMENTO

El complemento es un grupo de proteínas del plasma y membrana celular, que desempeña una función clave en el proceso de defensa del individuo. Este sistema complejo se halla formado por más de 30 proteínas en el plasma y en la superficie de las células, entre las cuales hay proteasas, inhibidores, inactivadores y receptores.^{2,3,4}

3.1 FUNCIONES

El complemento actúa de tres formas principales e involucra tres funciones vitales: a) la activación celular y generación de lisis de células, bacterias y virus recubiertos por estas proteínas; b) la mediación del proceso de opsonización, en el cual las células extrañas, bacteria, virus, hongos, etc., son preparadas para la fagocitosis, y c) la generación de fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.³

3.2 INTEGRANTES

Los componentes del complemento se designan con la letra C y un número: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9.

Algunas proteínas son divididas durante la activación del sistema y los fragmentos generados son designados con subíndices (por ejemplo, C3 se divide en: C3a y C3b). Los fragmentos más grandes se designan como b y los pequeños como a. Otros constituyentes del complemento se designan con nombres descriptivos de su función: inhibidor de C1 (C1 INH), inactivadores de C4a, C3a y C5a (C4a, C3a y C5a), factor acelerador del decaimiento (DAF), etc. También se incluyen los receptores de algunos de los componentes: CR1, CR2, CR3, etc.³



3.3 VÍA CLÁSICA

La interacción de un anticuerpo con un antígeno inicia la **vía clásica** de activación del complemento, los anticuerpos libres no activan el sistema. La IgM y la IgG pueden activar la vía clásica del complemento, mientras que la IgA, la IgD y la IgE son inactivas.³ Esta cascada bioquímica de enzimas y fragmentos proteicos facilita la destrucción de microbios por parte **del complejo de ataque a la membrana**. Dicha destrucción se produce mediante el aumento de la opsonización a través de la unión de C3b a las superficies microbianas y mediante la producción de las **anafilotoxinas** C3a, C5a y C4a. La cascada comienza con la activación del componente C1.²

A. Activación del C1

La unión de un anticuerpo IgM o IgG a un antígeno provoca un cambio conformacional en la región Fc de la molécula de inmunoglobulina. Este cambio permite la unión del primer componente de la vía clásica, C1 q. Cada cabeza de C1 q se puede unir a un dominio C_H2 (en la porción Fc) de la molécula de anticuerpo. Tras unirse al anticuerpo, C1 q experimenta un cambio conformacional que da origen a la unión secuencial y a la activación de las proteasas de serina C1 r y C1 s.

El complejo C1 qrs tiene actividad enzimática tanto para C4 como para C2, lo cual se indica con una barra horizontal ya sea C1 qrs o C1 s.²

B. Producción de la convertasa de C3

La activación de C1 qrs conduce a la fragmentación rápida y a la activación de los componentes C4, C2 y C3. De hecho, las vías de activación del complemento, tanto la clásica como las de las lectinas o de unión a manosas (MBL, *mannan-binding lectin*), son idénticas en cuanto a la fragmentación y activación de C4, C2 y C3.²

C. Producción de la convertasa de C5

La unión de C4b2b a C3b conduce a la formación del complejo C4b2b3b. Este complejo es una convertasa de C5 que inicia la construcción del **complejo de ataque a la membrana** sobre las superficies microbianas. Así, como en el caso de la vía alterna. Y la vía MBL, la producción de la convertasa de C5 por la vía clásica conduce a la generación e inserción de una estructura capaz de dañar las superficies celulares.²

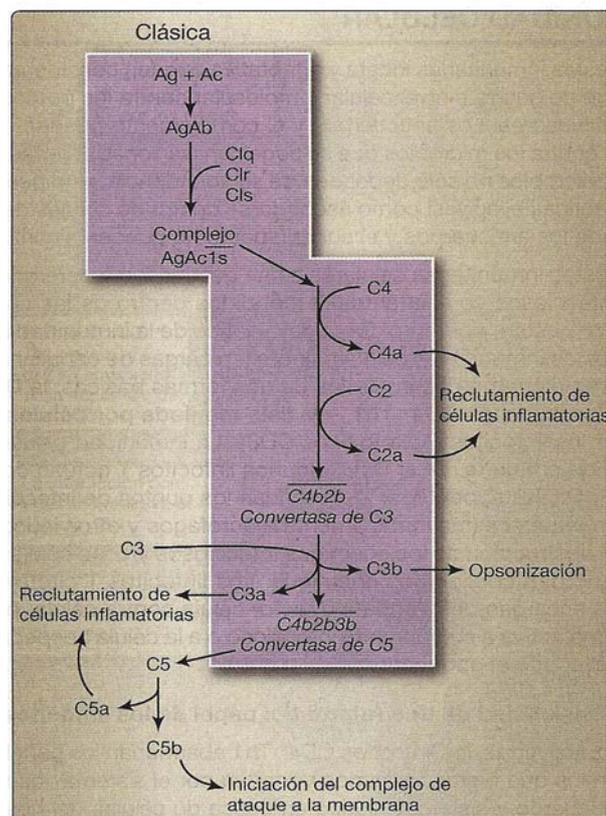


Fig. 19 Vía Clásica del Complemento.⁸

3.4 VÍA ALTERNA

La **vía alterna** se inicia mediante los constituyentes de la superficie celular que el hospedador reconoce como extraños, por ejemplo el LPS. Una variedad de enzimas (p. ej., la calicreína, la plasmina y la elastasa) fragmentan a C3, el componente del complemento más abundante en el suero ($\sim 1.300 \mu\text{g/ml}$), que da lugar a diferentes fragmentos más pequeños. Uno de ellos, el fragmento C3b, que está continuamente presente, tiene una vida media corta y es inestable, es la principal **opsonina** del sistema del complemento y se une fácilmente a receptores en las superficies celulares.²

1. C3b se une al **factor B**.
2. El factor B en el complejo es fragmentado por el factor D para generar C3bBb, una **convertasa de C3** inestable.
3. Dos proteínas, el inhibidor de C3b (I) y la $\beta 1$ H-globulina (H) funcionan como importantes reguladores negativos que generan una forma inactiva de C3b (C3bi) para prevenir la superamplificación sin control de la vía alternativa.²
4. De forma alternativa, C3bBb se une a la **properdina (factor P)** para dar lugar a una **convertasa de C3 estable, C3bBbP**.²
5. Fragmentos de C3b adicionales se unen al complejo para formar C3bBbP3b, también conocido como la **convertasa de C5**. La convertasa de C5 fragmenta a C5 en C5a y C5b.

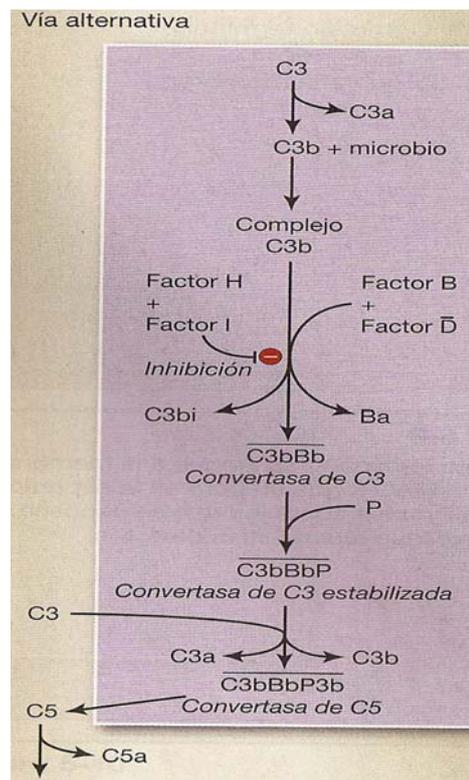


Fig. 20 Vía Alternativa del Complemento.⁸

6. C5b se inserta en la membrana celular, lo que constituye un paso necesario para que se forme el **complejo de ataque a la membrana (MAC, *membrane attack complex*)** y la lisis de la célula diana.²
7. **La vía terminal o lítica** se puede iniciar a partir de las tres vías de activación del complemento: la vía alterna, la vía de las lectinas o de unión a manosas o la vía clásica. La unión de C5b a las membranas bacterianas inicia la formación del MAC y la lisis de esa célula. La unión de C5b conduce a la unión consecutiva de C6, C7 y C8. C8 proporciona una fuerte estructura de anclaje en la membrana y facilita la subsiguiente unión de múltiples moléculas de C9 que acabarán formando un poro en la membrana. La pérdida de la integridad de la membrana resulta en un flujo de electrolitos descontrolado y provoca la muerte lítica de la célula.²

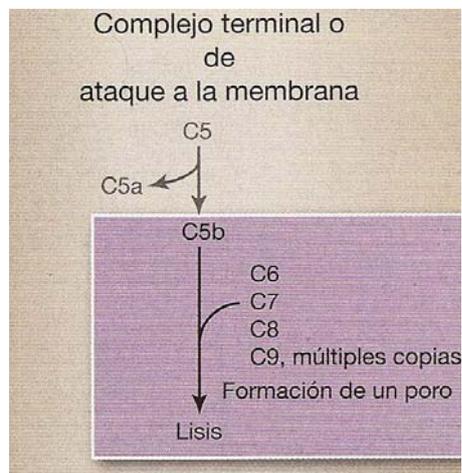


Fig. 21 MAC.⁸

3.5 VÍA DE LA LECTINA O DE UNIÓN A MANOSAS

Las lectinas son proteínas que se unen a carbohidratos específicos. Esta vía es activada por la MBL. Esta lectina se une a residuos que contienen manosa presentes en las glucoproteínas de ciertos microbios (p. ej., *Listeria* spp., *Salmonella* spp., *Candida albicans*). La MBL es una proteína de fase aguda, una de tantas proteínas séricas cuyas concentraciones aumentan rápidamente en respuesta a una infección, inflamación u otras formas de estrés. La MBL, una vez unida a un residuo apropiado que contenga manosa, puede interactuar con la serina-proteasa activada por MBL (MASP, *MBL-activated serine protease*). La activación de la MASP conduce a la subsiguiente activación de los componentes C2, C4 y C3.²

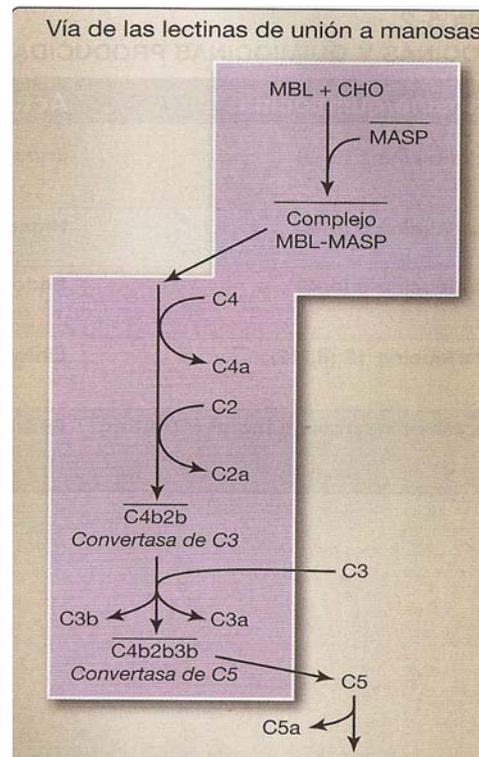


Fig. 22 Vía de las Lectinas de unión a manosas.⁸

Anafilotoxinas. Los fragmentos de menor tamaño (C3a, C4a, C5a) generados por la fragmentación de C3 y C5 por la vía alternativa, y C3, C4 y C5 por la vía de la MBL, actúan como anafilotoxinas. Las anafilotoxinas atraen y activan diferentes tipos de leucocitos. Dirigen a otras células adicionales al foco de infección para ayudar a eliminar los microbios. C5a ejerce los efectos más potentes, seguido de C3a y C4a.²



3.6 INHIBIDORES Y RECEPTORES

Inhibidores del sistema de complemento

C1INH. Es el inhibidor de C1 o C1sINH porque inhibe la enzima generada a partir de C1s y C1r.³

Factor H. Se une a C3b libre o a C3b, vinculado con una célula. En la primera situación evita que C3b se una al antígeno. El rompimiento de C3b vinculado con una célula es facilitado por el receptor del C1 (CR1).

Factor I. Además de destruir C3b, puede inactivar C4b. El factor H es el principal asistente cuando el factor I rompe la cadena a de C3b o C4b libre y Cr1 es el ayudante del factor I para la degradación de C3b o C4b, unidos a una célula.³

Proteína de Unión a C4b (C4BP). Esta proteína bloquea el progreso de la cascada del complemento. El factor I puede ser determinante en esta etapa y rompe a C4 cuando es sostenido por C4BP.

Factor acelerador de decadencia (FAD). El FAD separa a las convertasas C4b2a y C4b2a3b, esenciales para la unión con el CAM.³

Proteína Cofactor de membrana (PCM). Cooperar con el factor I en la proteólisis de C3b y C4b e impide la formación de C4b2a y C4b2a3b sobre la membrana celular.³

Factor de restricción homóloga (FRH). Es una proteína de la superficie del eritrocito que protege a la célula contra la lisis al impedir la formación del MAC.³

Pronectina o CD59. Interfiere con la polimerización de C9 y con la formación del MAC.³



Proteína S (vitronectina). El complejo hidrolítico formado por la adición de proteína S a C5b, C6 y C7 evita que el complemento se inserte en la membrana celular.

Receptores del sistema de Complemento

CR1. Receptor opsónico sobre neutrófilos, monocitos y macrófagos, con regulación de la endocitosis y de la fagocitosis por las células estimuladas adecuadamente. En los linfocitos B sirve junto con CR2 como receptor para mediar la activación linfocitaria.

CR2. Se localiza en las membranas de los linfocitos B. Su principal función es su papel como *receptor para el virus de Epstein-Barr (EBV)*

CR3.Receptor que media la fagocitosis de partículas opsonizadas con iC3b.

CR4.Puede ser un receptor importante para las partículas opsonizadas con iC3b

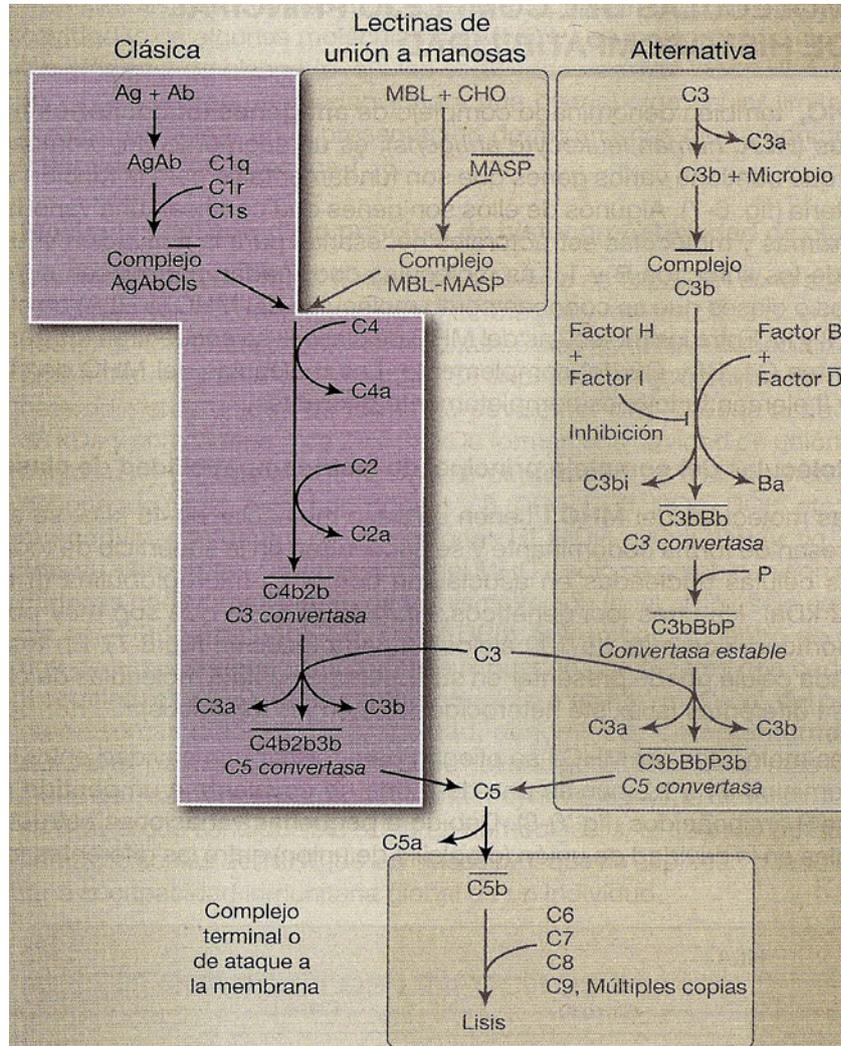


Fig. 23 Vías del Complemento.⁸



4. FAGOCITOSIS

4.1 FUNCIONES

La fagocitosis, mecanismo clave de la respuesta inmune natural, elimina elementos nocivos y representa un medio importante del organismo para monitorear su ambiente microbiológico. Actúa, además, como enlace entre la respuesta innata y la adquirida o adaptativa.⁸

4.2 QUIMIOTAXIA

Es el desplazamiento, que por atracción, realizan los fagocitos circulantes. A través de receptores de membrana, establecen contacto con factores quimioattractantes como IL-8, C5a, histamina, leucotrieno (LT) B₄, lipopolisacáridos, restos de fibrina o de colágeno, y por su acción, las áreas lesionadas reclutan, además de células de la circulación, aquellas que se encuentran en reposo adheridas a las paredes endoteliales. Inicialmente se captan neutrófilos y posteriormente, en un lapso de 24 a 72 horas, participan monocitos, fagocitos y linfocitos.^{8, 15}

4.3 RODAMIENTO

Inicialmente los neutrófilos (posteriormente los monocitos) se unen a las células endoteliales a través de las moléculas de adherencia de baja afinidad denominadas *selectinas*.

Los leucocitos se desplazan sobre las células endoteliales mediante un mecanismo denominado **rodamiento**; la velocidad de estas células, que normalmente viajan a 4,000 μm por segundo, se reduce a 40.



Las quimiocinas (IL-8) se adhieren a la superficie de los leucocitos en rodamiento e inducen en ellos la expresión de otros grupos de moléculas de adherencia de alta afinidad, las *integrinas*; a su vez la IL-1 y el TNF actúan sobre las células endoteliales para que aumente la expresión de los ligandos (moléculas unidoras) para las integrinas de los leucocitos, con lo que se establece una unión firme entre ambas células.¹⁵

4.4 TRANSMIGRACIÓN O DIAPÉDESIS CELULAR

El rodamiento de leucocitos sobre las células endoteliales, culmina con el paso de los leucocitos hacia el foco infeccioso o el tejido lesionado. Los leucocitos pueden pasar a través de las uniones intercelulares. La proteína JAM, las ocludinas y la cadherina VE mantienen las uniones laterales de las células endoteliales, al momento de la trans migración se ha observado una pérdida focal de esta última molécula, lo que favorece la apertura. Los leucocitos también pueden pasar de manera transcelular, para lograrlo.¹⁵

Una vez que los leucocitos han traspasado la barrera endotelial, pueden llegar al tejido inflamado, guiados por las señales quimioattractantes que en él se generan. En el sitio de la inflamación, las células fagocíticas endocitan al antígeno, lo procesan y lo convierten en pequeños péptidos, los que unidos a moléculas de MHC pueden ser presentados a los linfocitos T.^{8,15}

De esta manera, se induce la participación de la inmunidad específica o facultativa, con lo que se potencializa notablemente la respuesta inmune ante los agresores o causantes de la inflamación.¹⁵



4.5 RECEPTORES CELULARES. OPSONIZACIÓN

Los RRP (Receptores de Reconocimiento de Patrones) se dividen en las categorías que se describen más abajo y están presentes como proteínas extracelulares o como proteínas unidas a la membrana en la superficie de las células fagocíticas en circulación. Durante el reconocimiento de los PMAP (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) se pueden ocupar múltiples receptores de forma simultánea para mediar la internalización, activar la destrucción de los microbios e inducir la producción de citocinas inflamatorias y quimiocinas.²

1. Los **receptores de tipo toll (TLR, toll-like receptors)** actúan como mediadores en el reconocimiento de diversos patógenos. Tras la unión de los PMAp, la transducción de señales de los TLR hacia el núcleo conduce a un aumento de la expresión de genes que codifican citocinas y otras moléculas involucradas en la actividad antimicrobiana. El resultado es la síntesis y secreción de citocinas que estimulan la inflamación y el reclutamiento de leucocitos hacia el foco de infección.²
2. Los **receptores scavenger**. Participan en la internalización de bacterias y en la fagocitosis de células del hospedador que experimentan apoptosis. En la actualidad se están investigando los mecanismos implicados en este proceso.²
3. Las **opsoninas** son moléculas que, cuando están unidas a la superficie de los microbios, los hacen más atractivos para las células fagocíticas, facilitando su destrucción. Los receptores de las opsoninas están presentes en la superficie de las células fagocíticas y el consecuente aumento de la destrucción de los microbios mediante fagocitosis se denomina **opsonización**.²
4. Los receptores tipo NOD (NLRs). Los NLR son una familia de sensores intracelulares que detectan patrones microbianos y de peligro endógeno o señales de estrés.²

4.6 ENDOCITOSIS Y FAGOLISOSOMA

Una vez unido el patógeno, queda rodeado primero por la membrana del fagocito y luego es internalizado en una vesícula citoplasmática acidificada encerrada por membrana conocida como un **fagosoma** o vacuola endocítica, proceso que llama **endocitosis**. El fagosoma a continuación se acidifica, lo cual destruye a casi todos los patógenos.

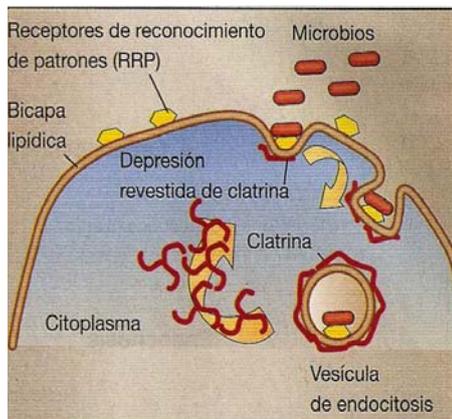


Fig. 24 Fagocitosis.⁸

Además de ser fagocíticos, los macrófagos y los neutrófilos tienen gránulos delimitados por una membrana, llamados **lisosomas**, que contienen enzimas, proteínas y péptidos que pueden atacar al microbio. El fagosoma se fusiona con uno o más lisosomas y genera un **fagolisosoma** en el cual se libera el contenido lisosómico para destruir al patógeno.⁴

4.7 MECANISMOS LÍTICOS

Acidificación: pH= -3.5 a 4.0, bacteriostático o bactericida.⁴

Productos derivados de oxígeno tóxicos: Superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH), hipoclorito (OCl^-).⁴

Óxidos de nitrógeno tóxicos: Óxido nítrico (NO).⁴

Péptidos Antimicrobianos: Defensinas y proteínas catiónicas.⁴

Enzimas: *Lisozima*: Disuelve paredes celulares de algunas bacterias grampositivas. Hidrolasas ácidas: digieren más a bacterias.⁴



5. ANTÍGENOS E INMUNÓGENOS

5.1 HAPTENO Y ACARREADOR

Hapteno

Dicho vocablo proviene de la palabra griega *haptein* (ajustar). Estas moléculas orgánicas pequeñas son antígenos de bajo peso molecular o estructura molecular sencilla. Por esta razón, los haptenos son incapaces de inducir por sí solos una respuesta inmune.³ Para inducir esta respuesta inmune, el hapteno debe unirse a una molécula *acarreadora* con mayor tamaño molecular, que generalmente es una proteína sérica como la albúmina; así, el hapteno actúa como un determinante antígeno.^{3,4}

El hapteno es reconocido por su forma tridimensional general y no por su reactividad química.³

Estas moléculas por lo general con peso inferior a 4,000 Da, llamadas **haptenos**, pueden unirse covalentemente con una proteína propia de mayor peso (**acarreadora o transportadora**) y formar un **inmunógeno**.⁹ lo que estimularía la síntesis de anticuerpos contra el hapteno.³ Este mecanismo está presente en la *dermatitis por contacto*: Moléculas como los iones metálicos de cromo o níquel presentes en aretes u otros accesorios, son haptenos, lo que les permite penetrar fácilmente la piel; estos haptenos se unen con proteínas propias y se crean complejos hapteno- acarreador, que funcionan como inmunógenos.^{3,9}

Los inmunógenos son capturados por las células de Langerhans y presentados a células T en los ganglios más cercanos, lo que origina, en individuos hipersensibles, una potente respuesta que se manifiesta como una reacción severa en piel.⁹



5.2 TOLERANCIA Y ANERGIA

Tolerancia es la ausencia de una respuesta agresiva del sistema inmunario frente a un epítopo y condición indispensable para que no se produzca reacción inmunológica contra los componentes propios.^{2, 3}

La **autotolerancia** es el resultado de la inactivación o destrucción de forma deliberada de linfocitos que expresan los BCR y TCR que reconocen y se unen a epítomos propios. Estos procesos de inactivación y destrucción pueden llevarse a cabo durante el desarrollo inicial de los linfocitos (tolerancia central) o pueden aparecer en la periferia de éstos (tolerancia periférica), encargados de controlar y eliminar los linfocitos B y T autorreactivos que salen de la médula ósea y del timo. Uno de estos mecanismos es la inducción de **anergia**.²

La anergia es un estado de falta de respuesta de los linfocitos tras su unión con el antígeno (linfocitos B) o con el pMHC (linfocitos T) y es una forma de regulación impuesta durante la activación de los linfocitos T y B vírgenes.^{2,4}

Características del Individuo

Factores como la especie, raza, herencia, sexo y edad, inciden importantemente en la inmunogenicidad de una molécula. Moléculas con bajo poder inmunogénico se verán potencializadas, si el individuo se encuentra enfermo, desnutrido, sujeto a tratamiento con medicamentos o procedimientos inmunosupresores o bien, sometido a estrés físico, emocional y/o a contaminantes ambientales. Por el contrario, los efectos de un elemento agresor se minimizan en un organismo con integridad bio-psico-social.⁹



5.3 EPÍTOPE O DETERMINANTE ANTIGÉNICO

Es el sitio o porción inmunodominante de un antígeno, a través del cual se une con un anticuerpo o con un receptor del linfocito T. La **valencia** de un antígeno, corresponde al número de epítomos que contiene. Así, un mismo antígeno puede tener epítomos para unirse con anticuerpos o con el receptor de la célula T. Los anticuerpos reconocen a la estructura expuesta, primaria o terciaria, del antígeno nativo y los receptores de T principalmente a la primaria (proveniente de antígenos, principalmente proteínicos, procesados), lo que implica la existencia de dos tipos de epítomos:

- **Lineal.** Formado por secuencias de aminoácidos continuos y contiguos.
- **Conformacional.** Constituido por secuencias de aminoácidos continuos o discontinuos y distantes, que se aproximan entre sí debido al plegamiento o conformación tridimensional del antígeno.^{3, 9}

Timo Dependiente e Independiente

Las respuestas de anticuerpos a antígenos proteínicos requieren la colaboración de células T específicas de antígeno. Estos antígenos son incapaces de inducir respuestas de anticuerpo en personas que carecen de células T y por lo tanto se conocen **como antígenos dependientes del timo o antígenos TD**. Para recibir la ayuda de las células T, las células B deben exhibir el antígeno sobre su superficie en una forma que una célula T pueda reconocer.⁴

Aunque se requieren células T auxiliares específicas de péptido para respuestas de células B a antígenos proteínicos, muchos constituyentes microbianos, como polisacáridos, pueden inducir la producción de anticuerpos en ausencia de células T auxiliares.



Estos antígenos microbianos se conocen como **antígenos independientes del timo o TI**, debido a que pueden inducir respuestas de anticuerpos en individuos que no tienen linfocitos T.⁴

5.4 SUPERANTÍGENO

Sustancia de origen viral o bacteriano, que es una clase distinta de antígenos que tiene la propiedad de unir por fuera tanto moléculas de MHC II, como de TCR. Actúan como una unión entre las dos y activan alrededor de 30% de los linfocitos, en tanto un antígeno convencional procesado únicamente activa 0.001% de estas células.

De lo anterior se deriva, que la exposición a un superantígeno puede conducir a la liberación masiva de citocinas.^{4, 9}

6. INMUNIDAD ADQUIRIDA

6.1 CARACTERÍSTICAS

Especificidad: Cada antígeno estimula sólo aquel linfocito o grupo de linfocitos que se hayan desarrollado y poseen en su membrana los receptores capaces de reconocer y unirse específicamente a él.³

Clonalidad: Basada en la teoría de la selección clonal de Burnet. Cada antígeno estimulará aquel linfocito o grupo de linfocitos que poseen en su membrana receptores capaces de reconocer y unir específicamente a él y, como consecuencia, generará la proliferación y diferenciación de células con las mismas características de reconocimiento que los linfocitos originales.³

Memoria inmunológica. Consiste en la habilidad para modular e intensificar la respuesta inmunitaria en encuentros subsecuentes con el mismo inmunógeno o antígeno, lo cual se debe a la presencia de linfocitos sensibilizados (linfocitos T o B memoria) de larga vida después de un estímulo antígeno.^{2, 3,4}

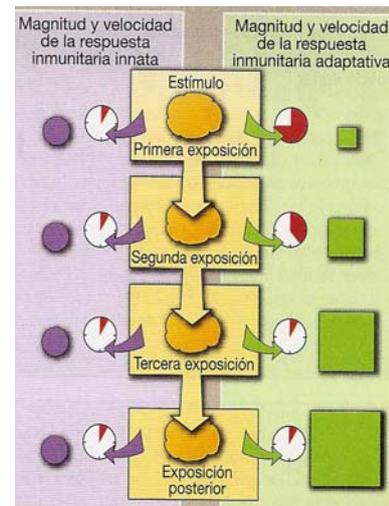


Fig. 25 Memoria Inmunológica.⁸

Autorreplicación. Este tipo de respuesta dispone de mecanismos internos de control, de tal forma que la intensidad de aquella se regula por acción de diversos tipos de moléculas, entre las que destacan las inmunoglobulinas y las citocinas.³



6.2 RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Respuesta primaria. En la primera exposición a un agente extraño (*sensibilización*) la respuesta es débil y declina con rapidez y se dará origen a dos tipos de células: células efectoras y células de memoria. Esta respuesta requiere expansión clonal, el responsable es el linfocito virgen T o B, que al ser estimulado específicamente por primera vez, forma a partir de una clona más o menos mil células. Estas células se multiplican de dos a cuatro veces cada 24 horas durante 3 a 5 días. Al desaparecer el antígeno, las *células efectoras* mueren por apoptosis y sobreviven únicamente las *células de memoria*.⁵

En la respuesta primaria las células efectoras (plasmáticas) derivadas del linfocito B estimulado, secretan inmunoglobulinas principalmente, de clase M (IgM). Las células efectoras derivadas del linfocito T estimulado secretan citocinas (TH) o citotoxinas (TC).⁵

Respuesta secundaria. En la segunda exposición al mismo agente la respuesta que se origina es más intensa, rápida, específica y duradera, lo que pone de manifiesto la existencia de una **memoria inmunológica**. En esta repuesta el anticuerpo que se produce principalmente es G (IgG), pero también pueden aparecer IgA o IgE.⁵

Las exposiciones subsecuentes sólo producen un pequeño incremento en la respuesta, la cual llega a un límite (*respuesta autolimitada*).⁵



6.3 INMUNIDAD ACTIVA Y PASIVA

La inmunidad específica se adquiere de dos formas:

Activa. Esta inmunidad es autogenerada por los tejidos del hospedero para consolidar una respuesta contra un agresor.

Se establece cuando el sistema inmune toma contacto con el antígeno, lo cual puede darse de manera *natural*, a través de una infección, o *artificial*, por medio de la administración de vacunas. La inmunidad activa requiere un periodo de espera inmunológica de 5 a 14 días para desarrollarse, posterior a la exposición al antígeno.^{3,5}

Pasiva. Esta inmunidad se fundamenta en la adquisición de inmunidad proveniente de algún otro individuo o especie. La inmunidad pasiva tiene una vida corta (días o semanas), se puede dar de manera *natural*, lo cual puede ser resultado de una *transferencia transplacentaria* de anticuerpos de la madre al hijo o ser inducida (artificial) mediante la inyección de inmunoglobulinas o de anticuerpos preformados provenientes de donadores inmunes, debido a que el individuo no formó esos anticuerpos a través de su propio sistema inmune, y únicamente lo protegerán durante el tiempo en que, de acuerdo a su vida media, estas proteínas desaparezcan al ser metabolizadas.^{3,5}

6.4 LINFOCITOS T

6.4.1 Receptores de Linfocitos T (TCR)

Los TCR están formados por dos cadenas glicoproteínicas ancladas a la membrana celular y unidas por puentes disulfuro.³

Durante su desarrollo, los linfocitos derivados de la médula ósea y del timo (linfocitos B y T) generan de forma aleatoria un receptor único. Estos receptores, denominados, **receptores de origen somático**, se generan al azar antes de cualquier contacto con lo propio o lo extraño.²

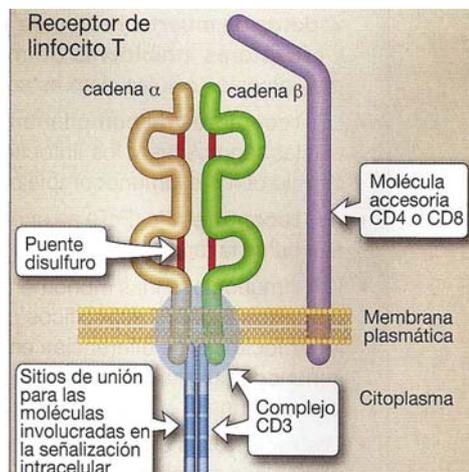


Fig. 26 Receptor de Linfocito T.⁸

Los linfocitos T expresan en su superficie receptores distintivos específicos de epítipo, los **receptores de los linfocitos T** (TCR, T cell receptors), tienen una estructura similar a la de las moléculas de inmunoglobulina. Son heterodímeros formados por un par de cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$. Los TCR siempre están unidos a la membrana y reconocen los antígenos en combinación con las moléculas

MHC. Los TCR no pueden reconocer epítopos solubles o libres; solo pueden unirse a los fragmentos de polipéptidos más grandes fraccionados por alguna actividad enzimática y unirse a las moléculas del MHC I y MHC II y formar, complejos péptido-MHC (**pMHC**). Asimismo está asociados a las moléculas transmembrana que forman el complejo CD3, ya que conecta el TCR con las moléculas de señalización intracelular.^{2,4}



6.4.2 Tipos de Linfocitos y su Función

Linfocitos T CD4+

Estas células representan aproximadamente dos tercios de los linfocitos T CD3+ maduros. Las moléculas CD4+ en la superficie de estos linfocitos T reconocen una región del MCH de clase II que no se une al péptido. En consecuencia, los linfocitos T CD4+, también conocidos como linfocitos T cooperadores, están “limitados” al reconocimiento de complejos péptido-MHC (pMHC) de clase II.²

Linfocitos T CD8+

Representan aproximadamente un tercio de los linfocitos T CD3+ maduros. Los linfocitos T CD8+ están “limitados” al reconocimiento de complejos pMHC de clase I. Según su función, los linfocitos T CD8+ también se conocen como **linfocitos T citotóxicos (Tc)** y **linfocitos T supresores (Ts)**. Los linfocitos Tc identifican las células del cuerpo que han sido infectadas por organismos intracelulares, como virus y bacterias intracelulares, y eliminan las células portadoras de estos organismos. Los linfocitos Ts regulan por disminución (negativamente) y, por tanto, controlan las respuestas inmunitarias adaptativas.²

La respuesta inmune adaptativa depende de la generación de diversas subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (Th por sus siglas en inglés, h = helper) y la consecuente producción y secreción de citocinas.⁶

Linfocitos T $\gamma\delta$ 1, T $\gamma\delta$ 2

También recibe el nombre de linfocito intraepitelial y puede expresar CD8; se encuentra abundantemente en tubo digestivo y piel, donde secreta entre otras citocinas, factor estimulante de crecimiento de queratinocitos y favorece la cicatrización.

El tipo 1 secreta principalmente IFN y que activa macrófagos y favorece la función de Th1, el tipo 2 secreta IL-4 que favorece la actividad de Th2.¹³

Linfocitos TCD4CD25.

Esta célula tiene funciones **supresoras**, las que realiza a través de las citocinas que secreta: TGF β e IL- 10 y de la escurfina, proteína codificada por el gen FoxP3, que inhibe la transcripción e inactiva a las células T.¹³

Linfocitos NK, NKT, NKTCD4

Linfocito NK o linfocito citolítico natural. Se desarrollan en la médula ósea a partir de la célula progenitora linfoide común, y circulan en la sangre. Son de mayor tamaño que los linfocitos T y B. Es una célula grande fagocítica, con un citoplasma granular distintivo del linfocito citolítico.⁴ La apariencia granular se debe a la presencia de granos citoplasmáticos que pueden ser liberados para dañar las membranas de las células a las que atacan.² Estas células tienen la capacidad de reconocer y matar algunas células anormales, por ejemplo, algunas células tumorales y células infectadas por virus del herpes ⁴ sin la necesidad de una sensibilización previa. Representan del 5% al 10% de todos los linfocitos en circulación.²

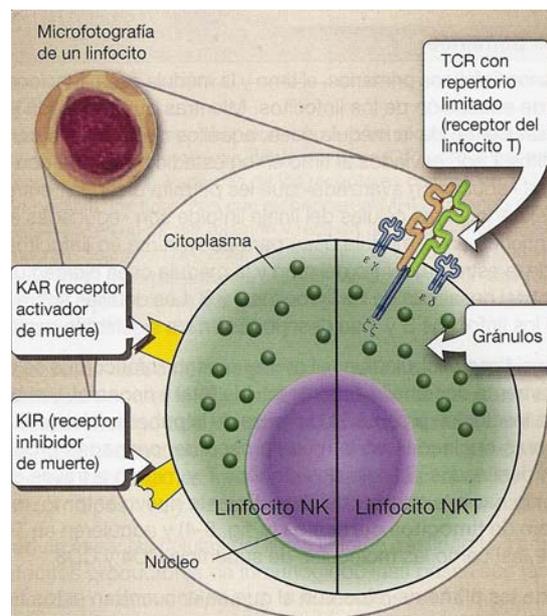


Fig. 27. Linfocito NK y NKT.⁸



Los linfocitos NK no disponen de TCR generado por reorganización de los genes del TCR y no expresan marcadores de linfocitos T (CD3) o B (inmunoglobulina de superficie.) Sin embargo, disponen de otros grupos de receptores, denominados receptores activadores de muerte (KAR) y receptores inhibidores de muerte (KIR), que les permiten reconocer las células del hospedador que han de ser destruidas.²

NKT. Son un subgrupo de linfocitos T único, conocido como **linfocitos T citolíticos naturales**, se desarrollan en el timo y adquieren el TCR reorganizado con un repertorio extremadamente limitado², por lo que se consideran células T aun cuando presentan receptores de NK como CD56.¹³ Estos responden a los lípidos, los glucolípidos o los péptidos hidrófobos presentados por una molécula especializada del MHC I no clásico, CD1 d, y secretan grandes cantidades de citocinas, en particular interleucina 4 (IL-4).²

NKTCD4+. Estos linfocitos expresan en su superficie a la molécula CD4 y secretan principalmente IL-4.¹³

Linfocitos Th1, Th2, Th3

Los linfocitos TCD4+ sensibilizados se denominan **linfocitos T cooperadores o Th** porque contribuyen decisivamente “ayudando” a que otros leucocitos respondan, a través de las citocinas. De acuerdo a las citocinas secretadas se subdivide en Th: 1, 2 y 3.^{2, 13}

Tras la activación, los linfocitos CD4+ vírgenes **precursores de Th (Thp)** son estimulados para secretar una variedad de citocinas y expresar receptores de citocinas en la superficie celular, convirtiéndose en linfocitos Th0 no comprometidos a una vía.²



Los linfocitos Th en estado no diferenciado⁶ o células Th vírgenes¹, son conocidos como linfocitos Th0 (la vía de desarrollo que el linfocito Th0 sigue dependerá de la naturaleza de las señales que reciba en el momento de interactuar con la APC)², requieren que células profesionales presentadoras de antígeno (células dendríticas) le «presenten» antígeno y señales coestimuladoras (CD40, CD80, CD86) para poder diferenciarse⁶ en células efectoras Th maduras¹ o linfocitos Th1, que son células que secretan interferón gamma y son responsables de colaborar en la respuesta inmune celular, o bien en linfocitos Th2, que secretan interleucina 3 (IL-4), IL-5, IL-10 e IL-13 y son responsables de colaborar en la respuesta inmune humoral.⁶

Las células Th1 y Th2 derivan de células precursoras comunes que poseen la capacidad para diferenciarse a cualquiera de ambos tipos de Th. La diferenciación de célula inexperta a célula Th1 o Th2 puede requerir el paso por una célula intermediaria, designada Th0, la cual se caracteriza por su capacidad para secretar tanto IFN gama como IL-4.¹

Th3. Producen IL-4, IL-10 y TGF- β ; se distinguen de las células Th2 por su producción de TGF- β . Las células Th3 suelen originarse de forma predominante en las mucosas y activarse por la presentación de antígeno en mucosas. Al parecer su función es suprimir o controlar inmunorreacciones en las mucosas, que constituyen barreras contra un mundo cargado de bacterias. La ausencia de estas células se vincula con enfermedad autoinmunitaria en el intestino y con enfermedad inflamatoria intestinal.^{4, 13}



Linfocitos Th 1	Linfocitos Th2
<ul style="list-style-type: none">Las APC Secretan IL-12 que promueve diferenciación de células Th0 a células Th1.^{1,2}	<ul style="list-style-type: none">Las APC Secretan IL-4 que promueve la diferenciación de células Th0 a células Th2.¹
<ul style="list-style-type: none">Responden a estas señales induciendo la incorporación y la activación de células fagocíticas o de linfocitos T citotóxicos.²	<ul style="list-style-type: none">Responden a los patógenos extracelulares promoviendo la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas.²
<ul style="list-style-type: none">Funciones: La primera es controlar ciertas infecciones bacterianas intracelulares mediante el reconocimiento de antígenos bacterianos desplegados sobre la superficie de los macrófagos. La segunda es como células T auxiliares para estimular la producción de anticuerpos al producir señales coestimuladoras e interactuar con linfocitos B.⁴	<ul style="list-style-type: none">Funciones: Se encuentra la producción de citocinas responsables de la proliferación y la activación de los linfocitos B y su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.^{2,4}
<ul style="list-style-type: none">Produce: IL-2 e interferón gamma (IFN-γ), que activan a los linfocitos y a los macrófagos, respectivamente, por lo que se reconoce como participante en la respuesta celular.¹³	<ul style="list-style-type: none">Produce: IL-4, 5, 6, 9 y 13; entre otras cosas, estas citocinas estimulan a linfocitos B e intervienen en la generación de anticuerpos, por lo que se involucran en la respuesta humoral.¹³

Cuadro 2. Características de Linfocitos Th1 y Th2.^{1,2,4,13}



6.4.3 Moléculas de Grupo de Diferenciación

Los linfocitos T se originan a partir de células madre hematopoyéticas de la médula ósea. Los que son inmaduros, denominados protimocitos, migran hacia la corteza del timo, donde, como **timocitos corticales** desarrollan TCR, así como moléculas de superficie CD4 y CD8 y se controla su capacidad de distinguir entre lo propio y lo extraño. Estos timocitos **dobles positivos** (DP, expresan ambas moléculas CD4 y CD8) y se trata del reconocimiento del MHC de clase I (CD8) o el MHC de clase II (CD4) que se conoce como **selección positiva**. La incapacidad de reconocerlo apropiadamente significa la eliminación del timocito **DP**. Los timocitos que “pasan” la selección positiva se convierten en **células positivas sencillas (SP)** que únicamente expresan marcadores CD4+ o CD8+.

Los timocitos positivos sencillos se trasladan a la médula del timo, donde se enfrentan a células presentadoras de antígenos. En este estadio, a través de un proceso de **selección negativa**, aquellos que muestran una fuerte interacción con el MCH o pMHC se destruirán mediante una muerte celular programada (**apoptosis**) Pese a que la mayoría de los timocitos no pasan el proceso de escrutinio y son eliminados, aquellos que lo superan (inferior al 5%), sobreviven y son capaces de proseguir el proceso de diferenciación y maduración hasta graduarse en linfocitos T y entrar en la circulación. Aunque los linfocitos T muestran una gran diversidad en el contexto de la respuesta inmunitaria adaptativa, todos ellos pueden identificarse por la presencia de la molécula CD3, que está asociada al TCR en la superficie del linfocito T. Existen otras dos moléculas CD, CD4+ y CD8+, que también se usan para identificar los subgrupos de linfocitos T CD3+, así como para distinguir su posible función inmunitaria.²

Marcadores linfocitos T

Marcadores propios de las células de estirpe linfocitaria T		
Marcador	Pm (daltons)	Función
CD7	40 000	Activación células T con $\gamma\delta$ TCR
CD2	50 000	Receptor para CD58 o LFA-3 y adhesión celular
CD5	67 000	Ligando para CD72
CD1 a, b, c	45 000	Asociado a β -2-microglobulina
CD3	γ 25 000	Asociado al TCR y transmisión señal activación
	δ 20 000	
	ϵ 20 000	
	55 000	
CD4	α 34 000	Unión al MHC- II en el fenómeno de presentación Ag
CD8	β 34 000	Unión al MHC- I en el fenómeno de presentación Ag
	80 000	
CD44	80 000	Modulación de la apoptosis de linfocitos T
CD27	55 000	Señal coestimuladora para activación linfocitos T

Fig. 28 Marcadores Linfocitos T.⁶

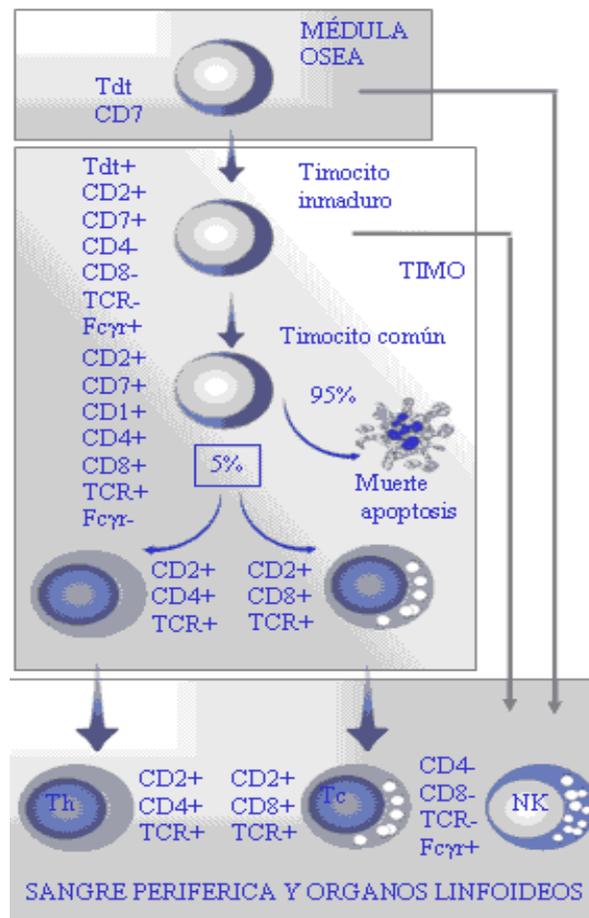


Fig. 29 Proceso maduración Linfocitos.⁶



6.5 LINFOCITOS B

6.5.1 Receptores de Linfocitos B (BCR)

Los receptores de los linfocitos B (BCR, *B cell receptors*) están compuestos por inmunoglobulinas monoméricas asociadas a unos heterodímeros denominados $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, los cuales se encuentran a su vez unidos mediante puentes de disulfuro. Cuando un BCR se une a un epítipo, las colas citoplasmáticas de $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ inician una cascada de señalización intracelular que puede conducir a la activación del linfocito B. Además, algunos linfocitos B activados maduran y acaban diferenciándose en células plasmáticas, las cuales secretan inmunoglobulinas que tienen la misma especificidad de unión a un epítipo que el BCR de dichos linfocitos.²

6.5.2 Moléculas de Grupo de Diferenciación

Los linfocitos B se generan a partir de dos linajes distintos: los linfocitos B-1 y los linfocitos B-2. Los linfocitos B-1 son los primeros durante el desarrollo embrionario, se generan a partir del hígado fetal alrededor de la octava semana de gestación y constituyen una población con capacidad autorregeneradora que reside en las cavidades pleural, peritoneal y aparato respiratorio, que son posibles puerta de entrada de microbios.² Tiene el marcador CD5. En el adulto se encuentra una escasa cantidad (menos del 5%) principalmente en peritoneo y secreta IgM en ausencia de infección.¹³

Se estima que alrededor de la mitad de IgA secretada hacia la mucosa está producida por los linfocitos B-1. Puede que representen un tipo de linfocito transicional que conecta los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.^{2, 13}

Por el contrario los linfocitos B-2 o convencionales se generan durante o después del periodo neonatal ², es el linfocito predominante (95%) ¹³ son continuamente repuestos desde la médula ósea y están distribuidos por los tejidos y órganos linfáticos. Cada linfocito B es específico y produce inmunoglobulinas de una sola especificidad. Están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo y para activarse y proliferar necesitan la interacción con los linfocitos T. ^{2, 13}

Cuando se divide un linfocito B activado, parte de sus descendientes se vuelven células B de memoria, mientras que el resto se diferencia en células plasmáticas. ¹

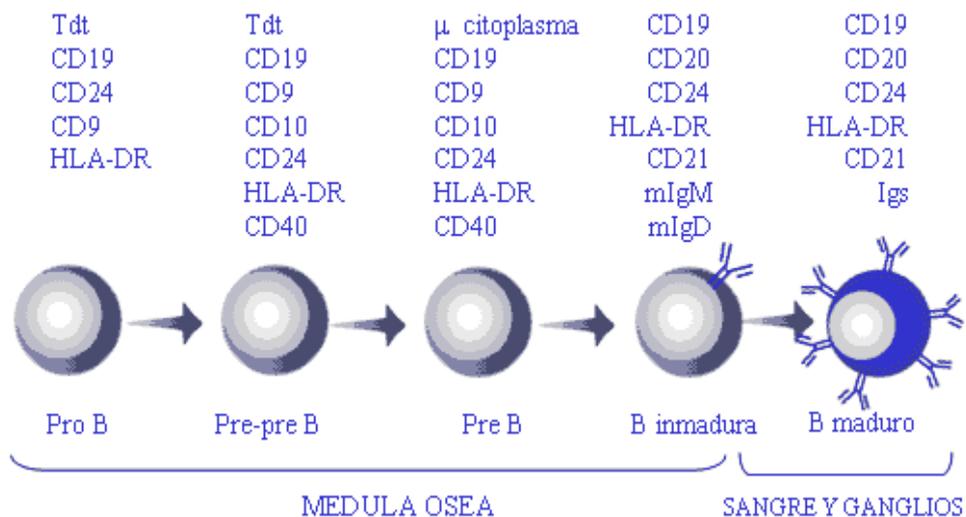


Fig. 30 Proceso maduración Linfocitos B. ⁶

7. INMUNOGLOBULINAS

Los *anticuerpos* (Ac) o *inmunoglobulinas* (Ig) son moléculas glicoproteicas (90% polipéptidos, 10% carbohidratos) que tienen la capacidad de combinarse específicamente con un antígeno o un inmunógeno.¹¹

7.1 ESTRUCTURA BÁSICA DEL MONÓMERO

La unidad básica (monómero) esquematizada como una **Y**, está formada por los fragmentos:

- **Fab** (del inglés **F**ragment **a**ntigen **b**inding) son dos y cada uno puede unir a un antígeno.
- **Fc** (**f**racción **c**ristalizable), esta región es la que se une a las células o moléculas y es la efectora de las funciones biológicas ya señaladas.

Entre ambos fragmentos se encuentra la *bisagra*, que le da flexibilidad y le permite abrirse para unir a dos antígenos distantes. El monómero está formado por cuatro cadenas de aminoácidos (aa):

- Dos ligeras **L** (light). Hay dos tipos de cadenas **L**: kappa (κ) y lambda (λ)
- Dos pesadas **H** (heavy) con \pm 440 aa. Hay cinco tipos de cadenas **H**: α , δ , ϵ , γ , μ y cada uno de ellos corresponde a una **clase** de anticuerpo.¹¹

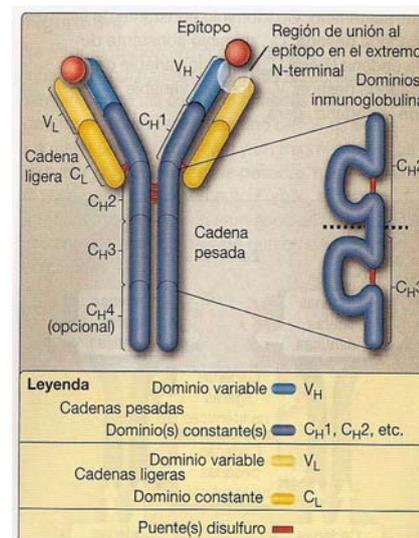


Fig. 31 Monómero de Inmunoglobulina.⁸



7.2 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES

Clases

Se han identificado cinco: Ig **A**, Ig **D**, Ig **E**, Ig **G** y Ig **M**, con funciones diferentes.¹¹

Subclases

Se han identificado **cuatro** subclases para las Ig**G** y **dos** para la Ig**A**.¹¹

I g A

La IgA posee una vida media de seis a ocho días³, protege en forma importante a los epitelios, es la inmunoglobulina que más producen los tejidos linfoides submucosos y la que se encuentra en mayor concentración en las secreciones.¹¹

La IgA monomérica se encuentra en el suero. Los dímeros secretados de IgA se encuentran en el moco, la saliva, las lágrimas, la leche materna, semen, sudor, calostro, líquido nasal, secreciones pulmonares y las secreciones gastrointestinales.

El dímero de IgA secretado por la célula plasmática es captado por las células epiteliales, éstas, al unirlo, le proporcionan una molécula pIgR (receptor para Ig poliméricas) que le da estabilidad y le permite cruzar en forma íntegra hasta llegar a la parte externa del epitelio, donde finalmente emerge unida a la pieza secretoria.^{2, 11} Las dos isoformas de IgA (alfa1 y alfa 2) ejercen funciones diferentes. Mientras que la IgA1 predomina en el suero y en las secreciones por encima del diafragma, la IgA2 secretada predomina en las mucosas³ y representa la mayor parte de la IgA presente en la luz de la porción inferior del tubo gastrointestinal. Diariamente se produce más cantidad de IgA que todo el resto de isotipos juntos.^{2, 11} Además tiene propiedades antivirales.³



I g D

Tiene una vida media de dos a tres días. Esta molécula se encuentra en la superficie del linfocito B inmaduro, por lo que al aparecer participa en la diferenciación de estas células.³ Actúa como receptor de antígenos y transmisor de señales hacia el interior de la célula. Circula en cantidades muy pequeñas.¹¹ Se ha detectado actividad de la IgD contra el toxoide tetánico, virus de la poliomielitis, antígenos de grupos sanguíneos, insulina y penicilina, aunque todavía se desconoce mucho de su función protectora.³

I g E

La IgE es un monómero, con vida media de 24 a 48 h.³ Está presente en el suero en concentraciones relativamente bajas. Las células cebadas, basófilos y plaquetas tienen receptores para IgE, ésta se une a ellos y funciona como receptor del antígeno y/o del alérgeno. La unión Ag-IgE libera a los mediadores responsables de inflamación y alergia por lo que desempeña un papel importante en la función defensiva sobre las superficies de mucosa y piel. Aumenta también, durante las invasiones parasitarias.^{2, 11}

I g G

Es un monómero, con vida media de 25 a 35 días³, es la que circula en mayor cantidad, se encuentra en la superficie celular como en las moléculas secretadas. Las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) conforman la mayor parte de la inmunoglobulina en el suero. Es la única capaz de atravesar la barrera placentaria y transferir inmunidad de la madre al feto, por lo que protege al infante al nacer y durante los primeros meses. Activa al complemento y favorece la fagocitosis (opsoniza).

Se sintetiza tardíamente después del primer contacto con el antígeno, sin embargo en un segundo contacto (respuesta secundaria) es la inmunoglobulina más predominante. Neutraliza patógenos con gran efectividad. Se une a un gran número de células (cebada, macrófago, plaqueta, etcétera) que expresan receptores para ella, con la posibilidad de activarlas. Desempeña en una gran variedad de funciones de hipersensibilidad.^{2, 11}

IgM

Esta inmunoglobulina tienen una vida media de nueve días, por ser la de mayor tamaño (pentámero) a menudo se denominan macroglobulinas³ ya que puede unir varios antígenos, es la primera que aparece en la escala filogenética, se sintetiza desde el nacimiento y protegen al recién nacido contra bacterias, a diferencia de la IgG, también la primera que se expresa en la superficie del linfocito B y la que predomina en la respuesta inmune primaria, es decir la primera que se forma después de la estimulación antigénica, ya que reacciona contra los azúcares de la superficie de la pared bacteriana y es la principal activadora de la vía clásica del complemento^{2,11} pero no atraviesan activamente las membranas biológicas, lo cual hace que sus funciones las realicen en los espacios intracelulares.³

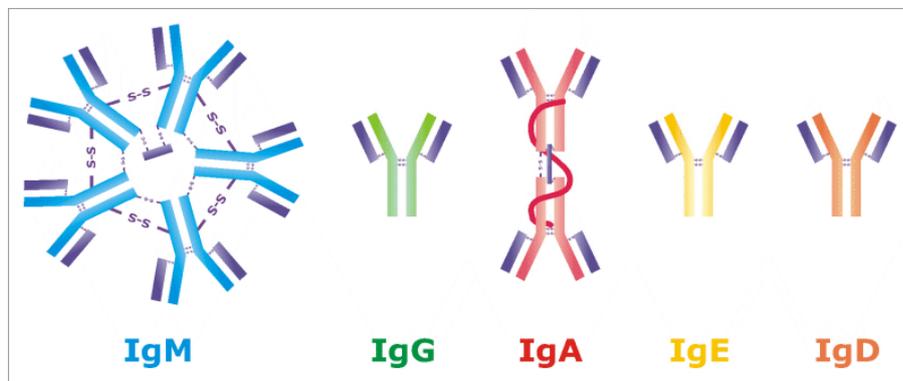


Fig. 32 Tipos de Inmunoglobulinas.⁷



Concentración Sérica

IgA

Constituye cerca de 15% de las inmunoglobulinas séricas, tiene un peso molecular de 160kDa en la forma monomérica y 400kDa en la IgA secretoria o dimérica.³

IgG

Constituye cerca de 75% de las inmunoglobulinas séricas. La subclase 1 (IgG1) representa de 60 a 70% de los anticuerpos circulantes, la IgG2, de 19 a 20%, la IgG3, de 4 a 8%, y la IgG4, de 2 a 6%. Su peso molecular es de 15kDa.³

IgM

En su forma monomérica y polimérica, constituye cerca de 15% de las inmunoglobulinas séricas, tiene un peso molecular de 160kDa en la forma monomérica y 400kDa en su forma dimérica.³

IgE

Es un monómero con peso molecular de aproximadamente 190kDa; constituye sólo 0.004% de las inmunoglobulinas séricas.³

IgD

Es un monómero cuyo peso molecular es de aproximadamente 180kDa; está presente en el suero en muy pequeñas proporciones, (alrededor de 0.2% de inmunoglobulinas séricas).³



8. COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC)

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), también llamadas antígenos leucocitarios humanos (HLA), son moléculas que participan, en la inducción de la respuesta inmune específica, a través de la presentación del antígeno a los linfocitos T.¹⁰

Estos marcadores moleculares, ubicados en la superficie celular, ayudan a exteriorizar el ambiente intracelular y le confieren al individuo una identidad tisular propia, reconocida por su sistema inmune.¹⁰

En condiciones normales, las moléculas del CMH llegan a la membrana celular unidas a elementos propios, por lo que, al presentarlos a los linfocitos T no los activan; cuando por infección o cambios patológicos de la célula, emergen, portando una molécula extraña en lugar de una propia, la célula T se activa y responde inmediatamente.¹⁰

8.1 GENES Y MOLÉCULAS CLASE I, II, III, MIC

Tipos de moléculas

- **Clase I (CMH-I).** Presentan antígenos **citoplasmáticos** o **endógenos** (sintetizados intracelularmente, p. ej. los de origen viral o tumoral y *procesados* por el proteasoma) a las células Tc-CD8 (citotóxicas).
- **Clase II (CMH-II).** Presentan antígenos **intravesiculares** o **exógenos** (sintetizados extracelularmente y *procesados* por los lisosomas) a las células Th-CD4 (cooperadoras).¹⁰



Existe una región en el genoma denominada **CMH-III**, por su localización entre las regiones CMH I Y II, codifica para moléculas (FNT, factores del complemento: 2, 4 y B) que participan en la respuesta inmune, pero no comparten las funciones o características del CMH.¹

Estructura

CMH-I. Molécula constituida por una cadena polipeptídica α , con tres plegamientos o dominios (α : 1, 2 y 3) y la subunidad β 2 microglobulina. En la hendidura que se forma entre α 1 y α 2, se aloja el péptido antigénico que va a presentar.¹⁰

CMH-II. Está integrada por dos cadenas polipeptídicas: α y β , ambas con dos dominios. El sitio de unión del péptido antigénico que presenta, se localiza entre α 1 y β 1.¹⁰

Función molecular

Moléculas CMH-I

Clásicas: A, B, C se expresan en la superficie de todas las células, excepto en las del trofoblasto, eritrocitos y neuronas. Su principal función es la presentación de antígenos al linfocito TCD8. **No-clásicas: CD1-** Presenta glicolípidos bacterianos. **E-** Se expresa en todas las células y en el trofoblasto inhibe al linfocito NK, lo que favorece la tolerancia fetal; no interacciona con T. **F-** No se expresa en la superficie celular. **G-** Se expresa en células del timo y del trofoblasto, donde inhibe a N. **H-** Codifica a la proteína HFe que regula negativamente la absorción de hierro.¹⁰



Moléculas CMH-II

Clásicas: DP, DQ, DR se expresan, constitutivamente, en la superficie de las células participantes en la «respuesta inmune» (fagocitos y linfocitos).

No-clásicas: DM, DN, DO se encuentran en vesículas intracelulares. DM favorece la unión del CMH-II con el péptido antigénico.¹⁰

Moléculas MIC (MHC-I related chains) Se expresan en la superficie celular por estímulos de estrés, infección con gérmenes intracelulares (bacterias y virus) o neotransformación (tumores o cáncer). Actúan como detectores de daño intracelular importante, por lo que las células NK o T citotóxicas al contactarlos, inducen la destrucción de la célula portadora.¹⁰

Procesamiento y presentación del Antígeno

Unión molecular y presentación

CMH-1. Se forma en el retículo endoplásmico e interacciona con las moléculas *chaperonas*: *calnexina* y *calreticulina*, que le ayudan a unirse con la $\beta 2$ microglobulina y le confieren estabilidad. Una tercera molécula, la *tapasina*, ayuda a los péptidos TAP (Transporting Antigen Processing) 1 y TAP 2 a formar el canal que permite el paso del péptido antigénico del citoplasma al retículo endoplásmico, donde se une al CMH-I.

Este complejo (CMH1-péptido antigénico) sale del retículo endoplásmico en una vesícula, viaja por el citoplasma y finalmente es exocitado. En la superficie celular, la molécula CMH-y el péptido antigénico que porta se unen al receptor del linfocito TCD-8 y es, a través de esta unión que se realiza la llamada «presentación».



Si el péptido presentado corresponde a una molécula propia, el linfocito no responde. Si el péptido presentado es extraño, se transmiten señales accesorias a través de moléculas coestimuladoras como B7-CD28, CD40-CD40L, etcétera, que activan a TCD-8. El linfocito citotóxico activado, mediante el disparo de enzimas citolíticas y la inducción de apoptosis, destruye a la célula presentadora, portadora de antígenos endógenos (virus o elementos celulares tumorales).¹⁰

CMH-II. Se sintetiza en el retículo endoplásmico y porta una molécula: la cadena invariante (Li o CD74) que protege el sitio que ocupará el antígeno, favorece su salida del retículo y lo lleva a endosomas donde se encuentra con los péptidos antigénicos. En este lugar, diversas catepsinas rompen a la cadena Li, lo que deja libre el sitio correspondiente al antígeno y permite su unión a CMH, en tanto los restos de Li (CLIP) son removidos por la molécula DM. Finalmente, el péptido antigénico emerge a la superficie unido a CMH-II, molécula a través de la cual establece contacto y es presentado al linfocito ThCD4.

Si la molécula presentada resulta extraña, la célula T cooperadora se activa y secreta citocinas. Estas citocinas, pueden activar a la célula presentadora y a linfocitos y células circundantes (respuesta predominante Th1), así como estimular la producción de anticuerpos (respuesta de predominio Th2). La clase de citocinas secretadas y por ende, la función que realicen, depende del tipo de célula Th que responde.

En todos los casos existe una regulación que, al término del estímulo antigénico: frena la respuesta, induce apoptosis de células activadas, inhibe la inflamación e inicia la reparación.¹⁰



9. CITOCINAS

Las citocinas son secretadas por leucocitos y otras células y están implicadas en la inmunidad innata, adaptativa y la inflamación. Las citocinas actúan de forma no específica de antígeno y participan en una amplia gama de actividades biológicas que incluyen la quimiotaxis, la activación de células específicas y la inducción de cambios fisiológicos generales.²

Inicialmente, de acuerdo con la célula que las generaba recibieron el nombre de **linfocinas** o **monocinas**. Otras se identificaron a través de la función que ejercían, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o el transformante de crecimiento (TGF). También se les conoce como **interleucinas (IL)** porque actúan como señales de comunicación entre distintos leucocitos. Como muchas de estas moléculas son secretadas por una gran variedad de células, se les ha llamado acertadamente **citocinas**.¹⁴

9.1 CARACTERÍSTICAS

Son péptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, que se producen *de novo* en los primeros segundos de la activación celular. Tienen una vida media muy limitada, actúan localmente y sólo estimulan a células con receptores específicos.¹⁴

Son producidas por una gran diversidad de tipos celulares y ejercen su función principalmente en forma autócrina (sobre la célula que las sintetizó, o parácrina, estimulando células adyacentes).¹⁴



9.2 FUNCIONES

Tienen la capacidad de inducir o inhibir la producción o la actividad de otras citocinas. Son moléculas con actividad: a) **Pleiotrópica**. Una citocina puede actuar sobre varios tipos celulares y hacerlo de manera diferente. b) **Redundante**. Distintas citocinas producen efectos similares. c) **Sinérgica** o **antagónica**. Cuando al actuar conjuntamente se potencializan o neutralizan sus funciones.

Reclutan células para la zona del conflicto e inducen la generación de nuevas células. Regulan la duración y magnitud de las respuestas natural y específica.

Además de modular la respuesta inmune, participan en la embriogénesis, la hematopoyesis, la angiogénesis, la cicatrización, el crecimiento y en la interrelación del eje neuroinmuno- endocrino, entre otras actividades.¹⁴

IL-1 (pirógeno endógeno o factor activador de linfocitos). Es una proteína de 17 kDa, sintetizada en respuesta a estímulos inductores de fiebre, como los LPS bacteriano. Existen dos formas de IL-1, IL-1 α e IL-1 β . Los monocitos/macrófagos son su principal productor. La IL-1 estimula el sistema inmunológico a través de la inducción de otras interleucinas e incrementa la respuesta inflamatoria mediante el aumento en la producción de prostaglandinas. Se puede encontrar en los tejidos en ausencia de estímulos nocivos. Por ejemplo el líquido amniótico y la orina contienen IL-1. A su vez, la IL-1 β se expresa y produce en piel y cerebro adulto. En el momento de la fase lútea del ciclo menstrual y durante el ejercicio extenuante, se incrementan las concentraciones de IL-1 en el plasma humano. La IL-1 participa en el incremento de la proliferación de linfocitos T y B activados, en la inflamación y hemopoyesis, hipersensibilidad tardía, angiogénesis, generación de fiebre, como agente adyuvante y antimicrobiano, e inducción de IL-6, IFN β 1 y FEC-GM.³



IL-2 (factor de crecimiento de células T). Es una glicoproteína de 14 a 17 kDa, sintetizada por las células T y macrófagos en respuesta a un estímulo antigénico. Los linfocitos T en reposo no sintetizan, ni secretan IL-2. Las células Th CD4 son la fuente principal de de IL-2, aunque las células T CD8 y las NK activados también pueden producirla. El receptor de la IL-2 se encuentra en las células NK, monocitos/macrófagos y linfocitos B. La IL-1 es capaz de estimular la producción de la IL-2, que es un factor de crecimiento de células T, pero ayuda a diferenciar las células B hacia células plasmáticas, así como incrementa la producción de inmunoglobulinas; por lo que la IL-2 es factor crítico para la activación de todas las respuestas inmunes adquiridas, pero por otro lado también limita su intensidad y duración.^{1,3}

IL-3 (multi-FEC o factor estimulante de colonias múltiple). Es una citocina de alrededor de 26kDa, sintetizada casi exclusivamente por los linfocitos T, ejerce su acción proliferativa., de diferenciación y maduración sobre células de diferente estirpe hemopoyética (progenitores de monocitos, fibroblastos, linfocitos, granulocitos, eritrocitos, células cebadas y células epiteliales).³

IL-4 (factor de crecimiento o estimulador de células B). Es una glicoproteína de 20kDa que se caracteriza por ser sintetizada casi exclusivamente por los linfocitos T, específicamente es secretada por células Th activadas. El principal papel de la IL-4 es promover la proliferación de los linfocitos B activados por un antígeno y participar en enfermedades alérgicas al promover la producción de IgE, así como el crecimiento y función de mastocitos o células cebadas y eosinófilos. Además de inducir de la diferenciación de células T a Th2.^{1,3}



Induce la síntesis de IgE e IgG1, disminuye la producción de IgG2 e IgG3, actúa como comitógeno para los timocitos y sobre las células cebadas.³

La IL-4 hace sinergia con la IL-2 para estimular el crecimiento de células B. A su vez, la respuesta de los linfocitos B a la IL-4 puede ser inhibida por el IFN gama; además, la IL-4 puede interferir con el efecto estimulador de la IL-2.³

La IL-5 es una glicoproteína que funciona principalmente como factor de crecimiento y diferenciación de eosinófilos en humanos. Las células Th2 son la fuente principal de IL-5. La IL-5 puede desempeñar funciones importantes en la patogenia de ciertas enfermedades alérgicas y asma, y también inducir a los basófilos para que liberen mediadores como histamina y leucotrienos como respuesta a otras señales.¹

IL-6 (factor 2 estimulador de células B o INFβ2 o factor estimulante de hepatocitos). Esta glicoproteína es sintetizada por los linfocitos T y B, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales. Tiene un peso molecular de 26kDa. Las actividades principales de la IL-6 incluyen su acción sinérgica con IL-1 y TNF α para promover la activación de células T mediante APC. Promueve la diferenciación de los linfocitos B a células plasmáticas, la producción de inmunoglobulinas y la promoción de la hematopoyesis y trombopoyesis, así como la síntesis de las proteínas de fase aguda en el hígado en respuesta a una lesión o inflamación. La IL-6 no induce la producción de ninguna otra citocina y ejerce un efecto mínimo directo sobre las células inmunes, lo que sugiere que su función inmunológica principal es potencializar los efectos de otras citocinas.^{1.3}

La IL-7 es una glicoproteína secretada por el timo, el bazo y células del estroma de la médula ósea. La IL-7 genera señales críticas para el desarrollo de precursores tanto de células T como de células B.



La IL-7 genera una señal de supervivencia esencial para los timocitos y pre-células B. Cuando la IL-7 desaparece, estas células rápidamente mueren debido a apoptosis. Las células T maduras humanas que circulan en la sangre periférica no responden significativamente a IL-7 a menos que se encuentran activadas, sin embargo después de la activación esta citocina induce actividad citotóxica y otras funciones efectoras de las células maduras.¹

La IL-9 es secretada por células T activadas; ejerce efectos promotores del crecimiento en células T. La IL-9 puede actuar sinérgicamente con la IL-2 o con la IL-4 para coestimular células T y puede también estimular a progenitores hematopoyéticos. Su participación fisiológica aún no se establece con precisión.¹

IL-10. Su origen se halla en la célula T. La producen las células T CD8 y Th2 activadas, células B, monocitos y queratinocitos activados. Es una citocina de 18 kDa. La IL-10 causa la proliferación de células T inmaduras; induce el crecimiento de células T, pero no su maduración. La IL-10 junto con la IL-2 y la IL-4, es capaz de influir en el desarrollo de los timocitos y células T. Por otra parte la IL-10 es un inhibidor potente de las respuestas inflamatorias e inmunes, debido en parte a que inhibe la función de las APC al suprimir la expresión de moléculas clase II del MHC en células dendríticas y macrófagos. La IL-10 inhibe la producción de IL-2 e IFN γ en las células Th1, favoreciendo así las respuestas dependientes de Th2.^{1,3}

IL-12 es un regulador esencial de la inmunidad tanto innata como adquirida. A través de su acción promotora selectiva de la diferenciación de linfocitos Th1, la IL-12 potencia la inmunidad celular, en tanto que suprime las funciones dependientes de Th2 como la producción de IL-4,



IL-10 y anticuerpos IgE. La IL-12 induce la proliferación de células T y NK activadas. La IL-12 se produce en APC “profesionales” (macrófagos, células dendríticas y células B activadas) y también en astrocitos. Los productos de las células Th2, IL-4 e IL-10, la suprimen; en tanto que IFN γ (una citocina producida por Th1) es indispensable para su producción sostenida.¹

La **IL-15** es esencial para la sobrevivencia, desarrollo y activación de las células NK. A diferencia de la IL-2, la IL-15 se expresa de manera más abundante en células epiteliales y monocitos, también en placenta, músculo esquelético, riñón, pulmón, hígado, corazón y estroma de la médula ósea; mas no en linfocitos T. Se piensa que la IL-15 representa un medio por el cual diversas células no linfoides potencian las respuestas inmunes mediadas por células T.^{1,3}

La **IL-16** es un producto de las células T CD8 y actúa como un factor quimioatrayente de células T CD4 a través de la interacción directa entre la IL-16 y las moléculas CD4 presentes en la superficie celular. La IL-16 inhibe la replicación de VIH mediante el bloqueo de la expresión del mRNA viral.¹

La **IL-18** se produce de manera constitutiva en queratinocitos y macrófagos. En sinergia con la IL-2, potencia la producción IFN γ y GM-CSF en células T, B, NK, y promueve la diferenciación de Th1. También en sinergia con la IL-2 induce la producción de IL-13 en células T y NK.¹



10. TIPOS DE INTERFERONES

Existen dos tipos de Interferones (I y II) y citocinas similares al IFN. El tipo I consta de siete clases: IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN ω , IFN δ e IFN τ , estas dos últimas no se encuentran en humanos. El IFN tipo II está formado por el IFN γ . Además, hay cuatro citocinas similares al IFN: IFN ζ (también llamada limitina, encontrada sólo en ratones), IL-28A, IL-28B e IL-29.^{2,3}

IFN Tipo I. Es sintetizado principalmente por los leucocitos y células T, que inhiben la replicación viral y hacen más lenta la proliferación celular, incluida en los tumores. El IFN β es producido por todos los tipos celulares, pero en mayor proporción por los fibroblastos, macrófagos y células T y B.³

Existen tres formas principales de IFN tipo I: IFN α , IFN β e IFN ω . El IFN α es el IFN principal producido por los leucocitos. Pequeñas cantidades de IFN β también se expresan en los leucocitos.^{1,2}

IFN Tipo II (IFN γ). Es sintetizado por los linfocitos T cuando son estimulados con antígenos específicos. Se produce durante las reacciones inmunitarias mediadas por los linfocitos T (generalmente Th) estimulados por antígenos, mitógenos o lectinas; además, es un interferón inmunorregulador que estimula las células NK, induce la síntesis del factor activador de macrófagos. Por su parte, el IFN γ es sensible al pH ácido y tiene receptores diferentes de los del interferón tipo I.³

Los interferones consisten en una extensa familia de proteínas de secreción que no sólo comparten actividad antiviral, sino también poseen la capacidad para inhibir la proliferación de células en invertebrados y para modular respuestas inmunitarias.¹



Los IFN con potencial antiviral relativamente alta se denominan IFN antivirales o IFN tipo I. No se les encuentra normalmente en tejidos o suero, pero se puede sintetizar y liberar muy rápidamente en la mayoría de los tipos celulares como respuesta a infecciones causadas por virus, bacterias y protozoos, o bien, al exponerse a ciertas citocinas.¹



CONSIDERACIONES

La inmunología, como ciencia básica en el tronco de las ciencias de la salud, forma parte de los conocimientos fundamentales que el alumno de licenciatura en Odontología debe adquirir para su formación profesional, debido a su intervención activa con seres humanos.

Es por esto que requiere de un programa de inmunología básica, apto, que le sirva de guía para la adquisición de dichos conocimientos, de acuerdo con literatura actualizada, conceptos básicos e información relevante que ayude a su entendimiento y que sea accesible.

En el presente trabajo, se distinguieron y desarrollaron los puntos más sobresalientes de un programa de inmunología básica de licenciatura para complementar el contenido del programa de inmunología básica, puesto que el alumno de pregrado debe comprender conocimientos esenciales, para posteriormente, poder adquirir conocimientos avanzados dentro de sus estudios de posgrado.

De aquí la importancia, de que el grado de profundidad del conocimiento, debe ser proporcional al nivel académico que cursa el alumno para el óptimo desarrollo en su carrera.

El curso de inmunología básica se toma en segundo año y debe ser aplicado a lo largo de la carrera, ya que con una alta profundidad entre minucias, se lleva el riesgo de ser olvidado al final de ésta, porque no tienen aplicación práctica inmediata



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parslow, Stites, Terr, Imboden. Inmunología Básica y Clínica. 10ª Edición. México. Editorial Manual Moderno. 2002
2. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Inmunología. Edición en Español. Barcelona España. Edit. Lippincott and Wilkins 2008
3. Leyva ER, Gaitán LA. Patología General e Inmunología. Primera Edición. México. Editorial Trillas. 2008
4. Murphy K., Travers P., Walport M. Inmunobiología de Janeway. 7a. México Editorial. Mc Graw Hill. 2008
5. Vega Robledo, GB. La Respuesta Inmune (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 51(3):128-130, 2008
6. Montaña LF, Chávez R. La Respuesta Inmune, innata y adaptativa: ¿Son los TLRs el eslabón perdido? (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 51(1):60-62, 2008
7. Vega Robledo, GB. Inmunidad natural o innata (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 51(4):171-173, 2008
8. Vega Robledo, GB. Fagocitosis (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 51(6):261-263, 2008
9. Vega Robledo, GB. Antígenos e Inmunógenos (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 52(1):41-42, 2009
10. Vega Robledo, GB. Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 52(2):86-88, 2009
11. Vega Robledo, GB. Anticuerpos (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 52(3):136-138, 2009
12. Vega Robledo, GB. Órganos Linfoides (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 52(5):234-236, 2009
13. Vega Robledo, GB. Linfocitos (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 52(6):276-277, 2009
14. Vega Robledo, GB. Citocinas (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 53(2):94-95, 2010



15. Vega Robledo, GB. Inflamación (Serie: Inmunología para el Médico General). Rev. Fac. Med. UNAM, 51(5):220-222, 2008
16. Gregory Heath BSc (Hons), MCOptom, Dip. Clin. Optom. Basic Immunology. City University London. Alcon. 26-29, 2008

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS DE IMÁGENES

1. <http://www.fmd.org.mx/index.piel.3/10/11>.
2. <http://deliriossinfin.blogspot.com/2011/06/poniendote.html>. 30/09/11.
3. <http://www.minutoaminuto.com.ve/content/tu-edad.3/10/11>.
4. http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicinailustrada/fase_3.htm. 15/10/11
5. http://es.wikipedia.org/wiki/Clula_plasm. 1/10/11.
6. http://www.vi.cl/foro/topic/5698-enfermedades-autoinmunes-capitulos-de-inmunologa-entendiendo-al-sistema-inmunolgico/page__st__50. 17/10/11
7. <http://mural.uv.es/chouna/17/10/11>
8. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Inmunología. Edición en Español. Barcelona España. Edit. Lippincott and Wilkins 2008
9. Pardo Mindán, FJ. Mind Maps en Anatomía Patológica. Primera Edición. Barcelona España. Edit, Elsevier. 2010