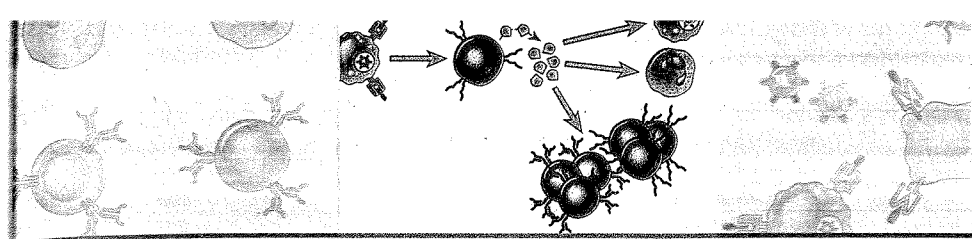


APÉNDICE I	<b>Glosario</b>	471
APÉNDICE II	<b>Citocinas</b>	501
APÉNDICE III	<b>Principales características de algunas moléculas CD</b>	505
APÉNDICE IV	<b>Técnicas de laboratorio usadas con frecuencia en inmunología</b>	513
Índice alfabético		527



## Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias

### INMUNIDADES INNATA Y ADAPTATIVA, 2

### TIPOS DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS, 3

### CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS, 6

### COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO, 8

### CITOCINAS, MEDIADORES SOLUBLES DEL SISTEMA INMUNITARIO, 8

### GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS A LOS MICROBIOS, 10

La respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios, 10

La respuesta inmunitaria adaptativa, 10

### RESUMEN, 13

El término *inmunidad* deriva de la palabra latina *immunitas*, que se refiere a la protección frente a procesos legales de que disfrutaban los senadores romanos mientras permanecían en el ejercicio de su cargo. Históricamente, el término *inmunidad* ha hecho referencia a la protección frente a la enfermedad y, de forma más específica, frente a las enfermedades infecciosas. Las células y las moléculas responsables de la inmunidad constituyen el **sistema inmunitario**, y a su respuesta conjunta y coordinada a la introducción de sustancias extrañas se le llama **respuesta inmunitaria**.

La **función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa contra los microbios infecciosos. Sin embargo, incluso sustancias extrañas no infecciosas pueden desencadenar respuestas inmunitarias**. Además, en algunas situaciones, los mecanismos que normalmente protegen a los individuos de la infección y eliminan las sustancias extrañas también son capaces de provocar lesiones tisulares y enfermedad. Por tanto, una definición más concreta de la respuesta inmunitaria es la de una reacción a los componentes de los microbios, así como a

macromoléculas, como proteínas y polisacáridos y pequeñas sustancias químicas, que son reconocidos como extraños, independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción. En ciertas situaciones, incluso moléculas propias pueden desencadenar respuestas inmunitarias (lo que se llama respuestas autoinmunitarias). La inmunología es el estudio de las respuestas inmunitarias en este sentido amplio y de los acontecimientos celulares y moleculares que se producen después de que un organismo se encuentra con microbios y otras macromoléculas extrañas.

Los historiadores atribuyen a Tucídides, en el siglo V a. C. en Atenas, la primera mención a la inmunidad frente a una infección que él llamó peste (pero que probablemente no fue la peste bubónica que hoy conocemos). La idea de una inmunidad protectora puede haber existido desde mucho tiempo antes, como indica la antigua costumbre china de hacer a los niños resistentes a la viruela haciéndoles inhalar polvos obtenidos de lesiones cutáneas de pacientes que se recuperaban de la enfermedad. La inmunología, en su forma moderna, es una ciencia experimental, en la que las explicaciones de los fenómenos inmunitarios se basan en observaciones experimentales y en las conclusiones extraídas de ellas. La evolución de la inmunología como disciplina experimental ha dependido de nuestra capacidad para manipular la función del sistema inmunitario en condiciones controladas. El primer ejemplo claro de esta manipulación y el que sigue siendo uno de los más espectaculares registrado nunca fue la vacunación exitosa de Edward Jenner contra la viruela. Jenner, un médico inglés, observó que las ordeñadoras que se recuperaban de la viruela vacuna nunca contraían la forma de viruela más grave. En función de esta observación, inyectó material procedente de una pústula de viruela vacuna en el brazo de un niño de 8 años. Cuando se inoculó después a este niño la viruela de forma intencionada, no surgió la enfermedad. El tratado de referencia de Jenner sobre la **vacunación** (en latín *vaccinus*, de las vacas) se publicó en 1798. Llevó a la aceptación generalizada de este método de inducción de la inmunidad frente a las enfermedades infecciosas, y la vacunación continúa siendo el método más eficaz de prevenir las infecciones (tabla 1-1). Una declaración elocuente de la importancia de la inmunología fue el anuncio de la Organización Mundial de la Salud en 1980 de que la viruela era la primera enfermedad erradicada en todo el mundo mediante un programa de vacunación.

**TABLA 1-1 Eficacia de las vacunas para algunas enfermedades infecciosas frecuentes**

Enfermedad	Número máximo de casos (año)	Número de casos en 2009	Cambio porcentual
Difteria	206.939 (1921)	0	-99,99
Sarampión	894.134 (1941)	61	-99,99
Parotiditis	152.209 (1968)	982	-99,35
Tos ferina	265.269 (1934)	13.506	-94,72
Poliomielitis (paralítica)	21.269 (1952)	0	-100
Rubéola	57.686 (1969)	4	-99,99
Tétanos	1.560 (1923)	14	-99,1
<i>Haemophilus influenzae</i> del tipo B	~20.000 (1984)	25	-99,88
Hepatitis B	26.611 (1985)	3.020	-87,66

Esta tabla ilustra el descenso llamativo de la incidencia de algunas infecciones para las cuales se han preparado vacunas eficaces. Datos tomados de Orenstein WA, AR-Hinman, KJ Bart, and SC Hadler. Immunization. In Mandell GL, JE Bennett, and R Dolin (eds). Principles and Practices of Infectious Diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, New York, 1995, and Morbidity and Mortality Weekly Report 58:1458-1469, 2010.

Desde los años sesenta se ha transformado notablemente nuestro conocimiento del sistema inmunitario y sus funciones. Los avances en las técnicas de cultivo celular (incluida la producción de anticuerpos monoclonales), la inmunología, el método del ADN recombinante y la cristalografía con rayos x, junto con la creación de animales con modificaciones genéticas (en especial, ratones transgénicos y ratones con genes inactivados) han cambiado la inmunología de una ciencia en gran medida descriptiva a otra que puede explicar diversos fenómenos inmunitarios en términos estructurales y bioquímicos. En este capítulo abordaremos las características generales de las respuestas inmunitarias e introduciremos los conceptos que forman los pilares de la moderna inmunología y que se repiten a lo largo de este libro.

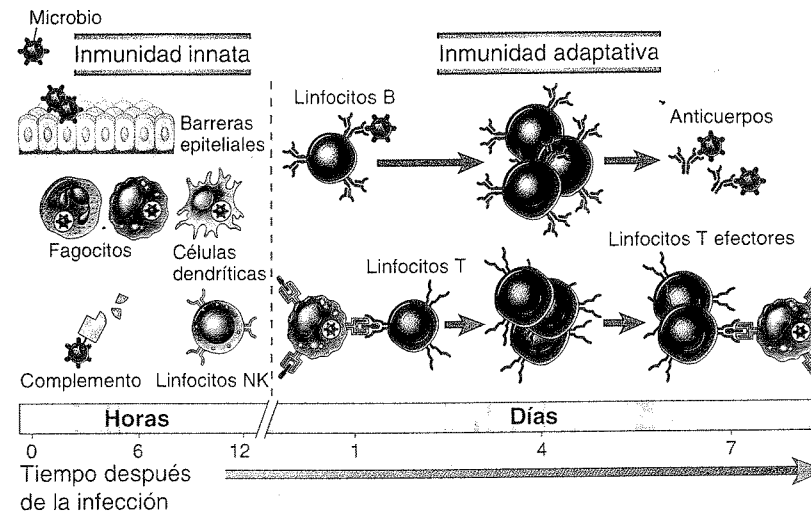
**INMUNIDADES INNATA Y ADAPTATIVA**

La defensa contra los microbios está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa (fig. 1-1 y tabla 1-2). La **inmunidad innata** (también llamada inmunidad natural o nativa) constituye la primera línea de defensa contra los microbios. Consta de mecanismos de defensa celulares y bioquímicos que existen antes incluso de la infección y que pueden responder con rapidez a ella. Estos mecanismos reaccionan con los microbios y con los productos de las células dañadas, y responden de una forma prácticamente idéntica a infecciones repetidas. Los principales componentes de la inmunidad innata son: 1) barreras físicas y químicas, como el epitelio y las sustancias químicas antimicrobianas producidas en las superficies epiteliales; 2) células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas y linfocitos citotóxicos naturales (NK); 3) proteínas sanguíneas, incluidos miembros del sistema del complemento y otros mediadores de la inflamación, y 4) proteínas llamadas citocinas, que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células de la inmunidad innata. Los mecanismos de la inmunidad innata son específicos frente a estructuras que son comunes a grupos de microbios relacionados y pueden no distinguir diferencias ligeras entre microbios.

Al contrario que la inmunidad innata, hay otras respuestas inmunitarias estimuladas por la exposición a microorganismos infecciosos que aumentan en magnitud y capacidades defensivas con cada exposición sucesiva a un microbio en particular.

Debido a que esta forma de inmunidad surge como respuesta a la infección y se adapta a ella, se denomina **inmunidad adaptativa**. Las características definitorias de la inmunidad adaptativa son una exquisita especificidad frente a moléculas diferentes y una capacidad de «recordar» y responder de forma más intensa a exposiciones repetidas al mismo microbio. El sistema inmunitario adaptativo es capaz de reconocer y reaccionar a un gran número de sustancias microbianas y de otro tipo. Además, tiene una extraordinaria capacidad para distinguir entre diferentes microbios y moléculas, incluso estrechamente relacionadas, y por esta razón también se denomina **inmunidad específica**. También se denomina a veces inmunidad adquirida, para subrayar que se «adquiere» por medio de la experiencia. Los principales componentes de la inmunidad adaptativa son unas células llamadas **linfocitos** y sus productos de secreción, como los anticuerpos. Las sustancias ajenas que suscitan respuestas inmunitarias específicas o son reconocidas por linfocitos o anticuerpos se llaman **antígenos**.

Hay mecanismos de algún tipo para defender al anfitrión contra los microbios en todos los organismos multicelulares. Estos mecanismos constituyen la inmunidad innata. Los mecanismos de defensa más especializados que constituyen la inmunidad adaptativa se encuentran solo en los vertebrados. En diferentes momentos de la evolución surgieron dos sistemas inmunitarios adaptativos con una función parecida, pero con una constitución molecular diferente. Hace unos 500 millones de años, los peces sin mandíbula, como las lampreas y las mixinas, desarrollaron un sistema inmunitario único que contenía diversas células similares a los linfocitos, que podían actuar como ellos en especies más avanzadas e incluso respondían a la inmunización. Los receptores para el antígeno de estas células creaban receptores variables ricos en leucinas, que eran capaces de reconocer muchos antígenos, pero eran diferentes de los anticuerpos y los receptores del linfocito T, que aparecieron más tarde en la evolución. La mayoría de los componentes del sistema inmunitario adaptativo, incluidos los linfocitos con receptores muy diversos para el antígeno, los anticuerpos y los tejidos linfáticos especializados, evolucionaron de una forma coordinada en un período corto en los vertebrados con mandíbula (p. ej., los tiburones) hace unos 360 millones de años. El sistema inmunitario también se ha especializado cada vez más con la evolución.



**FIGURA 1-1 Inmunidades innata y adaptativa.** Los mecanismos de la inmunidad innata proporcionan la defensa inicial contra las infecciones. Las respuestas inmunitarias adaptativas aparecen después y consisten en la activación de los linfocitos. La cinética de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son aproximaciones y pueden variar en diferentes infecciones.

**TABLA 1-2 Características de las inmunidades innata y adaptativa**

	Innata	Adaptativa
<b>Características</b>		
Especificidad	Frente a moléculas compartidas por grupos de microbios y moléculas relacionadas producidas por células dañadas del anfitrión	Frente a antígenos microbianos y no microbianos
Diversidad	Limitada; codificada en línea germinal	Muy grande; los receptores se producen por recombinación somática de segmentos génicos
Memoria	Ninguna	Sí
Falta de reactividad frente a lo propio	Sí	Sí
<b>Componentes</b>		
Barreras celulares y químicas	Piel, epitelio de mucosa; moléculas antimicrobianas	Linfocitos en epitelio; anticuerpos secretados en superficies epiteliales
Proteínas sanguíneas	Complemento, otros	Anticuerpos
Células	Fagocitos (macrófagos, neutrófilos), linfocitos citotóxicos naturales	Linfocitos

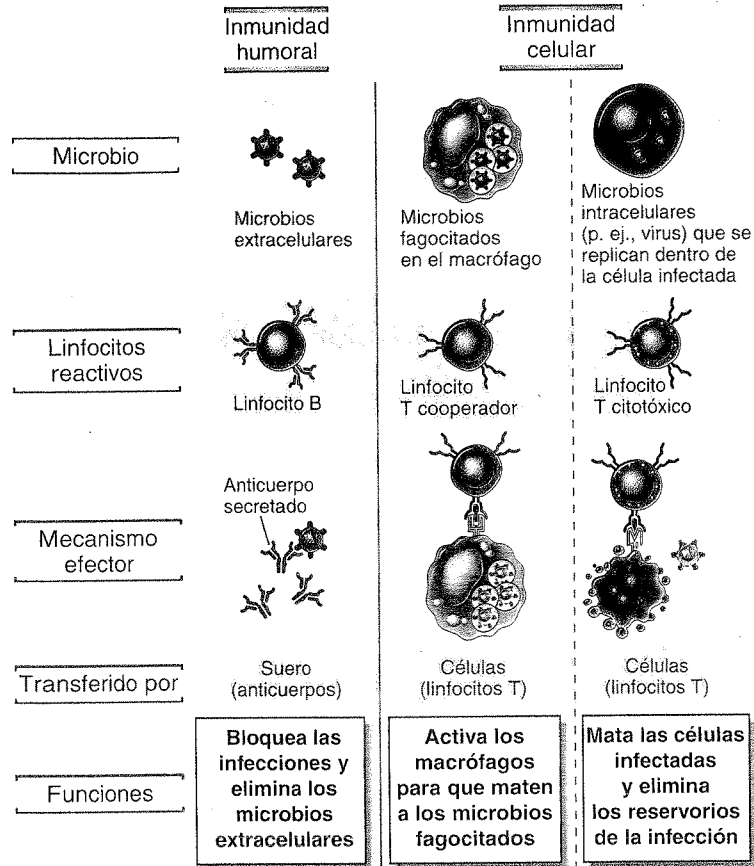
Las respuestas inmunitarias innata y adaptativa son los ingredientes de un sistema integral encargado de defender al anfitrión, en el que funcionan conjuntamente numerosas células y moléculas. Los mecanismos de la inmunidad innata constituyen una primera defensa eficaz contra las infecciones. Sin embargo, muchos microorganismos patógenos han evolucionado hasta ser resistentes a la inmunidad innata, y su eliminación exige aquellos mecanismos más potentes de la inmunidad adaptativa. Hay muchas conexiones entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo. La respuesta inmunitaria innata frente a los microbios estimula las respuestas inmunitarias adaptativas e influye en la naturaleza de las respuestas adaptativas. Por el contrario, las respuestas inmunitarias adaptativas actúan a menudo potenciando los

mecanismos protectores de la inmunidad innata, lo que los hace capaces de combatir eficazmente a los microbios patógenos.

**TIPOS DE RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS**

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, llamadas **inmunidad humoral e inmunidad celular**, en las que intervienen componentes diferentes del sistema inmunitario y que sirven para eliminar microbios de distintos tipos (fig. 1-2). La **inmunidad humoral** cuenta con unas moléculas

**FIGURA 1-2 Tipos de inmunidad adaptativa.** En la inmunidad humoral, los linfocitos B secretan anticuerpos que evitan las infecciones y eliminan los microbios extracelulares. En la inmunidad celular, los linfocitos T cooperadores activan los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados, o los linfocitos T citotóxicos destruyen directamente las células infectadas.

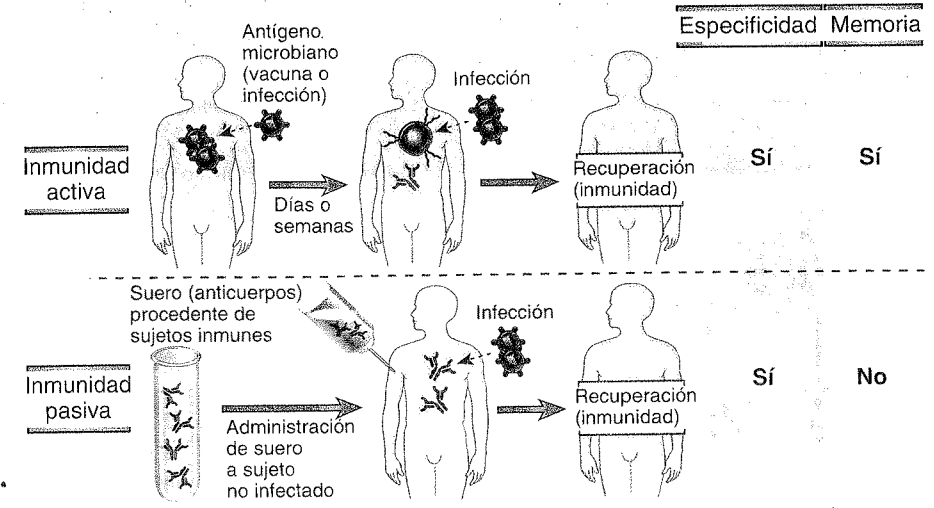


presentes en la sangre y en las secreciones mucosas, que reciben el nombre de anticuerpos, producidas por unas células denominadas linfocitos B (o también células B). Los anticuerpos reconocen los antígenos microbianos, neutralizan la infectividad de los microorganismos y los marcan como una diana para su eliminación por diversos mecanismos efectores. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas, debido a que los anticuerpos segregados pueden unirse a ellos y contribuir a su destrucción. Los propios anticuerpos están especializados, y cada tipo diferente puede activar unos mecanismos efectores distintos. Por ejemplo, hay algunas clases que favorecen la ingestión de los microorganismos por las células del anfitrión (fagocitosis), mientras que otras se fijan a ellos y desencadenan la liberación celular de los mediadores de la inflamación, y son transportadas activamente a las luces de los órganos mucosos y a través de la placenta para proporcionar una defensa frente a microbios ingeridos e inhalados y contra infecciones del recién nacido, respectivamente. La **inmunidad celular** queda a cargo de los linfocitos T (también llamados células T). Los microbios intracelulares, como los virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y de otras células del anfitrión,

donde los anticuerpos circulantes no los tienen a su alcance. La defensa contra estas infecciones corresponde a la inmunidad celular, que fomenta la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la desaparición de las células infectadas para suprimir los reservorios de la infección.

La inmunidad protectora frente a un microorganismo suele inducir la respuesta del anfitrión frente al microbio (fig. 1-3). El tipo de inmunidad que se despierta por la exposición a un antígeno extraño se denomina **inmunidad activa**, porque la persona inmunizada cumple una función activa en la respuesta al antígeno. Las personas y los linfocitos que no han tropezado aún con un antígeno concreto reciben el nombre de vírgenes, lo que quiere decir que carecen de experiencia inmunitaria. En cambio, cuando ya han respondido a un antígeno microbiano y se encuentran protegidos frente a cualquier exposición posterior, se los califica de inmunes.

Una persona también puede adquirir la inmunidad mediante el paso de suero o de linfocitos desde otra persona dotada de una inmunidad específica, proceso denominado **transferencia adoptiva** si tiene lugar en condiciones experimentales (v. fig. 1-3). El individuo receptor de esta transferencia se vuelve inmune al antígeno específico sin haber estado jamás expuesto a él ni haber respondido nunca en este sentido. Por



**FIGURA 1-3 Inmunidad activa y pasiva.** La inmunidad activa se confiere mediante la respuesta del anfitrión a un microbio o un antígeno microbiano, mientras que la inmunidad pasiva se confiere mediante la transferencia adoptiva de anticuerpos o linfocitos T específicos frente al microbio. Ambas formas de inmunidad proporcionan resistencia a la infección y son específicas frente a antígenos microbianos, pero solo las respuestas inmunitarias activas generan memoria inmunitaria. Las transferencias celulares pueden hacerse entre un donante y un receptor con una constitución genética idéntica (p. ej., ratones endogámicos) para evitar el rechazo de las células transferidas.

tanto, esta otra forma recibe el nombre de **inmunidad pasiva**. La inmunización pasiva es un método útil para aportar resistencia con rapidez, sin tener que esperar al desencadenamiento de una respuesta inmunitaria activa. Un ejemplo de inmunidad pasiva con gran importancia fisiológica lo ofrece el paso de los anticuerpos maternos al feto, que permite a los recién nacidos combatir las infecciones antes de adquirir la capacidad para producirlos por sí mismos. La inmunización pasiva contra las toxinas bacterianas mediante la administración de anticuerpos procedentes de animales inmunizados es un tratamiento capaz de salvarle la vida a una persona infectada por un proceso que sea mortal en potencia, como el tétanos y las picaduras de serpientes. La técnica de la transferencia adoptiva también ha permitido delimitar cuáles son las diversas células y moléculas responsables de ejecutar la inmunidad específica. De hecho, en un primer momento, la inmunidad humoral se definió como aquel tipo de inmunidad que podía transferirse a las personas sin inmunizar, o vírgenes, a través de una fracción sanguínea acelular que contuviera anticuerpos (es decir, plasma o suero [antiguamente llamados humores]) obtenida de un individuo ya inmunizado. De una forma análoga, la inmunidad celular se definió como aquella forma de inmunidad capaz de transferirse a los animales vírgenes mediante células (linfocitos T) procedentes de animales inmunizados, pero no con plasma o suero.

La primera demostración experimental de la inmunidad humoral la llevaron a cabo Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato en 1890. Estos autores pusieron de manifiesto que si se transfería suero de unos animales con difteria a otros animales vírgenes una vez repuestos de su infección, los receptores adquirían una resistencia específica frente a ella. A los componentes activos del suero se les adjudicó la denominación de antitoxinas, porque neutralizaban los efectos patológicos de la toxina diftérica. Esto dio lugar al tratamiento de la infección, por otro lado mortal, de la difteria mediante la administración de antitoxina, un logro que se

reconoció con la concesión del primer premio Nobel de Fisiología y Medicina a von Behring. A principios del siglo xx, Paul Ehrlich propuso que las células inmunitarias usaban receptores, a los que llamó cadenas laterales, para reconocer toxinas microbianas y que después los secretaban para combatir los microbios. También acuñó el término **anticuerpos** (*antikörper* en alemán) para las proteínas séricas que se unían a las toxinas, y a las sustancias que estimulaban la producción de anticuerpos se las llamó **antígenos**. La moderna definición de antígenos abarca sustancias que se unen a receptores específicos de los linfocitos, estimulen o no las respuestas inmunitarias. Según definiciones estrictas, las sustancias que estimulan respuestas inmunitarias se llaman **inmunógenos**. Las propiedades de los anticuerpos y los antígenos se describen en el capítulo 5. Las ideas de Ehrlich son un modelo notablemente profético de la función de los linfocitos B en la inmunidad humoral. Este primer énfasis en los anticuerpos llevó a la aceptación general de la teoría humoral de la inmunidad, según la cual la defensa del anfitrión frente a las infecciones está mediada por sustancias presentes en los líquidos corporales (llamados una vez humores).

La teoría celular de la inmunidad, que propugnaba que las células del anfitrión eran los principales mediadores de su desarrollo, fue defendida en un principio por Elie Metchnikoff. Su demostración de la presencia de fagocitos alrededor de una espina clavada en una larva translúcida de estrella de mar, publicada en 1883, tal vez fuera la primera prueba experimental de que las células responden a un invasor extraño. Ehrlich y Metchnikoff compartieron el premio Nobel en 1908 en reconocimiento a sus contribuciones al establecimiento de estos principios fundamentales de la inmunidad. La observación realizada por sir Almroth Wright a principios del siglo xx de que los factores contenidos en el suero inmunitario favorecían la fagocitosis de las bacterias después de revestirlas, proceso denominado **opsonización**, prestó apoyo a la idea de que los anticuerpos preparaban a los microbios para que los fagocitos

los ingirieran. Estos primeros «celularistas» no consiguieron verificar que la inmunidad específica frente a los microorganismos podía correr a cargo de las células. La teoría celular de la inmunidad sí quedó demostrada con rotundidad en los años cincuenta, cuando se observó que la resistencia a una bacteria intracelular, *Listeria monocytogenes*, podía adquirirse por medio de la transferencia adoptiva de células, pero no de suero. Hoy sabemos que la especificidad de la inmunidad celular se debe a los linfocitos, que actúan muchas veces de forma conjunta con otras células, como los fagocitos, para eliminar a los microbios.

En el ámbito clínico, la inmunidad frente a un microorganismo con el que haya existido un contacto en el pasado se calcula de manera indirecta analizando la presencia de productos derivados de las respuestas inmunitarias (como anticuerpos séricos específicos frente a antígenos microbianos) o administrando sustancias purificadas a partir del microorganismo y midiendo las reacciones que suscitan. La respuesta a un antígeno microbiano solo es detectable en las personas que ya hayan entrado en contacto con él en el pasado; se dice que estos individuos están «sensibilizados» al antígeno, y la reacción es un indicio de su «sensibilidad». Aunque la respuesta al antígeno purificado carezca de función protectora, implica que el sujeto sensibilizado sí es capaz de desplegar una respuesta inmunitaria protectora contra el microbio.

### CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

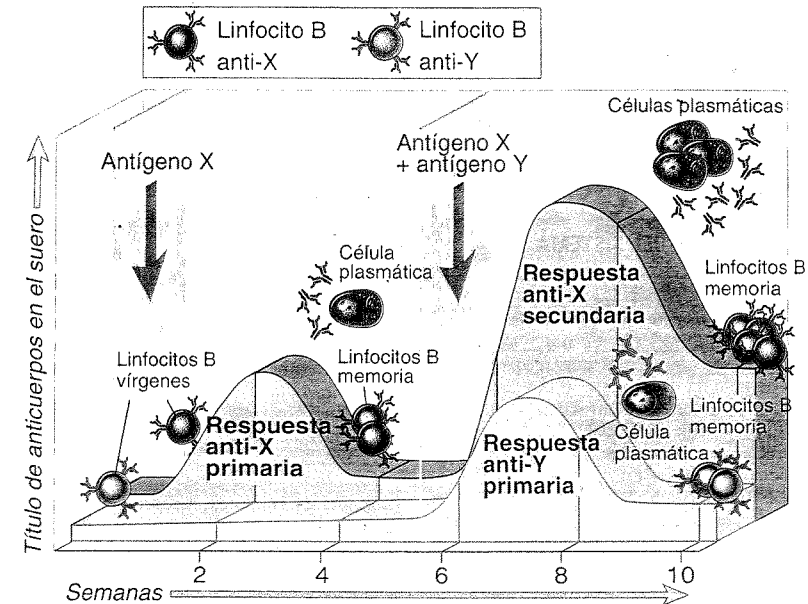
Todas las respuestas inmunitarias humorales y celulares dirigidas contra antígenos extraños poseen una serie de propiedades fundamentales que reflejan las características de los linfocitos encargados de su producción (tabla 1-3).

- **Especificidad y diversidad.** Las respuestas inmunitarias son específicas frente a los distintos antígenos y, de hecho, también frente a las diversas porciones de un solo complejo proteínico, de un polisacárido o de cualquier otra macromolécula (fig. 1-4). Los elementos de tales antígenos que

son reconocidos específicamente por ciertos linfocitos se denominan **determinantes o epítomos**. Esta especificidad tan exquisita obedece a que cada linfocito expresa receptores de membrana capaces de discernir diferencias sutiles en la estructura de dos epítomos distintos. En las personas sin inmunizar hay clones de linfocitos dotados de diversas especificidades, que son capaces de reconocer un antígeno extraño y de responder oportunamente. Este concepto constituye el principio básico de la hipótesis de la selección clonal, que se explica con mayor detalle más adelante en este mismo capítulo.

El número total de especificidades antigénicas que presentan los linfocitos de una sola persona, lo que recibe el nombre de **repertorio linfocítico**, es elevadísimo. Se calcula que el sistema inmunitario de cada individuo es capaz de distinguir entre  $10^7$  y  $10^9$  determinantes antigénicos diferentes. Esta propiedad que caracteriza al repertorio linfocítico de reconocer un número muy elevado de antígenos es el resultado de la variabilidad de las estructuras de los lugares de unión al antígeno que tiene el linfocito, lo que se denomina **diversidad**. Dicho de otro modo, existen muchos clones distintos de linfocitos que difieren en la estructura de sus receptores para el antígeno y, por tanto, en su especificidad frente a los antígenos, lo que sirve para aglutinar un repertorio total sumamente diverso. La variación de receptores para el antígeno entre los diferentes clones de linfocitos T y B es la razón de que se diga que estos receptores muestran una «distribución clonal». Los mecanismos moleculares que generan esta disparidad en los receptores del antígeno se explican en el capítulo 8.

- **Memoria.** La exposición del sistema inmunitario a un antígeno extraño favorece su capacidad para responder de nuevo a ese mismo antígeno. Las respuestas a esta segunda exposición y a las sucesivas, llamadas respuestas inmunitarias secundarias, suelen ser más rápidas y amplias que la primera respuesta inmunitaria a ese antígeno, o primaria, y a menudo son cualitativamente diferentes (v. fig. 1-4). La memoria inmunitaria se debe a que cada exposición a un antígeno genera células memoria específicas frente al antígeno de vida larga, que son más numerosas que los linfocitos T vírgenes específicos frente al antígeno que había antes de la exposición al antígeno. Además, estas células memoria tienen características especiales que las hacen más eficientes en la respuesta y eliminación del antígeno que los linfocitos vírgenes que no se habían expuesto al antígeno. Por ejemplo, los linfocitos B memoria sintetizan anticuerpos que se unen a los antígenos con una afinidad superior que los producidos en las respuestas inmunitarias primarias, y los linfocitos T memoria reaccionan de forma mucho más rápida y enérgica al estímulo antigénico que los linfocitos T vírgenes.
- **Expansión clonal.** Los linfocitos específicos frente a un antígeno experimentan una considerable proliferación tras exponerse a un antígeno. El término **expansión clonal** designa un aumento de la cantidad de células que expresan receptores idénticos frente al mismo antígeno y, por tanto, que pertenecen a un clon. Este crecimiento de las células específicas frente a un antígeno permite a la respuesta inmunitaria adaptativa seguir el ritmo de los microorganismos infecciosos que se dividen con rapidez.
- **Especialización.** Como ya hemos señalado, el sistema inmunitario responde de manera distinta y especial a los diversos microorganismos, lo que aumenta al máximo la eficacia de los mecanismos de defensa antimicrobiana. Por tanto, son diferentes las clases de microbios que desencadenan la inmunidad humoral y la celular, o las fases de la



**FIGURA 1-4 Especificidad, memoria y contención de las respuestas inmunitarias adaptativas.** Los antígenos X e Y inducen la producción de diferentes anticuerpos (especificidad). La respuesta secundaria al antígeno X es más rápida y mayor que la respuesta primaria (memoria). Las concentraciones del anticuerpo declinan con el tiempo después de cada inmunización (contención, el proceso que mantiene la homeostasis). Se observan las mismas características en las respuestas inmunitarias celulares.

infección por las que pasa el mismo microbio (extracelular e intracelular), y cada tipo de respuesta inmunitaria protege al anfitrión contra esa clase concreta de microorganismo. Incluso en la propia respuesta inmunitaria humoral o celular, puede variar la naturaleza de los anticuerpos o de los linfocitos T generados según la clase de microbio. En capítulos posteriores volveremos a hablar de los mecanismos de dicha especialización y de su trascendencia funcional.

- **Contención y homeostasis.** Todas las respuestas inmunitarias normales declinan con el paso del tiempo después de su estimulación por el antígeno, con lo que el sistema inmunitario recupera su estado basal de reposo, situación llamada **homeostasis** (v. fig. 1-4). Esta contención de las respuestas inmunitarias tiene lugar básicamente porque las reacciones desencadenadas por los antígenos sirven para eliminarlos, y esto suprime así el estímulo esencial que permite la supervivencia y la activación de los linfocitos. Los linfocitos, diferentes a las células memoria, privados de estos estímulos mueren por apoptosis.
- **Falta de reactividad frente a lo propio.** Una de las propiedades más destacadas del sistema inmunitario normal en cualquier persona es su capacidad para reconocer muchos antígenos extraños (ajenos), responder a ellos y eliminarlos sin reaccionar contra las sustancias antigénicas del mismo individuo (propias). La insensibilidad inmunitaria también se denomina **tolerancia**. La tolerancia frente a los antígenos propios, o autotolerancia, se conserva por diversos mecanismos. Entre ellos están la eliminación de linfocitos que expresan receptores específicos para antígenos propios, la inactivación de linfocitos autorreactivos o la supresión de estas células por las acciones de otras células (reguladoras). Las anomalías en la inducción o mantenimiento de tolerancia frente a lo propio llevan a respuestas inmunitarias

contra antígenos propios (autógenos), lo que puede dar lugar a trastornos denominados **enfermedades autoinmunes**. Los mecanismos de tolerancia frente a lo propio y su fracaso se exponen en el capítulo 14.

Estas características de la inmunidad adaptativa son necesarias para que el sistema inmunitario cumpla su función normal en la defensa del anfitrión (v. tabla 1-3). La especificidad y la memoria le permiten organizar una respuesta mayor tras la exposición persistente o recurrente al mismo antígeno y, por tanto, combatir las infecciones prolongadas o las contraídas repetidas veces. La diversidad resulta fundamental si se pretende que el sistema inmunitario proteja a las personas contra los numerosos microorganismos patógenos posibles que hay en el medio. La especialización pone al anfitrión en las mejores condiciones de ofrecer unas respuestas «diseñadas a medida» para luchar contra diferentes tipos de microbios. La contención de la respuesta deja que el sistema recupere un estado de reposo después de eliminar cada antígeno extraño y se encuentre preparado para responder frente a otros antígenos. La autotolerancia es vital para impedir las reacciones intensas contra las propias células y tejidos sin perder un repertorio variado de linfocitos específicos dirigido contra los antígenos extraños.

Las respuestas inmunitarias están reguladas por un sistema de retroalimentación positiva en esa que amplifica la reacción y por mecanismos de control que impiden reacciones inapropiadas o patológicas. Cuando los linfocitos se activan, desencadenan mecanismos que aumentan aún más la magnitud de la respuesta. Esta retroalimentación positiva es importante para que un pequeño número de linfocitos específicos frente a un microbio sea capaz de generar la respuesta necesaria para erradicar esa infección. En las respuestas inmunitarias se

**TABLA 1-3 Características principales de las respuestas inmunitarias adaptativas**

Característica	Significado funcional
Especificidad	Asegura que la respuesta inmunitaria frente a un microbio (o antígeno no microbiano) se dirija a ese microbio (o antígeno)
Diversidad	Capacita al sistema inmunitario para responder a una gran variedad de antígenos
Memoria	Aumenta la capacidad de combatir infecciones repetidas por el mismo microbio
Expansión clonal	Aumenta el número de linfocitos específicos frente al antígeno capaces de controlar los microbios
Especialización	Genera respuestas que son óptimas para la defensa contra diferentes tipos de microbios
Contención y homeostasis	Permite al sistema inmunitario recuperarse de una respuesta de modo que pueda responder de forma eficaz a los antígenos con los que se encuentre de nuevo
Falta de reactividad frente a lo propio	Impide dañar al anfitrión durante las respuestas a antígenos extraños

activan muchos mecanismos de control con el fin de evitar una activación excesiva de los linfocitos, lo que puede causar un daño colateral en los tejidos normales y evitar respuestas contra antígenos propios. De hecho, es característico un equilibrio entre señales activadoras e inhibitorias en todas las respuestas inmunitarias. Mencionaremos ejemplos específicos de estas características fundamentales del sistema inmunitario a lo largo del libro.

## COMPONENTES CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Las principales células del sistema inmunitario son los linfocitos, las células presentadoras de antígenos y las células efectoras. Los linfocitos son las células que reconocen los antígenos extraños de manera específica y responden contra ellos, por lo que constituyen los mediadores de la inmunidad humoral y celular. Existen distintas subpoblaciones que difieren en la forma de reconocer los antígenos y en sus funciones (fig. 1-5). Los **linfocitos B** son las únicas células capaces de producir anticuerpos. Reconocen los antígenos extracelulares (incluso sobre su propia superficie) y se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos, por lo que actúan como mediadores de la inmunidad humoral. Los **linfocitos T**, las células de la inmunidad celular, reconocen los antígenos de los microorganismos intracelulares y sirven para destruir estos microbios o las células infectadas. Los linfocitos T no producen moléculas de anticuerpo. Sus receptores del antígeno son moléculas de membrana distintas de ellos, pero dotadas de una estructura afín (v. capítulo 7). Los linfocitos T presentan una especificidad restringida hacia los antígenos; reconocen péptidos derivados de proteínas extrañas que están unidas a proteínas propias llamadas moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que se expresan en las superficies de otras células. Como resultado de ello, estos linfocitos T reconocen y responden a antígenos asociados a la superficie celular, aunque insolubles (v. capítulo 6). Los linfocitos T constan de poblaciones con funciones diferentes, entre las cuales las mejor definidas son las de los **linfocitos T cooperadores** y los **linfocitos T citotóxicos** (o citolíticos) (CTL). En respuesta a un estímulo antigénico, los linfocitos T cooperadores secretan proteínas llamadas **citocinas**, que son responsables de muchas respuestas celulares de las inmunidades innata y adaptativa, y actúan así como «moléculas mensajeras» del sistema inmunitario. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores estimulan la proliferación y diferenciación de los propios linfocitos T y activan otras células, incluidos los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos. Los CTL matan a las células que producen antígenos extraños, como las células infectadas por virus y otros microbios intracelulares. Algunos linfocitos T, que se denominan **linfocitos T reguladores**, actúan, sobre todo, inhibiendo respuestas inmunitarias. Una tercera clase de linfocitos, los **linfocitos citolíticos naturales** (NK), participa en la inmunidad innata contra los virus y otros microbios intracelulares. Una pequeña población de linfocitos T que expresan una proteína de superficie celular que se encuentra en los linfocitos NK se denominan **linfocitos NKT**; no se conocen bien sus especificidades ni su función en la defensa del anfitrión. Volveremos para exponer con mayor detalle las propiedades de los linfocitos en el capítulo 2 y posteriores capítulos. Pueden distinguirse diferentes clases de linfocitos por la expresión en su superficie de proteínas que se denominan moléculas CD y están numeradas (v. capítulo 2).

El inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas y su desarrollo requiere la captación de los antígenos y su exposición ante unos linfocitos específicos. Las células que cumplen esta misión se denominan **células presentadoras de antígenos** (APC). Entre ellas, las más especializadas son las células dendríticas, encargadas de atrapar los antígenos microbianos que penetran desde el medio externo, transportarlos hacia los órganos linfáticos y presentárselos a unos linfocitos T vírgenes para desencadenar las respuestas inmunitarias. Otros tipos celulares también actúan como APC en diversas etapas de las respuestas inmunitarias celular y humoral. En el capítulo 6 describiremos las funciones de estas APC.

La activación de los linfocitos por los antígenos provoca la puesta en marcha de numerosos mecanismos destinados a eliminar su presencia. Este objetivo suele entrañar la participación de unas células llamadas **células efectoras**, porque intervienen en los efectos finales obtenidos con la respuesta inmunitaria, que consisten en deshacerse del microbio. Los linfocitos T activados, los fagocitos mononucleares y otros leucocitos actúan como células efectoras en sus distintas modalidades.

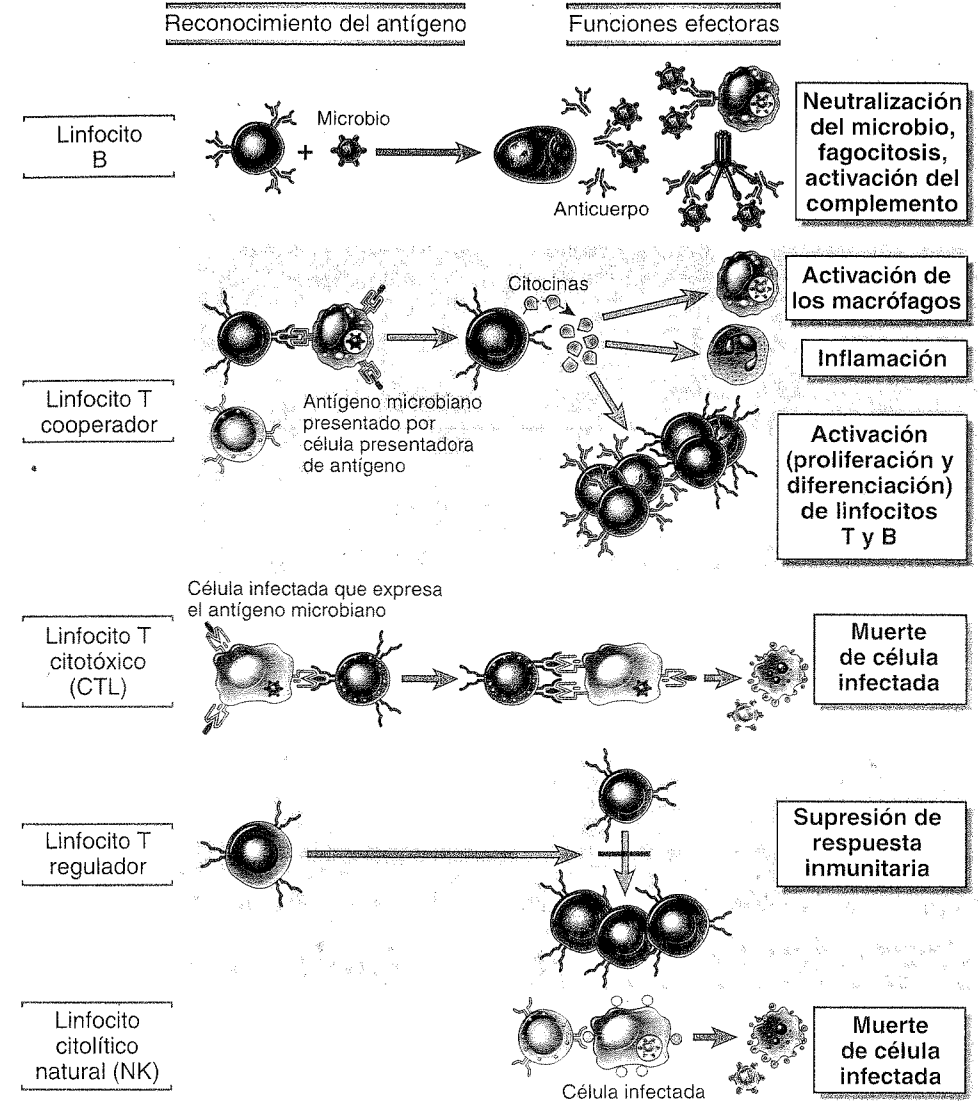
Los linfocitos y las APC se encuentran concentrados en unos órganos linfáticos independientes desde el punto de vista anatómico, donde interactúan entre sí para poner en marcha las respuestas inmunitarias. Los linfocitos también están presentes en la sangre; desde ella, pueden volver a circular por los tejidos linfáticos y asentarse en lugares periféricos expuestos a los antígenos para proceder a su eliminación (v. capítulo 3).

Las células de la inmunidad innata interactúan entre sí y con otras células del anfitrión durante las fases de iniciación y efectora de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Muchas de estas interacciones están mediadas por proteínas secretadas llamadas **citocinas**. Describiremos las propiedades y funciones de algunas citocinas cuando exponamos las respuestas inmunitarias en que estas proteínas desempeñan funciones importantes. Resumimos a continuación algunas de las características generales y categorías funcionales de las citocinas.

## CITOCINAS, MEDIADORES SOLUBLES DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las citocinas, un grupo grande y heterogéneo de proteínas secretadas producidas por muchos tipos de células diferentes, median y regulan todos los aspectos de las inmunidades innata y adaptativa. El genoma humano contiene unos 180 genes que pueden codificar proteínas con las características estructurales de las citocinas. La nomenclatura de las citocinas es algo fortuita, de manera que muchas citocinas se denominan de forma arbitraria en función de una de las actividades biológicas que se han descubierto que poseen (p. ej., factor de necrosis tumoral, interferones) y a otras se les llama **interleucinas**, con diversos sufijos, porque se pensaba que las citocinas se formaban y actuaban sobre los leucocitos.

Las citocinas no suelen almacenarse en forma de moléculas preformadas, y su síntesis la inicia la transcripción nueva de un gen tras una activación celular. Tal tipo de activación de la transcripción es transitoria, y el ARN mensajero que codifica la mayoría de las citocinas es inestable y a menudo se degrada con rapidez, de manera que la síntesis de las citocinas es también transitoria. La producción de algunas citocinas puede estar regulada, además, por un procesamiento del ARN y mecanismos postraslacionales, como la liberación



**FIGURA 1-5 Clases de linfocitos.** Los linfocitos B reconocen antígenos solubles y evolucionan a células secretoras de anticuerpos. Los linfocitos T cooperadores reconocen antígenos situados en las superficies de las células presentadoras de antígenos y secretan citocinas, que estimulan diferentes mecanismos de inmunidad e inflamación. Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos situados en las células infectadas y las destruyen. Los linfocitos T reguladores suprimen e impiden la respuesta inmunitaria (p. ej., frente a antígenos propios). Los linfocitos NK usan receptores con una diversidad más limitada que los receptores para el antígeno de los linfocitos T o B, con el fin de reconocer y destruir a sus dianas, como las células infectadas.

proteolítica de un producto activo de un precursor inactivo. Una vez sintetizadas, las citocinas se secretan con rapidez, lo que provoca una liberación intensa y brusca cuando es necesario.

Las citocinas comparten muchas otras propiedades generales. Una citocina puede actuar sobre diversos tipos de células y tener múltiples efectos biológicos, una propiedad que se denomina pleotropismo. Por el contrario, múltiples citocinas pueden desempeñar la misma acción, y se dice que son

redundantes. Una citocina puede estimular o inhibir la producción de otras, y las citocinas pueden antagonizarse entre sí o producir efectos aditivos o sinérgicos.

La mayoría de las citocinas actúan cerca de donde se producen, en la misma célula que secreta la citocina (acción **autocrina**) o sobre una célula cercana (acción **paracrina**). Los linfocitos T secretan a menudo citocinas en la zona de contacto con la APC, lo que se denomina sinapsis inmunitaria (v. capítulo 9). Esta puede ser una de las razones por las que

las citocinas actúan a menudo sobre células que están en contacto con las productoras de la citocina. Cuando se producen en grandes cantidades, las citocinas pueden entrar en la circulación y actuar a distancia del lugar de producción (acción **endocrina**). El factor de necrosis-tumoral (TNF) es un ejemplo de una citocina que tiene efectos importantes locales y a distancia (sistémicos).

Algunas citocinas son mediadores y reguladores de la inmunidad innata. Son producidas por células inmunitarias innatas, como las células dendríticas, los macrófagos y los mastocitos, y dirigen el proceso de la inflamación o contribuyen a la defensa contra las infecciones víricas. Otras citocinas, especialmente las producidas por subgrupos de linfocitos T cooperadores, contribuyen a la defensa del anfitrión mediada por el sistema inmunitario adaptativo y también regulan respuestas inmunitarias. Los miembros de esta categoría de citocinas también son responsables de la activación y diferenciación de los linfocitos T y B. Algunas citocinas son factores de crecimiento para la hematopoyesis y regulan la generación de diferentes tipos de células inmunitarias a partir de los precursores presentes en la médula ósea.

En general, las citocinas de las inmunidades innata y adaptativa las producen diferentes poblaciones celulares, actúan sobre diferentes células diana y tienen otras propiedades especiales. Sin embargo, estas distinciones no son absolutas, porque la misma citocina puede producirse durante reacciones inmunitarias innatas y adaptativas, y diferentes citocinas producidas durante tales reacciones pueden tener acciones solapadas.

## GENERALIDADES DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS A LOS MICROBIOS

Ahora que hemos introducido los componentes fundamentales del sistema inmunitario y sus propiedades, conviene sintetizar los principios que rigen las respuestas inmunitarias frente a los distintos tipos de microbios. Un resumen de esta clase servirá de fundamento de las materias que se explican a lo largo del libro. El sistema inmunitario tiene que combatir muchos microorganismos muy dispares. Tal como veremos brevemente, algunos rasgos de las respuestas inmunitarias son comunes a todos los microorganismos infecciosos y otros pertenecen exclusivamente a distintas clases de estos microbios. Las cuestiones fundamentales que interesan a la inmunología consisten en saber cómo se ponen en marcha, orquestan y controlan estas reacciones inmunitarias adaptativas. Comenzamos por ofrecer una explicación sobre la respuesta inmunitaria innata.

### La respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios

El sistema inmunitario innato obstaculiza la entrada de los microorganismos y elimina o limita el crecimiento de muchos de ellos capaces de colonizar los tejidos. Los principales puntos de interacción entre las personas y su medio —la piel y los aparatos digestivo y respiratorio— se encuentran revestidos por epitelios continuos, que actúan como barreras para impedir la entrada de los microbios procedentes del medio externo. Si al final abren con éxito una brecha en estas barreras epiteliales, se encuentran con las células de la inmunidad innata. La respuesta inmunitaria celular innata a los microbios consiste en dos tipos principales de reacciones: inflamación y defensa antivírica. La **inflamación** es el proceso de reclutamiento de

leucocitos y proteínas plasmáticas desde la sangre, su acumulación en los tejidos y su activación para destruir los microbios. En muchas de estas reacciones intervienen citocinas, que producen las células dendríticas, los macrófagos y otros tipos de células durante las reacciones inmunitarias innatas. Los principales leucocitos que se reclutan en la inflamación son los fagocitos, los neutrófilos (que tienen una vida corta en los tejidos) y los monocitos (que se desarrollan en macrófagos tisulares). Estos fagocitos expresan en su superficie receptores que se unen a los microbios, a los que fagocitan, y otros receptores que reconocen diferentes moléculas microbianas y activan las células. La unión de estos receptores a sus ligandos induce la producción en los fagocitos de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno y enzimas lisosómicas, que destruyen los microbios ingeridos. Los macrófagos residentes en los tejidos realizan, en gran medida, las mismas funciones. La **defensa antivírica** consiste en una reacción mediada por citocinas en la que las células adquieren resistencia frente a la infección vírica y los linfocitos NK matan a las células infectadas por los virus.

Los microbios capaces de resistir estas reacciones defensivas de los tejidos pueden entrar en la sangre, donde son reconocidos por las proteínas circulantes de la inmunidad innata. Entre las proteínas plasmáticas más importantes de la inmunidad innata se encuentran los componentes de la vía alternativa del sistema del complemento. Cuando superficies microbianas activan esta vía, se generan productos de la escisión proteolítica que median las respuestas inflamatorias, cubren los microbios para potenciar su fagocitosis y provocan su lisis directamente. (Como expondremos más adelante, los anticuerpos también pueden activar el complemento —lo que se llama la vía clásica, por razones históricas— con las mismas consecuencias funcionales). Muchas de las proteínas circulantes entran en las zonas de infección durante las reacciones inflamatorias y así ayudan a combatir a los microbios en los tejidos extravasculares.

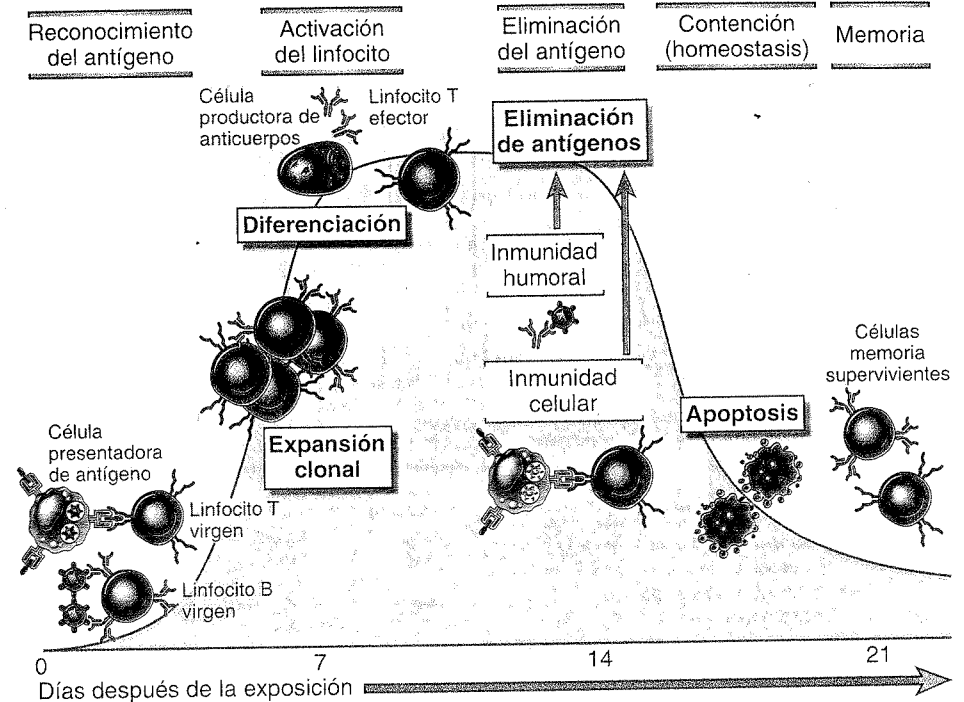
Las reacciones de inmunidad innata controlan e incluso erradican las infecciones. Sin embargo, una característica de muchos microbios patógenos es que han evolucionado para resistir la inmunidad innata. La defensa contra estos microorganismos patógenos requiere los mecanismos más potentes y especializados de la inmunidad adaptativa, que les impiden invadir y replicarse en las células y los tejidos del anfitrión.

### La respuesta inmunitaria adaptativa

El sistema inmunitario adaptativo recurre a tres estrategias principales para combatir a la mayoría de los microbios.

- Los **anticuerpos** segregados se unen a los microorganismos extracelulares, bloquean su capacidad para infectar las células del anfitrión y favorecen su ingestión por los fagocitos y su destrucción posterior.
- Los **fagocitos** ingieren los microbios y los destruyen, y los linfocitos T cooperadores fomentan sus capacidades microbicidas.
- Los **linfocitos T citotóxicos (CTL)** destruyen las células infectadas por los microbios que son inaccesibles a los anticuerpos y a la destrucción por los fagocitos.

El objetivo de la respuesta adaptativa consiste en activar uno o varios de estos mecanismos de defensa contra los diversos microbios que puedan hallarse presentes en distintos lugares anatómicos, como la luz intestinal, la circulación o el interior de las células.



**FIGURA 1-6 Fases de las respuestas inmunitarias adaptativas.** Las respuestas inmunitarias adaptativas constan de fases distintas; las tres primeras son el reconocimiento del antígeno, la activación de los linfocitos y la eliminación del antígeno (la fase efectora). La respuesta se contrae (declina) a medida que los linfocitos estimulados por el antígeno mueren por apoptosis, lo que restaura la homeostasis, y las células específicas frente al antígeno que sobreviven son responsables de la memoria. La duración de cada fase puede variar en diferentes respuestas inmunitarias. El eje y representa una medida arbitraria de la magnitud de la respuesta. Estos principios se aplican a la inmunidad humoral (mediada por linfocitos B) y a la inmunidad celular (mediada por linfocitos T).

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas se desarrollan en fases, cada una correspondiente a reacciones particulares de los linfocitos (fig. 1-6). Empezaremos este apartado sobre las generalidades de la inmunidad adaptativa con el primer paso, que es el reconocimiento de los antígenos.

### La captura y muestra de los antígenos microbianos

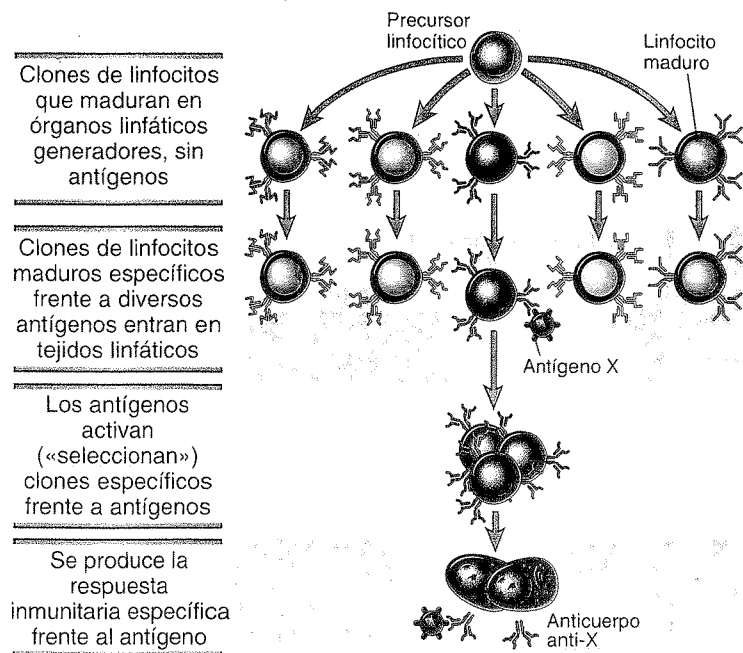
Como el número de linfocitos vírgenes que son específicos frente a cualquier antígeno es muy pequeño (del orden de 1 cada  $10^5$  o  $10^6$  linfocitos) y la cantidad de antígeno disponible también puede serlo, hacen falta unos mecanismos especiales para captar los microbios, concentrar sus antígenos en el lugar correcto y exponerlos a los linfocitos específicos. Las células dendríticas son las APC que muestran los péptidos microbianos a los linfocitos T  $CD4^+$  y  $CD8^+$  vírgenes y ponen en marcha las respuestas inmunitarias adaptativas contra los antígenos proteínicos. Las que se encuentran situadas en los epitelios y los tejidos conjuntivos atrapan los microorganismos, digieren sus proteínas en péptidos y los expresan en su superficie unidos a las moléculas del MHC, que están especializadas en la presentación de péptidos en el sistema inmunitario adaptativo. Las células dendríticas transportan su cargamento antigénico hasta los ganglios linfáticos de drenaje y fijan su residencia en las mismas regiones ganglionares por las que constantemente recirculan los linfocitos T vírgenes. Por tanto, la concentración del antígeno bajo una forma reconocible en el lugar anatómico

correcto dispara claramente las posibilidades de que un linfocito encuentre aquel antígeno al que correspondan sus receptores. Las células dendríticas también se encargan de exhibir en otros tejidos linfáticos los péptidos de los microbios que penetran, como en el bazo.

Los microorganismos íntegros o los antígenos microbianos que llegan a los ganglios linfáticos y al bazo son reconocidos por linfocitos B específicos en su forma sin procesar (natural). También hay APC especializadas que muestran los antígenos a los linfocitos B.

### Reconocimiento del antígeno por los linfocitos

Hay linfocitos específicos frente a un gran número de antígenos antes de exponerse al antígeno y, cuando un antígeno entra, selecciona las células específicas y las activa (fig. 1-7). Este concepto fundamental se denomina **hipótesis de la selección clonal**. La indicó por primera vez Niels Jerne en 1955 y fue enunciada de forma más clara por Macfarlane Burnet en 1957, como una hipótesis que explica cómo puede responder el sistema inmunitario a un gran número y variedad de antígenos. Según esta hipótesis, se desarrollan clones de linfocitos específicos frente al antígeno antes de exponerse al antígeno e independientemente de él. Un «clon» se refiere a un linfocito de una especificidad y su progenie. Una característica del sistema inmunitario es que genera un número muy elevado de clones durante la maduración de los linfocitos, lo



**FIGURA 1-7 Hipótesis de la selección clonal.** Cada antígeno (X o Y) selecciona un clon preexistente de linfocitos específicos y estimula su proliferación y diferenciación. El diagrama muestra solo linfocitos B que dan lugar a células efectoras secretoras de anticuerpos, pero se aplica el mismo principio a los linfocitos T.

que maximiza el potencial de reconocimiento de microbios diversos.

La activación de linfocitos T vírgenes requiere el reconocimiento de complejos péptido-MHC presentados en las células dendríticas. La naturaleza del antígeno que activa los linfocitos T (es decir, péptidos unidos a moléculas del MHC) asegura que estos linfocitos puedan interactuar solo con otras células (porque las moléculas del MHC son proteínas de superficie) y no con el antígeno libre. Esta característica es necesaria, porque todas las funciones de los linfocitos T dependen de sus interacciones físicas con otras células. Para responder, los linfocitos T deben reconocer no solo antígenos, sino otras moléculas, llamadas coestimuladoras, que los microbios inducen en las APC. El reconocimiento del antígeno proporciona especificidad a la respuesta inmunitaria y la necesidad de coestimulación asegura que los linfocitos T respondan a los microbios (los inductores de moléculas coestimuladoras) y no a sustancias inocuas.

Los linfocitos B usan sus receptores para el antígeno (moléculas de anticuerpo unidas a la membrana) para reconocer antígenos de tipos químicos muy diferentes.

La unión del antígeno a sus receptores y otras señales inducen la proliferación y diferenciación del linfocito. Las reacciones y funciones de los linfocitos T y B difieren de forma muy importante, y es mejor considerarlas por separado.

#### **Inmunidad celular: activación de linfocitos T y eliminación de microbios intracelulares**

Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores activados proliferan y se diferencian en células efectoras, cuyas funciones están mediadas en gran medida por las citocinas secretadas. Una de las primeras respuestas de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores es la

secreción de la citocina interleucina 2 (IL-2). La IL-2 es un factor de crecimiento que actúa sobre los linfocitos activados por el antígeno y estimula su proliferación (expansión clonal). Parte de la progenie se diferencia en células efectoras que pueden secretar diferentes grupos de citocinas y así realizar diferentes funciones. Muchas de estas células efectoras abandonan los órganos linfáticos donde se generaron y migran a las zonas de infección e inflamación acompañante. Cuando estos efectores diferenciados se encuentran de nuevo con microbios asociados a células, se activan para realizar las funciones responsables de la eliminación de los microbios. Algunos linfocitos T efectores de la línea cooperadora CD4<sup>+</sup> secretan citocinas que reclutan leucocitos y estimulan la producción de sustancias microbicidas en los fagocitos. De este modo, estos linfocitos T cooperadores ayudan a los fagocitos a matar a los microorganismos infecciosos. Otros linfocitos T CD4<sup>+</sup> efectores secretan citocinas que estimulan la producción de una clase especial de anticuerpos llamada inmunoglobulina E (IgE), y activan leucocitos llamados eosinófilos, que son capaces de matar parásitos que pueden ser demasiado grandes para fagocitarlos. Como expondremos a continuación, algunos linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores permanecen en los órganos linfáticos y estimulan las respuestas de los linfocitos B.

Los linfocitos CD8<sup>+</sup> activados proliferan y se diferencian en CTL que matan a células que albergan microbios en su citoplasma. Estos microbios pueden ser virus que infectan muchos tipos de células o bacterias que son ingeridas por los macrófagos, pero escapan de las vesículas fagocíticas hacia el citoplasma (donde son inaccesibles a la maquinaria lítica de los fagocitos, limitada en gran medida a las vesículas). Al destruir a las células infectadas, los CTL eliminan los reservorios de la infección.

#### **Inmunidad humoral: activación de linfocitos B y eliminación de microbios extracelulares**

Al activarse, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células que secretan diferentes clases de anticuerpos con distintas funciones. La respuesta de los linfocitos B a los antígenos proteínicos requiere señales activadoras («cooperadoras») de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> (que es la razón histórica de llamar a estos linfocitos T «cooperadores»). Los linfocitos B pueden responder a muchos antígenos no proteínicos sin la participación de otras células.

Parte de la progenie de los clones expandidos de linfocitos B se diferencia en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Cada célula plasmática secreta anticuerpos que tienen la misma zona de unión al antígeno que los anticuerpos de su superficie (receptores del linfocito B), que reconocen en primer lugar al antígeno. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción, sobre todo, de la clase de anticuerpos llamada IgM. Los antígenos proteínicos inducen la producción de anticuerpos de clases funcionales diferentes (IgG, IgA, IgE) a partir de un solo clon de linfocitos B. La producción de estos diferentes anticuerpos, todos con la misma especificidad, se denomina cambio de clase y requiere la acción de linfocitos T cooperadores; proporciona plasticidad a la respuesta de anticuerpos, lo que la capacita para intervenir en muchas funciones. Los linfocitos T cooperadores también estimulan la producción de anticuerpos con una afinidad cada vez mayor por el antígeno. Este proceso, llamado maduración de la afinidad, mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral.

La respuesta inmunitaria humoral combate los microbios de muchas formas. Los anticuerpos se unen a los microbios y evitan que infecten a las células, con lo que «neutralizan» a los microbios y bloquean su capacidad para infectar las células del anfitrión o colonizar los tejidos. De hecho, los anticuerpos son los únicos mecanismos de la inmunidad adaptativa que impiden que se establezca una infección; esta es la razón por la que la producción de anticuerpos potentes es un objetivo clave de la vacunación. Los anticuerpos IgG cubren a los microbios y los dirigen hacia la fagocitosis, porque los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para las colas de la IgG. La IgG y la IgM activan al sistema del complemento, a través de la vía clásica, y los productos del complemento promueven la fagocitosis y la destrucción de los microbios. Algunos anticuerpos sirven a funciones especiales en zonas anatómicas particulares. La IgA la secreta el epitelio de la mucosa y neutraliza los microbios en las luces de los aparatos respiratorio y digestivo (y otros tejidos mucosos). La IgG materna se transporta activamente a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que su sistema inmunitario madure. La mayoría de los anticuerpos tienen semividas de unos pocos días, pero algunos anticuerpos IgG tienen semividas de unas 3 semanas. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos migran a la médula ósea y viven durante años, con lo que continúan produciendo cantidades bajas de anticuerpos. Los anticuerpos que secretan estas células plasmáticas de vida larga proporcionan protección inmediata si el microbio vuelve a infectar al sujeto. La protección más eficaz la proporcionan las células memoria que activa el microbio, y que se diferencian rápidamente para generar un gran número de células plasmáticas.

#### **Memoria inmunitaria**

Una respuesta inmunitaria eficaz elimina los microbios que iniciaron la respuesta. A esto le sigue la fase de contención, en la que los clones expandidos de linfocitos mueren y se restaura la homeostasis.

La activación inicial de los linfocitos genera células memoria longevas, que pueden sobrevivir durante años después de la infección. Las células memoria combaten mejor los microbios que los linfocitos vírgenes, porque, como se mencionó antes, las células memoria representan una reserva expandida de linfocitos específicos frente al antígeno (más numerosa que los linfocitos vírgenes específicos frente al antígeno), y las células memoria responden con mayor rapidez y eficacia contra el antígeno que las células vírgenes. Esta es la razón por la que la generación de respuestas de memoria es otro objetivo importante de la vacunación. Expondremos las propiedades de los linfocitos memoria en los siguientes capítulos.

En el resto del libro describiremos con detalle las fases de reconocimiento, activación, regulación y efectora de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. Los principios introducidos en este capítulo recurren a lo largo de todo el libro.

#### **RESUMEN**

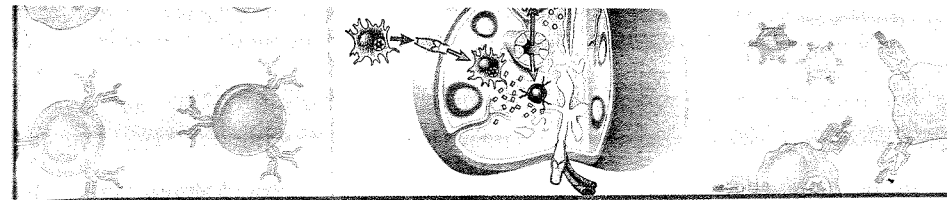
- La inmunidad protectora contra los microbios está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas más tardías de la inmunidad adaptativa. Las respuestas inmunitarias innatas son estimuladas por estructuras moleculares compartidas por grupos de microbios y moléculas expresadas por células del anfitrión dañadas. La inmunidad adaptativa es específica frente a diferentes antígenos microbianos y no microbianos, y aumenta con exposiciones repetidas al antígeno (memoria inmunitaria).
- La inmunidad humoral está mediada por los linfocitos B y sus productos secretados, los anticuerpos y sus funciones en la defensa contra los microbios extracelulares. La inmunidad celular está mediada por los linfocitos T y sus productos, como las citocinas, y es importante para la defensa contra los microbios intracelulares.
- La inmunidad puede adquirirse por una respuesta al antígeno (inmunidad activa) o conferirse mediante la transferencia de anticuerpos o células procedentes de un sujeto inmunizado (inmunidad pasiva).
- El sistema inmunitario posee varias propiedades que son fundamentales para sus funciones normales. Entre ellas están la especificidad frente a diferentes antígenos, un repertorio diverso capaz de reconocer una amplia variedad de antígenos, el recuerdo de la exposición al antígeno, la capacidad de expandir rápidamente los clones de linfocitos específicos frente al antígeno, las respuestas especializadas frente a diferentes microbios, el mantenimiento de homeostasis y la capacidad de discriminar entre antígenos extraños y propios.
- Los linfocitos son las únicas células capaces de reconocer de forma específica antígenos, y por ello son las principales células de la inmunidad adaptativa. Las dos principales subpoblaciones de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T, y difieren en sus receptores para el antígeno y en sus funciones. La célula presentadora de antígenos especializada captura antígenos microbianos y los muestra para que sean reconocidos por los linfocitos. La eliminación de los antígenos requiere a menudo la participación de varias células efectoras.
- La respuesta inmunitaria adaptativa la inicia el reconocimiento de antígenos extraños por linfocitos específicos. Los linfocitos responden mediante proliferación

y diferenciación en células efectoras, cuya función es eliminar al antígeno y convertirse en células memoria, que muestran respuestas potenciadas ante posteriores encuentros con el antígeno. La activación de los linfocitos requiere el antígeno y señales adicionales que pueden proporcionar los microbios o las respuestas inmunitarias innatas que se producen frente a ellos.

- Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> cooperadores ayudan a los macrófagos a eliminar los microbios ingeridos y a los linfocitos B a producir anticuerpos. Los CTL CD8<sup>+</sup> provocan la lisis a las células que albergan microorganismos intracelulares, con lo que eliminan los reservorios de la infección. Los anticuerpos, los productos de los linfocitos B, neutralizan la infecciosidad de los microbios y promueven su eliminación por los fagocitos y por la activación del sistema del complemento.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science* 20:67-69, 1957.
- Flajnik MF, and L du Pasquier. Evolution of innate and adaptive immunity: can we draw a line? *Trends in Immunology* 25:640-644, 2004.
- Jerne NK. The natural-selection theory of antibody formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A* 41:849-857, 1955.
- Litman GW, JP Rast, and SD Fugmann. The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 10:543-553, 2010.
- Silverstein AM. Paul Ehrlich's Receptor Immunology: The Magnificent Obsession. Academic Press, New York, 2001.
- Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nature Immunology* 4:425-428, 2003.



# Células y tejidos del sistema inmunitario

## CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO, 16

Fagocitos,	16
Mastocitos, basófilos y eosinófilos,	18
Células presentadoras de antígenos,	19
Linfocitos,	20

## ANATOMÍA Y FUNCIONES DE LOS TEJIDOS LINFÁTICOS, 26

Médula ósea,	26
Timo,	28
Sistema linfático,	28
Ganglios linfáticos,	30
Bazo,	33
Sistemas inmunitarios regionales,	34

## RESUMEN, 34

La células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo están presentes normalmente en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, en forma de grupos definidos por criterios anatómicos en órganos linfáticos y en forma de células dispersas en casi todos los tejidos. La organización anatómica de estas células y su capacidad para circular e intercambiarse entre la sangre, la linfa y los tejidos tiene una importancia fundamental para la generación de las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario se enfrenta a numerosos desafíos con el fin de generar respuestas protectoras eficaces contra microorganismos infecciosos. En primer lugar, el sistema debe ser capaz de responder con rapidez a cantidades reducidas de muchos microbios diferentes que pueden introducirse en cualquier lugar del cuerpo. Segundo, en la respuesta inmunitaria adaptativa, muy pocos linfocitos vírgenes específicos reconocen y responden a un antígeno. Tercero, los mecanismos efectores del sistema inmunitario adaptativo (anticuerpos y linfocitos T efectores) pueden tener que localizar y destruir microbios en lugares alejados de la zona donde se indujo la respuesta inmunitaria. La capacidad del sistema inmunitario para enfrentarse a estos desafíos y de llevar a cabo sus funciones protectoras de una forma óptima depende de varias propiedades de sus células y tejidos. Las principales

células y tejidos del sistema inmunitario y sus funciones importantes son las siguientes:

- Los macrófagos son fagocitos presentes de forma innata en los tejidos, que responden con rapidez a los microbios que entran en estos tejidos.
- Los neutrófilos, un tipo abundante de fagocito, y los monocitos, los precursores de los macrófagos tisulares, están siempre en la sangre y pueden llegar rápidamente a cualquier lugar del cuerpo.
- Los tejidos especializados, presentes en los llamados órganos linfáticos periféricos, concentran los antígenos microbianos que se introducen a través de vías de acceso frecuentes (piel y aparatos digestivo y respiratorio). La captura del antígeno y su transporte a los órganos linfáticos son los primeros pasos en las respuestas inmunitarias adaptativas. Los antígenos que se transportan a los órganos linfáticos los muestra la célula presentadora de antígenos (APC) a los linfocitos específicos para su reconocimiento.
- Casi todos los tejidos contienen células dendríticas, que son APC especializadas en la captura de antígenos microbianos, su transporte a los tejidos linfáticos y su presentación para el reconocimiento linfocitario.
- Los linfocitos vírgenes (linfocitos que no han entrado todavía en contacto con sus antígenos) migran a través de estos órganos linfáticos periféricos, donde reconocen a los antígenos e inician las respuestas inmunitarias adaptativas. La anatomía de los órganos linfáticos promueve interacciones intercelulares necesarias para el reconocimiento del antígeno por los linfocitos y para la activación de los linfocitos vírgenes, lo que da lugar a la generación de linfocitos efectores y memoria.
- Los linfocitos efectores y memoria circulan en la sangre, se asientan en zonas periféricas de entrada del antígeno y son retenidos allí de forma eficiente. Ello asegura que la inmunidad sea sistémica (es decir, que los mecanismos protectores actúen en cualquier lugar del cuerpo).

Las respuestas inmunitarias evolucionan en varios pasos, y las propiedades especiales de las células y tejidos inmunitarios desempeñan una función fundamental. Este capítulo describe las células, los tejidos y los órganos que constituyen el sistema inmunitario. En el capítulo 3 describiremos los patrones de desplazamiento de los linfocitos a través del