



**Nombre del alumno: MARIO DE JESUS
SANTOS HERRERA**

**Nombre del profesor: MANUEL EDUARDO
LOPEZ**

Licenciatura: MEDICINA HUMANA

Materia: inmunología II

**Nombre del trabajo: Neutralización de
microorganismos y toxinas microbianas.**

San Cristóbal De Las Casa, Chiapas a 27 de mayo del 2022

INTRODUCCIÓN

La inmunidad humoral es el tipo de defensa del anfitrión mediada por los anticuerpos secretados que es necesaria para la protección contra los microbios extracelulares y sus toxinas. Es fundamental, pues, conocer cómo los anticuerpos impiden las infecciones al bloquear la capacidad de los microbios de unirse a las células del anfitrión y de entrar en ellas. Para consolidar estos conocimientos claves en estudiantes o profesionales de Ciencias de la Salud, nos hemos apoyado en un contenido exclusivo de la nueva edición de Inmunología básica: Funciones y trastornos del sistema inmunitario, la nueva entrega del "baby Abbas" que cubre la asignatura de una forma concisa y visual.

GENERALIDADES DE LA INMUNIDAD HUMORAL

- Las principales funciones de los anticuerpos son neutralizar y eliminar los microbios infecciosos y las toxinas microbianas. En la eliminación de los antígenos mediada por anticuerpos participan varios mecanismos efectores y requiere la participación de varios componentes celulares y humorales del sistema inmunitario, como los fagocitos y las proteínas del complemento
- Los anticuerpos los producen las células plasmáticas en los órganos linfáticos secundarios y en la médula ósea; y realizan sus funciones efectoras en lugares alejados de su lugar de producción. Los anticuerpos producidos en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea pueden entrar en la sangre y después circular a través del cuerpo. Los anticuerpos producidos en los tejidos linfáticos asociados a las mucosas son transportados a través de las barreras epiteliales hacia las luces de los órganos mucosos, como el intestino y las vías respiratorias, donde estos anticuerpos secretados bloquean la entrada de los microbios ingeridos e inhalados. Los anticuerpos también se transportan a través de la placenta hacia la circulación del feto en desarrollo. En ocasiones, los anticuerpos pueden producirse en tejidos periféricos no linfáticos, en lugares de infección o inflamación crónica.
- Los anticuerpos que median la inmunidad protectora pueden derivar de células plasmáticas de vida corta o de vida larga productoras de anticuerpos. La primera exposición a un antígeno, por infección o vacunación, lleva a la activación de los linfocitos B vírgenes y a su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y en células memoria. La exposición posterior a los mismos antígenos lleva a la activación de los linfocitos B memoria y a una respuesta de anticuerpos mayor y más rápida. Las células plasmáticas generadas pronto en una respuesta inmunitaria o de linfocitos B o B-1 de la zona marginal en respuestas inmunitarias independientes de T tienden a tener una vida corta. Por el contrario, las células plasmáticas de afinidad alta secretoras de anticuerpos con la clase cambiada, que se producen en los centros germinales durante las respuestas a antígenos proteínicos dependientes de T, migran a la médula ósea y persisten allí, donde continúan produciendo anticuerpos durante años después de que haya eliminado el antígeno. Gran parte de la IgG que se encuentra en el suero de los sujetos normales deriva de estas células plasmáticas de vida larga, y se debe a la respuesta de linfocitos B virgen y memoria a varios antígenos a lo largo de la vida del sujeto. Si un sujeto inmune se expone a un microbio al que ya había estado expuesto, la concentración de anticuerpos circulantes producidos por las células plasmáticas de vida larga

proporciona protección inmediata contra la infección. Al mismo tiempo, la activación de los linfocitos B memoria genera un estallido mayor de anticuerpos que proporciona una segunda onda de protección más eficaz.

- Muchas de las funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones constantes de la cadena pesada de las moléculas de Ig, y diferentes isotipos de cadena pesada de Ig sirven a diferentes funciones efectoras. Por ejemplo, algunas subclases de IgG (IgG1 e IgG2) se unen a receptores para el Fc en el fagocito y promueven la fagocitosis de partículas cubiertas de anticuerpos, la IgM y algunas subclases de IgG (IgG1, IgG2 e IgG3, pero no IgG4) activan el sistema del complemento, y la IgE se une a los receptores para el Fc de los mastocitos y los activa. El sistema inmunitario humoral está especializado de tal manera que diferentes microbios o exposiciones al antígeno estimulan el cambio a un isotipo de Ig en el linfocito B que combate mejor estos microbios. Los principales estímulos para el cambio de isotipo durante el proceso de activación del linfocito B son las citocinas junto con el ligando para el CD40 expresado por los linfocitos T cooperadores foliculares activados. La neutralización es la única función de los anticuerpos que está mediada completamente por la unión del antígeno y no requiere la participación de las regiones constantes de las Ig.
- Aunque muchas funciones efectoras de los anticuerpos están mediadas por las regiones constantes de la cadena pesada de Ig, todas estas funciones las desencadena la unión de los antígenos a las regiones variables. La unión de los anticuerpos a un antígeno multivalente, como un polisacárido o un epítipo repetido situado en una superficie microbiana, acerca las regiones Fc de los anticuerpos entre sí, y esta agrupación de moléculas de anticuerpo lleva a una activación del complemento y permite a los anticuerpos unirse a los receptores para el Fc en los fagocitos y activarlos. La necesidad de unirse al antígeno asegura que los anticuerpos activen varios mecanismos efectores solo cuando son necesarios, es decir, cuando los anticuerpos se encuentran y unen de forma específica a los antígenos, no cuando los anticuerpos están circulando en una forma libre del antígeno

2. NEUTRALIZACIÓN DE LOS MICROBIOS Y LAS TOXINAS MICROBIANAS

Los anticuerpos contra los microbios y las toxinas microbianas bloquean la unión de estos microbios y toxinas a los receptores celulares. De esta manera, los anticuerpos inhiben o «neutralizan» la infecciosidad de los microbios, así como los posibles efectos lesivos de las toxinas microbianas. Muchos microbios entran en las células del anfitrión uniéndose a moléculas particulares de la superficie microbiana a proteínas o lípidos de membrana situados en la superficie de las células del anfitrión. Por ejemplo, el virus de la gripe usa la hemaglutinina de su cubierta para infectar a las células epiteliales respiratorias y las bacterias gramnegativas usan sus fimbrias para unirse a diversas células del anfitrión e infectarlas. Los anticuerpos que se unen a estas estructuras microbianas interfieren con la capacidad de los microbios de interactuar con los receptores celulares, provocando un estorbo estérico, y pueden así evitar la infección. En algunos casos, muy pocos anticuerpos pueden unirse a un microbio e inducir cambios tridimensionales en las moléculas de superficie que impidan que el microbio interactúe con receptores celulares; tales interacciones son ejemplos del efecto alostérico de los anticuerpos. Muchas toxinas microbianas median sus efectos patológicos uniéndose también a receptores celulares específicos. Por ejemplo, la toxina del tétanos se une a receptores situados en la placa motora de las uniones neuromusculares e inhibe la transmisión neuromuscular, lo que lleva a la parálisis, y la toxina diftérica se une a receptores celulares y entra en varias células, donde inhibe la síntesis de proteínas. Los anticuerpos contra tales toxinas entorpecen las interacciones de las toxinas con las células del anfitrión por un mecanismo estérico, y así impiden a las toxinas provocar una lesión tisular y enfermedades. La neutralización de los microbios y toxinas mediada por anticuerpos requiere solo las regiones de los anticuerpos que se unen al antígeno. Por tanto, tal neutralización puede estar mediada por cualquier isotipo en la circulación y en las secreciones mucosas, y en estudios experimentales también con fragmentos Fab o F(ab')₂ de anticuerpos específicos, que carezcan de las regiones Fc de las cadenas pesadas. La mayoría de los anticuerpos neutralizadores en la sangre son de tipo IgG; en los órganos mucosos, son en gran parte del isotipo IgA. Los anticuerpos neutralizadores más eficaces son los que tienen una afinidad alta por su antígeno. Los anticuerpos de afinidad alta se producen gracias al proceso de maduración de la afinidad. Muchas vacunas profilácticas actúan estimulando la producción de anticuerpos neutralizadores de afinidad alta. Un mecanismo que los microbios han desarrollado para evadirse de la inmunidad del anfitrión es mutar los genes que codifican los antígenos de superficie que constituyen el objetivo de los anticuerpos neutralizadores.

3. OPSONIZACIÓN Y FAGOCITOSIS MEDIADAS POR ANTICUERPOS

Los anticuerpos del isotipo IgG cubren (opsonizan) los microbios y promueven su fagocitosis al unirse a los receptores para el Fc situado en los fagocitos. Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos ingieren los microbios como un prelude de la muerte y degradación intracelulares. Estos fagocitos expresan varios receptores de superficie que se unen directamente a los microbios y los ingieren, incluso sin anticuerpos, lo que constituye un mecanismo de la inmunidad innata. La eficiencia de este proceso aumenta mucho si el fagocito puede unirse a la partícula con afinidad alta. Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos IgG que se unen específicamente a partículas cubiertas de anticuerpos (opsonizadas). A los microbios también puede opsonizarlos un producto de la activación del complemento llamado C3b, y son fagocitados por la unión a un receptor para el C3b situado en el leucocito (descrito más adelante en este capítulo). El proceso de cobertura de las partículas para promover la fagocitosis se llama opsonización, y las sustancias que realizan esta función, incluidos los anticuerpos y las proteínas del complemento, se llaman opsoninas. Los neutrófilos ingieren los microbios como un prelude de la muerte y degradación intracelulares. Estos fagocitos expresan varios receptores de superficie que se unen indirectamente a los microbios y los ingieren, incluso sin anticuerpos, lo que constituye un mecanismo de la inmunidad innata. La eficiencia de este proceso aumenta mucho si el fagocito puede unirse a la partícula con afinidad alta. Los fagocitos mononucleares y los neutrófilos expresan receptores para las porciones Fc de los anticuerpos IgG que se unen específicamente a partículas cubiertas de anticuerpos (opsonizadas). A los microbios también puede opsonizarlos un producto de la activación del complemento llamado C3b, y son fagocitados por la unión a un receptor para el C3b situado en el leucocito (descrito más adelante en este capítulo). El proceso de cobertura de las partículas para promover la fagocitosis se llama opsonización, y las sustancias que realizan esta función, incluidos los anticuerpos y las proteínas del complemento, se llaman opsoninas. Los leucocitos expresan receptores para el Fc que se unen a las regiones constantes de los anticuerpos y así promueven la fagocitosis de partículas cubiertas de Ig y envían señales que regulan las actividades de los leucocitos e inducen la inflamación; otros receptores para el Fc median el transporte de anticuerpos a varios lugares. Los receptores para el Fc de diferentes isotipos de cadenas pesadas de Ig se expresan en muchas poblaciones de leucocitos y sirven a funciones diversas en la inmunidad. De estos receptores para el Fc, los más importantes para la fagocitosis de las partículas opsonizadas son los receptores para las cadenas pesadas de los anticuerpos IgG, llamados receptores para Fc_γ, y son los receptores que se considerarán y básicamente en este capítulo. Los receptores para el Fc que se unen a la IgE. El receptor para el Fc neonatal

(FcRn), que se expresa en la placenta, en las células epiteliales intestinales y otros tipos celulares. El receptor poli-Ig, que participa en la transcitosis de la IgA y la IgM. Los receptores para el Fc se han clasificado en tres grupos, I, II y III, en función de sus afinidades por las cadenas pesadas de las diferentes subclases de IgG. También se expresan diferentes receptores para el Fc en diferentes tipos de células. En general, los inmunocomplejos que contienen IgG1 e IgG3 se unen con eficacia a los receptores para el Fc activadores y los complejos que contienen IgG2 no se unen bien. La IgG4 tiene una afinidad baja por los receptores para el Fc activadores y la función biológica de este isotipo de anticuerpo no se conoce bien. La unión de la mayoría de los receptores para el Fc da lugar a la activación de la célula, excepto en el caso de FCRIIB, que es un receptor y inhibidor. Todos los receptores para el Fc contienen una cadena que se une al ligando, llamada cadena α , que reconoce las cadenas pesadas IgG. Las diferencias en las especificidades o las afinidades de cada FcR frente a varios isotipos de IgG se basan en diferencias en la estructura de estas cadenas α . A todos los receptores para el Fc los activan de manera óptima los anticuerpos unidos a sus antígenos y no anticuerpos circulantes libres. En todos los FcR, excepto FCRII, la cadena α se asocia a una o más cadenas polipeptídicas adicionales implicadas en la transducción de señales. Las funciones transmisoras de señales del FCRII están mediadas por la cola citoplásmica de este receptor uncatenario. Los tres principales grupos de receptores para el Fc específicos de la IgG tienen múltiples isoformas que pueden diferir en su estructura y función.

3.1. Papel de los receptores para el Fc en la fagocitosis y activación de los fagocitos
La unión de los receptores para el Fc en los fagocitos a partículas cubiertas de anticuerpos multivalentes conduce a la interiorización de la partícula y a la activación de los fagocitos. Las partículas opsonizadas se interiorizan en vesículas conocidas como fagosomas, que se fusionan con los lisosomas, y en estas fagolisosomas son destruidas. La activación requiere el entrecruzamiento de FcR por varias moléculas adyacentes de Ig. El entrecruzamiento de las cadenas de unión al ligando de un FcR da lugar a la transducción de señales similares a las que se producen después del entrecruzamiento del receptor para el antígeno en los linfocitos. Estas vías de transducción de la señal inducen varias respuestas en los leucocitos, que abarcan la transcripción de genes que codifican citocinas, mediadores inflamatorios y enzimas microbicidas, y la movilización del citoesqueleto, lo que conduce a la fagocitosis, la exocitosis de los gránulos y la migración celular. Las principales sustancias microbicidas producidas en los fagocitos activados son las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y las enzimas hidrolíticas.

3.2. Señales inhibitoras del receptor FcRIIB

El receptor FcRIIB es un receptor inhibidor para el Fc que se describió antes en el contexto de las señales inhibitoras en los linfocitos B y el fenómeno de la

retroalimentación por anticuerpos, también se expresa en las células dendríticas, los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, y puede intervenir en la regulación de las respuestas de estas células a los receptores activadores para el Fc y otros estímulos. La IVIG puede aumentar la expresión del FcγRIIB y unirse al receptor para enviar señales inhibitoras a los linfocitos B y a otras células, lo que reduce la producción de anticuerpos y amortigua la inflamación.

3.3. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Los linfocitos citolíticos naturales (NK) y otros leucocitos se unen a las células cubiertas de anticuerpos mediante receptores para el Fc y las destruyen. Este proceso se llama citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Se describió por primera vez como una función de los linfocitos NK, que usan su receptor para el Fc, el FcγRIIIA, para unirse a células cubiertas de anticuerpos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos se produce o solo cuando la célula diana está cubierta de moléculas de anticuerpo, y la IgG libre en el plasma no activa los linfocitos NK ni compete eficazmente con la IgG unida a la célula por la unión al FcγRIII. No se ha establecido definitivamente su papel en la defensa del anfitrión contra los microbios. Probablemente se trate de un mecanismo importante para la eliminación de células cubiertas por anticuerpos monoclonales específicos terapéuticos, como los linfocitos B y las células tumorales derivadas de estos linfocitos que constituyen el objetivo de los anticuerpos anti-CD20.

3.4. Eliminación de helmintos mediada por anticuerpos

Los basófilos, los eosinófilos y los mastocitos funcionan con los anticuerpos para mediar la muerte y expulsión de algunos parásitos helmintos. Los helmintos (gusanos) son demasiado grandes para que los engullan los fagocitos, y sus tegumentos son relativamente resistentes a los productos microbicidas de los neutrófilos y los macrófagos. Pueden, sin embargo, morir por la acción de una proteína catiónica tóxica, conocida como proteína principal básica, presente en los gránulos de los eosinófilos. Los anticuerpos IgE, y en menor medida, IgG e IgA que cubren a los helmintos pueden unirse a los receptores para el Fc situados en los eosinófilos y provocar la desgranulación de estas células, lo que libera la proteína básica y otros tipos de contenido del gránulo del eosinófilo que mata a los parásitos. Los mediadores del mastocito pueden inducir la broncoconstricción y aumentar la motilidad local, lo que contribuye a la expulsión de los gusanos de lugares como las vías respiratorias y la luz del tubo digestivo. Las quimiocinas y las citocinas liberadas por los mastocitos activados pueden atraer a los eosinófilos y provocar también su desgranulación.

CONCLUSION

- Dentro de las principales características de la inmunidad humoral podemos recalcar la función que tiene de neutralizar y eliminar agentes infecciosos mediante anticuerpos los cuales son producidos por las células plasmáticas de vida larga o corta en los órganos linfáticos y en casos de inflamación crónica estos pueden ser producidos en órganos periféricos no linfoides.
- Los anticuerpos contra los microbios y las toxinas microbianas bloquean la unión de estos microbios y toxinas a los receptores celulares. De esta manera, los anticuerpos inhiben o «neutralizan» la infecciosidad de los microbios.