



Mi Universidad

Apuntes

Moreno Guillen Odalis Poleth

I parcial

Inmunología

Dr. Gómez Vázquez Juan Carlos

Licenciatura en medicina humana

Cuarto semestre grupo "C"

Comitán de Domínguez Chiapas a 7 de Marzo de 2025

Antecedentes Historicos

- **Antigüedad**; Las primeras observaciones sobre la inmunidad se encuentran en textos antiguos de civilizaciones (como la griega, egipcia)

Durante la edad media y el renacimiento, hubieron diversas observaciones sobre la inmunidad. **Avicena**, en el siglo XI y **Paracelso**, en el siglo XVI, realizaron contribuciones significativas a través de la observación y práctica médica

* **Louis Pasteur y Robert Koch**; A finales del siglo XIX, se marco un hito muy importante en la historia, Pasteur demostró la **teoría germinal de las enfermedades y desarrolló vacunas contra enfermedades (cólera y rabia)**, dando origen a la teoría de la vacunación

A Principios del siglo XX, **Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato**, descubrieron los anticuerpos y desarrollaron su **teoría sobre la inmunidad humoral**.

Sirve para entender como el cuerpo combate las infecciones a través de los anticuerpos

Durante las siguientes décadas, se descubrieron las células clave del sistema inmunológico (linfocitos T y B)

Gracias a los avances en técnicas de biología molecular y genómica ha permitido un entendimiento sobre los mecanismos moleculares que subyacen la respuesta inmunológica, se ha descubierto una red compleja de citocinas, receptores y mole-

culas de señalización que regulan la inmunidad

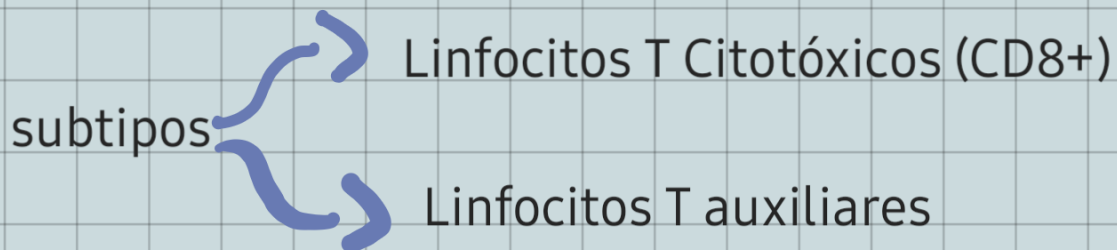
El desarrollo de terapias inmunológicas avanzadas han evolucionado el campo de la inmunología y ha abierto nuevas posibilidades para el TX y prevención de enfermedades

principios básicos de la inmunidad

- inmunología; Estudio del sistema inmunológico, la red compleja de células, tejidos y órganos que defiende el organismo contra agentes patógenos

Componentes celulares

- **Linfocitos T**; células del Sistema inmunológico que se desarrollan en el Timo



- **Linfocitos B**; células responsables de la producción de anticuerpos. Maduran en la médula ósea y están involucradas en la inmunidad humoral
- **Macrófagos**; células fagocíticas que infieren y destruyen patógenos y células muertas. A veces presentan antígenos a los linfocitos T

- **Neutrófilos**; células fagocíticas abundantes en sangre que responden a infecciones bacterianas
- **células dendríticas**; Especializadas en la captura y presentación de antígenos a los linfocitos T

componentes no celulares

- **Anticuerpos**; proteínas producidas por los linfocitos B que se unen a antígenos específicos para neutralizarlos o marcarlos para su destrucción
- **Citocinas y Quimiocinas**; Moléculas de señalización que regulan la actividad y comunicación entre las células inmunitarias

Mecanismos de defensa inmunológica

inmunidad innata; Es la primera línea de defensa del cuerpo contra microorganismos y sustancias extrañas

- Respuesta rápida y generalizada. No requiere exposición previa al patógeno
- incluye barreras físicas, células fagocíticas y proteínas del sistema del complemento que ayudan a identificar y eliminar patógenos

Respuesta inflamatoria; proceso que se activa en respuesta a infecciones o lesiones caracterizado por **enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor**. la inflamación facilita la llegada de células inmunitarias al sitio de infección.

Inmunidad adaptativa; Respuesta del sistema inmunitario a la presencia de microorganismos como virus o bacterias

- Respuesta específica y mas lenta, pero con memoria a corto plazo. Se desarrolla despues de la exposición de un antígeno involucra linfocitos T y B
- T; reconocen antígenos presentados por celulas presentadoras de antígenos
- B; producen anticuerpos especificos contra esos antigenes

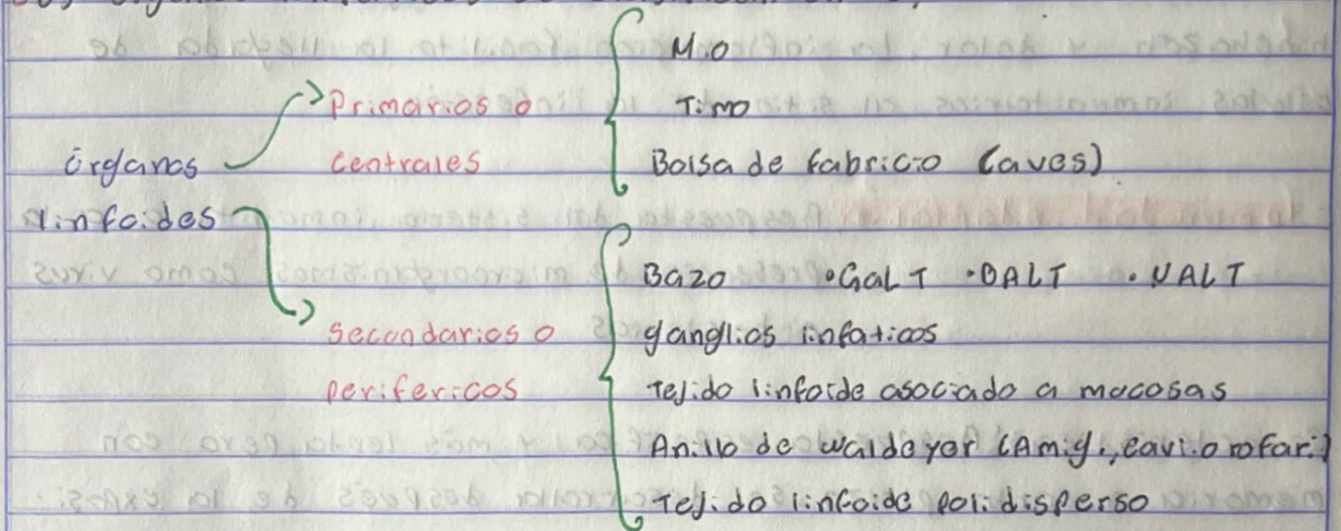
Memoria inmunológica; Después de una infección, el sistema inmunológico recuerda el patógeno y responde rápidamente en exposiciones posteriores

Tolerancia y regulación inmunológica

- **Tolerancia inmunológica;** Mecanismo por el cual el sistema inmunológico evita atacar las células y tejidos propios. Es importante para prevenir enfermedades autoinmunes
- **Regulación;** El Sistema está regulado por una serie de mecanismos que aseguran una respuesta adecuada

La penetración de un material antigénico en un individuo sano induce una respuesta inmunitaria. La capacidad del individuo para responder a la estimulación antigénica depende de varios factores, como un buen funcionamiento del sistema inmunológico. Este sistema está formado por ciertos órganos y tejidos conectados entre sí por la circulación sanguínea y linfática.

Los órganos linfáticos se clasifican en 2:



Se dividen según su participación en los procesos de diferenciación, maduración y especialización de las células linfoides.

• **Primarios**; se producen y diferencian, porque estas células comienzan ahí su proceso de maduración

• **Secundarios**; son importantes porque en ellos ocurren interacciones entre células y antígenos que dan origen a las respuestas inmunitarias

Características de los órganos

Médula ósea; Tejido linfoide que se localiza en el interior de las huesos el estroma de la médula ósea está formado por una matriz de células y fibras reticulares que sirven de soporte a todas las células hematopoyéticas. Las células estromales de la MO produ-

Con factores de crecimiento, hormonas y citoquinas que en conjunto contribuyen a la diferenciación y maduración de las células hematopoyéticas. La M.O posee un sistema de irrigación sanguínea aferente y eferente y un sistema de drenaje linfático.

Bolsa de Fabricia; Es un órgano linfoide que solo se localiza en las aves, en ubica en una posición dorsal a la cloaca y se comunica con otros órganos linfoides a través de las circulaciones sanguínea y linfática. Esta bolsa es un órgano linfoepitelial formado por un conjunto de lobulillos o folículos en los cuales se distinguen 2 regiones; cortical y medular, es un órgano de maduración de linfocitos B.

Timo; órgano conocido por el cambio de su tamaño en base a la edad. Es un órgano bilobular situado en el mediastino anterior del cuerpo, cada lóbulo está rodeado por una cápsula de tejido fibro-elástico de la cual se extienden prolongaciones que dividen el órgano en pequeños lobulillos.

Bazo; Es un órgano linfoide localizado en la región submesocóica del abdomen, detrás del estómago. Está envuelto por una cápsula fibrosa de la que se desprenden trabéculas que dividen el parénquima. El bazo es un órgano de filtración sanguínea y se retienen y destruyen la mayoría de las células circulantes envejecidas.

Ganglios linfáticos; son estructuras ovoides agrupadas en forma de racimos y distribuidas en todo el cuerpo. El cuerpo contiene entre 500 y 600 ganglios linfáticos, todos conectados entre sí, a través de la circulación linfática.

NALT; órgano linfático que se aloja en la entrada del conducto nasofaríngeo, en la parte superior interna del paladar dentro de la cavidad nasal

Anillo de waldayer; término anatómico que describe el tejido linfático localizado en la faringe, amígdalas palatinas y linguales

Inmunidad Innata

Funciones principales

1. primera línea de defensa

- Previene, controla o elimina infecciones antes de la activación de la inmunidad adaptativa.
- Las deficiencias en la inmunidad innata aumentan el riesgo de infecciones, incluso con un sistema adaptativo funcional.
- Muchos microbios desarrollan estrategias para resistir la inmunidad innata.

2. Reparación tisular

- Reconoce células dañadas, muertas o estresadas.
- Inicia la reparación de tejidos tanto en infecciones como en lesiones estériles.

3. Estímulo para la inmunidad adaptativa

- Alerta y prepara al sistema inmunitario adaptativo.
- Influye en la naturaleza de la respuesta adaptativa según el microbio

Diferencias

	Tiempo de respuesta	Memoria inmunitaria	Reconocimiento de antígenos
Innata	Inmediata, no requiere exposición previa	No genera memoria, su respuesta es constante en cada exposición.	Reconoce ~1,000 estructuras moleculares de microbios o células dañadas.
Adaptativa	Lenta, tarda días en activarse tras la primera exposición.	Mejora con exposiciones repetidas; respuestas más rápidas y eficaces.	Reconoce millones de antígenos microbianos y no microbianos.

Ambos sistemas trabajan juntos para proteger al organismo de forma eficiente

Reconocimiento de microbios:

1. Especificidad del sistema innato:

Reconoce patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP), estructuras comunes en microbios, como:
Ácidos nucleicos exclusivos: ARN bicatenario (virus) y ADN CpG no metilado (bacterias).

Proteínas específicas: iniciación con N-formilmetionina (bacterias).

Lípidos y glúcidos microbianos: lipopolisacárido (LPS) en bacterias gramnegativas, ácido lipoteicoico en grampositivas.

2. Dianas esenciales:

Los PAMP suelen ser críticos para la supervivencia del microbio, como el ARN vírico o el LPS, lo que dificulta que los microbios escapen al reconocimiento!

A diferencia de la inmunidad innata, los microbios pueden mutar antígenos reconocidos por el sistema adaptativo para evadirlo.

Reconocimiento de lo propio dañado:

1. DAMP (patrones moleculares asociados al daño):

Moléculas liberadas por células dañadas o moribundas.

Indicadores de daño por infecciones o lesiones estériles (toxinas, quemaduras, traumatismos, isquemia).

Alarminas: moléculas liberadas por células sanas para amplificar la respuesta inmunitaria

Mecanismos de reconocimiento

1. **Receptores celulares:** Reconocen PAMP y DAMP en fagocitos, células dendríticas, epiteliales, entre otras. Incluyen receptores de reconocimiento de patrón (PRR), ubicados en la superficie celular, vesículas fagocíticas y citosol. Activan respuestas proinflamatorias y antimicrobianas.

2. **Moléculas solubles:** Presentes en sangre y líquidos extracelulares, facilitan la eliminación de microbios y promueven la fagocitosis.

3. **Codificación genética:** Los receptores innatos están codificados por genes heredados (línea germinal) y tienen baja diversidad en comparación con los receptores adaptativos (linfocitos B y T).

1. **Tipos celulares y función:** Los fagocitos (neutrófilos, macrófagos) y las células dendríticas expresan receptores para el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y señales de peligro (DAMP). Estos receptores detectan microbios y células dañadas, activando respuestas inflamatorias e inmunidad adaptativa.

2. **Receptores tipo Toll (TLR):** Familia de receptores conservados evolutivamente que reconocen productos microbianos y moléculas de células estresadas o dañadas. Los humanos tienen 9 TLR funcionales (TLR1-TLR9).

Localización:

- TLR1, 2, 4, 5, 6: Membrana plasmática, reconocen PAMP extracelulares como LPS y ácido lipoteicoico.
- TLR3, 7, 8, 9: Retículo endoplásmico y endosomas, detectan ácidos nucleicos microbianos

3. **Mecanismo de señalización de TLR:** Unión de ligandos microbianos al TLR activa vías de señalización intracelular.

Proceso:

1. Dimerización de TLR.

2. Reclutamiento de proteínas adaptadoras con dominio TIR (como MyD88 o TRIF).

3. Activación de cinasas y factores de transcripción (NF- κ B, AP-1, IRF3, IRF7)

4. **Especificidad y adaptadores:**

- TLR3 usa TRIF para activar IRF3 (respuesta antivírica).
- TLR4 activa tanto NF- κ B (inflamación) como IRF3 (antivirales) a través de MyD88 y TRIF.
- TLR7 y TLR9 inducen respuestas inflamatorias y antivíricas mediante MyD88.

El sistema inmunitario innato cuenta con receptores citosólicos especializados en detectar infecciones o daños en el citoplasma. Estos receptores identifican moléculas microbianas (PAMP) y señales de daño celular (DAMP), activando respuestas inflamatorias o la producción de interferones tipo I. Su detección es crucial para combatir microbios que escapan de las vesículas fagocíticas al citosol.

1. **Sensores de ADN citosólicos;** Detectan ADN microbiano o de daño celular y desencadenan respuestas inflamatorias y antivíricas

2. **Receptores tipo RIG;** Detectan ARN vírico en el citosol.

RIG-I y MDA5: Reconocen ARN bicatenario y estructuras específicas de ARN vírico.

3. **Receptores tipo NOD**; Detectan PAMP y DAMP en el citosol y forman complejos transmisores de señales para promover inflamación.

Subfamilias importantes:

- NOD1 y NOD2: Reconocen peptidoglucanos bacterianos; activan NF- κ B para inducir inflamación.
- NOD2 está asociado a la enfermedad de Crohn y el síndrome de Blau.
- NLRP: Forma inflamasomas que activan la caspasa-1, promoviendo la producción de IL-1 β e IL-18.

Implicados en inflamación por cristales (gota, pseudogota), toxinas microbianas y estrés celular.

1. **Detectores citosólicos de ADN (CDS)**: Son moléculas que detectan ADN en el citosol y activan respuestas antimicrobianas, como la producción de interferón tipo I y la autofagia. Estas respuestas son fundamentales para eliminar infecciones microbianas.

2. **Vía STING**:

- STING (Stimulator of IFN Genes) es una proteína ubicada en el retículo endoplásmico que se activa por la unión con un dinucleótido cíclico (GAMPc) generado por la sintasa de GMP-AMP cíclico (GASc).

Este activador induce la translocación de STING a membranas del Golgi, donde facilita la fosforilación de IRF3. El IRF3 fosforilado transloca al núcleo e induce la expresión de genes del interferón tipo I.

3. Otros detectores citosólicos de ADN:

- DAI (DNA-activated interferon regulatory factors): Se une a ADN microbiano y activa IRF3 y la vía NF- κ B, lo que también promueve la respuesta del interferón tipo I.
- ARN-polimerasa 3: Transcribe el ADN microbiano en ARN, lo que activa la vía RIG y la expresión de interferón tipo I.
- AIM2: Reconoce ADN bicatenario citosólico, forma un inflamasoma con caspasa 1, y promueve la activación de pro-IL-1 β y pro-IL-18

4. **Receptores para glúcidos:** Los receptores de lectina tipo C (CLR) reconocen glúcidos en la superficie de los microbios, facilitando la fagocitosis y la activación de respuestas inmunitarias adaptativas.

Estos receptores incluyen lectinas que se encuentran en la superficie de macrófagos, células dendríticas y otras células tisulares, y pueden reconocer estructuras glucídicas típicas de las paredes celulares microbianas, pero no de las células mamíferas

5. **Receptores de manosa:** es una lectina del tipo C que facilita la fagocitosis de microbios, reconociendo azúcares terminales como D-manosa, L-fucosa y N-acetil-D-glucosamina, que se encuentran en la superficie de muchos microorganismos

6. **Dectinas:**

- La dectina 1 reconoce el β -glucano en la pared celular de *Candida albicans* en su forma de levadura.
- La dectina 2 se une a oligosacáridos ricos en manosa en la forma de hifa de *Candida*.

7. Otros receptores para glúcidos:

Langerina (CD207), expresada en las células de Langerhans, y DC-SIGN (CD209), que se encuentran en las células dendríticas, también participan en la fagocitosis y respuesta inmunitaria. DC-SIGN facilita la infección de linfocitos T por el VIH-1, ayudando al virus a diseminarse a través de los ganglios linfáticos

8. **Receptores basurero**: Los receptores basurero como SR-A y CD36, expresados en macrófagos, median la fagocitosis de microorganismos y son importantes en la respuesta inmunitaria innata.

9. **Receptores para péptido formilado (FPR1)**: es un receptor presente en los leucocitos que reconoce péptidos bacterianos que contienen N-formilmetionina, lo que permite a los fagocitos detectar proteínas bacterianas.

Fagocitos: Son células especializadas, como los macrófagos y neutrófilos, que juegan un papel crucial en la defensa contra microbios, especialmente después de que se rompen las barreras epiteliales. Su función es esencial para la protección contra infecciones bacterianas y micóticas, especialmente en pacientes con deficiencia de estas células.

Células dendríticas: Son células clave en la inmunidad innata y en la activación de la inmunidad adaptativa. Detectan microbios y presentan antígenos a los linfocitos T. Existen diferentes tipos de células dendríticas, incluidas las plasmocitoides que producen interferones antivirales. Además, desempeñan un papel crucial en la dirección de la respuesta inmune adaptativa.

Linfocitos citolíticos naturales (NK): Son un subtipo de células linfocíticas innatas que matan células infectadas por virus o bacterias intracelulares. No requieren diferenciación previa para realizar sus funciones, y son importantes en las primeras fases de la respuesta inmune. Pueden ser reconocidos por la expresión de CD56 y la falta de CD3. Los linfocitos NK también producen IFN- γ , que activa a los macrófagos

Mastocitos

- Localización: piel y epitelio mucoso.
- Función: secretan citocinas proinflamatorias y mediadores lipídicos en respuesta a infecciones.
- Contenido: gránulos con aminas vasoactivas (histamina), enzimas proteolíticas, prostaglandinas y TNF.
- Acciones: aumento de la permeabilidad capilar, defensa contra helmintos y contribución a reacciones alérgicas.

Pentraxinas

- Miembros principales: proteína C reactiva (CRP), amiloide sérico P (SAP), y PTX3.
- Función: reconocimiento de estructuras microbianas.

Colectinas: proteínas que reconocen carbohidratos terminales (mannosa y fucosa).

Ficolinas: proteínas similares a las colectinas, con dominio de reconocimiento glucídico tipo fibrinógeno.

RESPUESTA INFLAMATORIA

Inflamación Aguda: Respuesta rápida a infecciones o lesiones tisulares, que involucra la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y líquido en el tejido afectado.

- Leucocitos: Neutrófilos son los primeros en llegar, seguidos por monocitos que se convierten en macrófagos con el tiempo.
- Proteínas plasmáticas: Complemento, anticuerpos y reactantes de fase aguda.

Cambios en los vasos sanguíneos:

- Aumento del flujo sanguíneo por dilatación arteriolar.

Aumento de la adhesividad de leucocitos al endotelio de las vénulas.

Aumento de la permeabilidad capilar y venular, permitiendo la salida de proteínas y líquido

Mediadores: Citocinas y otras moléculas pequeñas producidas por células residentes (mastocitos, macrófagos, células endoteliales) en respuesta a los PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) o DAMP (moléculas asociadas al daño celular). A medida que progresa la inflamación, leucocitos activados y proteínas del complemento también producen mediadores

La inflamación aguda puede durar desde minutos hasta días.

Inflamación Crónica; Si la infección persiste o la lesión tisular no se resuelve, la inflamación aguda puede progresar a inflamación crónica.

Características:

- Reclutamiento de monocitos y linfocitos.
- Reestructuración tisular: angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y fibrosis.
- Contribución del sistema inmunitario adaptativo: Las citocinas de los linfocitos T juegan un papel importante en la inducción de la inflamación crónica, además de los mediadores de la inmunidad innata

Relación con el Sistema Inmunitario; La inflamación aguda es parte del sistema inmunitario innato, pero a medida que se prolonga, puede involucrar también al sistema inmunitario adaptativo, especialmente en la inflamación crónica

Citocina	Tamaño	Principal fuente celular	Principales dianas celulares y efectos biológicos
Factor de necrosis tumoral (TNF)	17 kDa; homotrímero de 51 kDa	Macrófagos, linfocitos T	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación) Neutrófilos: activación Hipotálamo: fiebre Músculo, grasa: catabolismo (caquexia) Muchos tipos celulares: apoptosis
Interleucina 1 (IL-1)	Forma madura de 17 kDa; precursores de 33 kDa	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Células endoteliales: activación (inflamación, coagulación) Hipotálamo: fiebre Hígado: síntesis de reactantes de fase aguda (proteínas) Linfocitos T: diferenciación T _H 17
Quimiocinas (v. tabla 3-2)	8-12 kDa	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, fibroblastos, plaquetas	Leucocitos: quimiotaxia, activación; migración a los tejidos
Interleucina 12 (IL-12)	Heterodímero de 35 kDa y subunidades de 40 kDa	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T: diferenciación T _H 1 Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN- γ , aumento de actividad citotóxica
Interferones del tipo I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : 15-21 kDa IFN- β : 20-25 kDa	IFN- α : macrófagos, células dendríticas plasmocitoides IFN- β : fibroblastos	Todas las células: estado antivírico, aumento de expresión de clase I del MHC Linfocitos NK: activación
Interleucina 10 (IL-10)	Homodímero de 34-40 kDa y subunidades de 18 kDa	Macrófagos, linfocitos T (sobre todo linfocitos T reguladores)	Macrófagos, células dendríticas: inhibición de producción de IL-12 y expresión de coestimuladores y moléculas de la clase II del MHC
Interleucina 6 (IL-6)	19-26 kDa	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	Hígado: síntesis de reactantes de fase aguda (proteínas) Linfocitos B: proliferación de células productoras de anticuerpos Linfocitos T: diferenciación T _H 17
Interleucina 15 (IL-15)	13 kDa	Macrófagos, otros	Linfocitos NK: proliferación Linfocitos T: proliferación (linfocitos CD8 ⁺ memoria)
Interleucina 18 (IL-18)	17 kDa	Macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T: síntesis de IFN- γ
Interleucina 23 (IL-23)	Heterodímero de subunidad única de 19 kDa y subunidad de 40 kDa de IL-12	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: mantenimiento de linfocitos T productores de IL-17
Interleucina 27 (IL-27)	Heterodímero de 28 kDa y subunidades de 13 kDa	Macrófagos y células dendríticas	Linfocitos T: diferenciación T _H 1; inhibición de linfocitos T _H 17 Linfocitos NK: síntesis de IFN- γ

respuesta antivírica

Interferones del Tipo I; La acción más importante de los interferones del tipo I (IFN- α y IFN- β) es inhibir la replicación vírica.

- Producción: Los interferones tipo I son producidos principalmente por células dendríticas plasmocitoides y fagocitos mononucleares, en respuesta a ácidos nucleicos víricos detectados por receptores como RIG-I, TLR, NLR y STING
- Receptor: El receptor para IFN- α/β (IFNAR1 e IFNAR2) se expresa en todas las células nucleadas y activa señales a través de los factores de transcripción STAT1, STAT2 e IRF9, que inducen la expresión de genes antivíricos.

Efectos Antivíricos

Los interferones inducen la expresión de varios genes antivíricos, como la PKR, que bloquea la transcripción y traducción víricas; 2',5' oligoadenilato sintetasa y ARNasa, que degradan ARN vírico.

El interferón tiene un efecto paracrino, protegiendo a las células vecinas no infectadas, y también puede tener un efecto autocrino sobre la célula infectada para inhibir su replicación vírica.

Secuestro de linfocitos: Los interferones del tipo I inducen la expresión de CD69 en los linfocitos, lo que reduce la expresión del receptor S1PR1, inhibiendo la salida de linfocitos de los órganos linfáticos y maximizando las oportunidades de que estos encuentren antígenos microbianos

Mejora de la citotoxicidad:

Aumentan la citotoxicidad de linfocitos NK y CTL CD8+.

Promueven la diferenciación de linfocitos T vírgenes en linfocitos Th1, fortaleciendo la inmunidad contra infecciones intracelulares.

Aumento de MHC de clase I:

Los interferones del tipo I aumentan la expresión de moléculas de clase I del MHC en células infectadas por virus, lo que mejora la presentación de péptidos víricos a los CTL CD8+, aumentando la posibilidad de que estas células sean reconocidas y destruidas.

Los interferones tipo I ayudan a eliminar las infecciones víricas mediante la muerte de células infectadas, lo que impide la propagación del virus y refuerza la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa