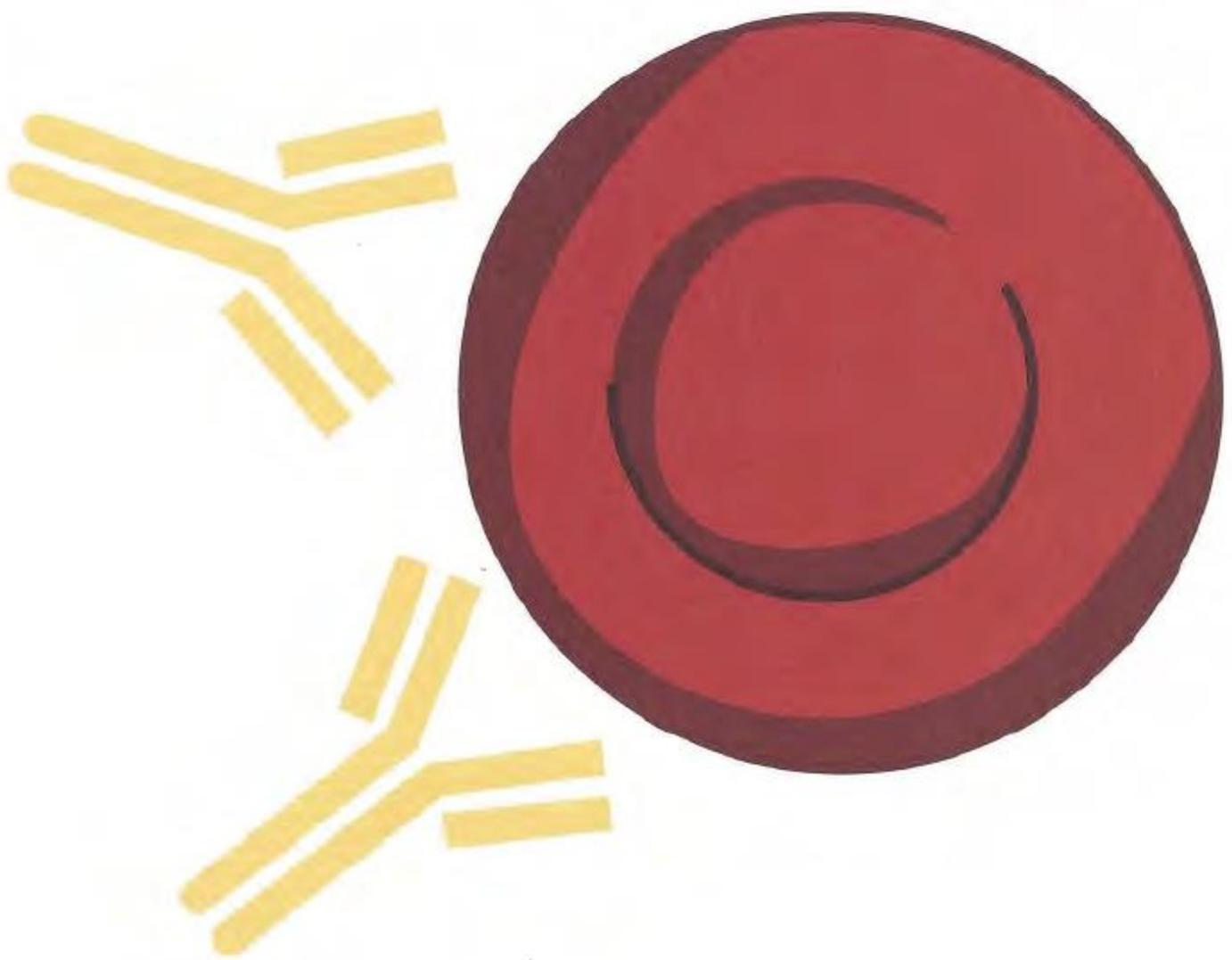


# AAU

AMERICAN ANDRAGOGY  
UNIVERSITY



# Inmunología



## 1. Funciones

- El sistema inmunitario humano es el encargado de protegernos de los microorganismos (virus, bacterias, hongos y parásitos).
- También interviene en la destrucción de células tumorales.

## 2. Tipos de inmunidad

### 2.1. Innata o inespecífica

- Conformar la respuesta inicial defensiva del organismo, tardando poco tiempo en actuar (minutos / horas) (2MIR).
- Es capaz de reaccionar de forma inespecífica contra numerosos microorganismos:
  - Reconoce determinados patrones moleculares comunes a diversos patógenos a través de distintos receptores de reconocimientos de patrones (como los receptores tipo toll) (2MIR).
  - Reconoce señales de alarma inespecíficas.
- Produce una respuesta estereotípica (similar para los diversos patógenos), sin generación de memoria (las infecciones repetidas no mejoran la respuesta) (2MIR).
- Merced a las citoquinas (y complemento) produce inflamación: calor, dolor, rubor y tumor.
- **Componentes:**
  - Barreras físicas y químicas: piel (MIR), epitelios mucosos, productos antimicrobianos (defensinas, lisozima...).
  - Complemento (2MIR).
  - Receptores de reconocimiento de patrones (3MIR): como la proteína C reactiva (MIR), receptores tipo toll, ...
  - Citoquinas (MIR).
  - Fagocitos: neutrófilos (los primeros en llegar) y monocitos / macrófagos (2MIR).
  - Células "natural killer" (MIR)
  - Eosinófilos, basófilos, y mastocitos.
  - Fiebre e inflamación.
- **Fiebre:**
  - Aunque a priori puede parecer perjudicial para el organismo, puede considerarse parte del sistema innato al aportar algunas ventajas biológicas.
  - Inhibe el crecimiento bacteriano (MIR) (la temperatura óptima de replicación de muchos microorganismos es de 35°C).
  - Reduce el hierro sérico (MIR) lo que dificulta la proliferación bacteriana.
  - Potencia el sistema inmune al acelerar múltiples reacciones químicas: aumenta la actividad fagocítica (MIR), favorece la migración leucocitaria, aumenta la producción de citoquinas, reactantes de fase aguda e inmunoglobulinas (MIR).

MIR 13 (10054): Entre las ventajas biológicas de la fiebre NO se encuentra:

1. Inhibe el crecimiento bacteriano.
2. Incrementa la actividad bactericida de los fagocitos.
3. Estimula la vía alternativa del complemento.\*
4. Estimula la síntesis de proteínas de fase aguda y de inmunoglobulinas.
5. Produce secuestro de hierro sérico.

### 2.2. Adaptativa o específica

- Es el mejor sistema de defensa, aunque más tardío, se activa cuando el sistema innato no es capaz de eliminar la infección, generando una respuesta específica según el tipo de patógeno implicado.
- Genera memoria, de tal modo que los sucesivos contactos con el microorganismo mejoran la respuesta.
- Posee un gran número de receptores altamente policlonales, algunos solubles (anticuerpos) y otros ligados a células (TCR y BCR) (MIR).
- **Componentes:**
  - Anticuerpos (MIR).
  - Citoquinas.
  - Linfocitos B (MIR).
  - Linfocitos T (MIR).
- Al existir en el organismo numerosas clonas de linfocitos, cada una caracterizada por un receptor y por tanto una especificidad antigénica concreta, el repertorio de patógenos reconocidos muy amplio (MIR).

#### 1. TIPOS DE RESPUESTA ADAPTATIVA:

##### a) Humoral:

- Es el principal mecanismo de defensa frente a los organismos extracelulares (bacterias, parásitos) y sus toxinas (MIR).
- En ella participan anticuerpos (Ac): moléculas de la sangre capaces de reconocer y eliminar a los antígenos (Ag). Estos Ac son producidos por linfocitos B (LB) y células plasmáticas.
- Los Ag pueden encontrarse disueltos y libres (como la toxina diftérica), asociados a microorganismos (Ags de superficie bacterianos) o como moléculas expresadas en la superficie de células infectadas.
- La respuesta humoral suele ser suficiente, la mayor parte de las veces, para eliminar la fuente de Ags, neutralizando o eliminando todo aquello que se encuentre "a tiro" de los anticuerpos.

##### b) Celular:

- Empleada para liberarse de los microorganismos intracelulares (virus, leishmanias, micobacterias, ...) a los que son inaccesibles los Acs circulantes (MIR)
- Eficaz en la defensa frente a infecciones fúngicas (cándidas, pneumocystis) (MIR).
- Los linfocitos T (LT) son los mediadores de la inmunidad celular.

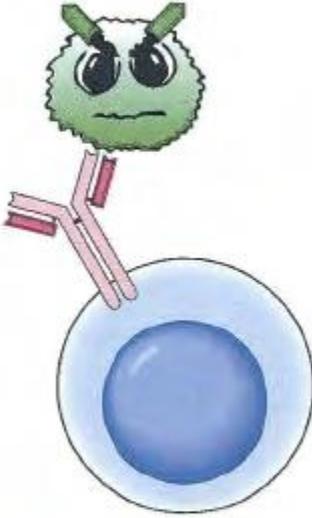
##### c) Conjunta:

- Las respuestas más eficaces son las que implican a los dos tipos de respuesta: así los LT son necesarios para destruir células del huésped infectadas por el virus de la gripe, pero el Ac es esencial para prevenir la diseminación del virus a través de la sangre y la reinfección del individuo.

## 2. FASES DE LA RESPUESTA ADAPTATIVA

### a) Fase de reconocimiento:

- Consiste en la unión del Ag extraño a receptores específicos de los linfocitos maduros.
- Los receptores de Ag de los LB (BCR) reconocen Ag extracelulares libres o unidos a células.



- Los receptores de Ag de los LT (TCR) reconocen fragmentos peptídicos (MIR) de los Ags unidos a moléculas CMH propias expresadas en la superficie de las células infectadas.



### b) Fase de activación:

- Habitualmente los linfocitos requieren dos tipos de señales: la primera la proporciona el antígeno y la segunda otras células colaboradoras o accesorias.
- Los linfocitos como respuesta al antígeno: primero proliferan (expansión clonal de linfocitos específicos de antígeno) y después se diferencian, bien en células que eliminan el antígeno, o bien en células memoria que recirculan preparadas para responder a una nueva exposición al antígeno.

### c) Fase efectora:

- La destrucción del patógeno puede estar mediada por linfocitos T citotóxicos específicos (MIR), o bien por la activación de los sistemas efectora del sistema innato (complemento y fagocitos).
- La respuesta inmune específica por tanto es capaz de amplificar y focalizar la respuesta inmune innata en antígenos concretos.

MIR 00 FAMILIA (6664): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, relativas a la inmunidad innata, es **INCORRECTA**?:

1. Son componentes de la misma el complemento, las proteínas de fase aguda y las citocinas.
2. Su componente celular incluye células fagocíticas, células liberadoras de mediadores inflamatorios, células natural Killer, y linfocitos T.\*
3. Algunos de los tipos celulares implicados en la respuesta innata actúan también como células presentadoras de antígeno.
4. La respuesta inmune innata se repite sin cambios independientemente del número de veces que se encuentre el antígeno.
5. Este tipo de respuesta aparece de manera temprana en la evolución de las especies.

MIR 91 (3029): La producción disminuida de inmunoglobulinas funcionantes, como por ejemplo en el mieloma múltiple o la leucemia mieloide crónica, se asocia con frecuencia a la infección por cualquiera de los siguientes microorganismos, EXCEPTO:

1. *Streptococcus pneumoniae*.
2. *Mycobacterium tuberculosis*. \*
3. *Haemophilus influenzae*.
4. *Neisseria meningitidis*.
5. *Giardia lamblia*.

MIR 09 (9273): ¿Cuál de las siguientes propiedades es característica de la Inmunidad Innata?:

1. Reconoce estructuras microbianas altamente conservadas y compartidas por diferentes tipos de especies microbianas. \*
2. Sus componentes celulares y humorales principales son los linfocitos (T y B) y los anticuerpos, respectivamente.
3. Es llevada a cabo por receptores celulares y solubles altamente polimórficos con una distribución celular de tipo clonal.
4. Guarda memoria de contactos previos con el mismo patógeno aumentando la intensidad de la respuesta con cada nueva exposición.
5. Tiene un tiempo de acción lento o diferido (días o semanas).

MIR 09 (9276): Señale cuál de las siguientes respuestas es correcta en relación a los mecanismos que gobiernan la inmunidad adaptativa y la diferencian de la inmunidad innata:

1. Su principal componente son las barreras epiteliales.
2. Toll-Like proteínas son cruciales en el reconocimiento de patógenos.
3. La eliminación de patógenos se produce mediante linfocitos específicos de antígeno. \*
4. La fagocitosis y el sistema del complemento son elementos esenciales de la misma.
5. El reconocimiento de antígenos se realiza con un pequeño número de receptores (repertorio muy limitado).

|                 | INMUNIDAD INNATA  | INMUNIDAD ADAPTATIVA  |
|-----------------|---|---|
| Características | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inespecífica.</li> <li>Estereotípica.</li> <li>No genera memoria</li> <li>Precoz, rápida (horas)</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Extremadamente específica</li> <li>Muy especializada</li> <li>Genera memoria</li> <li>Más tardía (días)</li> </ul> |
| Especificidad   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patrones moleculares compartidos por diversos patógenos</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Antígenos.</li> </ul>  |
| Receptores      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Receptores de reconocimiento de patrones</li> <li>Barreras físicas y químicas.</li> <li>Complemento</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Receptores clonotípicos (TCR, BCR, Acs)</li> </ul>   |
| Componentes     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína C reactiva</li> <li>Interferón</li> <li>Citocinas</li> <li>Fagocitos</li> <li>Células NK</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos</li> <li>Citocinas</li> <li>Linfocitos B</li> <li>Linfocitos T</li> </ul>                              |

### 3. Patrones y receptores de patrones

#### A. PATRONES (O MODELOS) MOLECULARES VINCULADOS A PATÓGENOS (PAMP):

- Estructuras moleculares presentes en patógenos capaces de ser reconocidas por el sistema inmune innato.
- Suelen ser estructuras vitales para la supervivencia o virulencia del patógeno y por tanto constantes (no suelen sufrir mutaciones).
- No están presentes en nuestro propio organismo.
- Cada patrón puede estar presente en muchos microorganismos distintos.
- Ej: el lipopolisacárido bacteriano, RNA de doble hélice, diversas proteínas víricas, manosas de las micobacterias.

#### B. PATRONES MOLECULARES VINCULADOS A PELIGRO (DAMP):

- Señales de alarma endógenas capaces de activar al sistema inmune innato independientemente de la presencia de patógenos.
- Suelen ser moléculas nucleares o citosólicas que tras un daño tisular se liberan al exterior celular.
- Ej: ácido úrico, ATP, ADN, proteínas del choque térmico.

#### C. RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE PATRONES:

- También llamados receptores de reconocimiento de configuración.
- Son un sistema de receptores que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y a peligro.
- Conforman el sistema de reconocimiento de patógenos del sistema inmune innato (al igual que el BCR, TCR y anticuerpos lo hacen en el sistema adaptativo).
- Permiten al sistema inmune innato diferenciar lo propio de lo extraño.
- Pueden estar en la superficie celular y actuar como receptores propiamente dichos (como los receptores tipo toll), o bien estar libres y opsonizar a los patógenos (como la proteína C reactiva).
- Tipos de receptores de reconocimiento de patrones:
  - Receptores tipo toll (2MIR): como el toll like receptor tipo 4 que reconoce el lipopolisacárido.
  - Receptores scavenger: de los macrófagos
  - Lectinas tipo C: como la lectina fijadora de manosa que reconoce Micobacterias.
  - Proteínas ricas en leucina
  - Pentraxinas: como la proteína C reactiva y el componente amiloideo P del suero.
  - Integrinas
  - Transferasas lipídicas.
  - Receptores tipo NOD

**MIR 10 (9506):** Que moléculas o células del sistema inmunológico utilizaría en su fase más inicial la respuesta inmune de un individuo sano frente a un microorganismo que no le ha infectado previamente.

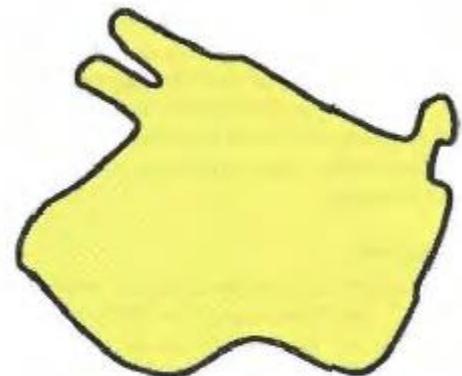
- Los anticuerpos IgG con alta afinidad para antígenos peptidoglicanos.
- Los linfocitos TH2 de los ganglios linfáticos.
- Los linfocitos T citotóxicos (CD34-CD8+).
- Los receptores de tipo "toll" (TLR) de los fagocitos.\*
- Las células T de memoria circulantes.

**MIR 11 (9744):** Es una característica particular del sistema inmune innato:

- Su especificidad inmunológica.
- La inducción de memoria inmunitaria permanente.
- El reconocimiento de patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMP) por proteínas de la familia Toll (TLR).\*
- La no intervención de células presentadoras de antígeno.
- La participación de linfocitos B y linfocitos T

### 4. Antígenos

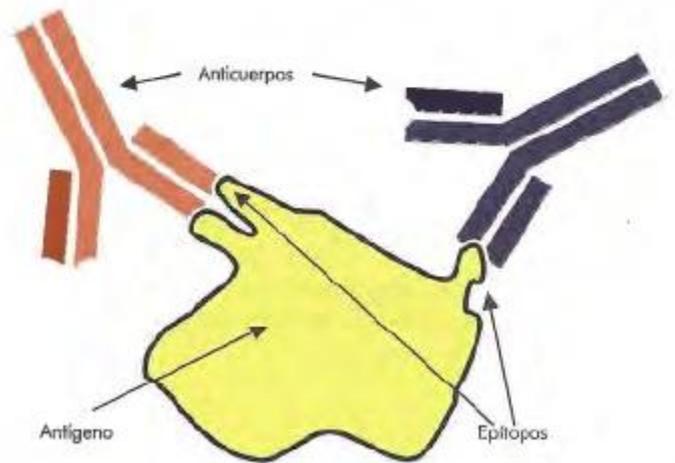
- ANTÍGENO:** Cualquier molécula que es capaz de unirse específicamente a un anticuerpo o a un receptor de célula T (TCR). Prácticamente cualquier molécula puede servir de Ag, aunque no todos son capaces de producir una respuesta inmune.



• TIPOS DE ANTIGENOS (según su procedencia):



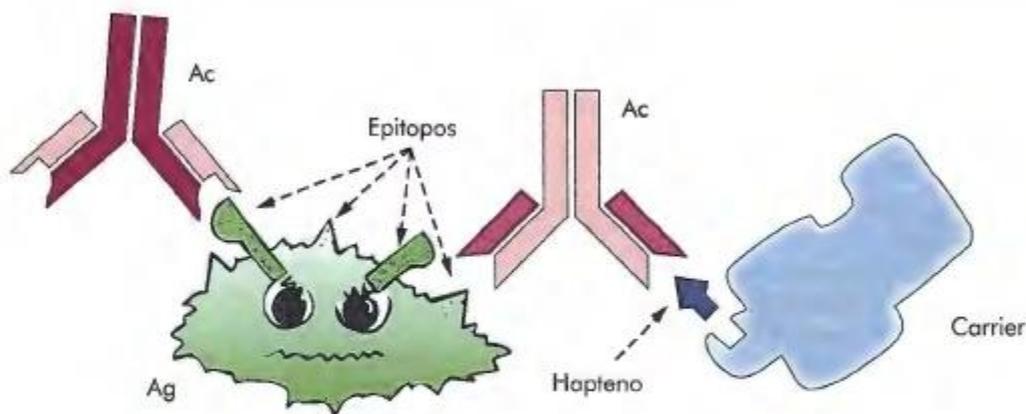
• **DETERMINANTE ANTIGÉNICO (EPÍTOPO):** Conformación molecular de la superficie del Ag (zona concreta del mismo) capaz de combinarse específicamente con una zona complementaria que existe en el Ac. Es la zona del Ag en la que reside la antigenicidad. Todo antígeno tiene al menos un determinante antigénico, aunque puede llegar a tener varios por los que es capaz de unirse a distintos anticuerpos.



• **INMUNÓGENOS:** Antígenos capaces de inducir respuesta inmune (producción de Ac). Cuanto más compleja y de mayor peso molecular sea la estructura molecular de un Ag y más distante sea su relación con las proteínas propias, mayor será su capacidad de ser inmunogénica (las proteínas son las sustancias más inmunogénicas, los hidratos de carbono lo son menos y los lípidos muy poco). (De forma errónea con frecuencia se emplea el término antígeno para referirse a los inmunógenos)

• **HAPTENOS:**

Antígenos (capaces por tanto de reaccionar con un anticuerpo) incapaces por sí solos de generar una respuesta inmune (no inmunógenos) (MIR). Suelen ser moléculas de bajo peso molecular. Pueden hacerse inmunógenos uniéndose a una proteína transportadora (carrier) (MIR). Un hapteno puede equipararse a un determinante antigénico aislado. Ej: DNP (Dinitrofenilo). Muchos fármacos son haptenos que al unirse a nuestras proteínas / superficie celular, las "utilizan" a modo de carrier, cobrando inmunogenicidad, e induciendo la producción de anticuerpos que pueden destruir la célula donde está "pegado" el hapteno (hematíes, plaquetas, ...).



**REGLA NEMOTÉCNICA**  
El hapt-ENO es un antig-ENO pequ-ENO, y NO inmunog-ENO

- **CARRIER (proteínas transportadoras):** proteínas inmunógenas que al unirse covalentemente a un hapteno permiten la generación de anticuerpos contra el mismo (MIR).
- **ADYUVANTE:** Sustancia que es capaz de intensificar inespecíficamente la respuesta inmunitaria adaptativa frente a un Ag, es decir, aumenta la inmunogenicidad del mismo. Se diferencia del carrier en que no es imprescindible para generar la respuesta inmune (sólo la potencia) y no forma uniones estables con el antígeno.
- **VACUNAS CONJUGADAS:** vacunas formadas por un polisacárido y una proteína unidas covalentemente (2MIR). Son de utilidad dado que los polisacáridos (que están presentes en la envoltura de muchas bacterias como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus*) por sí solos no son capaces de generar una respuesta inmune adecuada (son poco inmunógenos), pero al unirse a una proteína aumentan su inmunogenicidad.

MIR 89 (2337): Un hapteno es una sustancia:

1. Capaz de estimular la producción de anticuerpos sin participación de linfocitos dependientes del timo.
2. Capaz de estimular la producción de anticuerpos pero incapaz de unirse a ellos.
3. Capaz de unirse a los anticuerpos pero incapaz de estimular su producción.\*
4. Capaz de unirse a los anticuerpos y de estimular su producción.
5. Capaz de estimular la producción de anticuerpos pero incapaz de inducir tolerancia.

MIR 03 (7740): La inmunogenicidad de las vacunas con antígenos polisacáridos puede incrementarse conjugándose con:

1. Lipopolisacáridos.
2. DNA.
3. RNA.
4. Ácidos grasos.
5. Proteínas.\*

## 5. Fracasos del sistema inmune

- Los excesos, defectos o errores de la inmunidad causan enfermedades
- **Hipersensibilidad:** respuesta exagerada del sistema inmune frente a ags extraños inofensivos para el organismo.
- **Autoinmunidad:** reacción inmunológica errónea y excesiva contra los antígenos propios.
- **Inmunodeficiencias:** los defectos de uno o más componentes del sistema inmune que provocan una susceptibilidad anómala a infecciones (a veces también a neoplasias, alergia y enfermedades autoinmunes).
- **Envejecimiento:** en general, produce un declive en las funciones inmunológicas:
  - Se incrementa la susceptibilidad a infecciones y al desarrollo de cáncer (MIR).
  - Disminución de la respuesta a vacunas (MIR).
  - Es común observar una hipergammaglobulinemia y un aumento de autoanticuerpos (MIR). Sin embargo, la presencia de autoanticuerpos en los ancianos no suele ir acompañada de las enfermedades autoinmunes correspondientes (MIR). Con pocas excepciones, las enfermedades autoinmunes hacen su aparición en edades juveniles o medias de la vida, no en la vejez.
- **Neoplasias:** la mayor parte de los tumores espontáneos son ignorados por el sistema inmune. Pueden eludir la vigilancia inmunológica de varias formas:

- Pueden tener baja inmunogenicidad (MIR) (al no expresar moléculas del CMH, moléculas de adhesión, ni moléculas coestimuladoras)
- Pueden producir citocinas que suprimen directamente la respuesta inmunitaria (MIR).
- Pueden producir moléculas de superficie que alteren la función de los linfocitos (MIR).
- Por demora inmune: cinética de crecimiento tumoral más rápida que la formación de una respuesta inmune adaptativa eficaz (MIR).
- Por modulación antigénica: internalización de los Ags tumorales al unirse a Ac.

MIR 99 (6449): ¿Cuál de los siguientes fenómenos **NO** es característico de la disregulación del sistema inmune en los ancianos?:

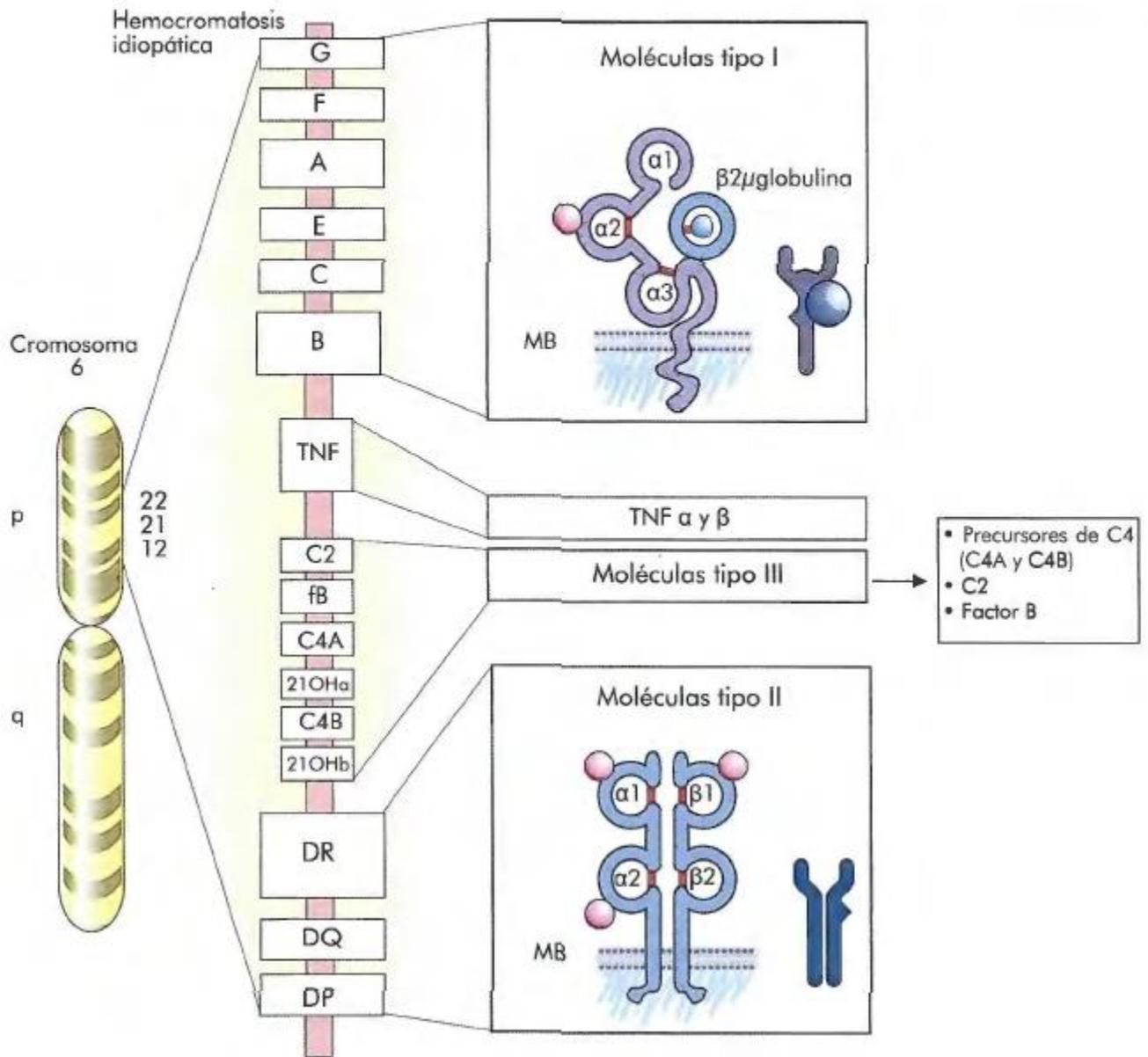
1. Mayor incidencia de enfermedades autoinmunes.\*
2. Disminución de la respuesta a vacunas.
3. Aumento de la presencia de autoanticuerpos.
4. Frecuencia aumentada de la incidencia de tumores.
5. Menor respuesta a fenómenos mediados por hipersensibilidad cutánea retardada tipo IV.

MIR 02 (7482): Indique cuál de las siguientes respuestas en relación a la inmunidad frente a los tumores es la **CORRECTA**:

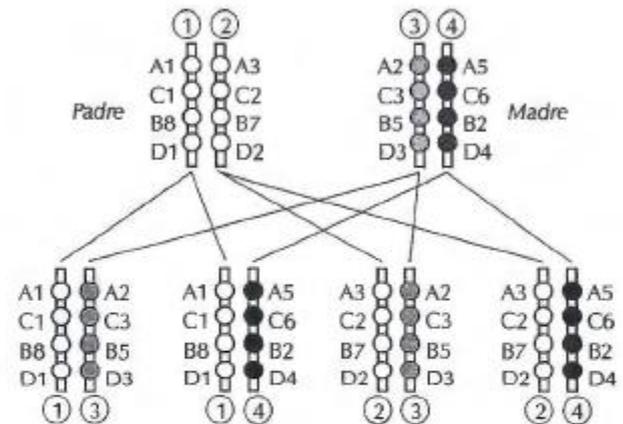
1. Los tumores desencadenan habitualmente una fuerte respuesta inmunogénica, pero ésta no es suficiente para controlar su crecimiento.
2. Las células tumorales segregan citocinas que tienen una acción estimuladora sobre el sistema inmune creando un sistema de retroalimentación positiva de su crecimiento.
3. Una causa habitual de propagación de un tumor es la demora inmune, que es la diferencia entre la cinética del crecimiento tumoral y la formación de una respuesta inmune adaptativa eficaz.\*
4. Las células tumorales segregan citocinas que potencian la acción de los linfocitos CD4+ Th1 responsables de la respuesta inflamatoria; este aumento de la respuesta inflamatoria crea una red alrededor del tumor que le protege en su expansión.
5. La presencia de moléculas coestimuladoras, como CD80, en la superficie del tumor provoca una activación anormal de los linfocitos T que evita una respuesta citolítica eficaz.

## 6. CMH

- El **CMH (complejo mayor de histocompatibilidad)** es un locus genético (región del genoma) muy polimórfico que regula la expresión de unas **glucoproteínas de membrana** que participan en las interacciones celulares durante la respuesta inmune.
- El HLA es el nombre (no muy correcto) que el CMH recibe en el hombre (antígenos leucocitarios humanos), debido a su descubrimiento inicial mediante diferencias antigénicas en leucocitos de distintos individuos.
- En el hombre están codificados en el **cromosoma 6**, salvo la  $\beta_2$ -microglobulina que está en el 15.
- **FUNCIÓN:** son el sistema de alarma del sistema inmune específico. Se encargan de **unir péptidos derivados de agentes patógenos y presentarlos** en la superficie celular para su reconocimiento por las células T apropiadas (2MIR). Posteriormente dichos LT, si se dan las circunstancias apropiadas (presencia de 2ª señal), se activarán para destruir los patógenos.



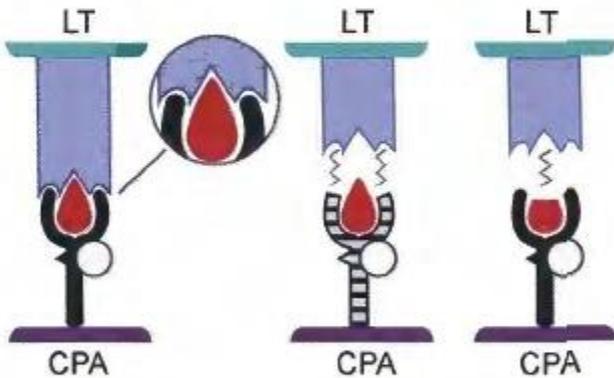
- Es **poligénico** y altamente **polimórfico**. Estas dos propiedades hacen difícil que los agentes patógenos escapen a las respuestas inmunitarias.
- **Poligénico**: el CMH contiene diversos loci que codifican proteínas de función idéntica. Así cada individuo presenta varios tipos de moléculas HLA, y como cada una une un espectro diferente de péptidos se logra aumentar el abanico de reconocimiento.
- **Polimorfismo (MIR)**: variación de un solo locus genético y de su producto dentro de una especie. Cada locus del CMH posee numerosos alelos (con la excepción del DR $\alpha$ , que es monomórfico). Son los genes más polimórficos que se conocen.
- **TRANSMISION HEREDITARIA**:
  - Es **Codominante (MIR)**: se expresan los dos alelos (paterno y materno) de cada loci (A, B, C y D).
  - Es **Haplotípica**: El individuo hereda un cromosoma 6 paterno (un haplotipo) y un cromosoma 6 materno (otro haplotipo). No suelen recombinarse (MIR). Sigue leyes mendelianas simples, que, junto con su elevado polimorfismo, le hacen muy útil en la investigación de la paternidad.



- Las moléculas del CMH tipo I y II tienen dos regiones principales:
  - **Región polimórfica**: conforma la zona donde se une el péptido antigénico y se presenta a los LT. Por ello es la que presenta más variabilidad.
  - **Región monomórfica**: es la que se ancla a la membrana celular y la zona de unión con las moléculas CD4 ó CD8. Es la zona más constante.

• **RESTRICCIÓN HLA:**

- Cada molécula HLA puede presentar un gran número de péptidos antigénicos pero:
  - Cada linfocito reconoce únicamente un péptido concreto (restricción de péptido).
  - Los linfocitos solo reconocen su péptido concreto cuando esta presentado por un alelo de HLA del mismo organismo (restricción HLA).
  - Los LT CD8 solo reconocen péptidos presentados por CMH tipo I.
  - Los LT CD4 solo reconocen péptidos presentados por CMH tipo II.



MIR 99 (6447): La función principal del complejo mayor de histocompatibilidad es:

1. La presentación del antígeno a las células responsables de la respuesta inmune.\*
2. Servir de barrera interespecies.
3. Favorecer la aceptación de los trasplantes de órganos.
4. Proporcionar mecanismos de defensa ante tumores.
5. Regular la inmunidad celular.

MIR 03 (7743): Todas las aseveraciones siguientes sobre las moléculas de histocompatibilidad (moléculas HLA) son ciertas MENOS una. Señálela:

1. Son polimórficas.
2. Las moléculas de clase I presentan péptidos a los linfocitos T CD4+ y las de clase II a los linfocitos T CD8+.\*
3. Constan de dos cadenas polipeptídicas.
4. Su misión es la presentación de péptidos a los que se unen en el interior de las células.
5. Su expresión es codominante.

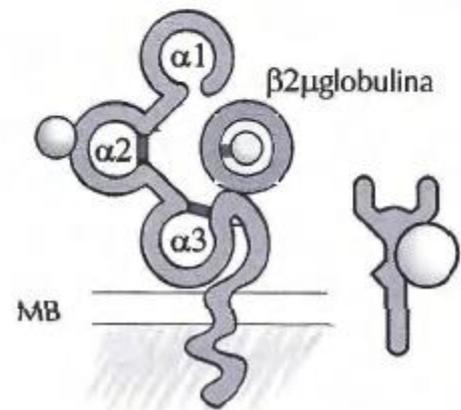
MIR 11 (9745): ¿Qué afirmación es CORRECTA con respecto al reconocimiento de antígenos por linfocitos T?:

1. Los linfocitos T reconocen determinantes antigénicos conformacionales o no lineales.
2. Los linfocitos T reconocen antígenos solubles y en forma nativa (no desnaturalizada o no procesada) tal y como se presentan en la naturaleza.
3. Los linfocitos T CD8 + reconocen péptidos exógenos asociados a moléculas MHC de clase II.
4. Los linfocitos T CD4 + reconocen péptidos citosólicos (endógenos) asociados a moléculas MHC clase I.
5. Los linfocitos T reconocen antígenos peptídicos asociados a moléculas MHC (Major Histocompatibility Complex) propias.\*

MIR 13 (10052):Cuál de las siguientes respuestas es CIERTA respecto a las moléculas de HLA:

1. Son proteínas nucleares muy polimórficas.
2. Se dividen en moléculas de clase IgG, IgA e IgM.
3. Unen péptidos y los presentan en la superficie celular.\*
4. Interaccionan con las citosinas para modular la respuesta inmune.
5. Son monomórficas.

- No presentes por tanto en eritrocitos, lo que los hace un buen "escondite" para determinados patógenos, como el plasmodium.
- Es el encargado de dar "señales de alarma" individuales (de cada célula).
- Presenta pequeños péptidos antigénicos endógenos, del citosol, generalmente virales.
- Presenta los péptidos al TCR de los linfocitos T CD8 o citotóxicos (restricción CMH I en LTc) (MIR), que son los encargados de destruir las células infectadas por virus.
- Formado por dos cadenas polipeptídicas (MIR):
  - a) **Cadena pesada  $\alpha$** : codificada por el cromosoma 6. Posee tres dominios, en dos de los cuales está la zona de unión al antígeno y por tanto la variabilidad.
  - b) **Cadena ligera  $\beta$ 2microglobulina** (MIR): por el cr. 15. Es constante.
- Hay tres grupos fundamentales de genes para el HLA tipo I: HLA-A, HLA-B y HLA-C (MIR), cada uno codificando un tipo de proteína.
- Cada persona expresa 6 moléculas de CMH de clase I (de cada tipo uno materno y otro paterno)



MIR 86 (1692) Los loci de los antígenos de histocompatibilidad de clase I en la especie humana son:

1. HLA-D/DR
2. HLA-DP, -DQ y -DR
3. HLA-B, -C y -D
4. HLA-C, -D y -DR
5. HLA-A, -B y -C.\*

MIR 90 (2802) En el complejo mayor de histocompatibilidad, en humanos, existen moléculas de distintas clases. ¿Cuál es la que está más ampliamente distribuida, ya que existe en la práctica totalidad de células nucleadas?

1. Clase I.\*
2. Clase II
3. Clase III
4. Clase IV
5. Clase V

• **CMH CLASE Ib (o no clásicos):**

- Moléculas del CMH tipo I mucho menos polimórficas y con funciones distintas a las clásicas (A, B y C).
- Fundamentalmente HLA E, F y G
- **HLA E:** actúa como inhibidor de las células natural killer.
- **HLA G:** presente en trofoblastos, mantiene la tolerancia fetal al inhibir células NK y linfocitos T.

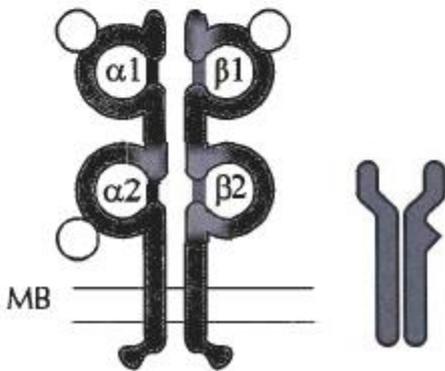
6.1. CMH Tipo I

- Se expresa en todas las células nucleadas (MIR) (salvo en las del trofoblasto veloso) y en plaquetas.



## 6.2. CMH Tipo II

- Se expresa sólo en células del sistema inmune:
  - Linfocitos B (2MIR).
  - Células dendríticas / de Langerhans.
  - Monocitos / macrófagos (MIR).
  - Células epiteliales del timo.
- Presenta péptidos antigénicos exógenos, capturados del exterior celular.
- Interaccionan con el TCR de los linfocitos T CD4 o helper/cooperadores, (restricción II en LTh) (2MIR), que se encargan de activar otras células efectoras del sistema inmune, sobre todo los LB.
- Formado por dos cadenas polipeptídicas:
  - Cadena pesada  $\alpha$ .
  - Cadena ligera  $\beta$ .
  - Ambas codificadas en el cm 6. Ambas con dos dominios. Los dominios externos de las dos conforman el lugar de unión al antígeno.
- Hay tres clases fundamentales de de HLA tipo II: HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR (MIR).



MIR 87 (2011) Como es sabido, los antígenos de histocompatibilidad y otros productos de los genes comprendidos en el CMH (complejo principal de histocompatibilidad) se dividen en tres clases. A la clase II pertenecen:

1. Antígenos HLA-A.
2. Antígenos HLA-A y HLA-B
3. Antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C
4. Antígenos HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR.\*
5. Proteínas del sistema del complemento.

MIR 03 (7743) Todas las aseveraciones siguientes sobre las moléculas de histocompatibilidad (moléculas HLA) son ciertas MENOS una. Señálela:

1. Son polimórficas.
2. Las moléculas de clase I presentan péptidos a los linfocitos T CD4+ y las de clase II a los linfocitos T CD8+.\*
3. Constan de dos cadenas polipeptídicas.
4. Su misión es la presentación de péptidos a los que se unen en el interior de las células.
5. Su expresión es codominante.

MIR 06 (8520): ¿Cuál de las siguientes moléculas HLA es de clase II?:

1. A11.
2. B7.
3. Cw3.
4. DR2.\*
5. CD1.

MIR 09 (9274): (215) El sistema inmune sirve para luchar contra elementos extraños al organismo, para lo cual, utiliza distintos mecanismos. Señale cuál de los siguientes es el usado para procesar y eliminar antígenos extraños:

1. Las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos y los presentan a otros tipos celulares junto a proteínas del complemento.
2. Los linfocitos T citotóxicos reconocen moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en la superficie de los macrófagos que están unidas a antígenos.
3. Los linfocitos B y los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores en conjunción a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.\*
4. Los eosinófilos son una célula clave en la eliminación de virus.
5. Los virus no son procesados y desencadenan respuestas inflamatorias directas mediadas por linfocitos T cooperadores.

MIR 09 (9275): (216) Señale la respuesta correcta en relación a la respuesta inmune humoral:

1. Está caracterizada por una respuesta temprana mediada por IgG (Inmunoglobulina tipo G).
2. Las inmunoglobulinas son secretadas por distintos tipos celulares, incluyéndose los macrófagos y los linfocitos T.
3. Las respuestas inflamatorias reactivas a infecciones por parásitos son mediadas por IgD (Inmunoglobulina tipo D).
4. Los linfocitos B presentan en su superficie inmunoglobulinas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad siendo capaces de funcionar como células presentadoras de antígeno.\*
5. La maduración final de los linfocitos B se produce en el timo.

## 6.3. CMh TIPO III

• Realmente estos genes no codifican moléculas del sistema CMH, sino otro tipo de proteínas que también intervienen en la inmunidad:

- Componentes del complemento:
  - C2.
  - C4a y C4b.
  - Factor B (precursor de la C3 convertasa) (MIR).
- Citoquinas:
  - TNF- $\alpha$
  - TNF- $\beta$
- Enzimas:
  - 25-Hidroxilasa: interviene en la síntesis de esteroides.

MIR 91 (2853) Una de estas funciones NO está directamente relacionada con la actividad biológica de las moléculas tipo I, tipo II y tipo III del complejo mayor de histoincompatibilidad:

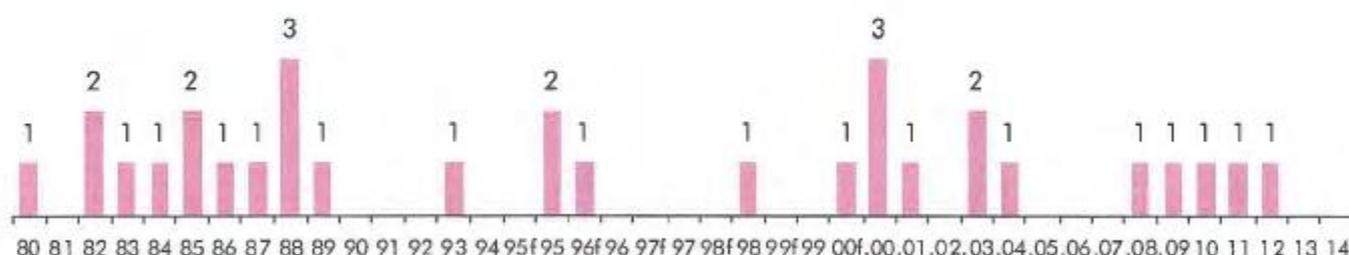
1. Marcadores de diferenciación de los linfocitos T.
2. Generación de C3 convertasas.
3. Expresión en la membrana de los linfocitos T.
4. Expresión en la membrana de los linfocitos B.
5. Síntesis de C5.\*



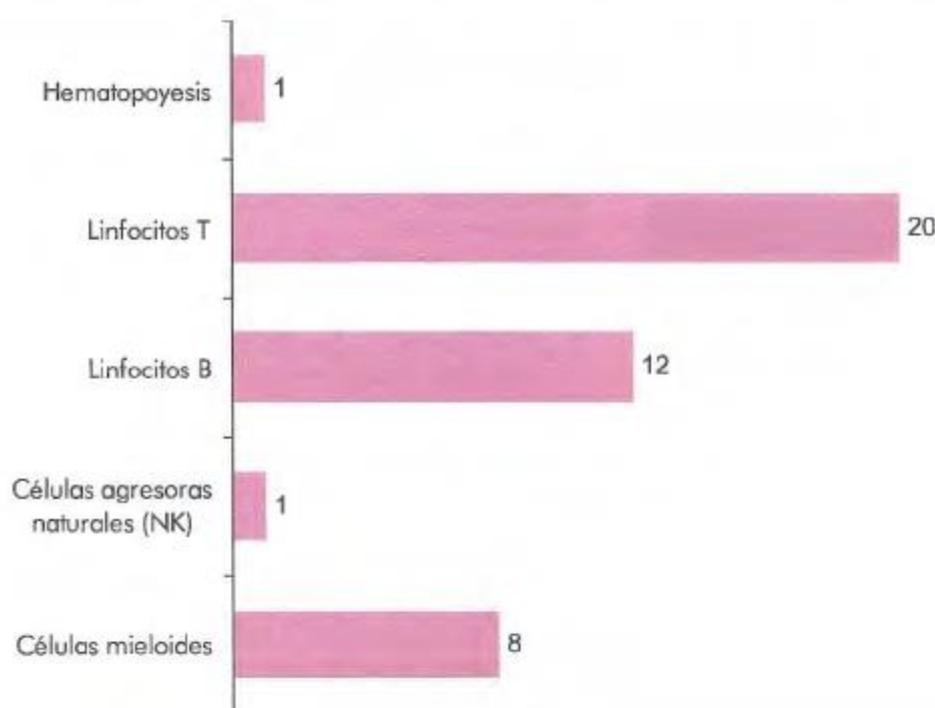
## RESUMEN DE INTRODUCCIÓN

- **Inmunidad innata:** primera línea de defensa. Rápida (horas). Inespecífica. No genera memoria. Colabora con la adaptativa
  - Barreras externas, complemento, IFN, proteínas de fase aguda, fagocitos y NK.
    - Reconoce al patógeno a través de receptores de reconocimiento de patrones (como los tipo toll).
    - La fiebre aporta ventajas biológicas, al inhibir el crecimiento bacteriano y potenciar el sistema inmune.
- **Inmunidad adaptativa:** específica (gran repertorio). Respuestas especializadas. Genera memoria
  - Anticuerpos, LB y LT.
    - Humoral: frente a organismos extracelulares y sus toxinas.
    - Celular: frente a patógenos intracelulares
    - Fases de reconocimiento, activación y efectora.
    - Destruye al patógeno a través de LTc específicos, o al activar la inmunidad innata (C y fagocitos).
- **Receptores de reconocimiento de patrones:** receptores del sistema inmune innato que le permiten diferenciar lo propio de lo extraño y reconocer señales inespecíficas de peligro.
- **Patrones:** estructuras moleculares presentes en muchos tipos de patógenos (Ej LPS)
- **Antígeno:** molécula capaz de unirse específicamente a un Ac, inmunogénica o no.
- **Antígenos alogénicos:** en individuos de la misma especie genéticamente distintos.
- **Hapteno:** sustancia pequeña, no inmunogénica, pero con especificidad antigénica.
- **Carrier:** proteína que al unirse covalentemente a una sustancia (hapteno) aumenta su inmunogenicidad.
- **Vacuna conjugada:** vacuna formada por un polisacárido unido a una proteína.
- **Determinante antigénico:** conformación molecular de la superficie del antígeno capaz de combinarse específicamente con una zona complementaria del anticuerpo.
- **Inmunidad excesiva:** hipersensibilidad, alergia.
- **Inmunidad defectuosa:** inmunodeficiencias.
- **Inmunidad errónea:** autoinmunidad (frente a los antígenos propios).
- **Envejecimiento:** declive de las funciones inmunológicas. Mayor susceptibilidad a infecciones y tumores, no a enfermedades autoinmunes.
- **Neoplasias:** pueden eludir la vigilancia inmunológica de varias formas (baja inmunogenicidad, demora inmune, modulación antigénica, producción de citocinas inmunosupresoras...).
- **CMH:** Es un locus genético muy polimórfico que regula la expresión de unas glicoproteínas de membrana que participan en las interacciones celulares durante la respuesta inmune, es el encargado de presentarle los antígenos a los linfocitos. En el hombre: HLA, en el cromosoma 6.
  - Es poligénico y muy polimórfico.
  - Transmisión hereditaria: Es codominante y haplotípica.
  - Formado por dos glicoproteínas transmembrana.
  - **Moléculas tipo I:** CMH A, B y C. Con  $\beta$ 2microglobulina (constante). En todas las células nucleadas. No en eritrocitos humanos. Restricción I en LTc (CD8). Ag endógenos.
  - **Moléculas tipo II:** CMH DR, DP y DQ. En CPAs. Restricción II en LTh (CD4). Ag exógenos.
  - **Moléculas tipo III:** Precursores de C4, C2 y factor B.

## Número de preguntas del capítulo en el MIR



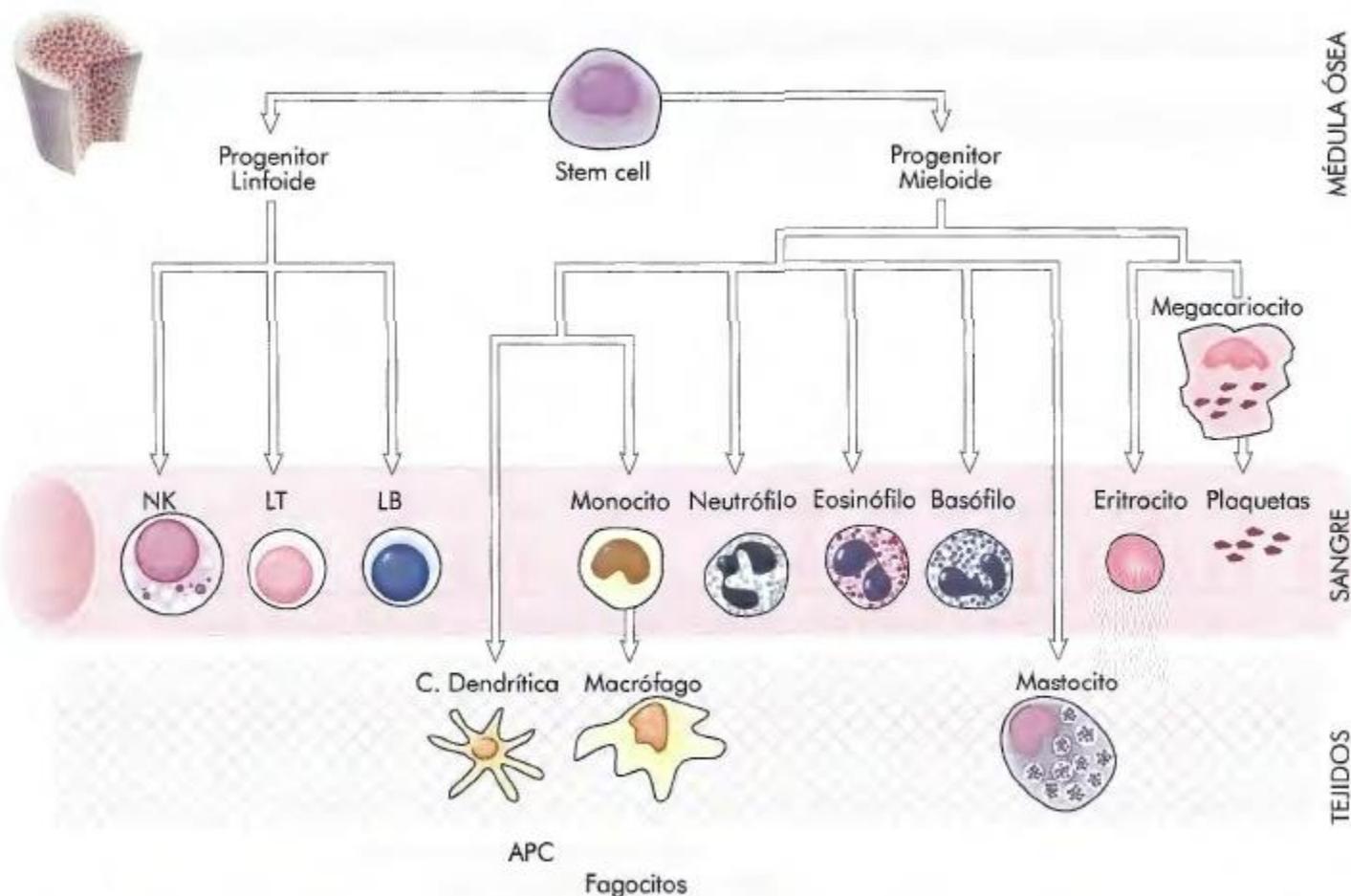
## Número de preguntas de cada tema



## Imprescindible

Tema muy complejo dado que en el aparecen un gran número de marcadores de superficie, de ellos al menos hay que memorizar los característicos de cada tipo celular.

- Los linfocitos B poseen un receptor denominado BCR que es una inmunoglobulina de superficie (2MIR) que se encarga de reconocer antígenos libres.
- Los linfocitos T poseen un receptor de superficie exclusivo, el TCR-CD3, que reconoce péptidos antigénicos presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (2MIR).
- Tanto TCR, BRC como anticuerpos reconocen al antígeno a través de sus regiones variables (2MIR).
- Los LT se subdividen en LT CD4 o **helper** (encargados de la coordinación de la respuesta inmune) y LT CD8 o **citotóxicos** (encargados de destruir células infectadas por virus o células neoplásicas). Otro tipo menos frecuente de LT son los LT reguladores, que se encargan de suprimir la respuesta inmunológica a través de IL-10 (MIR).
- Los LT son los **más frecuentes** de los linfocitos (más del 70%), y dentro de estos los más abundantes son los LThelper (65%) (3MIR).
- Los LT maduran en el **timo**, y los LB maduran primero en **médula ósea** (antes de contactar con el antígeno) y finalmente en órganos linfoides secundarios.



## 1. Hematopoyesis

- En el período prenatal corre a cargo del saco vitelino y, más tarde, del hígado. Después del nacimiento depende fundamentalmente de la médula ósea.
- Todas las células sanguíneas proceden de un progenitor común: la célula madre hematopoyética (MIR).

## 2. Linfocitos T

- Son los linfocitos circulantes más frecuentes (más del 70%) (3MIR).
- Proviene de células de la médula ósea que migraron al timo en la vida fetal y postnatal temprana y, tras madurar, se establecieron en tejidos linfoides periféricos.
- Papel central en la respuesta inmune específica. Regulan el funcionamiento de su propio linaje y de otros linajes (LB, monocitos...) mediante contactos celulares y/o citocinas, y pueden tener funciones citotóxicas (MIR).
- Forman un fondo común de linfocitos de larga vida que recirculan por la sangre y la linfa (90% de los linfocitos del conducto torácico).
- Sólo reconocen péptidos antigénicos en la superficie de células del propio organismo, que les son presentados a través del sistema CMH (MIR), a diferencia de los LB que son capaces de interactuar directamente con patógenos y toxinas en los espacios extracelulares del organismo.

MIR 86 (1693): Entre las funciones de los linfocitos T figura:

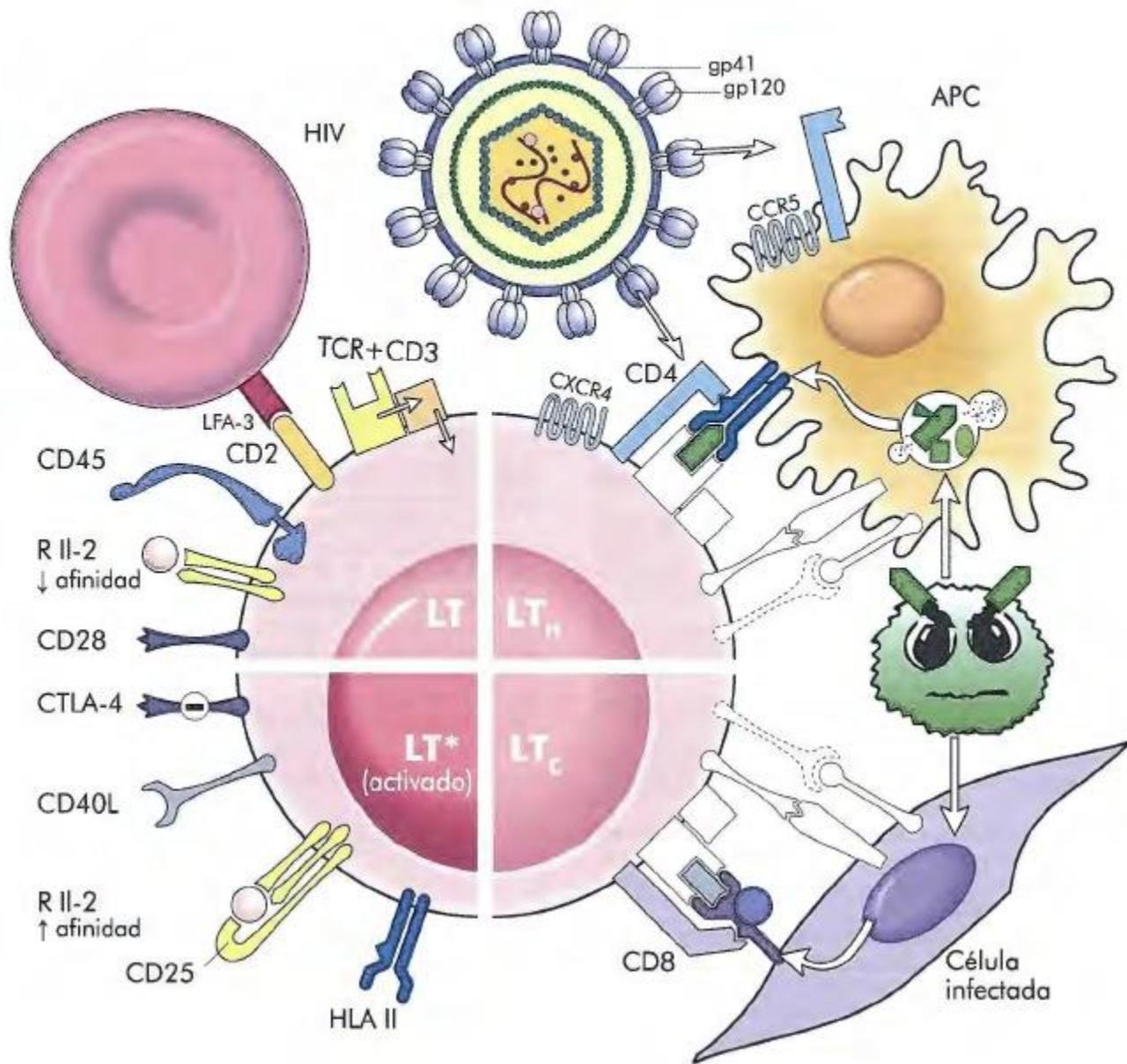
1. Citotoxicidad celular específica de antígeno.
2. Hipersensibilidad de tipo retardado.
3. Cooperación con células B para la formación de anticuerpos.
4. Regulación negativa de la respuesta inmune.
5. Todas las anteriores.\*

MIR 08 (9040): Señale la respuesta correcta en relación a la respuesta inmune:

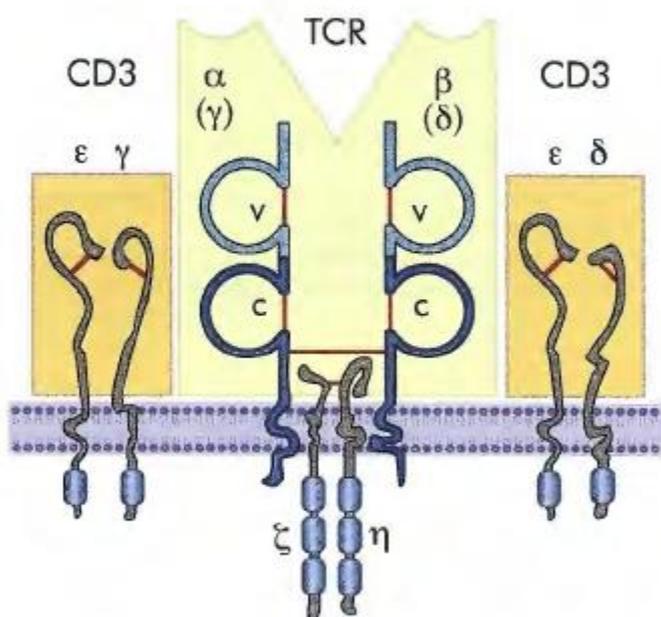
1. Los 3 principales tipos de tejido linfóide periférico son el bazo, los nódulos linfáticos y el tejido linfóide asociado a la mucosa (MALT).\*
2. Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos son llamados en su conjunto linfocitos de respuesta inmune retardada.
3. Los mastocitos están especializados en la respuesta inmune contra virus y secretan sustancias que alejan a los eosinófilos y basófilos en lugar de inflamación.
4. Los linfocitos T maduran en la médula ósea.
5. Los linfocitos y las líneas mieloideas derivan de una célula madre mesenquimal pluripotente.

### 2.1. Marcadores de superficie

- **RECEPTOR DE AG DE LOS LT (TCR):**
  - El complejo molecular TCR-CD3 es el marcador definitivo de los LT (MIR).
  - El TCR es la zona de unión al Ag, diferente para cada clona de LT. No reconoce Ag nativos, sino fragmentos peptídicos del Ag encajados en moléculas del CMH (de clase I o II según el tipo de LT) (2MIR).
  - El TCR es un heterodímero (MIR) que se asemeja al fragmento Fab de las inmunoglobulinas al estar formado por dos cadenas polipeptídicas ( $\alpha$  y  $\beta$ , o  $\gamma$  y  $\delta$ ) (MIR), cada una de ellas con una región constante (por la que se une a la membrana) y otra variable (por la que se une al antígeno) (MIR).
  - Tipo de TCR:
    - TCR  $\alpha/\beta$ : presente en el 95% de los LT.
    - TCR  $\gamma/\delta$ : presente en el 5% de los LT.
  - Restricción CMH: cada TCR no sólo es específico para un antígeno concreto sino también para unas moléculas de CMH determinadas del propio organismo.



- **CD3:** Está unido de forma no covalente al TCR (MIR) y se encarga de transducir señales de activación al LT. El TCR necesita al CD3 para aparecer en la superficie celular.
- **CD4:** presente en la subpoblación "helper". Al contactar con las moléculas CMH clase II aumenta la sensibilidad del LT al antígeno.
- **CD8:** presente en la subpoblación citotóxica. Al contactar con las moléculas CMH clase I, aumenta la sensibilidad del LT al antígeno.
- **CD28:** es el principal encargado de recibir la segunda señal para lograr la activación del linfocito T. Se une a la molécula B7 de las células presentadoras de antígenos (CPAs).
- **CTLA4:** (Antígeno asociado a los linfocitos T): estructuralmente similar a CD28, y al igual que éste, también se une al B7 de las CPAs, pero solo aparece en linfocitos activados, y es el encargado de finalizar la respuesta linfocitaria.
- **CD40ligando:** Es el encargado de darle la segunda señal a los LB a través del CD40 de estos.



**ITAM** (motivo de activación del inmunorreceptor vía tirosincinasa)

REGLA NEMOTÉCNICA

REGLA NEMOTÉCNICA:

$$CD4 \times CMH II = 8$$

$$CD8 \times CMH I = 8$$

**MIR 93 (3355):** Las células T y B difieren en ciertas formas de activación y será útil conocer los marcadores de superficie que reflejan las distintas formas por las que se pueden comunicar con los medios extracelulares. La diferencia más clara se establece con reactivos que reconocen receptores antigénicos:

1. Anti-CD3 (T3) en las T y antiinmunoglobulina en las B.\*
2. Rosetas con hematíes de carnero que sólo ocurre en las B
3. Anti-CD3 (B3) en las B y antiinmunoglobulina en las T
4. Antiinmunoglobulina G en las T y no en las B
5. Antiinmunoglobulina G en las T y A en las B

**MIR 00 (6952)** Con relación al receptor de antígeno de la célula T (TCR), señale la afirmación **INCORRECTA**:

1. Es un heterodímero formado por dos cadenas apareadas:  $\alpha$  y  $\beta$  ó  $\gamma$  y  $\delta$ .
2. Cada una de las cadenas que lo forman tiene una parte constante y una parte variable que a su vez posee tres regiones hipervariables.
3. Como las inmunoglobulinas, pueden secretarse en forma soluble.\*
4. El receptor  $\alpha\beta$  reconoce péptidos antigénicos, presentados por las células presentadoras de antígeno, en la cavidad formada por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.
5. Las moléculas del TCR  $\alpha\beta$  y  $\gamma\delta$  se encuentran unidas en la superficie celular con las moléculas de CD3.

**MIR 01 (7224)** Señale cuál de las siguientes respuestas **NO es correcta** en relación al linfocito T:

1. Los receptores de antígeno del linfocito T están asociados, en la superficie de los linfocitos T, con moléculas del complejo CD3.
2. Dentro de las moléculas coestimuladoras de la superficie del linfocito T, que se unen a moléculas coestimuladoras de células presentadoras de antígeno, se incluyen CD28, CD154 (CD40 ligando) y CD2.
3. La señal de activación que se transmite a través del receptor de antígeno, en ausencia de señal coestimuladora logra activar al linfocito T aunque la señal de activación es menor.\*
4. Las señales coestimuladoras en la activación del linfocito T incluyen a moléculas de superficie y a mediadores solubles.
5. Los linfocitos T CD4 pueden ser divididos, según el tipo de citocinas que producen, en linfocitos Th1 y linfocitos Th2.

**MIR 03 (7742)** ¿Cuál de las siguientes respuestas es **FALSA** en relación a los receptores para el antígeno?:

1. Los receptores de los linfocitos T reconocen fragmentos de antígenos presentados por moléculas de inmunoglobulinas.\*
2. Los receptores de los linfocitos B reconocen antígenos en su forma nativa.
3. Los receptores de los linfocitos T tienen dos cadenas variables.
4. Los receptores de los linfocitos B tienen cadenas variables que constituyen inmunoglobulinas.
5. Los receptores de los linfocitos tanto B como los de los T tienen dos regiones, una constante y una variable.

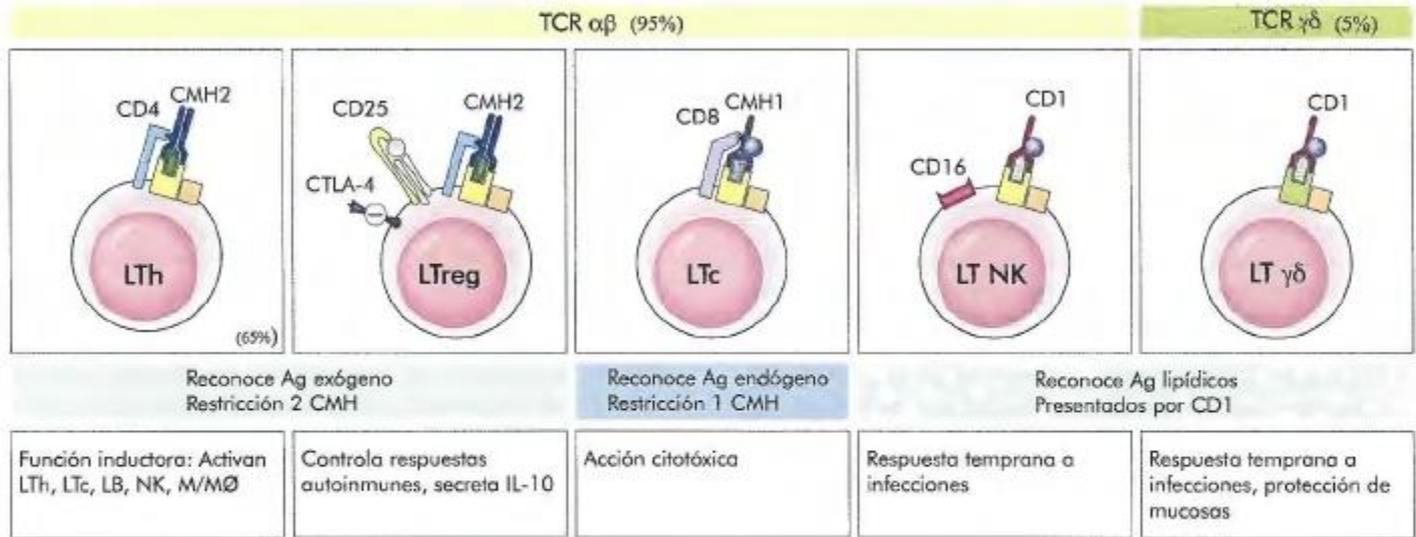
**MIR 04 (8003)** Señala la respuesta **INCORRECTA** en relación a la respuesta inmunológica del linfocito T:

1. El receptor de antígeno del linfocito T es el encargado de reconocer el péptido extraño en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tanto de clase I como de clase II.
2. Si el reconocimiento de antígeno se produce en ausencia de una señal coestimuladora se desencadena un fenómeno de tolerancia inmunológica.
3. Puede conseguirse una tolerancia activa del linfocito T a través del bloqueo de la vía B7/CD28.
4. Durante la activación del linfocito T, la molécula CD45 es alejada del complejo del receptor de la célula T para permitir que ocurran los fenómenos de fosforilación que llevarán a la activación celular.
5. Las células dendríticas de Langerhans son una subpoblación de células T activadas presentes en la piel.\*

**MIR 11 (9745):** ¿Qué afirmación es **CORRECTA** con respecto al reconocimiento de antígenos por linfocitos T?:

1. Los linfocitos T reconocen determinantes antigénicos conformacionales o no lineales.
2. Los linfocitos T reconocen antígenos solubles y en forma nativa (no desnaturalizada o no procesada) tal y como se presentan en la naturaleza.
3. Los linfocitos T CD8 + reconocen péptidos exógenos asociados a moléculas MHC de clase II.
4. Los linfocitos T CD4 + reconocen péptidos citosólicos (endógenos) asociados a moléculas MHC clase I.
5. Los linfocitos T reconocen antígenos peptídicos asociados a moléculas MHC (Major Histocompatibility Complex) propias.\*

## 2.2. Subpoblaciones



### A. LT CD4+ (LTh, HELPER) (65%):

Auténtico director de orquesta de la respuesta inmune. Reconoce fragmentos antigénicos (exógenos) presentados por células presentadoras de Ag junto a moléculas del CMH tipo II ("restricción II CMH"). Al activarse liberan citocinas capaces de activar la práctica totalidad de células del sistema inmune. En sangre periférica son los más frecuentes de los linfocitos T y de los linfocitos en general (MIR).

- **Thp:**
  - Células T naïve que aun no han contactado con el antígeno.
- **Th0:**
  - Células T activadas tras contactar con su antígeno correspondiente.
  - Corta duración.
  - Capaces de diferenciarse en Th1 (ante la presencia de IL12) o Th2 (ante la presencia IL4)
  - Pueden producir gran número de citoquinas y realizar por tanto funciones típicas de las Th1 y Th2.
- **Th1:**
  - LTh estimulados que se especializan en la inmunidad celular (defensa medida por fagocitos y LTcitotóxicos frente a patógenos intracelulares).
  - Producen IFN $\gamma$  e IL-2.

### ○ Th2:

- LTh estimulados que se especializan en la inmunidad humoral (defensa frente a patógenos extracelulares) y en respuestas alérgicas.
- Producen IL-4 e IL-5.

### ○ Th17:

- Intervienen en la defensa frente a hongos.
- Mediadores de las lesiones fisulares en algunos cuadros autoinmunes (como la AR) al producir reacciones inflamatorias ricas en neutrófilos.
- Producen IL-17.

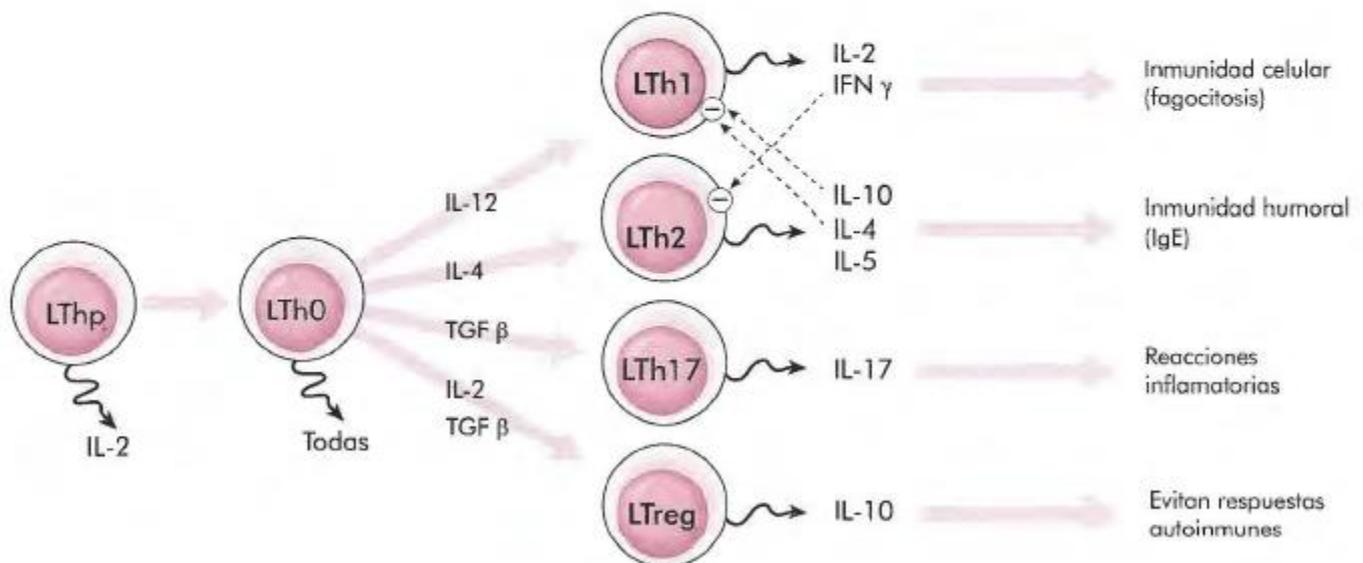
### B. LT REGULADORES:

- Son TCR  $\alpha/\beta$  y también tienen CD3.
- Suelen ser CD4+ y CD25+ (receptor de IL2).
- Suprimen las respuestas autoinmunes a través de la producción de la citocina inhibidora IL10.



### RECORDEMOS (INFECCIOSAS)

El VIH es un retrovirus (lentivirus) que infecta células linfoides que expresen CD4, destruyéndolas cuantitativa y cualitativamente. Al atacar directamente a los principales reguladores del sistema inmune provoca una severa inmunodeficiencia. La actual clasificación del CDC de la infección VIH se basa en las cifras de CD4: >500 (estadio 1), 200-499 (estadio 2) y <200 (estadio 3).



**MIR 00 FAMILIA (6662)** En relación a la respuesta inmune, señale cuál es la respuesta **VERDADERA**:

1. Los antígenos que de manera más frecuentes desencadenan una respuesta inmune son los timoindependientes, y entre ellos los polisacáridos de las paredes bacterianas.
2. Un antígeno puede ser procesado por las células dendríticas y por los linfocitos B, y ser presentado a los linfocitos T CD4 en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.
3. Un antígeno puede ser procesado por los macrófagos y presentado a los linfocitos T CD8 en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.
4. Los polisacáridos son unidos por los receptores del linfocito B, internalizados y procesados por el linfocito B, y presentados en la superficie del linfocito B en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.
5. El linfocito T CD4 reconoce antígenos en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y, como resultado expresa moléculas coestimuladoras como CD154.D40 ligando.

**MIR 12 (9979):** ¿Qué tipo de linfocitos son los más abundantes en sangre periférica?:

1. Linfocitos B CD5+ (B 1a).
2. Linfocitos T colaboradores CD4+.\*
3. Linfocitos T citotóxicos CD8+.
4. Linfocitos T gamma/delta.
5. Linfocitos NK (Natural Killer o asesinos naturales).

**C. LT CD8+ (LTC, CITOTÓXICO):**

- Su principal función es detectar y destruir células diana infectadas por virus que expresan en su superficie péptidos antigénicos de fabricación endógena (consecuencia de la infección) junto a moléculas tipo I del CMH ("restricción I CMH").

**MIR 09 (9276):** Señale cuál de las siguientes respuestas es correcta en relación a los mecanismos que gobiernan la inmunidad adaptativa y la diferenciación de la inmunidad innata:

1. Su principal componente son las barreras epiteliales.
2. Toll-Like proteínas son cruciales en el reconocimiento de patógenos.
3. La eliminación de patógenos se produce mediante linfocitos específicos de antígeno.\*
4. La fagocitosis y el sistema del complemento son elementos esenciales de la misma.
5. El reconocimiento de antígenos se realiza con un pequeño número de receptores (repertorio muy limitado).

**MIR 09 (9274):** El sistema inmune sirve para luchar contra elementos extraños al organismo, para lo cual, utiliza distintos mecanismos. Señale cuál de los siguientes es el usado para procesar y eliminar antígenos extraños:

1. Las células presentadoras de antígenos procesan los antígenos y los presentan a otros tipos celulares junto a proteínas del complemento.
2. Los linfocitos T citotóxicos reconocen moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en la superficie de los macrófagos que están unidas a antígenos.
3. Los linfocitos B y los macrófagos presentan antígenos a los linfocitos T cooperadores en conjunción a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.\*
4. Los eosinófilos son una célula clave en la eliminación de virus.
5. Los virus no son procesados y desencadenan respuestas inflamatorias directas mediadas por linfocitos T cooperadores.

**D. LINFOCITOS T - NK:**

- Tipo de linfocitos a medias entre LT y células NK, y por tanto entre la inmunidad adaptativa y la innata.
- Posee un TCR invariante con escasa diversidad de reconocimiento, asimismo como CD16.
- Su TCR reconoce moléculas lipídicas de bacterias intracelulares (como *Lysteria*), que de forma peculiar son presentados en el contexto del CD1 (no del CMH)

**E. LT  $\gamma/\delta$ :**

- No tienen restricción CMH.
- Reaccionan bien frente a lípidos, como los de las micobacterias y otras bacterias intracelulares presentadas por CD1.
- Se encargan de la defensa de mucosas frente a bacterias intracelulares. Siendo más bien una forma de inmunidad innata.

**F. LINFOCITOS T MEMORIA:**

- Células T que ya han contactado con el patógeno, y ante sucesivos contactos actúan más rápidamente.
- Poseen CD45 RO (frente al resto que son CD45 RA) (MIR).

**MIR 00 FAMILIA (6661):** Durante el primer encuentro con un antígeno se produce una respuesta inmune llamada primaria, mientras que en contactos sucesivos con el mismo ag se produce una respuesta secundaria. Respecto a este fenómeno se realizan a continuación varias afirmaciones de las que una es FALSA. Señálela:

1. *La respuesta primaria está mediada por células nativas o vírgenes y la respuesta secundaria, lo está por células memoria.*
2. *La respuesta secundaria se desencadena de una manera más rápida que la respuesta primaria.*
3. La tirosina fosfatasa CD45, que regula la activación celular se expresa en la superficie de las células T memoria en su versión CD45RA.\*
4. *En la respuesta secundaria se produce un mayor número de linfocitos y las células B producen mayores niveles de anticuerpos con una mayor afinidad por el antígeno.*
5. *El concepto de vacunación se basa en la generación de células memoria por exposición a antígenos atemperados en su patogenicidad.*

## 2.3. Maduración

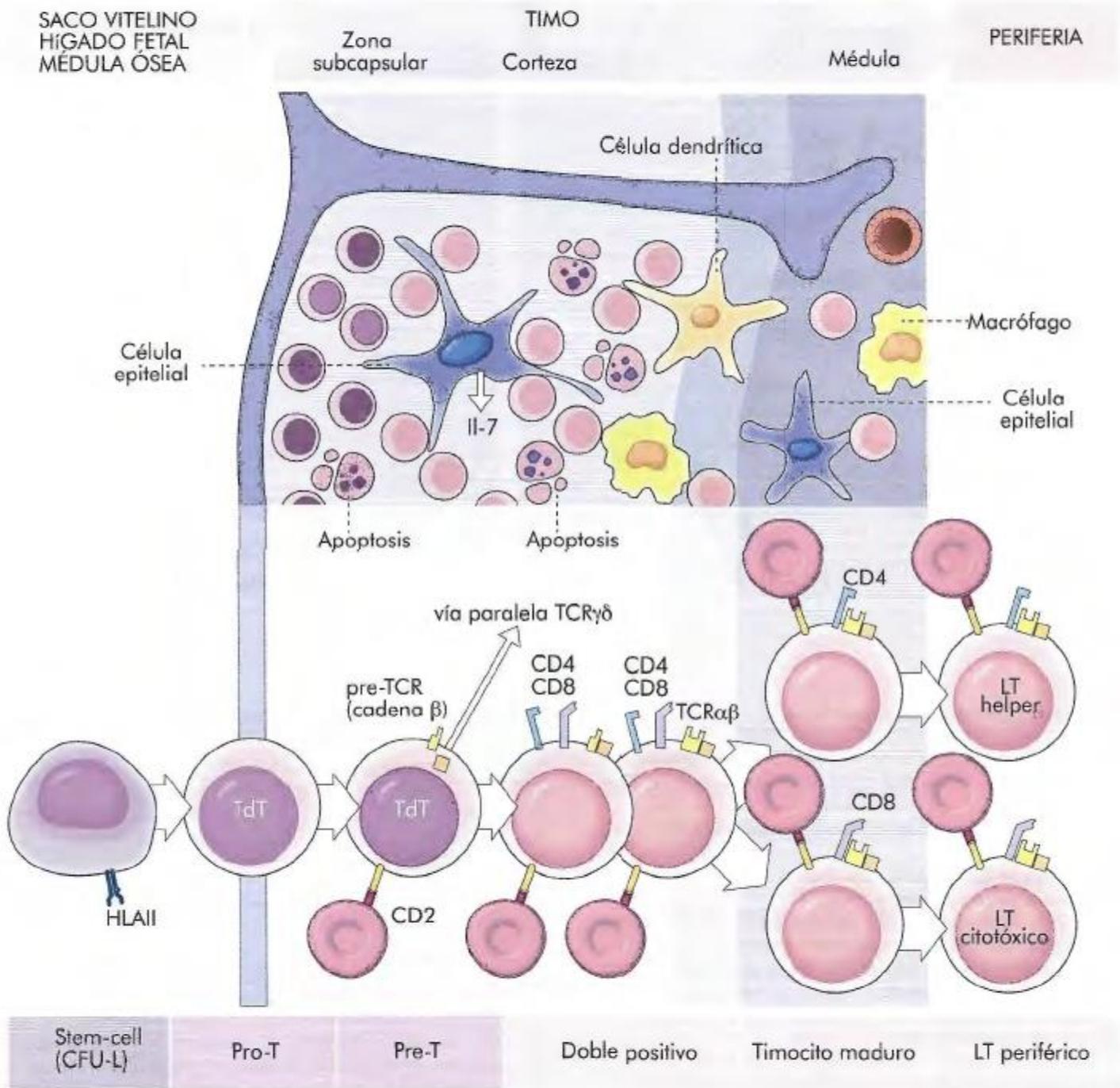
- Los LT se originan a partir de precursores generados en el hígado fetal y médula ósea del adulto que luego se van al timo, donde maduran (MIR).
- En el timo se da un doble proceso de selección para escoger de entre los timocitos posibles aquellos que serán útiles como LT maduros y por tanto:
  - No reaccionen contra las moléculas propias (CMH propio+Ag propios).
  - Sí reaccionen contra las extrañas (CMH propio+Ag extraños).
- Este proceso se produce al enfrentarse los LT con los complejos CMH/péptido expresados en la superficie de diferentes células situadas en el timo.
- **SELECCIÓN POSITIVA:** las células T que son capaces de reconocer antígenos presentados por el CMH propio son estimulados para que sobrevivan (MIR), el resto mueren por apoptosis (así se eliminan las células T inútiles que no reconocen nuestro propio CMH).
- **SELECCIÓN NEGATIVA:** de entre las células T que han pasado la selección positiva, son eliminadas aquellas cuyos TCR se unen con gran avidéz a los antígenos propios (así se eliminan las células T autorreactivas).

**MIR 10 (9507):** ¿A cual de las siguientes situaciones conduce la selección positiva de los timocitos?:

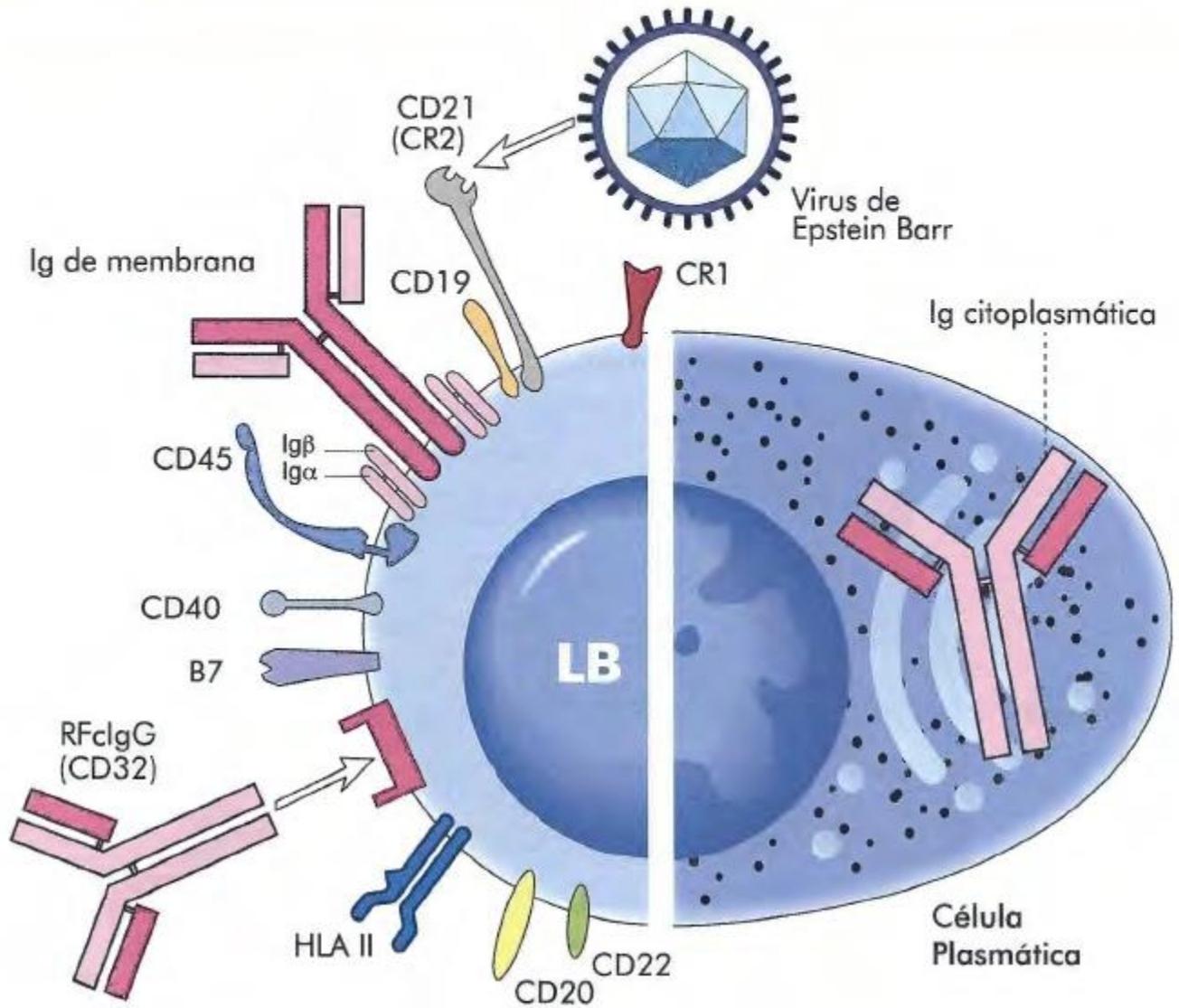
1. Autotolerancia a proteínas propias.
2. Delección clonal.
3. Autoinmunidad frente a proteínas propias.
4. Restricción por moléculas de histocompatibilidad propias.\*
5. Inmunización frente a patógenos intracelulares.

MIR 08 (9040): Señale la respuesta correcta en relación a la respuesta inmune:

1. Los 3 principales tipos de tejido linfóide periférico son el bazo, los nódulos linfáticos y el tejido linfóide asociado a la mucosa (MALT).\*
2. Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos son llamados en su conjunto linfocitos de respuesta inmune retardada.
3. Los mastocitos están especializados en la respuesta inmune contra virus y secretan sustancias que alejan a los eosinófilos y basófilos en lugar de inflamación.
4. Los linfocitos T maduran en la médula ósea.
5. Los linfocitos y las líneas mieloides derivan de una célula madre mesenquimal pluripotente.



## 3. Linfocitos B



## 3.1. Marcadores de superficie

- Receptor de Ag de los LB: no es más que una Ig de superficie (MIR), a la que se asocian otras moléculas pequeñas ( $Ig\alpha$ ,  $Ig\beta$ ...)
- CMH II: presente en toda la serie B, le permite actuar como CPA.
- Receptores de Ig: receptores del Fc de la IgG.
- Receptores de complemento (CRs):
  - CR2: Receptor de C3d y del virus de Epstein Barr (afectación de LB en mononucleosis y linfoma de Burkitt).
- CD20: presente en todos los LB. Sobre él actúan algunos fármacos como el rituximab.
- CD40: al contactar con el CD40lig de los LTh, transmite al LB una señal coestimuladora (2ª señal).

MIR 93 (3355): Las células T y B difieren en ciertas formas de activación y será útil conocer los marcadores de superficie que reflejan las distintas formas por las que se pueden comunicar con los medios extracelulares. La diferencia más clara se establece con reactivos que reconocen receptores antigénicos:

1. Anti-CD3 (T3) en las T y antiinmunoglobulina en las B.\*
2. Rosetas con hematíes de carnero que sólo ocurre en las B
3. Anti-CD3 (B3) en las B y antiinmunoglobulina en las T
4. Antiinmunoglobulina G en las T y no en las B
5. Antiinmunoglobulina G en las T y A en las B

MIR 00 (6950) De los siguientes marcadores de diferenciación linfoide, ¿Cuál corresponde característicamente a linfocitos B?:

1. Desoxintransferasa-terminal (TdT).
2. CD4.
3. CD3.
4. CD7.
5. Inmunoglobulinas de superficie.\*

MIR 09 (9275): Señale la respuesta correcta en relación a la respuesta inmune humoral:

1. Está caracterizada por una respuesta temprana mediada por IgG (Inmunoglobulina tipo G).
2. Las inmunoglobulinas son secretadas por distintos tipos celulares, incluyéndose los macrófagos y los linfocitos T.
3. Las respuestas inflamatorias reactivas a infecciones por parásitos son mediadas por IgD (Inmunoglobulina tipo D).
4. Los linfocitos B presentan en su superficie inmunoglobulinas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad siendo capaces de funcionar como células presentadoras de antígeno.\*
5. La maduración final de los linfocitos B se produce en el timo.

### 3.2. Subpoblaciones

- **LB-2:** son los LB convencionales
- **LB-1:** subpoblación CD5+
  - Responden mediante Ac a los Ag de polisacáridos T-independientes: producen IgM de baja afinidad y no se genera memoria. Cada Ac interactúa con numerosos ligandos diferentes (multirreactividad). Es por tanto una respuesta rápida a un número restringido de patógenos sin generar inmunidad duradera ni memoria.

MIR 2014 (10451): Señale la respuesta **CORRECTA** respecto a los linfocitos B

1. Sus dos principales subpoblaciones se denominan B-helper y B-citotóxicos
2. Son las células encargadas de la producción de anticuerpos en el rechazo de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
3. **Son las células diana del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab).\***
4. Requieren la co-estimulación CD20-CD19 para la expresión de molécula CD3 en su superficie.
5. Es el tipo de linfocito mayoritario en la sangre periférica de pacientes afectos de enfermedad de Bruton

### 3.3. Maduración

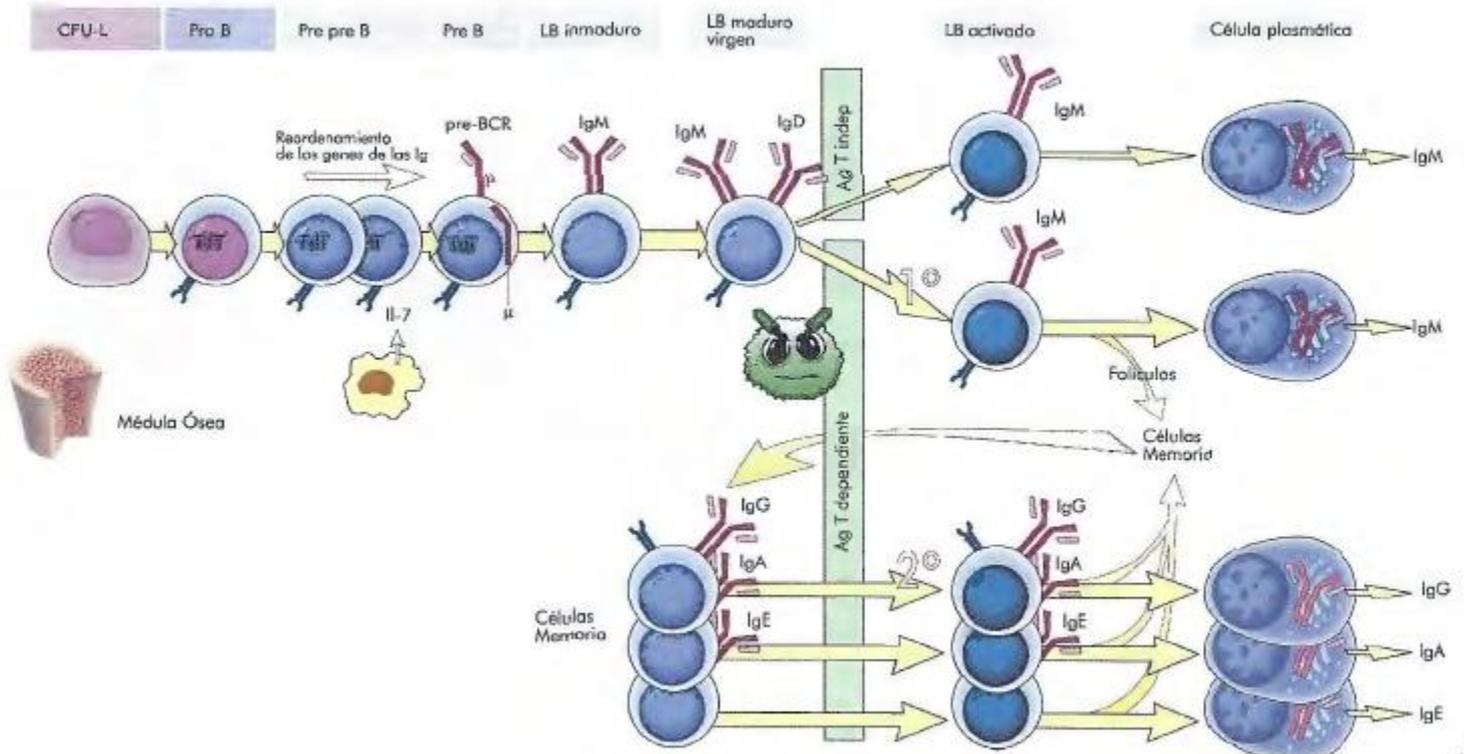
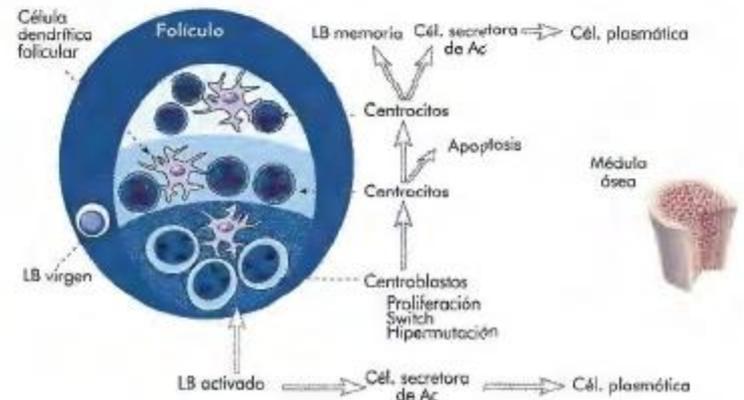
1. **FASE INDEPENDIENTE DE ANTIGENO:** Transcurre en los órganos linfoides primarios (médula ósea) (2 MIR).
  - Células pro-B: precursor más inmaduro.
  - Células pre-B: aparecen cadenas pesadas intracitoplasmáticas de la IgM ( $\mu$ ).
    - ↳ Para seguir madurando precisan una correcta función de la tirosin cinasa de Bruton, por lo que la ausencia, o malfunción de ésta provocara una falta de LB (como ocurre en la agammaglobulinemia de Bruton).
  - LB inmaduros: ya poseen IgM de membrana (LB IgM<sup>+</sup>). Al reconocer antígenos libres (no precisan de CMH), no requieren de un proceso de selección positiva, pero si sufren un proceso de selección similar a la selección negati-

va de los LT para asegurar la autotolerancia (y evitar cuadros autoinmunes), así, si contactan en la médula ósea con su antígeno específico (se trataría de un LB autorreactivo) pueden:

- ↳ Generar otra cadena ligera distinta, y por tanto una Ig con otra afinidad.
- ↳ Ser destruidas por apoptosis.
- ↳ Desactivarse (célula anérgica).
- **LB maduros vírgenes (naïve):** además de IgM poseen IgD de membrana (LB IgD<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup>).

2. **FASE DEPENDIENTE DE AG:** transcurre en órganos linfoides secundarios.

- En presencia de su Ag y un LTh específico el LB se activa.
- Parte de los LB activados se diferencian a células secretoras de Ac que migran a la médula ósea donde completan su maduración a célula plasmática (MIR).
- Otros migran a los folículos de bazo y ganglios formando centros germinales donde, además de mantenerse en el tiempo la respuesta humoral, a través de procesos de hipermutación somática se generan Acs mas específicos, y se produce el cambio de isotipo de la Ig. Algunas células seleccionadas se convierten en LB memoria (con mayor afinidad por el Ag), y otras en células plasmáticas, parte de las cuales, de nuevo, se van a médula ósea.



MIR 95 (4278): La diferenciación de los linfocitos B tiene lugar en:

1. Cualquier órgano linfoide primario.
2. La cortical del timo.
3. La médula ósea.\*
4. Los folículos del bazo.
5. Los centros germinales de los ganglios linfáticos.

MIR 03 (7742) ¿Cuál de las siguientes respuestas es **FALSA** en relación a los receptores para el antígeno?:

1. Los receptores de los linfocitos T reconocen fragmentos de antígenos presentados por moléculas de inmunoglobulinas.\*
2. Los receptores de los linfocitos B reconocen antígenos en su forma nativa.
3. Los receptores de los linfocitos T tienen dos cadenas variables.
4. Los receptores de los linfocitos B tienen cadenas variables que constituyen inmunoglobulinas.
5. Los receptores de los linfocitos tanto B como los de los T tienen dos regiones, una constante y una variable.

MIR 09 (9275): Señale la respuesta **CORRECTA** en relación a la respuesta inmune humoral:

1. Está caracterizada por una respuesta temprana mediada por IgG (Inmunoglobulina tipo G).
2. Las inmunoglobulinas son secretadas por distintos tipos celulares, incluyéndose los macrófagos y los linfocitos T.
3. Las respuestas inflamatorias reactivas a infecciones por parásitos son mediadas por IgD (Inmunoglobulina tipo D).
4. Los linfocitos B presentan en su superficie inmunoglobulinas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad siendo capaces de funcionar como células presentadoras de antígeno.\*
5. La maduración final de los linfocitos B se produce en el timo.

### 3.4. Células plasmáticas

- Células derivadas de los LB especializadas en producir inmunoglobulinas (MIR).
- Se sitúan en la pulpa roja del bazo, cordones medulares de ganglios linfáticos y en la médula ósea.
- A diferencia de las células B:
  - No expresan MHC II (no interactúan por tanto con LT).
  - Apenas expresan Ig de superficie (MIR).
  - Producen Acs en grandes cantidades.
  - No son capaces de modificar sus inmunoglobulinas (no pueden mejorar su afinidad ni cambiar de isotipo).

MIR 88 (2104): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**?:

1. Las células plasmáticas maduras tienen inmunoglobulinas de superficie.
2. Un 5% de los mielomas múltiples no secretan paraproteína.
3. Un mieloma IgG es el más frecuente.
4. Una fracción de los mielomas múltiples secretan sólo cadenas ligeras de inmunoglobulinas.
5. El síndrome de Fanconi puede ser una manifestación del mieloma múltiple.

## 4. Células agresoras naturales (NK)

- Es una población linfoide (5-15% de los linfocitos periféricos) que carece de receptores de Ag tradicionales (Ig o TCR/CD3) por lo que no precisa maduración y presenta actividad citolítica innata (capaces de lisar células infectadas por virus o tumorales sin previa sensibilización) (MIR), formando parte de la inmunidad inespecífica.

### 1. MORFOLOGÍA:

- **Grandes (MIR):** relación núcleo/citoplasma baja.
- **Granulares (MIR):** gránulos electrón densos peroxidasa- en el citoplasma.

### 2. MARCADORES DE SUPERFICIE:

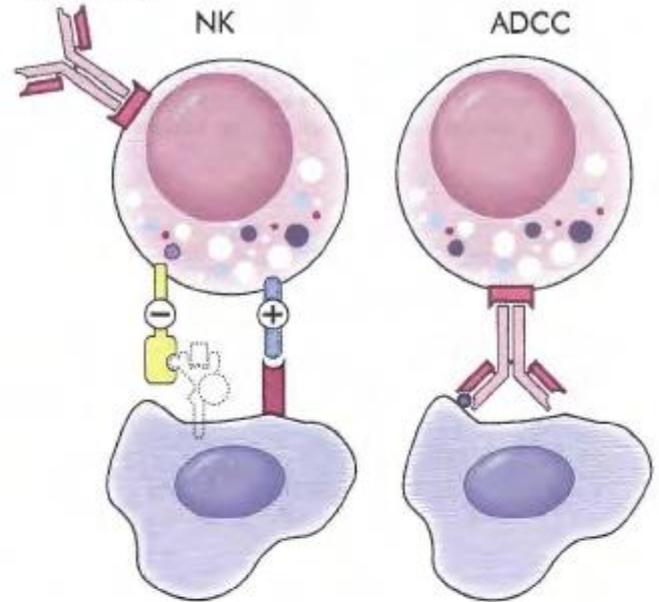
- Igs-
- TCR- / CD3-
- CD4- (algunas pueden ser CD8+)
- CD16+ (Receptor para Fc de IgG)
- CD56+
- CD94+
- KIR: reconoce moléculas del CMH
- NCR: receptores de citotoxicidad natural.

### 3. FUNCIÓN:

1. **Defensa inespecífica de células infectadas por virus y otros microorganismos intracelulares:** es su principal función. Forma parte de la primera línea defensiva (inmunidad innata). Los pacientes con déficit selectivo de NK son más susceptibles a infecciones virales graves.
2. **Defensa inespecífica de tumores:** son capaces de matar algunas células tumorales, sobre todo hematopoyéticas. El Sdr de Chédiack-Higashi cursa con una menor capacidad de respuesta de las células NK y se asocia a una alta incidencia de tumores.
3. Intervienen en la enfermedad injerto contra huésped en los trasplantes de médula ósea.

### 4. FORMA DE ACTUAR: reconocen diversos objetivos:

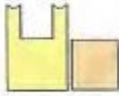
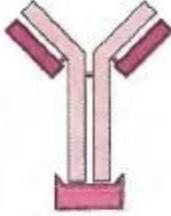
- **Dependiente de Ac:** células revestidas por Ac (citotoxicidad celular Ac-dependiente), uniéndose a través del CD16 (receptor de baja afinidad del Fc de la IgG).
- **Independiente de Ac:** combinación de señales de receptores inhibidores (KIR - Killer-cell immunoglobulin-like receptors) y activadores (NCR - Natural cytotoxicity receptors). Son muy eficaces eliminando células que carecen de CMH I (o con CMH I alterados), muy frecuente en células infectadas por virus.
- Para matar a la célula diana emplean los mismos mecanismos que el LTc (exocitosis de gránulos, perforinas...). No son fagocitarias, pero producen IFN $\gamma$  que activa a los macrófagos.



MIR 89 (2341): Las células NK ("natural killer") se caracterizan por:

1. Ser linfocitos pequeños con citoplasma muy granuloso.
2. Ser linfocitos grandes con citoplasma homogéneo hialino.
3. Ser citotóxicas para ciertas líneas celulares, sin necesidad de previa inmunización.
4. Reconocer la región Fc de moléculas de anticuerpo fijadas sobre células diana, produciendo su lisis.
5. Ser inhibidas, en su acción citolítica o citotóxica por el interferón gamma.

MARCADORES DE CÉLULAS LINFÓIDES

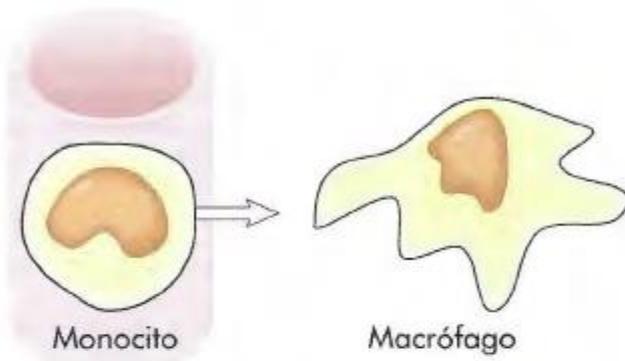
|       |  CD3/TCR |  CD2 |  Ig de memb. |  CD21 (CR2) |  CD16 (RIIFcγ) |  CMH-II |  CMH-I |  LFA-1 |
|-------|---|---|---|--|--|--|---|---|
| LT    | +++   | +++   | -   | -  | -  | -  | +++   | +++   |
| LT-NK | +++   | +++   | -   | -  | +++  | -  | +++   | +++   |
| LB    | -   | -   | +++   | +++  | -  | +++  | +++   | +++   |
| CP    | -   | -   | +/-   | -  | -  | -  | +++   | -   |
| NK    | -   | +++   | -   | -  | +++  | -  | +++   | +++   |

## 5. Células mieloides

- De la serie mielóide proceden los principales fagocitos: monocitos/macrófagos y neutrófilos.
- Los neutrófilos tienen una vida media corta (2-3d) y representan una importante defensa contra las bacterias piógenas.
- Los monocitos/macrófagos duran meses y nos protegen de gérmenes intracelulares (bacterias, virus y protozoos), además funcionan como CPAs.

### 5.1. Monocitos-macrófagos

- Los monocitos permanecen 1-3 días en sangre periférica y luego se extravasan a los tejidos, donde maduran y pasan a llamarse macrófagos o histiocitos. En los tejidos viven durante meses.



• Localización:

- Ganglios linfáticos.
- Bazo
- Médula ósea
- Tejido conjuntivo perivascular
- Cavidades serosas
- Piel (células de Langerhans)
- Macrófagos alveolares
- Hígado (células de Kupffer)
- Hueso (osteoclastos)
- SNC (microglía)
- Articulaciones (células A sinoviales)
- Riñón (células mesangiales)

• Diferencias entre macrófagos y neutrófilos

|                 | Macrófagos | Neutrófilos |
|-----------------|------------|-------------|
| Vida media      | Meses      | Días        |
| Fagocitosis     | +++        | +++         |
| Producción IL-1 | +++        | -           |
| CMH-I           | +++        | +++         |
| CMH-II          |            |             |

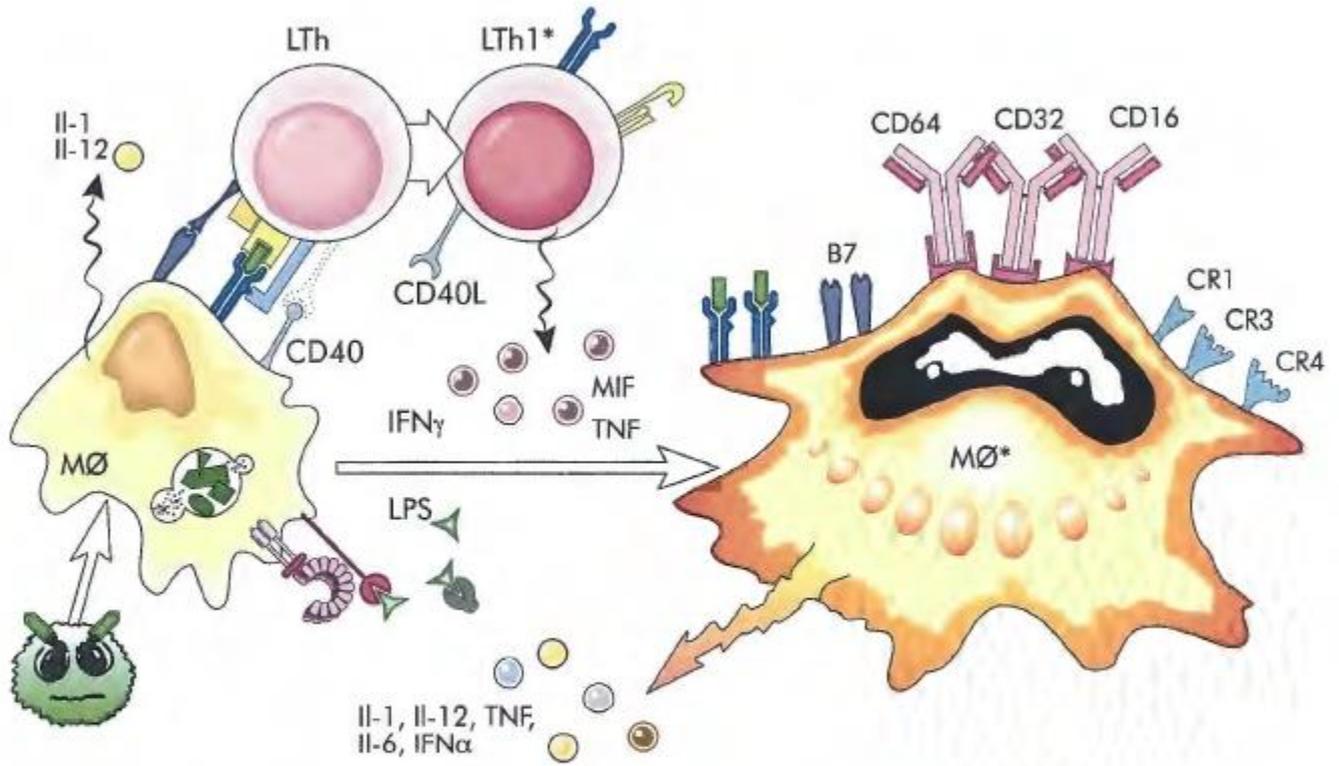


RII-2



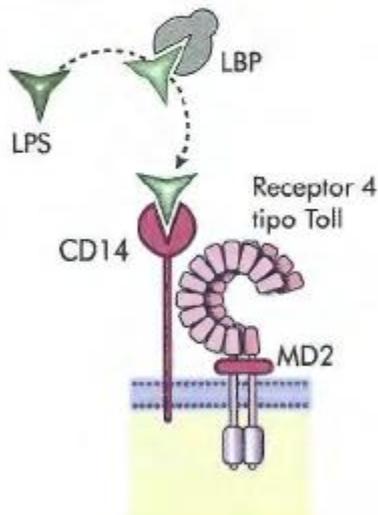
+++

-



**Funciones:** intervienen de forma importante en las interacciones bidireccionales entre la inmunidad innata y la adquirida. Cronológicamente:

- 1º En la defensa inicial de la infección (antes de que pueda actuar la inmunidad mediada por LT y LB):
  - Fagocitosis y destrucción de los microorganismos.
  - Liberación de citocinas proinflamatorias.
- 2º Posteriormente, si no son capaces de eliminar al patógeno, actúan como CPAs (MIR).
- 3º Finalmente (cuando los LTh se activan y liberan linfocinas) se activan, incrementando su poder fagocítico, microbicida, tumoricida y liberador de citocinas.
- 4º
  - Cuando los macrófagos no son capaces de eliminar los agentes patógenos, los LT activados son capaces de estimularlos para que se fusionen, formando células gigantes multinucleadas, muy abundantes en la zona central de los granulomas (MIR).
  - Reconocimiento del patógeno:
    - ↳ Dentro de la inmunidad innata a través de receptores de reconocimiento de patrones, como el receptor tipo toll 4 que reconoce al LPS.



- ↳ Cuando colaboran con la inmunidad específica:
  - Receptores para el complemento.
  - Receptores para anticuerpos.

**MIR 88 (2182):** Los macrófagos desempeñan un papel muy importante en:

1. En la citotoxicidad celular.
2. La lisis por complemento.
3. Las reacciones de mecanismo anafiláctico.
4. La diferenciación de los linfocitos T en el timo.
5. La presentación del antígeno a los linfocitos T "helper".

**MIR 96 FAMILIA (4620):** Para la transformación de los macrófagos en células epiteloideas y en células gigantes multinucleadas son importantes productos procedentes de:

1. Leucocitos polimorfonucleares
2. Linfocitos T activados
3. Células plasmáticas
4. Células B
5. Fibroblastos

**MIR 01 (7221)** El sistema inmunológico está finamente regulado a través de interacciones entre sus diversos componentes. De las siguientes respuestas, señale la **FALSA** en relación a las interacciones entre la célula presentadora de antígeno y un linfocito T:

1. Tanto los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B pueden actuar como células presentadoras de antígenos.
2. El contacto entre el péptido antigénico incluido en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de la célula presentadora de antígeno y el complejo receptor de la célula T/CD3 (RCT/CD3), es el paso crucial y específico de dicha interacción.
3. La unión CMH-antígeno con RCT-CD3 en presencia de ligación simultánea de CD28 en el linfocito T lleva a anergia específica de antígeno en linfocito T.
4. El ligando de CD28 es tanto CD80 (B7-1) como CD86 (B7-2).
5. La ingestión de antígenos extraños por la célula presentadora de antígeno lleva a la expresión de B7 en la superficie de dicha célula.

## 5.2. Células presentadoras de antígeno (CPA)

|               | Célula dendrítica interdigitada   | Monocitos   | LB  |
|---------------|---|---|---|
| CMHII         |  |  |  |
|               | ++  | (+)→++++ inducible  | ++  |
| Ag            | Gran variedad: péptidos, virus...   | Patógenos ingeridos por ellas, que son incapaces de eliminar                      | Ag solubles<br>(cada LB presenta solo péptidos de su ag específico)                 |
| Activación de | LT vírgenes   | LT efectores  | LT efectores  |
| Efecto        | Paso a LT efectores   | Activación de macrófagos  | Activación de LB  |

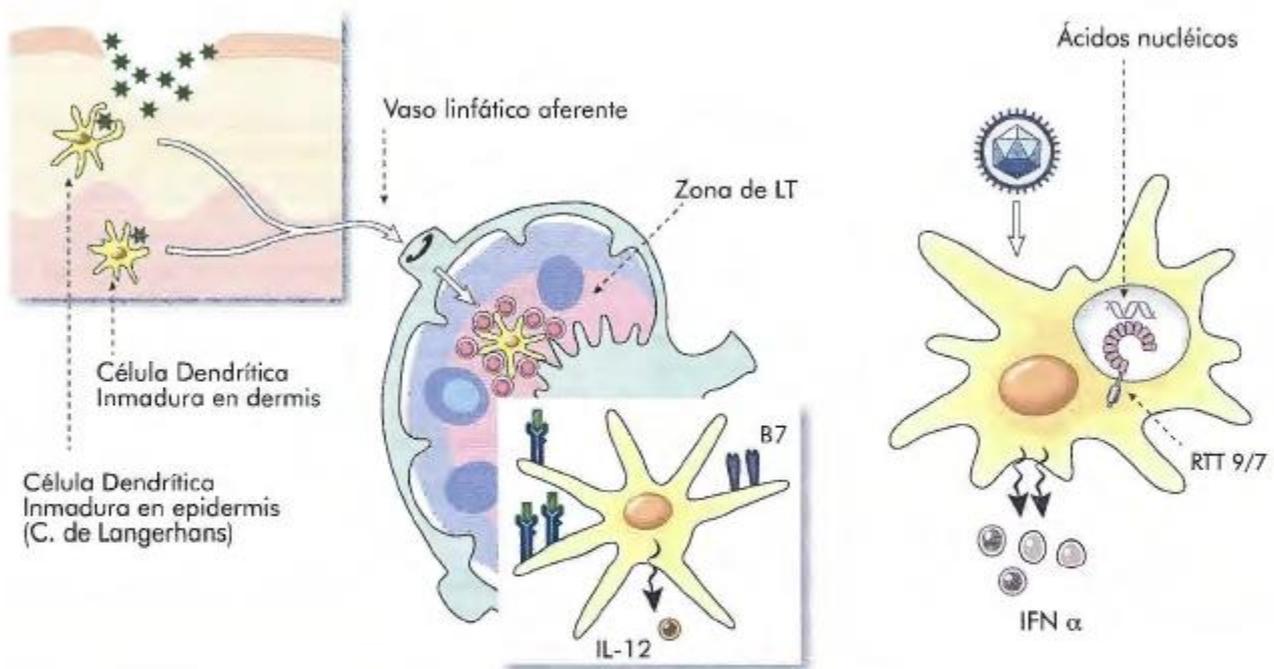
- ☞ Son aquellas células que captan Ag del medio que las rodea y se los presentan al LTh. Poseen CMH tipo II (para presentar el antígeno al LTh) y B7 (para darle la segunda señal).
- ☞ Cualquier célula del organismo puede presentar el Ag a los LTc, pues reconocen solo CHM-I, pero no se las considera propiamente CPAs.

### A. CÉLULAS DENDRÍTICAS INTERDIGITADAS / MIELOIDES / TRADICIONALES (o simplemente células dendríticas):

- ☞ Su única función conocida es ser CPAs, y de hecho son las CPAs más potentes y eficaces.
- ☞ Se encuentran bajo la mayoría de los epitelios superficiales y órganos sólidos.
- ☞ En su forma madura, son los activadores más potentes de los LT.
- ☞ Las células dendríticas inmaduras de la epidermis (**células de Langerhans**) absorben el Ag en el lugar de la infección y se activan para viajar a los tejidos linfoides locales. Allí maduran, pierden su capacidad fagocítica y se convierten en células que expresan altos niveles de moléculas coestimuladoras y de adhesión.

### B. CELULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES:

- ☞ Especializadas en la respuesta temprana frente a virus.
- ☞ Colaboran con la inmunidad innata en la defensa frente a dichas infecciones virales. Producen citocinas antivirales como el interferón.
- ☞ Actúan como CPAs de partículas virales.



| Inmadura | Célula Dendrítica Tradicional            | Madura  | Célula Dendrítica Plasmocitoide  |
|----------|--|---|--|
|          | Función fagocítica (capturar Ag)         | Presentan Ag al LT y lo activan<br>No fagocitan | Defensa frente a virus (secretan IFN $\alpha$ )<br>Menos eficaces presentando Ag |
|          | Expresa receptores Fc, manosa, RTToll... | Expresa B7 y CMHII ++                           | Expresa RTToll 7 y 9 en desmosomas   |



## 1. Órganos linfoides primarios

- Transforman las células madre hematopoyéticas en células inmunocompetentes (LB y LT).

### 1.1. Timo

- Órgano bilobulado situado en el mediastino anterior. Cada lóbulo organizado en lobulillos, cada uno con corteza y médula.
- En él se diferencian y se dan los procesos de selección positiva y negativa de los LT (MIR).
- Corpúsculos de Hassall (MIR): formaciones medulares que parecen ser lugares de destrucción celular.
- De las células T que llegan al timo tras los procesos de selección sólo un 5% se convierten en LT maduros.

### 1.2. Médula ósea

- Centro hematopoyético postnatal. Todas las células sanguíneas se originan aquí a partir de una célula madre hematopoyética común (MIR).
- Asimismo es donde se diferencian los LB.
- Además de ser un órgano linfoide primario, lo es también secundario, con presencia de células plasmáticas y LT maduros (que ya han pasado por el timo). En concreto, es el principal productor de Ac en infecciones prolongadas (MIR). El tejido periférico responde rápidamente a la secreción de Ac, pero decae pronto. La médula ósea tarda más en responder, pero perdura.

MIR 87 (1794): En condiciones normales, no hay producción de anticuerpos:

1. En el timo.
2. En la médula ósea.
3. En el bazo.
4. En los ganglios linfáticos.
5. En las amígdalas.

MIR 08 (9040): Señale la respuesta CORRECTA en relación a la respuesta inmune:

1. Los 3 principales tipos de tejido linfoide periférico son el bazo, los nódulos linfáticos y el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).
2. Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos son llamados en su conjunto linfocitos de respuesta inmune retardada.
3. Los mastocitos están especializados en la respuesta inmune contra virus y secretan sustancias que alejan a los eosinófilos y basófilos en lugar de inflamación.
4. Los linfocitos T maduran en la médula ósea.
5. Los linfocitos y las líneas mieloides derivan de una célula madre mesenquimal pluripotente.

## 2. Órganos linfoides secundarios

- En ellos la célula inmunocompetente contacta con el Ag.
- La actividad proliferativa y producción de inmunoglobulinas se localiza en los centros germinales de folículos de bazo y ganglios linfáticos (MIR) (los folículos secundarios son los que tienen centro germinal).
- Los órganos linfoides pueden estar encapsulados (ganglios linfáticos y bazo) o no (MALT: tejido linfoide asociado a mucosas), y poseen unas zonas con mayor predominio de LT y otras de LB.

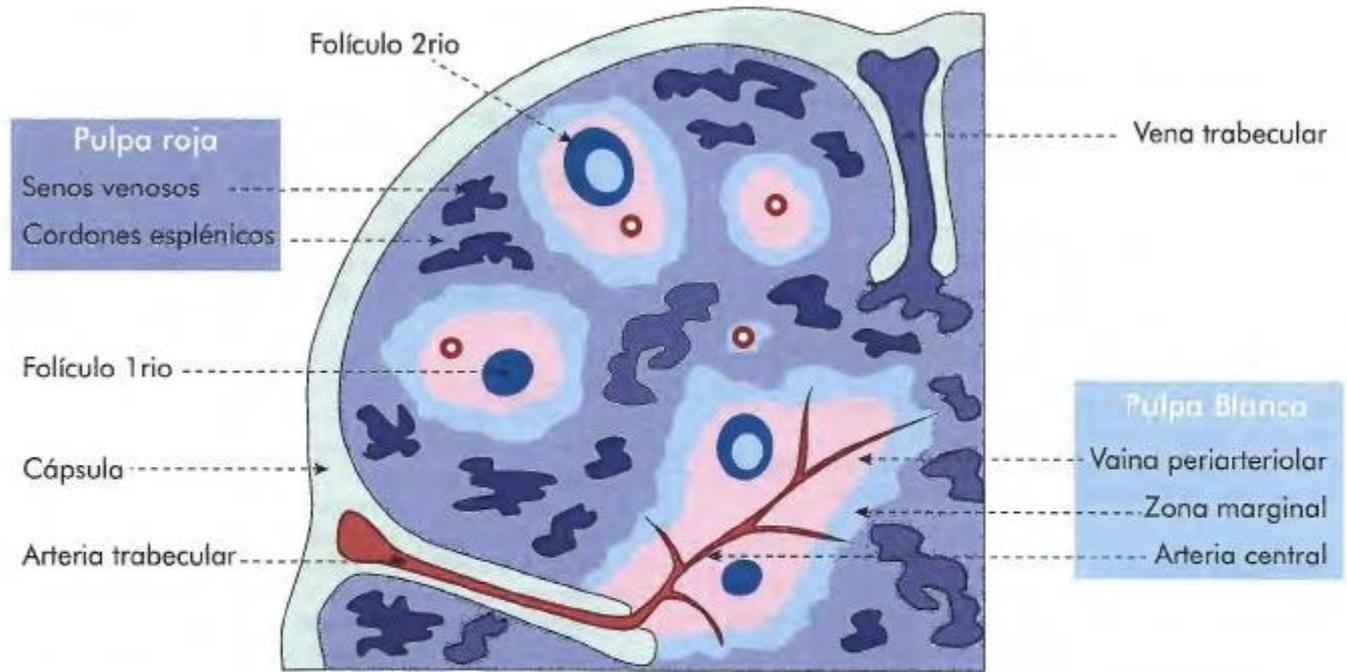
### 2.1. Bazo

- Principal lugar de respuesta a los antígenos proteicos procedentes de la sangre.
- Es también un importante filtro para la sangre: los macrófagos de la pulpa roja limpian la sangre de sustancia extrañas (MIR) y eritrocitos viejos (MIR).
- En algunas situaciones puede funcionar como centro de hematopoyesis extramedular (MIR).
- Regulación de la tensión portal (MIR) (en caso de hipertensión portal el bazo aumenta de tamaño).
- Pulpa roja: es la zona dominante. En ella es donde se destruyen los hematíes.
- Pulpa blanca: pequeñas áreas de predominio linfocitario situadas alrededor de las arteriolas.
  - La zona más interna, o vaina periarteriolar, contiene predominantemente células T (a semejanza de la zona paracortical de los ganglios) y CPAs (células dendríticas).
  - Los folículos, al igual que en los ganglios, están compuestos de LB, pudiendo asimismo alguno de ellos desarrollar un centro germinal.
  - La zona marginal es el área más externa de la pulpa blanca, en ella predominan LB.



#### RECORDEMOS (ANATOMÍA)

El árbol portal está constituido por la vena porta, que forman las siguientes venas: la vena mesentérica superior, la vena mesentérica inferior, la vena esplénica y la vena gástrica.



MIR 88 (2184): En condiciones normales, la producción de anticuerpos e inmunoglobulinas tiene lugar principalmente:

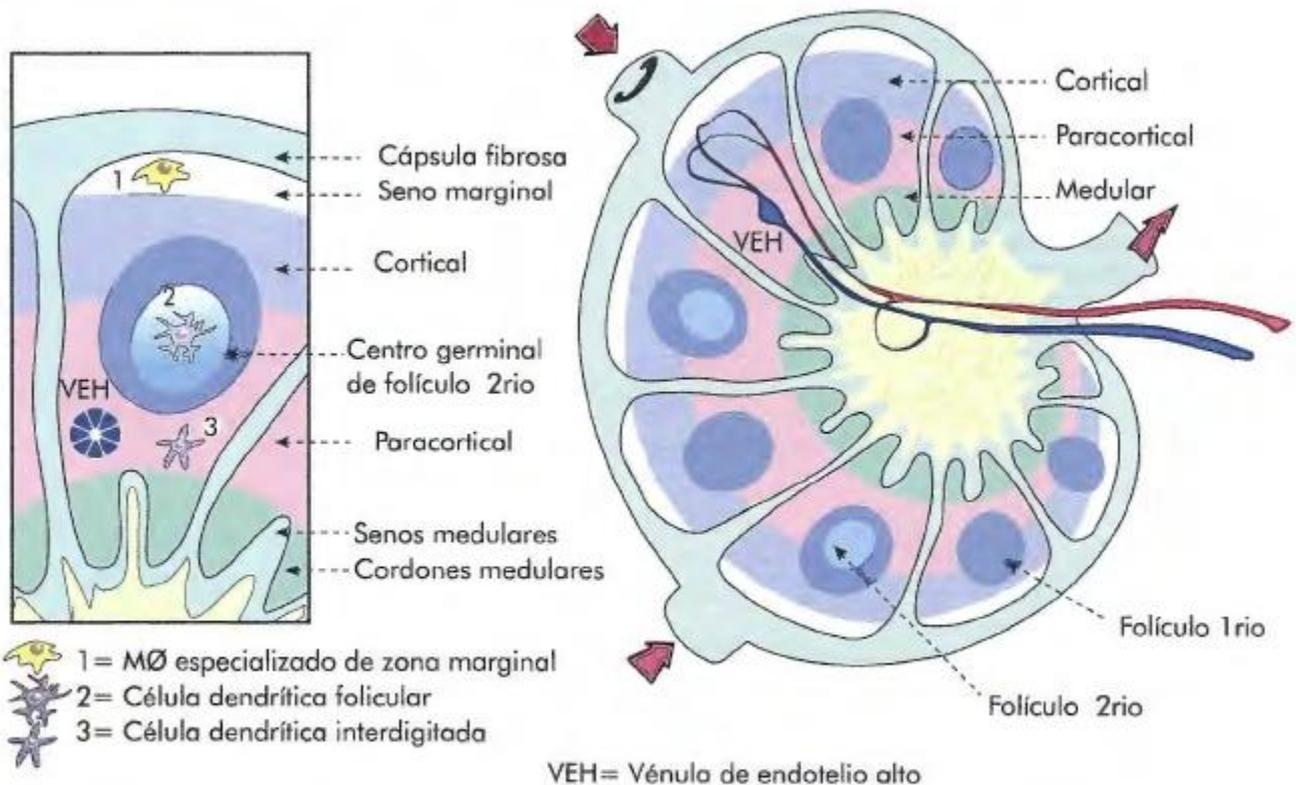
1. En la corteza tímica.
2. En las áreas paracorticales de los ganglios.
3. En las vainas periarteriolas del bazo.
4. En la médula ósea y centros germinales (folículos secundarios) de los órganos linfáticos.\*
5. En la pulpa roja del bazo y en la zona cortical profunda de los ganglios.

MIR 95 FAMILIA (4037): Son funciones del bazo las siguientes, EXCEPTO:

1. Formación y maduración de los LT.\*
2. Eliminación de microorganismos.
3. Secuestro de células sanguíneas normales y anormales.
4. Regulación de la circulación portal.
5. Posible función de hematopoyesis extramedular.

## 2.2. Ganglios linfáticos

- Son las "estaciones" del sistema linfático.
- En ellos se inicia la respuesta a los antígenos proteicos procedentes de la linfa.
- **Folículos:** zona donde se sitúan los LB. Algunos de ellos poseen un **centro germinal**, que son las áreas donde los LB proliferan a un ritmo acelerado tras contactar con su Ag y con su LTh.
- **Áreas paracorticales:** en ellas se disponen de forma difusa los LT (por ello se llaman también zonas T)



## 2.3. Mucosas

- El sistema inmunitario de las mucosas está especializado en la producción de grandes cantidades de IgA (único Ac secretado de forma eficaz a través de las células epiteliales a la luz de los tractos gastrointestinales y respiratorios).
- En el tubo digestivo se denomina GALT (tejido linfoide asociado al tubo digestivo [gut en inglés]), y está formado por las amígdalas, adenoides, apéndice y placas de Peyer.

- En los bronquios se denomina BALT (tejido linfoide asociado a bronquios).
- En el resto se denomina simplemente MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) (MIR).
- Además de este tejido linfoide organizado, en las mucosas existe un gran número de linfocitos libres, especialmente LT (predominantemente de tipo  $\gamma/\delta$ ).

### REPASO

|                  | Ganglio linfático  | Encapsulado<br>Bazo  | No encapsulado<br>MALT   |
|------------------|--|--|--|
|                  | En general predominan los LT<br>*Cortical: LB<br>*Folículos: LB<br>*Paracortical (o zona T): LT<br>*Senos y cordones medulares: Cél. plasmáticas, LT, LB, MØ | En general predominan los LB<br>*Pulpa blanca<br>- Zona marginal: LB.<br>- Vaina periarteriolar: LT, CPAs<br>- Folículos: LB<br>*Pulpa roja y senos venosos: Cél. plasmáticas, MØ... | 1. Difuso<br>2. Nodular:<br>- Amígdalas<br>- Apéndice<br>- Placas de Peyer<br>- Folículos: LB<br>- Zona interfolicular: LT |
| Respuesta inmune | A Ag recogidos en la linfa.  | A Ag de la sangre.   | A Ag en mucosas  |

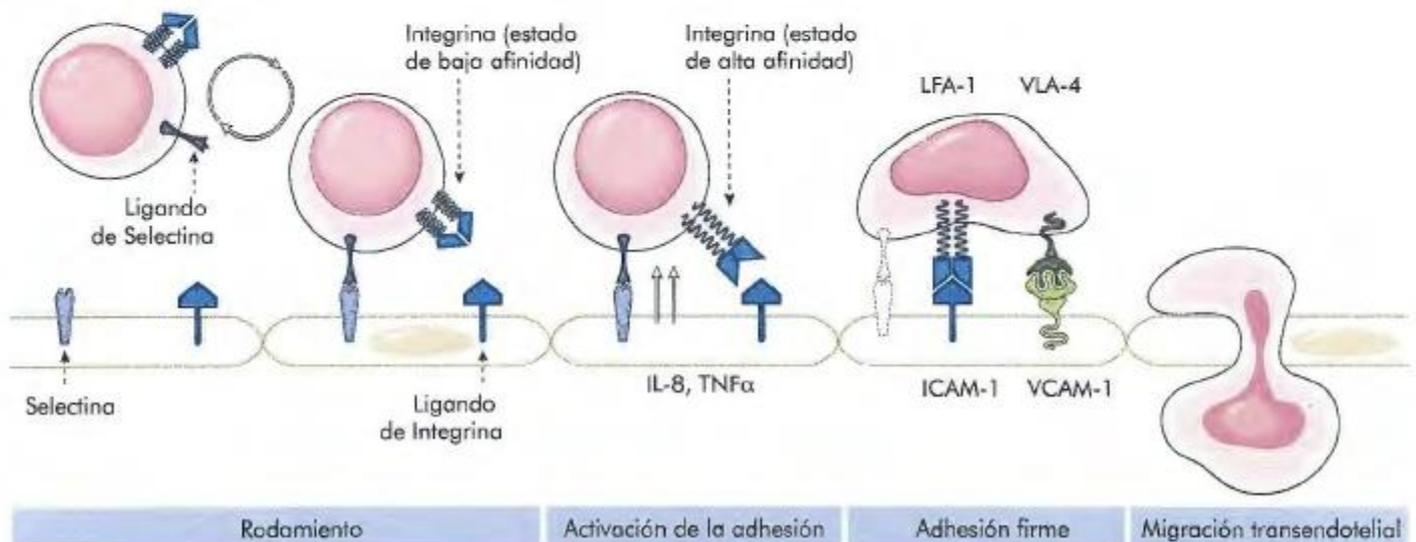
MIR 08 (9040): Señale la respuesta CORRECTA en relación a la respuesta inmune:

1. Los 3 principales tipos de tejido linfoide periférico son el bazo, los nódulos linfáticos y el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT).\*
2. Los neutrófilos, eosinófilos y basófilos son llamados en su conjunto linfocitos de respuesta inmune retardada.
3. Los mastocitos están especializados en la respuesta inmune contra virus y secretan sustancias que alejan a los eosinófilos y basófilos en lugar de inflamación.
4. Los linfocitos T maduran en la médula ósea.
5. Los linfocitos y las líneas mieloides derivan de una célula madre mesenquimal pluripotente.

- La ruta principal habitual por la que los linfocitos abandonan la circulación sanguínea es por diapedesis entre las células endoteliales de las vénulas de endotelio alto. Estas células expresan moléculas de adhesión (adhesinas o diriginas), que de algún modo dirigirán la migración linfocitaria.
- Las vénulas normales tienen células planas sin esas diriginas, pero pueden adquirir moléculas de adhesión en caso de inflamación.
- **Fases de la emigración**
  - 1º Rodamiento de los linfocitos sobre la pared endotelial y marginación de los mismos.
  - 2º Una señal de activación (IL-8,...) induce un cambio conformacional en las integrinas del leucocito (LFA-1 y VLA-4).
  - 3º El cambio conformacional permite a una adherencia más firme.
  - 4º Extravasación y salida hacia el foco inflamatorio por quimiotaxis. Tras la activación, los linfocitos se desprenden de la selectina-L y adquieren importancia moléculas que permiten a la célula moverse entre tejidos:  $\beta 1$  integrinas (VLA).
- Hay fármacos como el **natalizumab** que al bloquear las integrinas impiden la migración leucocitaria hacia los focos de inflamación y por tanto neutralizan la respuesta inmune.

## 3. Recirculación linfocitaria

- Los linfocitos no están estáticos: los precursores tienen que ir de los órganos linfoides primarios a los secundarios y las células maduras recirculan continuamente. Los LT vírgenes y los de memoria recirculan activamente, mientras que los LB, no necesitan ir hasta los focos inflamatorios, sino que permanecen en los órganos linfoides secundarios (y médula) desde donde secretan los Acs.





## RESUMEN DE ÓRGANOS LINFOIDES

- En los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea) se forman las células inmunocompetentes.
- En el timo se produce una selección de los LT válidos no autorreactivos.
- En la médula ósea, a partir de células madre hematopoyéticas, se crean todas las células sanguíneas. También es donde se seleccionan los LB válidos. Además es un lugar de producción de anticuerpos (actúa también como órgano linfoides secundario).
- Las células inmunocompetentes contactan con el antígeno en los órganos linfoides secundarios (ganglios, bazo y MALT).
- Ganglio Linfático: Áreas B: Folículos, cortical. Áreas T: Paracortical.
- Bazo: Áreas B: Folículos, zona marginal. Áreas T: Vaina periarteriolar. Colabora también en la depuración de la sangre, en la regulación de la tensión portal y puede actuar como centro hematopoyético postnatal.
- Órganos linfoides en mucosas: Tejido linfoides organizado asociado a mucosas (MALT) (y LT  $\gamma\delta$  libres en las mucosas). Secreta IgA.
- Los Ac se producen en médula ósea y centros germinales de órganos linfoides.
- Los linfocitos abandonan la circulación por las vénulas de endotelio alto, que poseen diriginas.
  - 1º rodamiento
  - 2º activación de la adhesión
  - 3º adhesión firme
  - 4º migración transendotelial

# 1. Anticuerpos

- Las inmunoglobulinas son las moléculas específicas para Ag producidas por la célula B y células plasmáticas (3MIR) en los órganos linfoides secundarios (centros germinales y médula ósea) (2MIR).
- Cada Ac es específico para un solo determinante antigénico (epitopo).
- Pueden encontrarse de forma soluble (anticuerpos) o ancladas en la superficie del LB (BCR, receptor de Ag).
- Al ser moléculas solubles son capaces de actuar a distancia (MIR), lejos de su lugar de producción.

MIR 08 (9044): Señale la respuesta **FALSA** respecto a las inmunoglobulinas humanas:

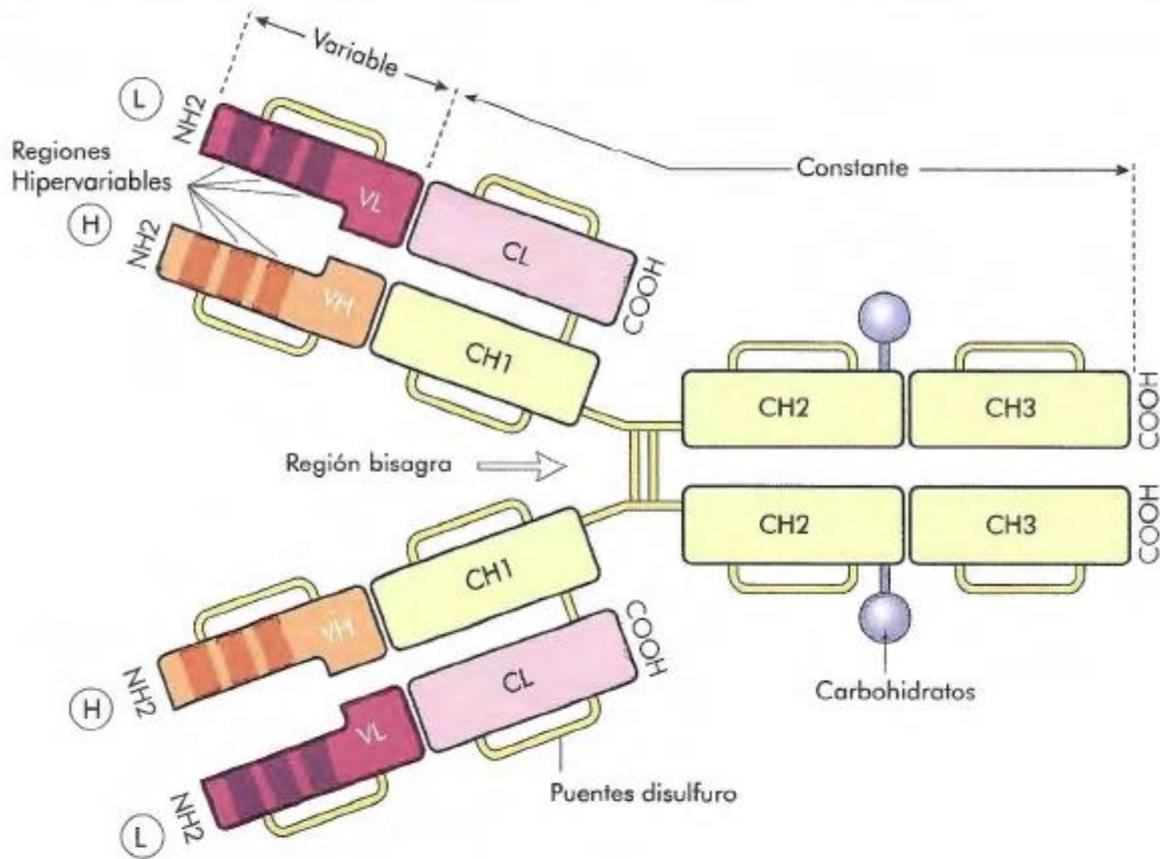
1. Las inmunoglobulinas se sintetizan en los órganos linfoides pero son capaces de realizar su función efectora lejos de su lugar de síntesis.
2. Todos los diferentes isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) pueden ser transportados a través de diferentes compartimentos y fluidos incluyendo la placenta.

3. En sus funciones efectoras, los anticuerpos utilizan tanto la región variable para la unión al antígeno como las regiones constantes de la molécula.
4. Los mecanismos de opsonización mediados por inmunoglobulinas implican la participación de células y receptores ajenos a las células B productoras de anticuerpos.
5. Existen mecanismos de citotoxicidad celular mediados por IgE capaces de reconocer y eliminar helmintos.

MIR 09 (9275): Señale la respuesta **CORRECTA** en relación a la respuesta inmune humoral:

1. Está caracterizada por una respuesta temprana mediada por IgG (Inmunoglobulina tipo G).
2. Las inmunoglobulinas son secretadas por distintos tipos celulares, incluyéndose los macrófagos y los linfocitos T.
3. Las respuestas inflamatorias reactivas a infecciones por parásitos son mediadas por IgD (Inmunoglobulina tipo D).
4. Los linfocitos B presentan en su superficie inmunoglobulinas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad siendo capaces de funcionar como células presentadoras de antígeno.\*
5. La maduración final de los linfocitos B se produce en el timo.

## 1.1. Estructura



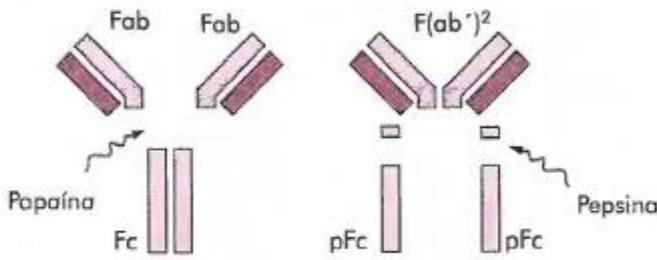
- Cuatro cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro (dos ligeras y dos pesadas iguales dos a dos) (MIR). Cada cadena posee una región constante (C) y una variable (V).
- Las regiones constantes son las que le dan a la molécula la mayoría de sus características.
- Cada región variable posee 3 zonas donde la variabilidad es mucho mayor, son las regiones hipervariables. Estas son las zonas de unión al antígeno (MIR).
- Cadenas Ligeras (L, Light): hay dos tipos:  $\kappa$  o  $\lambda$ . Cada Ig posee una u otra.
- Cadenas Pesadas (H, Heavy): hay cinco tipos, que diferencian los 5 isotipos de inmunoglobulinas (MIR).

|   |            |   |     |
|---|------------|---|-----|
| ♣ | $\alpha$   | → | IgA |
| ♣ | $\lambda$  | → | IgD |
| ♣ | $\epsilon$ | → | IgE |
| ♣ | $\gamma$   | → | IgG |
| ♣ | $\mu$      | → | IgM |

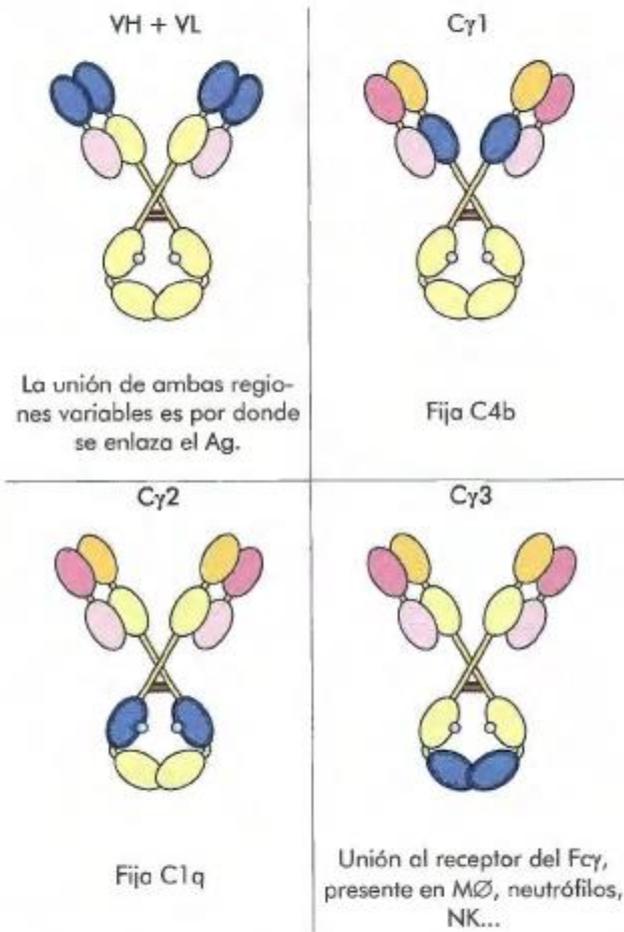
- En los LB de sangre periférica las Ig de membrana pueden ser IgM + IgD (75%), IgG (24%), IgA (1%). Los LB de mucosa intestinal tienen sobre todo IgA.
- Las IgG, IgA e IgD poseen una región bisagra no globular que aporta flexibilidad.
- Mediante enzimas proteolíticas se ha logrado fragmentar los anticuerpos, pudiendo así estudiar la función de cada zona por separado. De estas técnicas la más importante es la escisión con Papaina, en la que se divide la Y del ac en tres fragmentos:
  - ♣ Dos Fab (fragment antigen binding) que comprenden una cadena ligera y la mitad de una pesada, en ellos están las regiones variables, por lo que es por donde se une el antígeno (MIR). Cada Fab es capaz por sí mismo de unirse al Ag.



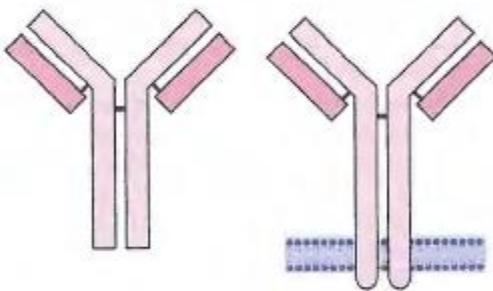
↳ Un Fc (fragmento cristalizante) que comprende las dos mitades restantes de las cadenas pesadas y que es la zona de interacción con las células efectoras y diversas moléculas, confiriéndole a la Ig la mayor parte de sus propiedades.



- Dominios: regiones globulares del anticuerpo cada una con funciones específicas. Por ej., en la IgG:



- Las Ig de membrana tienen una porción más de aminoácidos en el extremo carboxi-terminal de las cadenas pesadas que las Ig secretadas (para poder anclarse en la membrana).



MIR 86 (1691) El sitio de la molécula del anticuerpo capaz de unirse específicamente a un determinante antigénico reside en:

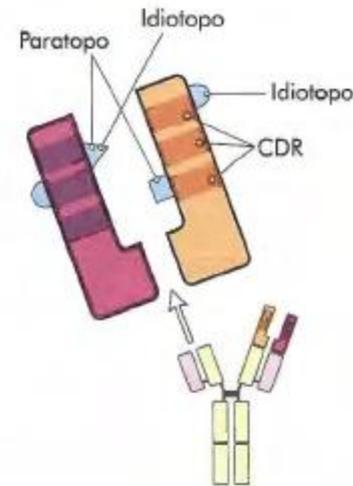
1. En el fragmento FC.
2. El fragmento Fab.
3. La región "hinge".
4. Las cadenas pesadas.
5. Las cadenas ligeras.

MIR 00 FAMILIA (6663) Indique cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA, en relación con las inmunoglobulinas:

1. Están formadas por dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas.
2. Disponen de dominios variables e hipervariables para ligar el antígeno.
3. La zona constante de las cadenas ligeras define la clase y subclase del anticuerpo.
4. La zona constante de las cadenas pesadas es capaz de unirse al complemento.
5. Cada anticuerpo posee dos zonas de unión al antígeno de idéntica especificidad.

## 1.2. Región variable

- Es la zona de la Ig por la que se une el antígeno (2MIR).
- Regiones Hipervariables o CDR (regiones determinantes de la complementariedad): son los 3 segmentos polipeptídicos que muestran mayor grado de variabilidad.
- Como cualquier otra proteína, las inmunoglobulinas pueden actuar como antígenos, y por tanto tendrán sus determinantes antigénicos (o epitopos) que en este caso reciben una denominación propia:
  - ↳ Idiotipo: conjunto de TODOS los determinantes antigénicos de la región variable.
  - ↳ Paratopo: conjunto de determinantes antigénicos del idiotipo situados en la zona de unión al Ag (zona por la que el Ac se une al Ag).
  - ↳ Idiotopo: cada uno de los determinantes antigénicos del idiotipo.



MIR 81 (286) El sitio de unión al antígeno en la molécula del anticuerpo está formado por:

1. Las regiones variables de una cadena ligera y de una cadena pesada.
2. Las regiones variables de las dos cadenas pesadas.
3. La región constante de una cadena ligera y la región variable de una cadena pesada.
4. La mitad amino-terminal del fragmento Fc.
5. La mitad carboxi-terminal del fragmento Fab.

MIR 85 (1331) Indique cuál de las siguientes aseveraciones es FALSA:

1. Una molécula de anticuerpo tiene un sólo tipo de lugar de unión al antígeno
2. Un antígeno grande puede generalmente combinarse con diferentes moléculas del anticuerpo.
3. Los antígenos combinados con sus anticuerpos específicos estimulan la producción de dichos anticuerpos.
4. La estructura de los receptores antigénicos de los linfocitos B permanece aún desconocida.
5. La memoria inmunológica puede durar 20 años o más.

## 1.3. Región constante

- Las regiones constantes le dan a cada inmunoglobulina características propias. Imprescindible para lograr la coope-

**FUNCIONES:**

- Son reconocidas por diversas células del sistema inmune a través de receptores para Fc.
  - ↳ **Receptor para Fc de la IgG:** presente en fagocitos (neutrófilos y macrófagos) células NK, LB y eosinófilos..
  - ↳ **Receptor para Fc de la IgE:** presente en eosinófilos, mastocitos y basófilos y LB.
- Activación del complemento (MIR).
- Facilita el tránsito del Ac a diversos lugares del organismo, como:
  - ↳ Leche: IgA
  - ↳ Mucosas: IgA
  - ↳ Circulación fetal: IgG.
- Al igual que las regiones variables también poseen determinantes antigénicos:
  - ↳ Algunos de ellos son característicos de cada isotipo de Ig, lo que permite la existencia de anticuerpos anti isotipo:
    - Ac anti IgA.
    - Ac anti IgG.
    - Ac anti IgM.
  - ↳ Algunos difieren entre los distintos individuos, se deben a las distintas variantes alélicas existentes en la población. Generan anticuerpos anti alotipos, que reaccionan contra las Ig de solo algunos individuos.

**MIR 99 (6448):** Los anticuerpos IgG están formados por dos cadenas idénticas pesadas y dos idénticas ligeras, en las que, a su vez, se distinguen regiones variables (Fab) y constantes (Fc). ¿A qué parte de la IgG une el complemento?:

1. Las dos cadenas ligeras.
2. Una cadena ligera.
3. Las regiones Fab.
4. Las regiones Fc.\*
5. Una cadena pesada y una ligera.

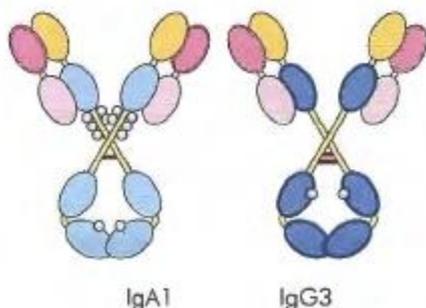
**MIR 08 (9044):** Señale la respuesta **FALSA** respecto a las inmunoglobulinas humanas:

1. Las inmunoglobulinas se sintetizan en los órganos linfoides pero son capaces de realizar su función efectora lejos de su lugar de síntesis.
2. Todos los diferentes isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) pueden ser transportados a través de diferentes compartimentos y fluidos incluyendo la placenta.\*
3. En sus funciones efectoras, los anticuerpos utilizan tanto la región variable para la unión al antígeno como las regiones constantes de la molécula.
4. Los mecanismos de opsonización mediados por inmunoglobulinas implican la participación de células y receptores ajenos a las células B productoras de anticuerpos.
5. Existen mecanismos de citotoxicidad celular mediados por IgE capaces de reconocer y eliminar helmintos.

**1.4. Variantes de inmunoglobulinas**

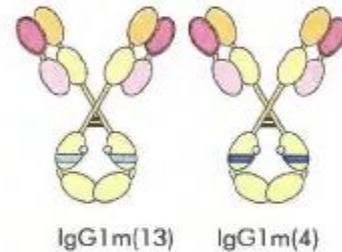
**A. ISOTIPICA:**

- Variantes de inmunoglobulinas presentes en el suero de todos los miembros de una misma especie.
- Se definen según el tipo de cadena pesada y ligera que lleven (MIR).
- Ej:
  - ↳ Clases de Ig: IgA, IgG, IgM...
  - ↳ Subclases: IgA1, IgA2.
  - ↳ Tipos: cadena ligera  $\kappa$  o  $\lambda$ .



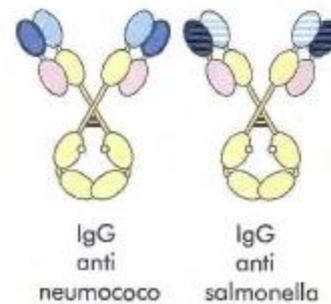
**B. ALOTIPICA:**

- Pequeñas diferencias de la región constante entre distintos individuos debidas a la existencia de distintos alelos del mismo gen C.
- No se hallan en todos los sujetos, así cada individuo expresa dos alotipos de cada isotipo de inmunoglobulina (uno paterno y otro materno).
- Ej:
  - ↳ Grupos Gm humanos, como IgG1m(13) [el m(13) hace referencia a un alelo concreto de la IgG1], o IgA1m(2).



**C. IDIOTIPICA:**

- Específica para cada Ig: conjunto de determinantes antigénicos de las regiones variables de una Ig.

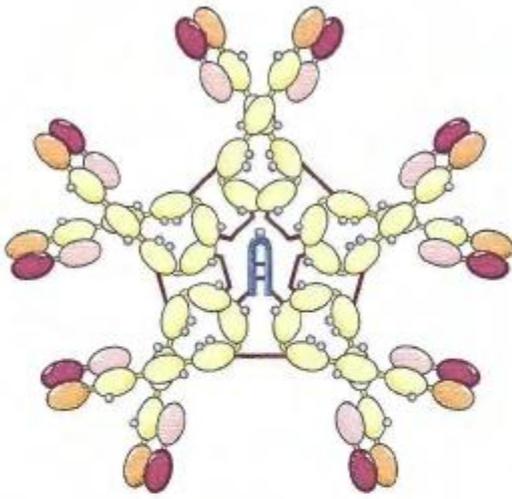


**MIR 88 (2185):** El idiotipo de un anticuerpo es:

1. Cada uno de los variantes antigénicos de su región variable.
2. El conjunto de los determinantes antigénicos de su región variable.\*
3. El conjunto de los determinantes antigénicos del sitio de unión al antígeno.
4. El conjunto de los determinantes no isotípicos de su molécula.
5. Cada uno de los determinantes antigénicos de la molécula de inmunoglobulina transmitidos hereditariamente y variable de unos individuos a otros.

**1.5. IgM ( $\mu$ )**

- De predominio intravascular (80%) por ser la de mayor PM (190000) (MIR).
- Pese a todo poco abundante, 7,5% de las Ig séricas (MIR).
- Es la primera Ig en producirse (MIR) ante cualquier infección, por lo que es la principal Ig de la respuesta primaria.
- También aparece en la respuesta secundaria, aunque ya no es la predominante.
- Al ser la primera en aparecer, no le da tiempo a sufrir procesos de hipermutación somática (que aumentan la afinidad) y en general posee baja afinidad por el Ag.
- También es la 1ª Ig en ser secretada por el recién nacido (2MIR) y en alcanzar valores de adulto (a los 9-12 meses).
- Puede disponerse en forma multimérica, aumentado la avidez y mejorando la unión a epítopos repetitivos (como los de polisacáridos de la pared bacteriana).
  - Asociada a la cadena J forma pentámeros.
  - Existe una forma hexamérica en ausencia de cadena J.
- Gran eficacia para fijar el complemento por la vía clásica (cuando está unida al Ag).
- El 70-80% de los factores reumatoides son anticuerpos IgM cuya diana es la Fc de IgG (MIR).



MIR 93 (3354) La primera clase de inmunoglobulinas que aparece en la respuesta inmune en humanos adultos es:

1. IgA
2. IgG
3. IgM.\*
4. IgD
5. IgE

MIR 95 (4280) La primera clase de inmunoglobulinas que aparece en la respuesta inmune en humanos adultos es:

1. IgA
2. IgG
3. IgM.\*
4. IgD
5. IgE

MIR 09 (9275): Señale la respuesta CORRECTA en relación a la respuesta inmune humoral:

1. Está caracterizada por una respuesta temprana mediada por IgG (Inmunoglobulina tipo G).
2. Las inmunoglobulinas son secretadas por distintos tipos celulares, incluyéndose los macrófagos y los linfocitos T.
3. Las respuestas inflamatorias reactivas a infecciones por parásitos son mediadas por IgD (Inmunoglobulina tipo D).
4. Los linfocitos B presentan en su superficie inmunoglobulinas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad siendo capaces de funcionar como células presentadoras de antígeno.\*
5. La maduración final de los linfocitos B se produce en el timo.

## 1.6. IgG ( $\gamma$ )

### DISTRIBUCIÓN:

- Es la principal Ig del suero (70-80%) (MIR).
- Se distribuye de forma uniforme por el espacio extravascular (líquido intersticial y plasmático) (MIR).
- Difunde muy bien por membranas: única que atraviesa la barrera fetoplacentaria y principal Ig de las secreciones internas (liq. amniótico, LCR, humor acuoso, liq. peritoneal) (3MIR).

### PROPIEDADES DEL FC:

- Fija el complemento por la vía clásica (salvo la IgG4) (MIR).
- Atraviesa la barrera fetoplacentaria (MIR).
- Se une a monocitos / macrófagos y neutrófilos a través de un receptor de alta afinidad.
- Puede unirse a células NK, eosinófilos y LB a través de un receptor de baja afinidad.
- Es la diana del FR (ac frente a Fc de la IgG) (MIR).

### CARACTERÍSTICAS:

- Es la Ig más abundante.
- Única que actúa como antitoxina (la IgA puede actuar como antitoxina en las superficies mucosas).
- Ig principal de la respuesta secundaria.

### SUBCLASES:

- IgG1: La más frecuente, la más típica.
- IgG2: La que peor pasa la barrera fetoplacentaria
- IgG3: La más pesada, la de menor vida media. Es el factor C3 nefrítico.
- IgG4: No estimula el complemento por la vía clásica (sí por la vía alternativa).

MIR 88 (2186) El factor reumatoide es:

1. Un autoanticuerpo de la clase IgM.
2. Un autoanticuerpo dirigido contra la región Fc de la IgG.\*
3. Un autoanticuerpo que reacciona con la IgG solamente cuando ésta se encuentra unida a un antígeno.
4. Un autoanticuerpo dirigido contra los determinantes idiotípicos de la IgG.
5. Un autoanticuerpo dirigido contra sí mismo.

MIR 89 (2339) La capacidad de los anticuerpos de la clase IgG o IgM para activar la vía clásica del sistema del complemento después de reaccionar con el antígeno reside en:

1. Sus cadenas ligeras.
2. Sus regiones variables.
3. Su región "hinge" (gozne o bisagra).
4. Su región Fc.
5. Su región Fab.

MIR 90 (2796): ¿Cuál es la inmunoglobulina que difunde con más rapidez en el interior de los espacios extravasculares, en donde como especie predominante interviene en la neutralización de las toxinas bacterianas y en la unión a los microorganismos para aumentar la fagocitosis?:

1. IgA
2. IgG.\*
3. IgM
4. IgD
5. IgE

MIR 08 (9044): Señale la respuesta FALSA respecto a las inmunoglobulinas humanas:

1. Las inmunoglobulinas se sintetizan en los órganos linfoides pero son capaces de realizar su función efectora lejos de su lugar de síntesis.
2. Todos los diferentes isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) pueden ser transportados a través de diferentes compartimentos y fluidos incluyendo la placenta.\*
3. En sus funciones efectoras, los anticuerpos utilizan tanto la región variable para la unión al antígeno como las regiones constantes de la molécula.
4. Los mecanismos de opsonización mediados por inmunoglobulinas implican la participación de células y receptores ajenos a las células B productoras de anticuerpos.
5. Existen mecanismos de citotoxicidad celular mediados por IgE capaces de reconocer y eliminar helmintos.

MIR 12 (9976): Las inmunoglobulinas circulantes constituyen las principales moléculas efectoras de la respuesta inmune humoral. Señale la respuesta INCORRECTA con respecto a las mismas.

1. El isotipo de una inmunoglobulina viene determinado por el tipo de cadena pesada y de cada ligera que la configuran.
2. Las inmunoglobulinas circulantes son sintetizadas por las células dendríticas en los órganos linfoides secundarios.\*
3. Los genes que codifican las regiones variables de las cadenas de las inmunoglobulinas sufren un reordenamiento somático V(D)J durante el desarrollo de los linfocitos B.
4. La inmunoglobulina G (IgG) es la predominante en el suero y en el espacio extravascular.
5. La IgG es la única inmunoglobulina que atraviesa la placenta.

## 1.7. IgA ( $\alpha$ )

### PROPIEDADES

- Es la predominante en secreciones externas (MIR): leche, saliva, secr. traqueobronquiales, bilis, lágrimas, tubo digestivo, flujo vaginal, sudor...
- Aumenta notablemente su producción en la respuesta se-

IV. COMPONENTES HUMORALES

cundaria.

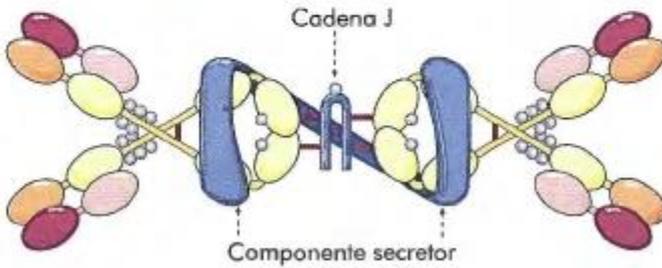
- Estimula el C por la vía alternativa.
- Protege las superficies externas. Impide la fijación del microorganismo (antiviral potente).

DISTRIBUCIÓN

- En su mayor parte se encuentra en secreciones externas, generalmente en su forma dimérica (MIR), sobre todo con IgA2.
- En suero (15%): la mayor parte esta en forma monomérica, sobre todo con IgA1

IGA SECRETORA

- Dímero con cadena J y componente S.
- Cadena J: Sintetizado por células plasmáticas. Necesario para unir las 2 IgA (MIR).
- Componente S (secretor): Sintetizado por células epiteliales y adquirido por el dímero al atravesar la barrera epitelial. Facilita el transporte de IgA en secreciones (MIR). Protege la IgA de ataques proteolíticos (jugos gástricos).



SUBCLASES

- ↳ IgA1
- ↳ IgA2

MIR 86 (1687): La IgA que recibe el recién nacido con la lactancia materna:

1. Actúa localmente en la luz intestinal.\*
2. Se absorbe y pasa a la circulación.
3. Se absorbe y pasa a todas las secreciones.
4. Se absorbe por vía portal y es destruida en el hígado.
5. Puede seguir cualquiera de los destinos anteriores.

MIR 87 (1796): La clase de inmunoglobulina predominante en las secreciones internas (líquido pleural, peritoneal, sinovial, cefalorraquídeo, etc) es:

1. IgG.\*
2. IgA
3. IgM
4. IgD
5. IgE

MIR 88 (2187): La inmunoglobulina predominante en las superficies mucosas y secreciones externas en la especie humana es:

1. La forma monomérica de la IgM, unida al componente S (secretor).
2. La forma polimérica de la IgM, unida a la cadena J.
3. Un dímero de IgA unido a la cadena J y al componente S.
4. Un dímero de IgA unido al componente S, sin cadena J.
5. IgA mono o polimérica indistintamente, unida al componente S.

1.8. IgD (δ)

- 0,1% de las Ig circulantes. La mayor parte intravascular (75%).
- En superficie de LB maduros vírgenes, junto con IgM.
- Es la única Ig en la que predomina la cadena ligera lambda.

1.9. IgE (ε)

- Clásicamente llamada reargina\*. 0,002% de las Ig circulantes.
- 50% es IgE circulante. 1% unida a mastocitos (MIR) y basófilos. También en mucosas...

- Posee receptores específicos para su Fc en mastocitos y basófilos, eosinófilos y LB
- Asociada a hipersensibilidad tipo I y antiparasitaria (anti-helmíntica) (MIR).

MIR 91 (2854) ¿Qué inmunoglobulina se une a los mastocitos?:

1. IgA.
2. IgG.
3. IgM.
4. IgD.
5. IgE.\*

MIR 09 (9275): (216) Señale la respuesta correcta en relación a la respuesta inmune humoral:

1. Está caracterizada por una respuesta temprana mediada por IgG (Inmunoglobulina tipo G).
2. Las inmunoglobulinas son secretadas por distintos tipos celulares, incluyéndose los macrófagos y los linfocitos T.
3. Las respuestas inflamatorias reactivas a infecciones por parásitos son mediadas por IgD (Inmunoglobulina tipo D).
4. Los linfocitos B presentan en su superficie inmunoglobulinas y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad siendo capaces de funcionar como células presentadoras de antígeno.\*
5. La maduración final de los linfocitos B se produce en el timo.

1.10. Evolución de IGS ante una infección

- En una respuesta inmunitaria humoral los primeros anticuerpos que se producen son las IgM.
- Posteriormente se produce un cambio de isotipo con aparición de IgA, IgE y finalmente IgG, y va aumentando la avidéz de las inmunoglobulinas.
- A medida que la infección transcurre (variando los tiempos según el germen implicado) y se supera van desapareciendo las IgM y las IgA (MIR), persistiendo únicamente las IgG.
- Ante reinfecciones IgM e IgA vuelven a aparecer, y aumenta el título de IgG (de alta avidéz).

MIR 05 (8261): Los anticuerpos que desaparecen pocos meses después de la infección permiten detectar una enfermedad actual o muy reciente. Este tipo de anticuerpos pertenece a la clase:

1. Ig G2.
2. Ig E e Ig G3.
3. Ig A e Ig M.\*
4. Ig D.
5. Ig G4 e Ig D.

|              | IgM | IgA | IgG | Avidéz |
|--------------|-----|-----|-----|--------|
| No Infección | -   | -   | -   |        |
|              | +   | -   | -   |        |
| I. Aguda     | +   | +   | -   | Baja   |
|              | +   | +   | +   |        |
|              | +   | +   | +   |        |
| I. Crónica   | +/- | +/- | +   |        |
|              | -   | -   | +   | Alta   |
| I. Pasada    | -   | -   | +   |        |
| Reinfección  | +   | +   | +   |        |

## 1.11. Función de los Ac

- Ac de membrana como receptores de Ag del LB (BCR).
- Neutralización directa de partículas antigénicas pequeñas (toxinas, virus...), sobre todo por IgG e IgA. Única en la que los Ac actúan solos. En el resto de las funciones precisan de células o complemento.
- Bloqueo de la adhesión bacteriana: al unirse a ciertas moléculas de superficie (adhesinas) de las mismas.
- Activación del sistema del complemento (por la formación de inmunocomplejos).
- Adaptadores que enlazan Ag con células que posean receptores para el Fc de las Ig.
  - **Neutrófilos y monocitos/macrófagos:** opsonización para facilitar la fagocitosis (MIR).
  - **Citotoxicidad celular Ac dependiente (ADCC):**
    - NK: reconocen y destruyen células recubiertas de IgG.
    - Eosinófilos: reconocen y destruyen células (generalmente parásitos como los helmintos) recubiertas de IgE (MIR).
- Control de la respuesta inflamatoria
  - ↳ A través de las interacciones IgE / basófilos y mastocitos.
  - ↳ Los inmunocomplejos estimulan el complemento, que genera mediadores inflamatorios.

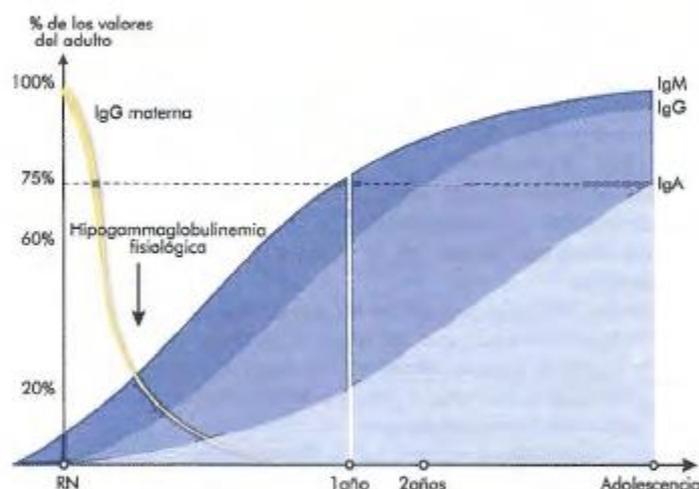
MIR 08 (9044): Señale la respuesta **FALSA** respecto a las inmunoglobulinas humanas:

1. Las inmunoglobulinas se sintetizan en los órganos linfoides pero son capaces de realizar su función efectora lejos de su lugar de síntesis.
2. Todos los diferentes isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) pueden ser transportados a través de diferentes compartimentos y fluidos incluyendo la placenta.\*
3. En sus funciones efectoras, los anticuerpos utilizan tanto la región variable para la unión al antígeno como las regiones constantes de la molécula.
4. Los mecanismos de opsonización mediados por inmunoglobulinas implican la participación de células y receptores ajenos a las células B productoras de anticuerpos.
5. Existen mecanismos de citotoxicidad celular mediados por IgE capaces de reconocer y eliminar helmintos.

## 1.12. Neonato

- Los recién nacidos carecen de capacidad para organizar una respuesta inmunitaria eficaz frente a los microorganismos. Sin embargo, los Ac maternos pueden proporcionar protección:
  - **IgG materna:** pasa a través de la placenta directamente a la sangre del feto (MIR) empleando una proteína transportadora específica de IgG que posee la placenta: el FcRn. Al nacer, los niños poseen niveles de IgG tan altos como sus madres y con las mismas especificidades, que con el tiempo van decayendo.
  - **IgA de la leche materna:** protege la superficie del intestino del recién nacido de los agentes infecciosos, hasta que el bebé pueda sintetizar sus propios anticuerpos.

- Tras el nacimiento, la producción de IgM propia comienza casi de inmediato y alcanza valores del adulto al año de vida; la producción de IgG, no empieza hasta los 6 meses. Desde los 3 meses (cuando comienza a decaer la IgG materna) hasta el año (cuando la IgG del recién nacido ya alcanza niveles óptimos) hay un periodo de hipogammaglobulinemia transitorio.



- La capa exterior de la placenta (la interfase entre los tejidos materno y fetal) es el trofoblasto. Éste no expresa las moléculas clásicas del CMH de clase I y II, expresando en cambio CMH G, que inhibe a las células T y NK, lo que favorece que el feto sea tolerado por el sistema inmune de la madre.
- En algunas ocasiones el paso de IgG puede ser perjudicial para el feto / recién nacido. Esto ocurre cuando la madre padece enfermedades autoinmunes en las que existen autoanticuerpos tipo IgG patógenos per se (en muchos casos los autoanticuerpos por si solos no causan enfermedad) que al pasar al feto desencadenaran la enfermedad.

MIR 82 (712): Sólo un tipo de inmunoglobulina atraviesa la placenta:

1. IgA.
2. IgD.
3. IgE.
4. **IgG.\***
5. IgM.

MIR 89 (2343): La principal dotación de anticuerpos con los que cuenta un recién nacido está constituida por:

1. IgM e IgA sintetizadas por el feto.
2. IgM sintetizada por el feto.
3. IgA recibida de la madre por vía placentaria.
4. **IgG recibida de la madre por vía placentaria.\***
5. IgM recibida de la madre con la madre y/o el calostro.

### REPASO

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES TRASMITIDAS A TRAVES DE LA PLACENTA

| ENFERMEDAD  | AUTOANTICUERPOS                            | CLÍNICA                             |
|---|--|-------------------------------------|
| Miastenia Gravis (MIR)                            | Anti Receptor de acetilcolina (bloqueante) | Debilidad muscular                  |
| Enfermedad de Graves (MIR)                        | Anti Receptor de TSH (estimulante)         | Hipertiroidismo                     |
| Pénfigo vulgar (MIR)                              | Anti uniones intracelulares (desnogleína)  | Erupción vesiculosa                 |
| Penfigoide  | Anti proteínas de la membrana basal        | Erupción vesiculosa                 |
| Penfigoide gestacional (Herpes gestationis) (MIR) | Anti proteínas de la membrana basal        | Erupción vesiculosa                 |
| LES   | Anti Ro y anti La                          | Fotosensibilidad / bloqueo cardiaco |
| Púrpura trombocitopénica                          | Anti plaquetas                             | Trombopenia                         |

## 2. Citocinas

- Familia de mediadores proteicos de bajo peso molecular que intervienen en la inmunidad innata y adquirida. Se están aislando por tecnología de ADN recombinante.
- Son sintetizadas por muchos tipos celulares: históricamente han sido denominadas...
  - ↳ Linfoquinas: producidas por linfocitos.
  - ↳ Monocinas: producidas por monocitos.
  - ↳ Interleukinas: producidas por leucocitos.
 ...pero actualmente se sabe que pueden ser producidas también por otros tipos celulares, por lo que es más correcto hablar de citocinas.
- Sus acciones suelen ser redundantes (un mismo efecto es compartido por varias citocinas).
- Las citocinas influyen en la síntesis y en la acción de otras citocinas.
- Pueden considerarse como un nuevo tipo de hormonas con Pm bajo (<80 kD) que, en general, actúan de forma autocrina (sobre la propia célula que la secretó) y paracrina (sobre las células próximas); a veces pueden circular por la sangre y actuar de forma endocrina.
- Son pleiotrópicas: actúan sobre diferentes tipos celulares.
- Actúan a muy bajas concentraciones.
- Pueden agruparse en tres bloques: aquellas que median la inmunidad innata (la fuente habitual son los monocitos/macrófagos), las que regulan la inmunidad específica (la fuente habitual son los LT activados) y los factores estimuladores de colonias (la fuente habitual son los LT activados y células del estroma de la médula ósea).

### 2.1. Citocinas que median la inmunidad innata

#### CITOCINAS ANTIVIRALES:

- ↳ IFN  $\alpha/\beta$ : inhibe la replicación viral (MIR).
- ↳ IL-12: activan a las NK, inducen la diferenciación a LT helper1.
- ↳ IL-15: estimula la proliferación de las NK.

#### CITOCINAS PROINFLAMATORIAS:

- ↳ TNF (factor de necrosis tumoral).
- ↳ IL-1.
- ↳ IL-6.
- ↳ Quimiocinas (IL-8...)

#### CITOCINAS REGULADORAS:

- ↳ IL-10: inhibe la producción de citoquinas, inhibe macrófagos activados (MIR).
- ↳ TGF $\beta$  (transforming growth factor beta): efecto inmunosupresor generalizado (MIR).

### 2.2. Citocinas que median la inmunidad específica

- IL-2: principal factor de crecimiento del LT.
- IFN  $\gamma$ : principal MAF (factor activador de monocitos-macrófagos).
- IL-4: principal regulador de la síntesis de IgE.
- IL-5: activadora de eosinófilos.
- IL-10: se encarga de inhibir la función de macrófagos, impidiendo que estos presenten Ags a los LT (MIR).
- IL-17: función proinflamatoria. Además de intervenir en la defensa frente a algunas bacterias, es la responsable de la lesión tisular en algunas enfermedades autoinmunes.
- El **LT helper-1** produce como principal citoquina el IFN $\gamma$  (también IL-2 y linfoxina) y su función más importante es la defensa contra las infecciones por patógenos intracelulares mediada por fagocitos.
- El **LT helper-2** produce como citoquinas más características la IL-4 y la IL-5, mediadoras de las reacciones alérgicas y de la defensa contra helmintos y artrópodos.

- El **LT helper-17** interviene en la defensa frente a algunas bacterias y en algunas enfermedades autoinmunes. Su principal citoquina es la IL 17.
- El **LT reg** es el encargado de mantener la tolerancia periférica y controlar las respuestas autoinmunes. Su principal citoquina es la IL-10.

MIR 13 (100055): ¿Cuáles de las siguientes citoquinas ejercen un efecto anti-inflamatorio e inmunosupresor?:

1. Interleucina-1 alfa, Interleucina-1 beta
2. Tumor necrosis factor-alfa, Tumor necrosis factor-beta.
3. Interleucina-17, Interleucina-22.
4. Interleucina-10, Transforming growth factor-beta.\*
5. Interleucina 2, Interferon-gamma.

### 2.3. Factores estimuladores de colonias (CSF)

- IL-3: factor estimulante de colonias de líneas múltiples
- IL-7: actúa sobre los progenitores hematopoyéticos de los LB y LT
- Otras : GM-CSF (granulomonocítico), G-CSF (granulocitos), M-CSF (monocitos), IL-9, IL-11

MIR 98 (5730) Señale qué afirmación, entre las siguientes, es CORRECTA respecto al tratamiento de las hepatitis virales con Interferón alfa:

1. Está indicado en todas las hepatitis agudas y crónicas.
2. Puede ser eficaz en las hepatitis crónicas por sus acciones antiproliferativa y antioxidante.
3. Inhibe la replicación vírica y suprime la citólisis a través de sus efectos antivíricos e inmunomoduladores.\*
4. Ocasiona aplasia medular reversible con frecuencia.
5. Son excepcionales los efectos colaterales indeseables.

## 3. Complemento

- Es el mecanismo efector humoral más importante de la respuesta inmune y, junto con los fagocitos, el principal responsable de la inmunidad innata (MIR).
- Está constituido por más de 30 proteínas (MIR) (plasmáticas y de membrana).

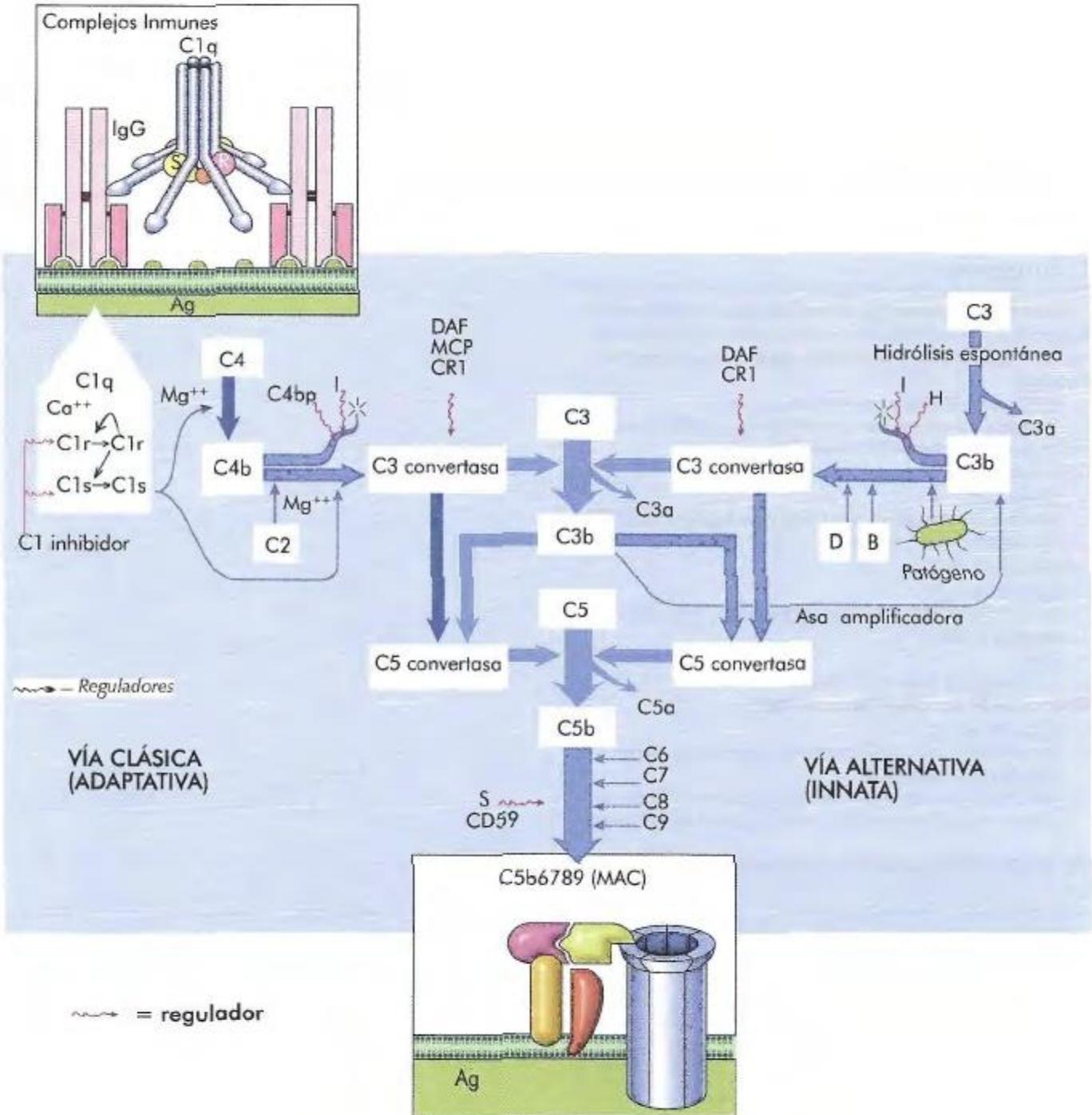
### 3.1. Mecanismo de acción

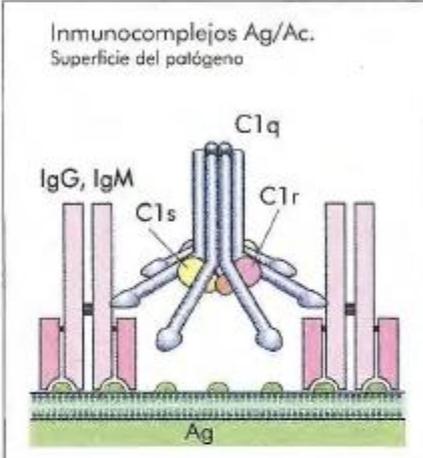
- Actúa por un mecanismo de cascada (MIR). Tiene tres vías de activación:
  - a) Vía clásica:
    - Se inicia por ciertos isotipos de Igs (IgM, IgG1, IgG2 e IgG3) unidos a antígenos (3MIR).
    - En ocasiones se puede activar por la unión directa de C1q sobre el patógeno.
  - b) Vía alternativa:
    - No precisa de anticuerpos (aunque en ocasiones puede activarse por IgA).
    - Se activa de forma espontánea en respuesta a la superficie de muchos microorganismos y de células tumorales, de hecho está constantemente activada a bajo nivel.
    - Posee un sistema de retroalimentación positiva a nivel de C3b (que también sirve para potenciar las otras vías).
    - En esta vía es donde es más fuerte el primer enlace entre el complemento a los patógenos (MIR).
  - c) Vía de las lectinas:
    - Muy similar a la vía clásica.
    - Se inicia por la unión de la lectina fijadora de mananos (MBL) (que es muy similar a C1q), a manosa [presente en la superficie de bacterias o virus].

- El punto crítico de las tres vías es la activación de C3 por C3 convertasas. C3 es el principal componente del complemento.
- Existen una serie de proteínas que regulan la vía clásica y la alternativa y protegen las células del huésped de los efectos dañinos del complemento.

MIR 08 (9041): ¿Por cuál de estas rutas de activación es más fuerte el primer enlace que fija el complemento a los patógenos?:

1. Vía clásica.
2. Vía alternativa.
3. Vía de las lectinas.
4. Fase lítica.
5. Vía dependiente de anticuerpos.



|            | Vía clásica (v.c)   | Vía lectina (v.l.)  | Vía alternativa (v.a.)   |
|------------|---|---|--|
| Activación | <p>Inmunocomplejos Ag/Ac.<br/>Superficie del patógeno</p>  | <p>Superficie del patógeno</p>  | <p>Superficie del patógeno</p>  |
| Proteínas  | <p>C1q, C1r, C1s,<br/>C4<br/>C2</p>   | <p>MBL, MASP-1, MASP-2<br/>C4<br/>C2</p>  | <p>C3 (antiguo factor A)<br/>Factor B (es el fundamental)<br/>Factor D<br/>Factor P (properdina)</p>               |

### 3.2. Funciones

- Defensa frente a microorganismos (por lisis y estímulo de la fagocitosis), iniciación de la respuesta inflamatoria (anafilatoxinas y quimiotaxis) y eliminación de complejos inmunes.
- Histolisis:
  - MAC (complejo de ataque a membrana).
  - Forma poros en las membranas lipídicas (MIR), provocando la fragmentación osmótica de la célula.
- Opsonización:
  - C3b y C4b.
  - Marca a los patógenos para luego ser fagocitados (MIR) por neutrófilos y macrófagos.
- Anafilatoxinas (MIR):
  - C5a > C3a, C4a.
  - Liberan histamina por unirse a basófilos y mastocitos.
- Quimiotaxis (MIR):
  - C5a.
  - Quimiotáctico para neutrófilos
- Eliminación de complejos inmunes (MIR):
  - C3b, vía clásica.
  - La activación del complemento en las Ig inhibe la formación de inmunocomplejos.
  - Los C3b de los inmunocomplejos se unen al CR1 de los eritrocitos y son eliminados a su paso por bazo e hígado.

MIR 86 (1737): Entre las funciones del sistema complemento figura:

- Ataque a membranas celulares.
- Amplificación de reacciones inflamatorias.
- Potenciación de la fagocitosis.
- Regulación de la respuesta inmune.
- Todas las anteriores.

MIR 87 (1793): El sistema del complemento NO participa en uno de los fenómenos siguientes:

- Quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares.
- Solubilización de inmunocomplejos.
- Regulación de la respuesta inmune.
- Reacciones anafilótóxicas.
- Reacciones anafilácticas.

MIR 93 (3353): Las dos inmunoglobulinas que provocan la fijación del complemento y activación por la vía clásica son:

- IgG e IgA
- IgA e IgM
- IgG e IgM.
- IgM e IgD
- IgG e IgD



# RESUMEN DE COMPONENTES HUMORALES

## 1. ANTICUERPOS

- Cuatro cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro (dos ligeras y dos pesadas). Cada cadena posee una región constante (C) y una variable (V).
- Cadenas Pesadas (H, Heavy):  $\alpha$  (para la IgA),  $\gamma$  (IgG),  $\delta$  (IgD),  $\epsilon$  (IgE),  $\mu$  (IgM). Las Ig de membrana tienen una porción más de Aa en el extremo carboxi-terminal que las Ig secretadas
- Cadenas Ligeras (L, Light):  $\kappa$  o  $\lambda$ . Todas las Ig usan una u otra.
- Escisión con Papiína: dos fragmentos Fab (se unen al Ag) y un Fc.
- Dominios: regiones globulares con funciones específicas.
- Idiotipo: todos los determinantes antigénicos de la región variable. Específico para cada Ig.
- Idiotope: cada uno de los determinantes antigénicos de la región variable.
  
- **IgM**
  - Sobre todo intravascular por su elevado Pm.
  - 1º Ig en ser secretada y en alcanzar valores de adulto (a los 9-12 meses).
  - Principal Ig de la respuesta primaria.
  - Forma pentamérica: 5 IgM unidas por una cadena J.
  - Gran eficacia para fijar el complemento por la vía clásica.
- **IgG:**
  - Es la principal Ig del suero. Se distribuye de forma uniforme por espacio extracelular.
  - Difunde muy bien por membranas: atraviesa la barrera fetoplacentaria y es la principal Ig de las secreciones internas
  - Fija el complemento por la vía clásica (no la IgG4).
  - Se une a monocitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, NK y LB.
  - Única que actúa como antitoxina.
  - Ig principal de la respuesta secundaria.
  - El FR es una Ig (habitualmente IgM) contra el Fc de la IgG.
- **IgA**
  - Es la predominante en secreciones externas
  - Aumenta notablemente su producción en la respuesta secundaria.
  - Estimula el C por la vía alternativa.
  - Protege las superficies externas. Impide la fijación del microorganismo. Antiviral potente.
  - IgA secretora: Dímero con cadena J (sintetizado por células plasmáticas) y componente S (sintetizado por células epiteliales, facilita el transporte de IgA en secreciones y protege la IgA de ataques proteolíticos).
  
- **IgD:** en LB maduros vírgenes, junto con IgM.
- **IgE:** asociada a hipersensibilidad I. Antiparasitaria. Se une a eosinófilos, mastocitos / basófilos y LB.
- **Neonato:** la protección corre a cargo de la IgG materna que difunde a través de la placenta y de la IgA materna secretada con la leche

## 2. CITOCINAS

- Mediadores proteicos de bajo peso molecular que intervienen en la inmunidad innata y adquirida.
- Son sintetizadas por muchos tipos celulares.
- Las acciones de las diferentes citocinas suelen ser redundantes (un mismo efecto es compartido por varias citocinas).
- Las citocinas influyen en la síntesis y en la acción de otras citocinas.
- Actúan de forma autocrina y paracrina (ocasionalmente de forma endocrina).
- Son pleiotrópicas: actúan sobre diferentes tipos celulares
- Citocinas que median la inmunidad innata
  - La fuente habitual son los monocitos/macrófagos
  - Antivirales (IFN  $\alpha/\beta$ ) proinflamatorias (TNF, IL-1) reguladoras...
- Citocinas que regulan la inmunidad específica
  - La fuente habitual son los LT activados
  - El LT helper-1 produce IFN $\gamma$  (también IL-2 y linfoxina) y su función más importante es la defensa contra las infecciones mediada por fagocitos
  - El LT helper-2 produce IL-4 y la IL-5, mediadoras de las reacciones alérgicas y de la defensa contra helmintos.
  - El LT helper-17 produce IL17.
  - El LT reg produce IL10 que controla las respuestas inmunitarias.
- Citocinas que actúan como factores estimuladores de colonias

## 3. COMPLEMENTO

- Es el mecanismo efector humoral más importante de la respuesta inmune y, junto con los fagocitos, responsable de la inmunidad innata.
- Acción: **defensa frente a organismos** por lisis o estimulando la fagocitosis (opsonización), iniciación de la respuesta inflamatoria (quimiotaxis, anafilotoxinas...) y **eliminación de inmunocomplejos**.
- Mecanismo de acción de cascada. Tiene tres vías de activación.
- El punto crítico es la activación de C3: **C3 es el principal componente del complemento**. Se activa por hidrólisis espontánea o por C3convertasas.
- **Vía clásica:**
  - Componentes: C1q, C1r, C1s, C4, C2 y C3.
  - Estímulo: anticuerpos (IgM, IgG1, IgG2 e IgG3) unidos al ag, o directamente la superficie del patógeno.
- **Vía alternativa:**
  - Componentes: Factor B, C3, factor D, factor H, factor I, properdina
  - Estímulo: superficie del patógeno.
  - En ella es donde es más fuerte el primer enlace que fija el complemento al patógeno.
- **Vía lectinas:**
  - Componentes: MBL, MASP-1, MASP-2, C4, C2
  - Estímulo: superficie del patógeno
- **MAC** (complejo de ataque a membrana): C5b6789. Hace de embolo que produce fragmentación osmótica de la célula.
- **Citólisis:** MAC
- **Opsonización:** C3b
- **Anafilotoxinas:** C5a>C3a
- **Quimiotaxis:** C5a
- **Eliminación de complejos inmunes:** C3b

# 1. Activación del LT Helper

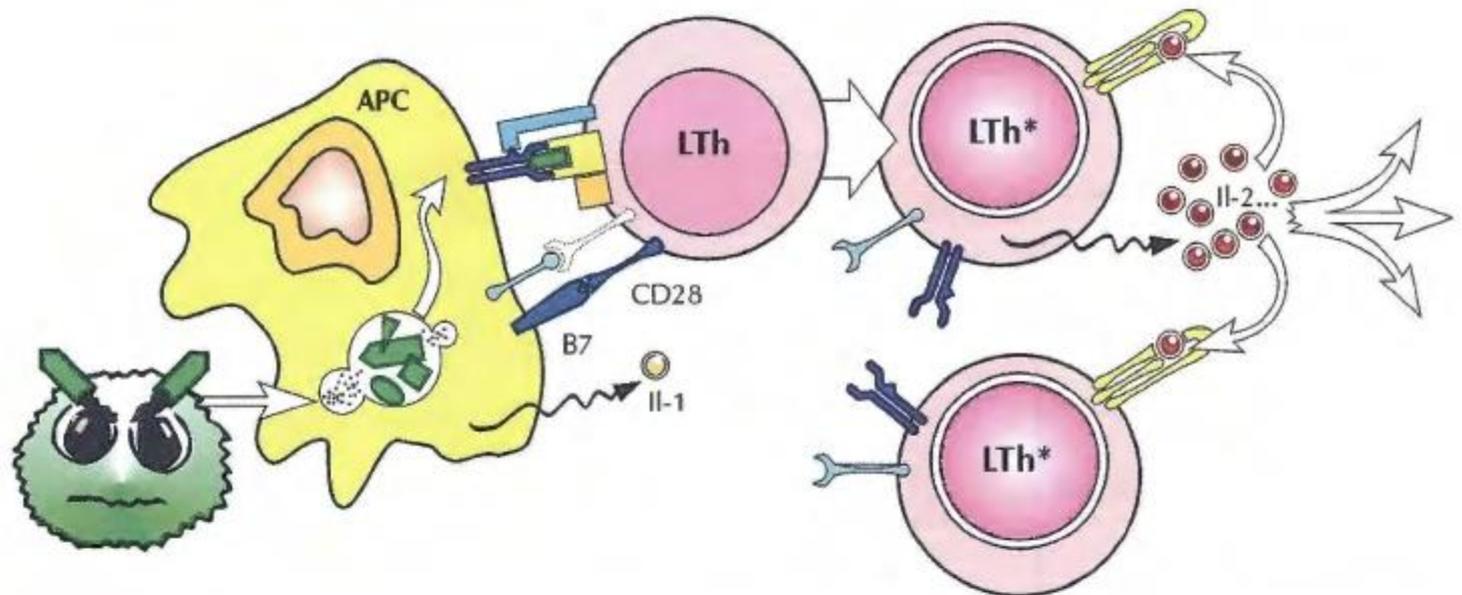
- Recordemos que los LT helper son los principales dirigentes del sistema inmune, y por tanto son necesarios tanto para una correcta respuesta humoral como para una respuesta citotóxica celular.

## A. FASE DE RECONOCIMIENTO:

- El Ag es captado y procesado por la célula presentadora de antígenos (CPA).
- El Ag es presentado al LT helper.
  - 1º: Unión inespecífica a través de moléculas de adhesión
  - 2º: Unión del TCR $\alpha$  con el péptido antigénico (exógeno) presentado por la CPA sobre moléculas tipo II del CMH. Esta unión es estabilizada por las moléculas de adhesión inespecífica.

## B. FASE DE ACTIVACIÓN:

- Transducción de la señal de activación. Requiere dos señales:
  - 1º señal: unión TCR/Ag (MIR).
  - 2º señal coestimuladora independiente de TCR (en caso de no producirse, provocaría anergia del LT en vez de activación) (MIR): la más característica implica al CD28 del LTh (MIR) con las moléculas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) de la CPA (MIR).



MIR 01 (7221): El sistema inmunológico está finamente regulado a través de interacciones entre sus diversos componentes. De las siguientes respuestas, señale la FALSA en relación a las interacciones entre la célula presentadora de antígeno y un linfocito T:

- Tanto los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B pueden actuar como células presentadoras de antígenos.
- El contacto entre el péptido antigénico incluido en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de la célula presentadora de antígeno y el complejo receptor de la célula T/CD3 (RCT/CD3), es el paso crucial y específico de dicha interacción.
- La unión CMH-antígeno con RCT-CD3 en presencia de ligación simultánea de CD28 en el linfocito T lleva a anergia específica de antígeno en linfocito T.\*
- El ligando de CD28 es tanto CD80 (B7-1) como CD86 (B7-2).
- La ingestión de antígenos extraños por la célula presentadora de antígeno lleva a la expresión de B7 en la superficie de dicha célula.

## • Respuesta funcional del LT helper:

- Producción de citocinas
- Expresión de moléculas de superficie: CMH II, ligando de CD40 (CD40L), RIL-2...
- Proliferación de la célula T (expansión clonal): el LT secreta sus propias citocinas promotoras del crecimiento (sobre todo IL-2).
- Diferenciación en células efectoras y LT memoria.

## C. FASE EFECTORA:

- Desarrollo de funciones efectoras consecuentes a:
  - La producción de citocinas: estimulación de LB, activación de macrófagos, activación de los LTC...
  - Contactos célula-célula a través de proteínas de membrana.
  - Según el perfil de citocinas predominante el LTh se transformará en LTh1 (si predomina IL12 o INF $\gamma$ ) o LTh2 (si predomina IL4).
- LTh1:
  - Respuesta celular.
  - Producción de IL2 e INF $\gamma$ .
  - Activación de macrófagos, hipersensibilidad retardada, citotoxicidad celular.
- LTh2:
  - Respuesta humoral y alérgica.
  - Producción de IL4, IL5.
  - Activación de LB a través del CD40 ligando.

MIR 01 (7224): Señale cuál de las siguientes respuestas **NO** es correcta en relación al linfocito T:

- Los receptores de antígeno del linfocito T están asociados, en la superficie de los linfocitos T, con moléculas del complejo CD3.
- Dentro de las moléculas coestimuladoras de la superficie del linfocito T, que se unen a moléculas coestimuladoras de células presentadoras de antígeno, se incluyen CD28, CD154 (CD40 ligando) y CD2.
- La señal de activación que se transmite a través del receptor de antígeno, en ausencia de señal coestimuladora logra activar al linfocito T aunque la señal de activación es menor.\*
- Las señales coestimuladoras en la activación del linfocito T incluyen a moléculas de superficie y a mediadores solubles.
- Los linfocitos T CD4 pueden ser divididos, según el tipo de citocinas que producen, en linfocitos Th1 y linfocitos Th2.

**MIR 04 (8003):** Señala la respuesta INCORRECTA en relación a la respuesta inmunológica del linfocito T:

1. El receptor de antígeno del linfocito T es el encargado de reconocer el péptido extraño en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tanto de clase I como de clase II.
2. Si el reconocimiento de antígeno se produce en ausencia de una señal coestimuladora se desencadena un fenómeno de tolerancia inmunológica.
3. Puede conseguirse una tolerancia activa del linfocito T a través del bloqueo de la vía B7/CD28.
4. Durante la activación del linfocito T, la molécula CD45 es alejada del complejo del receptor de la célula T para permitir que ocurran los fenómenos de fosforilación que llevarán a la activación celular.
5. Las células dendríticas de Langerhans son una subpoblación de células T activadas presentes en la piel.\*

## 1.1. Activación inespecífica del LT

Superantígenos:

- Proteínas (MIR) que no requieren ningún procesamiento para estimular a los LT. Se unen directamente a las cadenas  $\beta$  (MIR) del TCR y CMH II.
- Son capaces de activar hasta un 20% de los LT (MIR).
- Ej:
  - Toxinas estafilocócicas y estreptocócicas.
    - Toxina del shock tóxico (TSST).
    - Enterotoxinas de la intoxicación alimentaria (SEA, SEB, SEC, SED y SEE).
  - Otros productos bacterianos.
  - Proteínas retrovirales.

Enfermedades causadas por superantígenos:

- Shock tóxico estafilocócico (MIR).
- Artritis reumatoide (MIR).
- Enfermedad de Kawasaki (MIR).
- Intoxicaciones alimentarias.
- Dermatitis exfoliativa.

**MIR 98 (5863):** ¿Cuál es el agente o mecanismo presuntamente implicado en la producción de una enfermedad de Kawasaki ?:

1. Estreptococo Beta-hemolítico grupo A.
2. Agentes no identificados que actúan como superantígenos.\*
3. Diferentes enterovirus.
4. Una reacción injerto contra huésped.
5. Artrópodos.

**MIR 04 (8004):** Señale cuál de las siguientes respuestas es cierta en relación a un superantígeno:

1. Se unen a la porción lateral de la cadena alfa del receptor de la célula T y a la cadena beta de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II.
2. Son moléculas de naturaleza proteica capaces de activar hasta un 20% de los linfocitos T de sangre periférica.\*
3. Están implicados en el desencadenamiento del síndrome del aceite tóxico.
4. En su mayor parte son agentes nutricionales.
5. Para su acción utiliza la vía alternativa del complemento.

**MIR 00 (6951):** Una de las siguientes afirmaciones referida a los denominados Superantígenos es FALSA. Señálela:

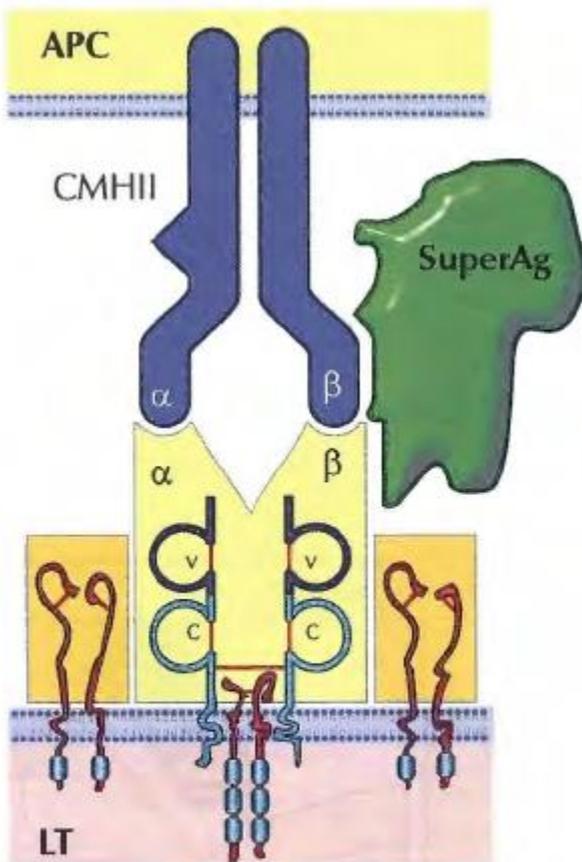
1. Están implicados en el síndrome del shock tóxico estafilocócico.
2. Son capaces de estimular a más del 20% de los linfocitos T de sangre periférica.
3. Deben ser procesados por la célula presentadora de antígeno y presentados a la célula T en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad.\*
4. Producen la expansión clonal y oligoclonal únicamente de las poblaciones de células T que posean algunas de las cadenas  $V\beta$  capaces de unirse al Superantígeno.
5. La estimulación de las células T que producen es completamente independiente de la cadena  $\alpha$  del receptor de antígeno de la célula T.

## 2. Respuesta humoral

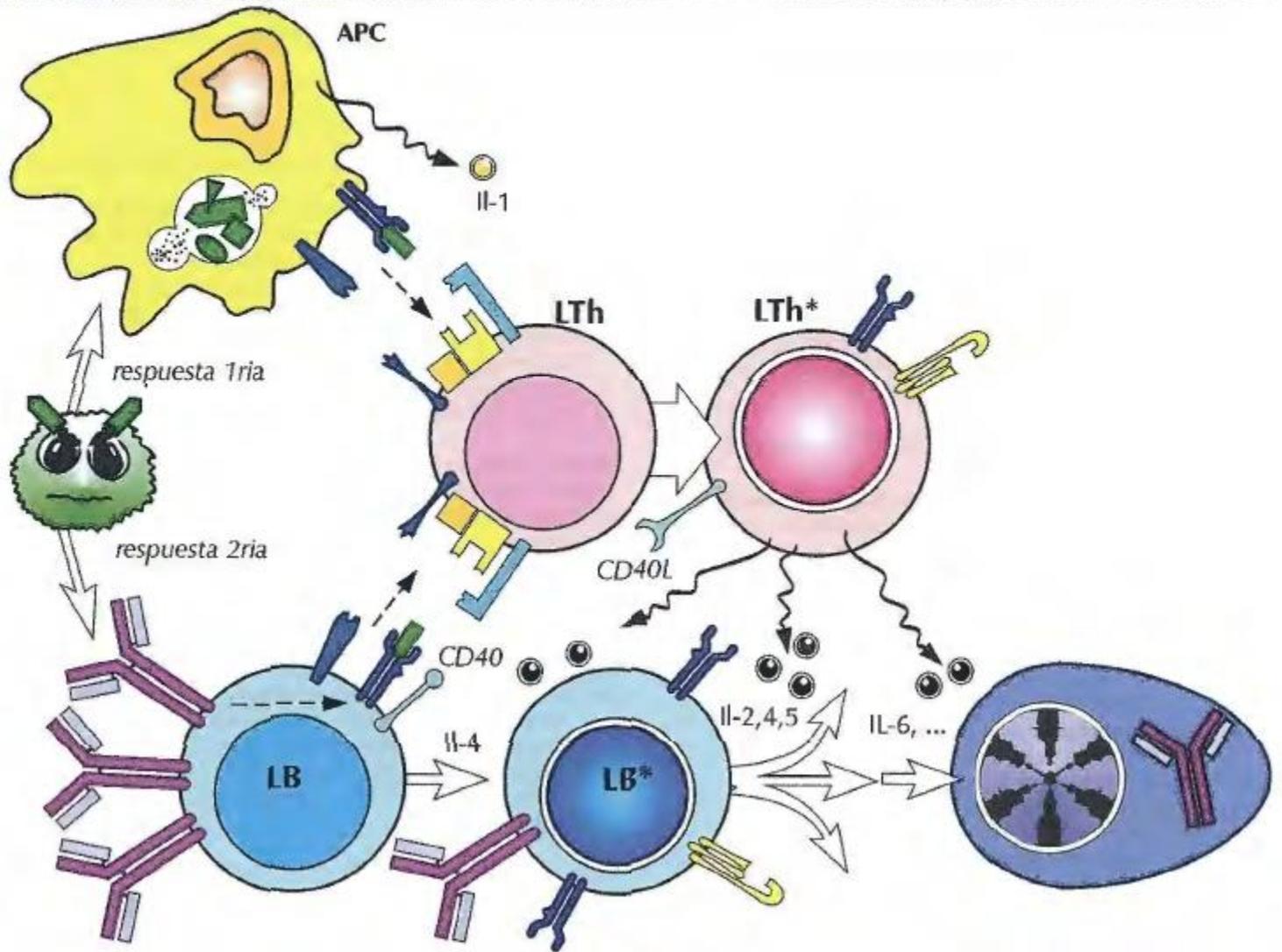
- Se denominó humoral porque podía transmitirse por el suero.
- Mediada por LB y células plasmáticas y los anticuerpos que éstas producen.
- Es el principal mecanismo de defensa frente a los organismos extracelulares y sus toxinas.
- Puede ser:

- a) Primaria: la primera vez que se contacta con el antígeno. Mediada por LB vírgenes.
- b) Secundaria: las sucesivas veces que se contacta con el antígeno. Mediada por LB memoria.

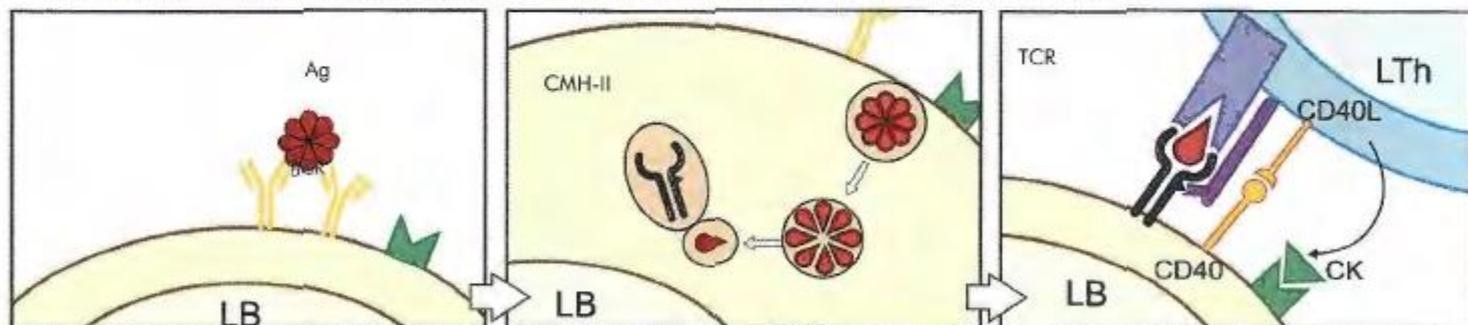
- a) T-Dependiente: desencadenada por antígenos T-dependientes. Precisa de la colaboración de LT.
- b) T-Independiente: desencadenada por antígenos T-independientes. Actúan solos los LB.



2.1. T-dependiente



- Se denomina respuesta humoral T dependiente porque además de LB precisa colaboración de LT.
- La activación de un LB precisa:
  - 1) La unión del antígeno específico al BCR, a diferencia de los LT (y su TCR) el antígeno está libre, no se precisa CMH (MIR).
  - 2) La activación de un LTh específico para el mismo antígeno.
    - A través de una CPA profesional como una célula dendrítica o un macrófago.
    - A través del propio LB.
  - 3) El envío de una segunda señal del LT al LB.
    - A través del CD40L (del LT) y CD40 (del LB).
    - A través de citocinas.
- Al reconocer el LB el antígeno libre, y el LT el antígeno procesado y presentado en una molécula CMH, suelen reconocer distintas zonas (distintos epítomos) del antígeno (el LB conformaciones estructurales y el LT fragmentos peptídicos).



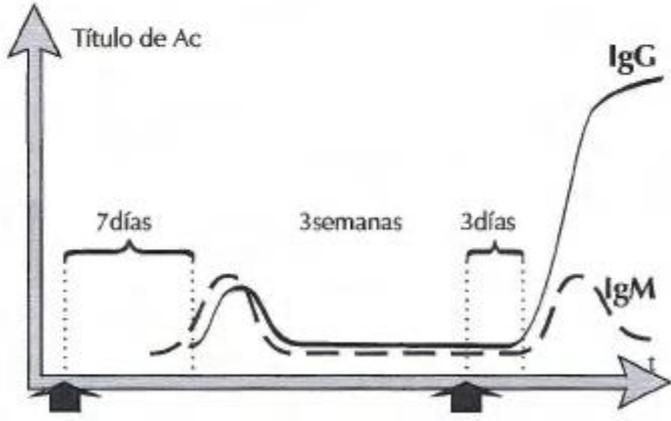


**Respuesta primaria:**

- Entra en contacto por 1ª vez el Ag con un LB virgen y, tras un período de latencia de 7d, se generan Ac, sobre todo de la clase IgM, con no mucha afinidad por el Ag y en no mucha cantidad.
- Algunos LB activados migran a los folículos, donde proliferan, modura su afinidad (hipermutación somática) y cambian la clase ("switch") de la Ig expresada en su membrana, pudiendo convertirse en LB memoria.

**a) Respuesta secundaria:**

- Al ponerse en contacto el Ag por 2ª vez, se generan Ac sobre todo del tipo IgG e IgA. Esta producción de Ac se hace tras un período de latencia más corto (3días), en mucha mayor cantidad, y va aumentando la afinidad/avidez de los Ac con el Ag a medida que progresa el proceso ("maduración de la afinidad").



**MIR 80 (36):** Se denomina antígeno timo-dependiente aquel que:

1. Es extraído del timo.
2. Produce una respuesta exclusivamente de linfocitos T.
3. Requiere una cooperación celular T-B.\*
4. Solamente es capaz de provocar una respuesta inmune durante los primeros años de vida.
5. Es sinónimo de hópteno.

**MIR 83 (1692):** En general después de la inyección de un inmunógeno se detectan anticuerpos IgM:

1. En la primera semana.\*
2. Entre 2 y 3 semanas.
3. Entre 3 y 4 semanas.
4. Después de un mes.
5. Ninguna de las anteriores.

**MIR 90 (2797):** La síntesis de anticuerpos que pertenecen a las distintas clases de inmunoglobulinas se producen a distintas velocidades. En un segundo contacto con el antígeno hay dos inmunoglobulinas cuya síntesis se acelera rápidamente hasta un título mucho mayor que en el primer contacto. Estas son:

1. IgG e IgA.\*
2. IgA e IgM.
3. IgG e IgM.
4. IgM e IgD.
5. IgG e IgD.

**MIR 00 FAMILIA (6661):** Durante el primer encuentro con un antígeno se produce una respuesta inmune llamada primaria, mientras que en contactos sucesivos con el mismo antígeno se produce una respuesta secundaria. Respecto a este fenómeno se realizan a continuación varias afirmaciones de las que una es **FALSA**. Señálela:

1. La respuesta primaria está mediada por células nativas o vírgenes y la respuesta secundaria, lo está por células memoria.
2. La respuesta secundaria se desencadena de una manera más rápida que la respuesta primaria.
3. La tirosina fosfatasa CD45, que regula la activación celular se expresa en la superficie de las células T memoria en su versión CD45RA.\*
4. En la respuesta secundaria se produce un mayor número de linfocitos y las células B producen mayores niveles de anticuerpos con una mayor afinidad por el antígeno.
5. El concepto de vacunación se basa en la generación de células memoria por exposición a antígenos atemperados en su patogenicidad.

**MIR 05 (8261):** Los anticuerpos que desaparecen pocos meses después de la infección permiten detectar una enfermedad actual o muy reciente. Este tipo de anticuerpos pertenece a la clase:

1. Ig G2.
2. Ig E e Ig G3.
3. Ig A e Ig M.\*
4. Ig D.
5. Ig G4 e Ig D.

**REPASO**

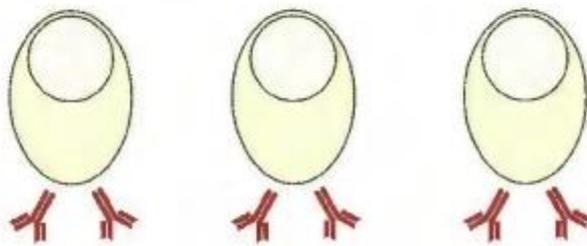
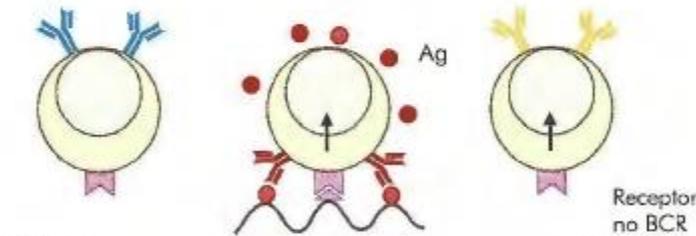
|    |                     | Primaria  | Secundaria  |
|----|---------------------|-----------|-------------|
|    | Actúa sobre...      | LB virgen | LB memoria  |
|    | Periodo de latencia | 7días     | 1-3días     |
|    | Genera memoria      | Sí        | Sí          |
| Ac | Título              | "n"       | "10n" ó más |
|    | Clase               | IgM>IgG   | IgG         |
|    | Afinidad            | Escasa    | Elevada     |

## 2.2. T-independiente

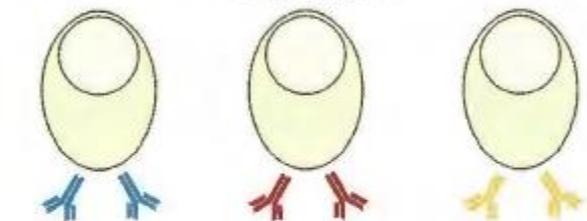
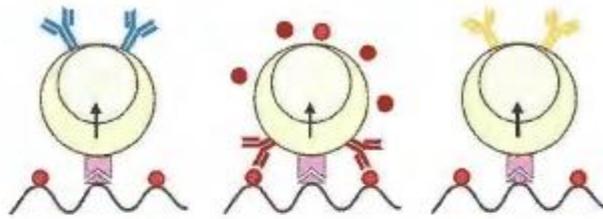
- Aunque la mayoría de las respuestas humorales específicas son dependientes de la ayuda de los LT helper, algunos antígenos, generalmente no proteicos (polisacáridos y lípidos), estimulan al LB a que produzca Ac sin necesidad de LT. Suelen ser grandes moléculas poliméricas, de estructura simple y repetitiva y resistentes a la degradación.

### a) Respuesta T-Independiente tipo 1 (TI 1):

- Es causada por antígenos con capacidad intrínseca de activar a la célula B, independientemente de su BCR.
- A bajas concentraciones del Ag se activan solamente los LB específicos para el antígeno.



- Pero a altas concentraciones del Ag se estimulan múltiples células B independientemente de su especificidad antigénica (activación policlonal), por ello a dichos antígenos se les denomina mitógenos de células B. Esto se debe a que estimulan a la célula a un nivel distinto del BCR.

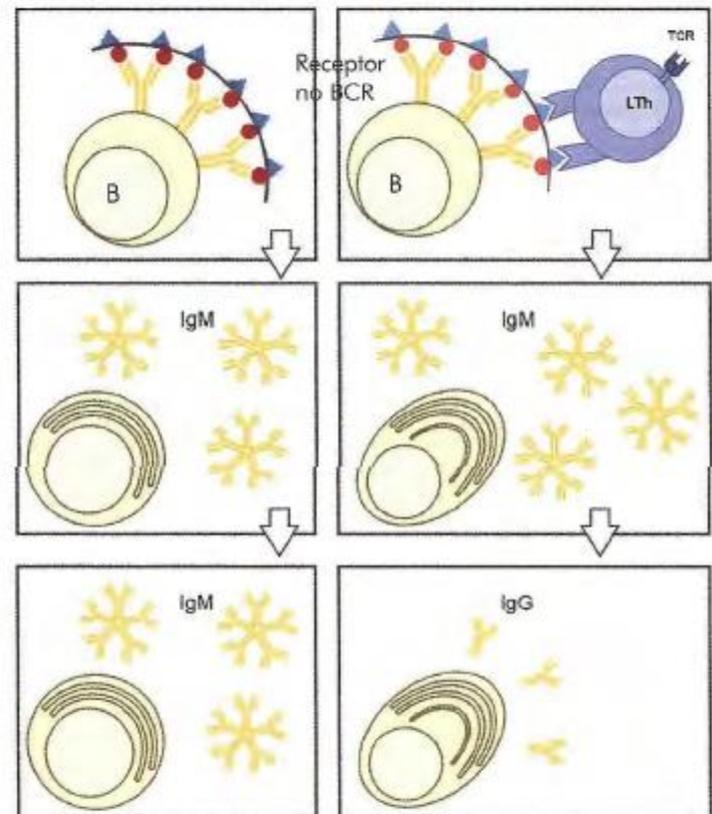
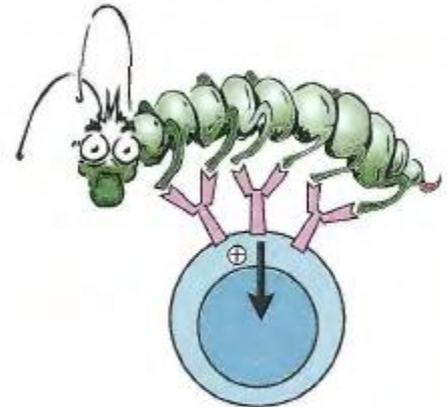


- Se produce IgM, no generándose memoria.
- Ej.: LPS de bacterias gram- que a altas concentraciones estimula a la célula a través de CD14.

### b) Respuesta T-Independiente tipo 2 (TI 2):

- NO poseen capacidad intrínseca de activar al LB.
- Actúan solo sobre LB maduros. Sobre todo en LB1 (CD5+).
- Causada por moléculas con determinantes antigénicos repetidos que entrecruzan masivamente las Ig de membrana del LB, activándolo.
- Precisa de colaboración por parte de LT no específicos de antígeno, no se sabe claramente como (¿estimulación de LT independiente de TCR?).

- Se produce IgM y más raramente IgG.
- Ej.: polisacáridos capsulares (neumococo, Haemophilus) (MIR).
- En el síndrome de wiskott-Aldrich falla la respuesta TI-2, por lo que se favorecen las infecciones por bacterias encapsuladas.
- NO genera memoria (MIR).



- No hay maduración de la afinidad, pero en algún caso puede haber cambio de clase (aunque lo predominante es una respuesta de tipo IgM).
- Algunos polisacáridos T-independientes, por mecanismos desconocidos, pueden estimular el cambio de clase (ej.: en el hombre, la principal respuesta frente a los polisacáridos capsulares del neumococo está formada por IgG2).
- Se puede lograr que un antígeno T independiente genere una respuesta T dependiente uniéndolo covalentemente a una proteína, como se hace en las vacunas conjugadas (como la de Haemophilus), donde el LB reconoce al polisacárido, y para activar al LT le presenta trozos de la proteína (recordemos que LT y LB en las respuestas T dependientes aunque tienen que reconocer el mismo determinante antigénico) (2MIR).



REPASO

|      | LT<br>específicos | LT | Activación<br>policlonal<br>de LB | Tipo Ig           | Memoria | Epítomos<br>repetidos | Ejemplos                  |
|------|-------------------|----|-----------------------------------|-------------------|---------|-----------------------|---------------------------|
| TD   | Si                | Si | No                                | IgM<br>IgG<br>... | Si      | No                    | Toxina diftérica          |
| TI-1 | No                | No | Si                                | IgM               | No      | No                    | LPS                       |
| TI-2 | No                | Si | No                                | IgM<br>IgG2       | No      | Si                    | Polisacárido de neumococo |

MIR 98 (5926): Las vacunas de polisacárido purificado utilizadas en la inmunización frente a infecciones producidas por algunas bacterias capsuladas, producen:

1. Respuesta de anticuerpos sin memoria inmunitaria.\*
2. Estimulación de la producción de linfocitos T.
3. Respuesta de anticuerpos con memoria inmunitaria.
4. Una respuesta de IgA exclusivamente.
5. Ausencia de respuesta de IgM.

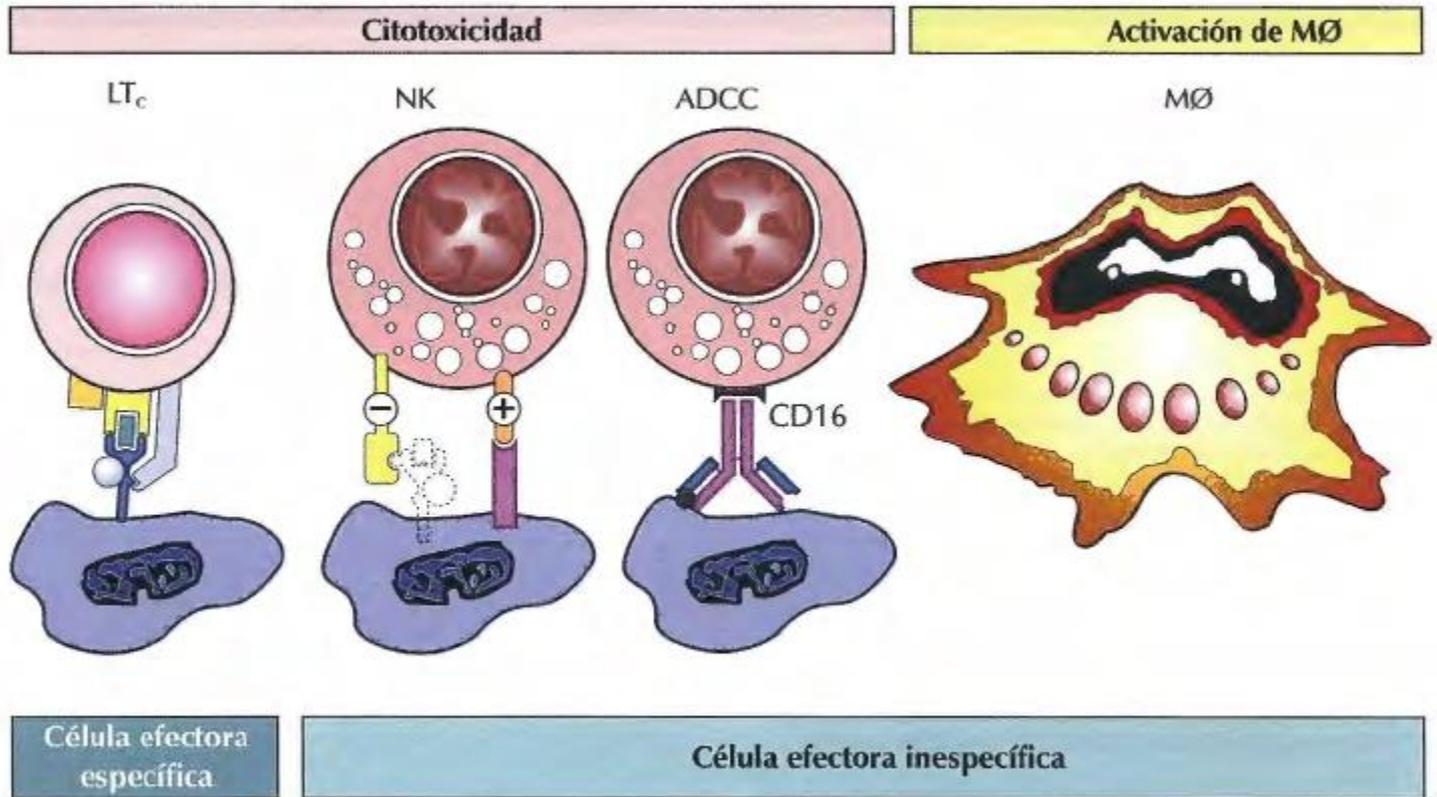
MIR 03 (7742): ¿Cuál de las siguientes respuestas es **FALSA** en relación a los receptores para el antígeno?:

1. Los receptores de los linfocitos T reconocen fragmentos de antígenos presentados por moléculas de inmunoglobulinas.\*
2. Los receptores de los linfocitos B reconocen antígenos en su forma nativa.
3. Los receptores de los linfocitos T tienen dos cadenas variables.
4. Los receptores de los linfocitos B tienen cadenas variables que constituyen inmunoglobulinas.
5. Los receptores de los linfocitos tanto B como los de los T tienen dos regiones, una constante y una variable.

MIR 07 (8783): En las vacunas conjugadas frente a Haemophilus influenzae formadas por Polisacárido bacteriano (PS) más toxoide tetánico, la reacción inmunológica en la que se basa el diseño y eficacia de la vacuna es la siguiente:

1. El linfocito B reconoce fragmentos del Polisacárido y presenta fragmentos de éste a las células T.
2. El linfocito B reconoce fragmentos del toxoide tetánico y produce Anticuerpos frente al Polisacárido.
3. El linfocito B reconoce fragmentos del Polisacárido, presenta fragmentos del toxoide a las células T y produce Anticuerpos frente al toxoide.
4. El linfocito B reconoce fragmentos del Polisacárido, presenta fragmentos del toxoide de los linfocitos T y produce Anticuerpos frente al Polisacárido.\*
5. El linfocito B reconoce fragmentos del toxoide, presenta fragmentos del toxoide a los linfocitos T y produce Anticuerpos frente al Polisacárido.

### 3. Respuesta celular



- La inmunidad mediada por células consta de respuestas inmunitarias que se ponen en marcha a través del reconocimiento del Ag por LT específicos, y en las que los LT participan también como células efectoras. El Ac va a desempeñar un papel subordinado (si bien no es posible separar totalmente la inmunidad humoral de la celular).
- Se inician por la activación del LT en respuesta a un Ag específico.
- En algunas formas de inmunidad celular, el LT lleva a cabo directamente la función efectora (LT citotóxico / CD8+)
- Otras veces, el LTh1 secreta citocinas que atraen células efectoras que no son específicas de Ag (macrófagos, NK)
- Las reacciones de la inmunidad celular se encargan de:
  - Control de infecciones víricas.
  - Control de infecciones por bacterias intracelulares.
  - Control de algunas infecciones por protozoos endocitoplasmáticos (toxoplasma).
  - Eliminación de células que expresen moléculas del CMH extrañas (aloinjertos).
  - Destrucción de células tumorales (expresan Ag tumorales).
- En general, para liberarnos de patógenos intracelulares podemos actuar de dos formas:
  1. Activar a los macrófagos con citocinas liberadas por los LTh 1 para que sean capaces de destruirlos.
  2. Matar directamente a la célula infectada/tumoral (citotoxicidad).

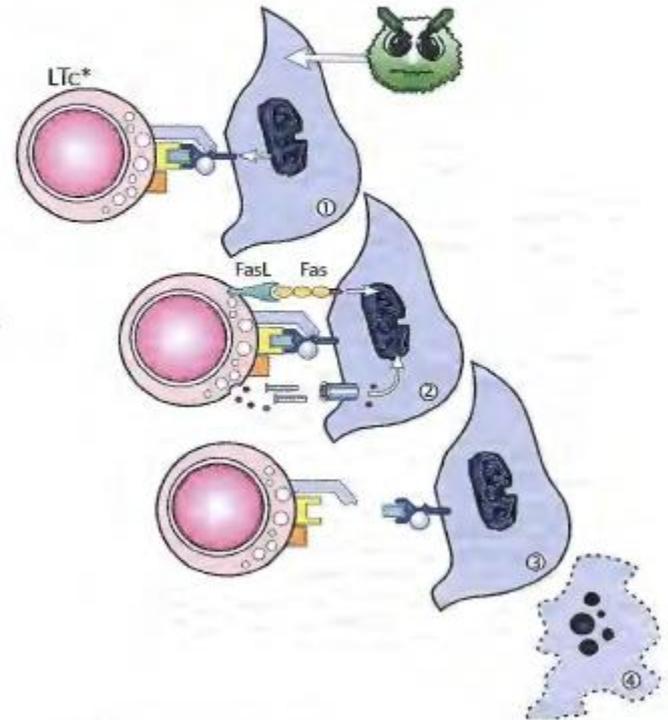
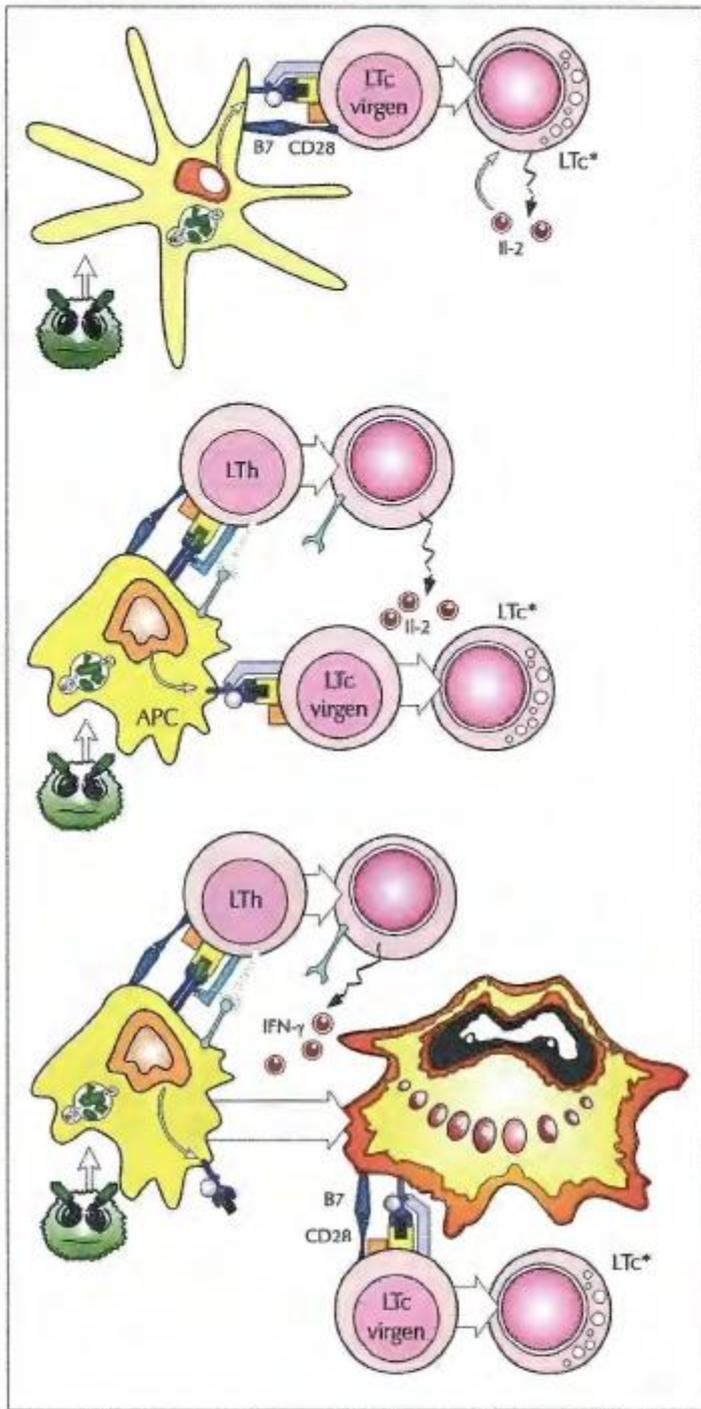
#### 3.1. Citotoxicidad por macrófagos (Hipersensibilidad retardada):

- La célula final efectora es el monocito/macrófago activado. La finalidad fisiológica de esta respuesta es favorecer la destrucción de los microorganismos intracelulares que residen en los fagolisosomas de los macrófago, como las micobacterias (TBC, lepra).
- Los LTh1 activados por el Ag secretan citocinas que...
  - 1 ...activan células endoteliales para atraer monocitos y otros leucocitos desde la sangre a la zona del estímulo antigénico
  - 2 ...transforman los monocitos en macrófagos activados.
- La Il-12 es la citocina más importante responsable de la inducción de la inmunidad celular (promueve la diferenciación a LTh1). El IFN $\gamma$  es el principal activador de los macrófagos.
- Si no son capaces de eliminar totalmente a los patógenos intracelulares, se desarrolla una infección crónica y se forma un granuloma (macrófagos infectados, rodeados de LT activados). Esta estructura es característica de las reacciones de hipersensibilidad.

**MIR 03 (7728):** La defensa frente a Mycobacterium Tuberculosis depende esencialmente y en último extremo de:

1. Los anticuerpos de la clase Ig G.
2. El interferón alfa.
3. Los leucocitos polinucleares basófilos.
4. Los macrófagos activados por el interferón gamma.\*
5. Los leucocitos polimorfonucleares eosinófilos.

### 3.2. Citotoxicidad celular por LT citotóxicos



- 1º Unión a la célula diana a través de diferentes receptores de superficie y reconocimiento del Ag.
- 2º Liberación del "golpe letal"
- 3º Separación del LTC
- 4º Muerte de la célula diana

- El LTC reconoce péptidos antigénicos endógenos en asociación con los CMH I del propio huésped (restricción que los LTC aprendieron en el timo). Genera memoria.
- La sola presentación del Ag por la célula infectada no basta para activar al LT, precisa una 2ª señal, sin la cual se produciría anergia del LT naivo. Los LT CD8 precisan una mayor coestimulación que los CD4.
- La 2ª señal puede ser la presentación del mismo antígeno al LTC por una CPA profesional (célula dendrítica) con altos niveles de moléculas coestimuladoras como B7. Esto induce al LT a producir IL2 y proliferar.
- Cuando la segunda señal es una CPA débil se precisa también la ayuda de LTh1 específicos para el mismo antígeno.
  - El LTh1 potencia a la CPA para producir moléculas coestimuladoras.
  - El LTh1 produce citocinas (IL-2) que activan al LTC.
  - Recordemos, no obstante, que la principal acción del LTh-1 es la activación de macrófagos a través de su ligando de CD40 y de la secreción de INF  $\gamma$ .

- Los LTC destruyen las células diana por tres mecanismos básicos ("golpe letal"):
  1. Exocitosis de gránulos que liberan perforina (forma poros en la membrana y genera lisis osmótica).
  2. Entrada de granzimas en la célula diana a través de los poros creados por la perforina y programan a la célula para su destrucción (muerte por apoptosis).
  3. Expresión de ligando de FAS (CD95L, de la familia de los TNF), que se une al FAS (CD95, también de la familia de los receptores de TNF) de la célula diana, induciendo su apoptosis (MIR).
- La citotoxicidad por LT está implicada en los siguientes procesos:
  - Infecciones intracelulares de células no fagocíticas, o que no son controladas del todo por éstos (infecciones virales...) (MIR).
  - Rechazo agudo de alotrasplantes (MIR).
  - Rechazo de tumores (MIR).

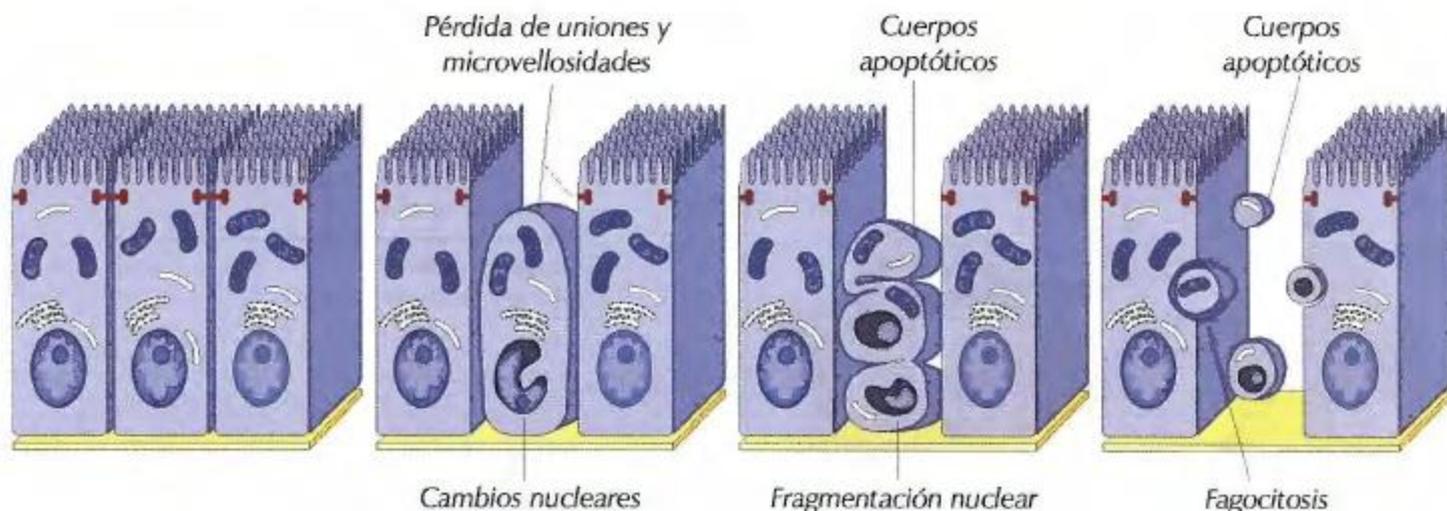
**APOPTOSIS:**

- Muerte celular por activación de un programa que determina la fragmentación del ADN, la condensación citoplasmática y la pérdida celular SIN respuesta inflamatoria acompañante (MIR).
- El programa apoptótico está presente en todas las células y se activa por una ausencia de señales de supervivencia y por estímulos externos (como el ligando FAS) (MIR). A su

vez, todas las células también presentan un conjunto de proteínas capaces de inhibir la muerte celular programada (como la Bcl-2).

- Las vías que inducen apoptosis activan una cascada de proteasas (caspasas) que acaban activando una DNasa que penetra en el núcleo y corta el ADN.

|                           | Apoptosis                               | Necrosis                  |
|---------------------------|---|---------------------------|
| Estímulo                  | Fisiológico (a veces patológico)        | Patológico                |
| Aparición                 | Células aisladas                        | Grupos celulares          |
| Adhesión entre células    | Perdida (precoz)                        | Perdida (tardía)          |
| Núcleo                    | Contorno convoluto y roto (cariorrexis) | Desaparición (cariolisis) |
| Fagocitosis entre células | Presente                                | Ausente                   |
| Inflamación               | Ausente                                 | Presente                  |



MIR 89 (2342): En la defensa contra las infecciones virales:

1. Intervienen los anticuerpos y/o la inmunidad celular, según los casos.\*
2. Intervienen sólo los anticuerpos.
3. Intervienen sólo la inmunidad celular.
4. Intervienen solamente factores inespecíficos, como la propiedad y el interferon.
5. Tienen poca importancia los mecanismos inmunológicos específicos, a causa del efecto inmunosupresor que tienen muchos virus.

MIR 94 (3815): Se denomina "apoptosis":

1. La necrosis de coagulación de grupos celulares con reacción inflamatoria
2. La necrosis colicuativa de grandes cantidades de células.
3. Una forma de necrosis caseosa.
4. Una necrosis de coagulación de células individuales.\*
5. Una forma exagerada de necrosis fibrinoide.

MIR 95 FAMILIA (4052): La reacción frente al injerto y tumores está mediada primariamente por:

1. Anticuerpos que no fijan el complemento
2. Células fagocíticas residentes
3. Células T helper
4. Células T citotóxicas.\*
5. Linfocitos B en general

MIR 99 (6428): ¿Cuál de estas afirmaciones es correcta en relación con la apoptosis?:

1. Es una necrosis fisiológica.
2. Afecta a pequeños grupos celulares.
3. Apenas hay cambios morfológicos nucleares.
4. La rotura de la membrana celular produce cuerpos apoptóticos.
5. No produce inflamación circundante.\*

MIR 00 (6954): ¿Cuál de las siguientes respuestas NO es correcta en relación a la protección inmunológica?:

1. Las citocinas tienen un papel central en la respuesta contra determinados tipos de agentes infecciosos y también en el control de las respuestas autoinmunes y alérgicas.
2. La eliminación de las células infectadas por virus recae principalmente en la célula T citotóxica CD8.
3. La vía clásica de activación del complemento es disparada por el contacto entre su primer componente, C1q, con las regiones Fc de IgM o IgG en la superficie de una célula.
4. La IgA secretoria se sintetiza en gran cantidad en las superficies mucosas y previene la adhesión de los microorganismos a las células del huésped.
5. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos se basa, en gran medida, en el isotipo IgM.\*

MIR 02 (7481): Señale cuál de las siguientes respuestas es la VERDADERA en relación a la apoptosis (muerte celular programada):

1. La apoptosis es un proceso singular del sistema inmune cuya finalidad es la eliminación de células superfluas mediante un mecanismo similar a la necrosis celular.
2. La apoptosis puede ser inducida por una gran variedad de estímulos que disparan receptores que pueden estar tanto en la superficie celular como en el citoplasma.\*
3. Bcl-2 es una proteína crucial en la cascada de la apoptosis, regulando positivamente el proceso y conduciendo a la formación del ADN en escalerita.
4. La molécula de superficie fas/APO-1 es una de las principales inductoras de apoptosis y, a diferencia de los miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , su función se circunscribe a regular las células del sistema inmunológico.
5. Los anticuerpos bloqueantes del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , ya comercializados para uso en humanos, bloquean el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  soluble pero no interfieren en el mecanismo de apoptosis porque no se unen al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  presente en la membrana celular.

MIR 02 (7483): Indique cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA, en relación con los distintos tipos de células fagocíticas:

1. Los macrófagos y las células dendríticas poseen receptores inespecíficos del reconocimiento del antígeno que les permiten diferenciar entre lo propio y lo extraño.
2. Las células de Langerhans son los fagocitos de la piel.
3. Las células dendríticas interactúan con los linfocitos T.
4. Participan en los fenómenos de necrosis, pero no de apoptosis.\*
5. Las células dendríticas son especialmente eficientes en el inicio de la respuesta inmune.

MIR 09 (9276): Señale cuál de las siguientes respuestas es correcta en relación a los mecanismos que gobiernan la inmunidad adaptativa y la diferenciación de la inmunidad innata:

1. Su principal componente son las barreras epiteliales.
2. Toll-Like proteínas son cruciales en el reconocimiento de patógenos.
3. La eliminación de patógenos se produce mediante linfocitos específicos de antígeno.\*
4. La fagocitosis y el sistema del complemento son elementos esenciales de la misma.
5. El reconocimiento de antígenos se realiza con un pequeño número de receptores (repertorio muy limitado).

### 3.3. Citotoxicidad celular por NK

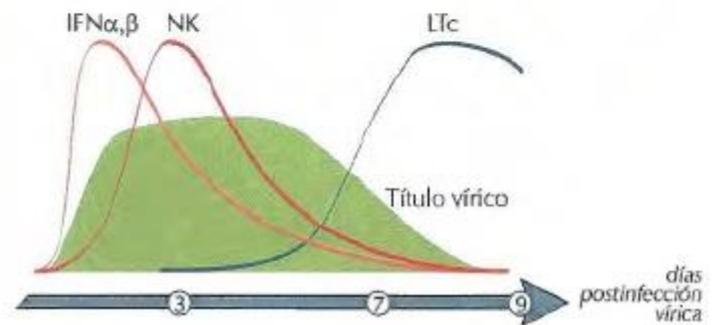
- Las células NK forman parte de la inmunidad innata, dado que actúan de manera inespecífica (contra distintos Ag) y no generan memoria.

FORMA DE ACTUAR:

- Reconocen diversos objetivos
  1. Dependiente de Ac: células revestidas por Ac (ADCC: citotoxicidad celular Ac-dependiente), uniéndose a través del CD16 (receptor de baja afinidad del Fc de la IgG).
  2. Independiente de Ac: combinación de señales de receptores inhibidores (KIR, HLA-E, ...) y activadores (NCR, ...). Son muy eficaces eliminando células que carecen de CMH I (o con CMH I alterados), muy frecuente en células infectadas por virus.
- Para matar a la célula diana emplea mecanismos similares a los del Lc (exocitosis de gránulos, perforinas...).

FUNCIÓN:

- Defensa inespecífica de células infectadas por virus y también son capaces de matar algunas células tumorales.



### 3.4. Citotoxicidad celular AC-dependiente (ADCC)

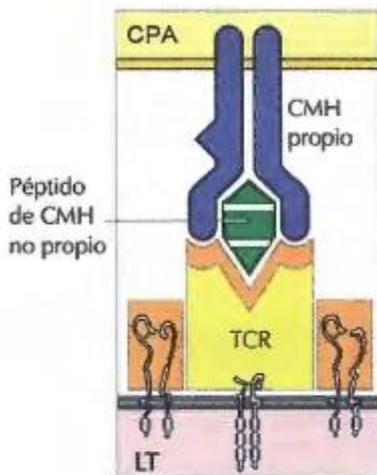
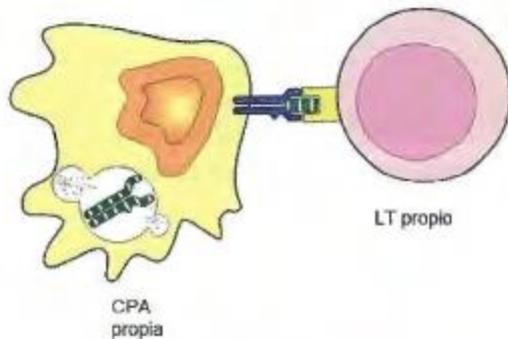
- Las células efectoras reconocen células blanco opsonizadas por Ig (deben, por tanto, tener receptores para el Fc de la Ig).
- Células efectoras:
  - Células NK (principales efectoras).
  - Eosinófilos
  - Monocitos.
  - Neutrófilos
- El principal Ac es la IgG (MIR), aunque también se da con IgA e IgE (ej. eosinófilos antihelmintos) (MIR).
- Es el proceso citotóxico más eficaz conocido en presencia de IgG.

MIR 00 (6954): ¿Cuál de las siguientes respuestas NO es correcta en relación a la protección inmunológica?:

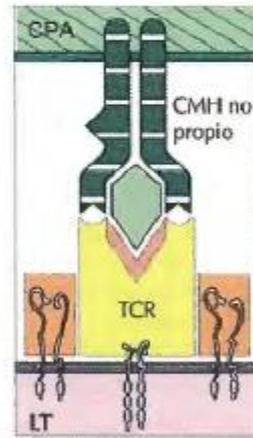
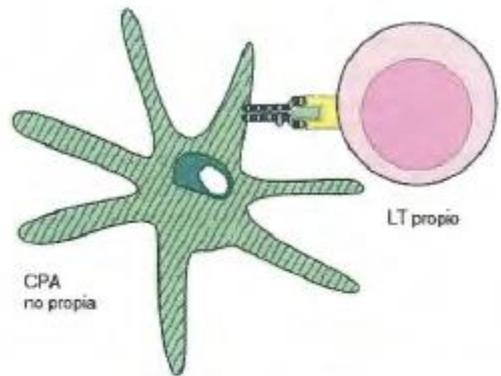
1. Las citocinas tienen un papel central en la respuesta contra determinados tipos de agentes infecciosos y también en el control de las respuestas autoinmunes y alérgicas.
2. La eliminación de las células infectadas por virus recae principalmente en la célula T citotóxica CD8.
3. La vía clásica de activación del complemento es disparada por el contacto entre su primer componente, C1q, con las regiones Fc de IgM o IgG en la superficie de una célula.
4. La IgA secretoria se sintetiza en gran cantidad en las superficies mucosas y previene la adhesión de los microorganismos a las células del huésped.
5. La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos se basa, en gran medida, en el isotipo IgM.\*

## 4. Alorreactividad

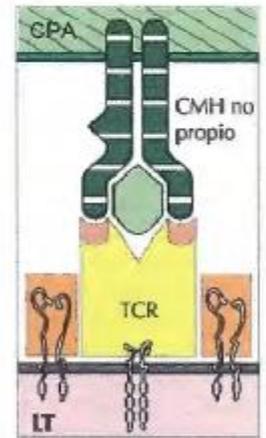
- La rápida y potente respuesta inmunitaria mediada por células contra el tejido trasplantado se debe a la presencia en cualquier individuo de elevado número de LT específicamente reactivos (MIR) contra determinadas moléculas de CMH alogénico (no propio), de hecho entre un 1 y un 10% de los LT de un individuo son capaces de reaccionar frente a células alogénicas.
- Las diferencias en las moléculas CMH II inducen una respuesta alogénica más fuerte (MIR) que la inducida por las CMH I, ya que las CMH II activan a los LTh (CD4) y las CMH I a los LTc (CD8), y éstos suelen necesitar ayuda de los LTh para activarse.
- Las CMH son los principales aloantígenos, pero no los únicos (Ag menores de histocompatibilidad, sistema ABO...)
- Existen dos maneras de que los LT reaccionen frente a un aloantígeno:
  - 1) **Presentación indirecta:** es la que sigue las vías habituales, los aloantígenos del donante (fundamentalmente los antígenos del CMH) son captados por CPAs del receptor, y presentados por el CMH del receptor a los LT del receptor (MIR), tal y como ocurriría con cualquier antígeno bacteriano.



- 2) **Presentación directa:** es exclusiva de la reacción frente a trasplantes. En ella los LT del receptor se unen directamente a moléculas CMH de del donante situadas en las propias CPAs del donante que viajaron con el órgano ("leucocitos pasajeros"). Esto puede suceder de dos maneras:
  1. **Unión dominante del péptido:** El CMH del donante presenta casualmente el antígeno específico del LT, lográndose unión pese a la falta de concordancia HLA. Es lo más común.
  2. **Unión dominante del CMH:** El mismo CMH del donante "encaja" de alguna manera con el receptor del LT (MIR) independientemente del péptido que presenta.



Unión dependiente de péptido



Unión dependiente de CMH

MIR 02 (7884): Indique la **VERDADERA** entre las siguientes cuestiones referidas al rechazo de injertos:

1. La base celular de la alorreactividad es el reconocimiento por los macrófagos del receptor de las moléculas de histocompatibilidad del donante que se convierten en esta situación particular en antígenos.
2. La enfermedad injerto contra huésped está asociada fundamentalmente con el trasplante renal y es una de las principales causas del fracaso del mismo.
3. En la mayor parte de los trasplantes, si la selección del donante ha sido adecuada, no es necesario el uso de fármacos inmunosupresores que complicarían la supervivencia del trasplante.
4. En el rechazo agudo, debido a que la activación de las células CD4+ activadas, las diferencias entre las moléculas de clase II inducen una respuesta alogénica más fuerte que la inducida por diferencias en las de clase I.\*
5. El rechazo crónico es la pérdida de injertos a partir de tres meses. Su intensidad es más débil que en el agudo y responde habitualmente a los inmunosupresores.

MIR 05 (8263): Sobre los fenómenos de rechazo en los trasplantes alogénicos de órganos sólidos, señale la respuesta **FALSA**:

1. Los linfocitos T-CD4 del receptor pueden reconocer las moléculas HLA-II alogénicas expresadas en las células presentadoras de antígeno del donante.
2. Los linfocitos T-CD4 del receptor pueden reconocer fragmentos de moléculas HLA-II y HLA-I alogénicas expresadas en las células presentadoras de antígeno del receptor.
3. El rechazo hiperagudo se debe a la presencia de anticuerpos en el receptor (formados previamente) que frecuentemente van dirigidos contra moléculas HLA.
4. En el tte hepático el rechazo hiperagudo es infrecuente.
5. A menor expresión de moléculas B7 sobre las células presentadoras de antígeno del donante, mayor es la tasa de rechazo agudo.\*

## 5. No respuesta: tolerancia

- Una de las propiedades más importante del sistema inmune de un individuo normal es la capacidad de discriminar entre antígenos propios y extraños (MIR), para no reaccionar perjudicialmente frente al propio individuo.
- Esta tolerancia es un proceso de selección negativa adquirido

activamente que se mantiene principalmente por la **delección clonal** o inactivación de las células T y B en desarrollo en timo y médula ósea (tolerancia central) y por **delección clonal** o inactivación de las células T y B periféricas maduras (tolerancia periférica) (MIR).

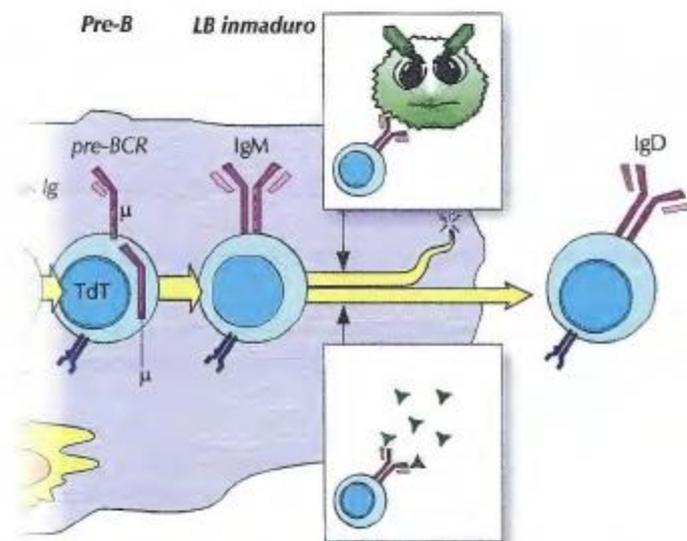
- Además algunos autoAg son ignorados por el sistema inmune por estar en bajas concentraciones o por encontrarse en sitios inmunológicamente privilegiados ("antígenos escondidos"), como son los de la cámara anterior del ojo, cerebro, testículos y feto.

### 5.1. Tolerancia central

a) **CÉLULA T:** Delección clonal en el timo (MIR) de los timocitos con gran afinidad por los complejos CMH propio/ péptido propio (selección negativa) (MIR).

b) **CÉLULA B:** el LB inmaduro (LB IgM+) es expuesto en médula ósea (MIR) a Ag propios...

- Ag multivalentes (presentes en la superficie celular):
  - **Delección clonal:** eliminación de células autorreactivas por apoptosis (MIR).
  - "Edición del receptor": a veces puede ser rescatada la célula B autorreactiva por reordenamiento de los genes de la cadena ligera, generando una nueva especificidad que ya no es autorreactiva.

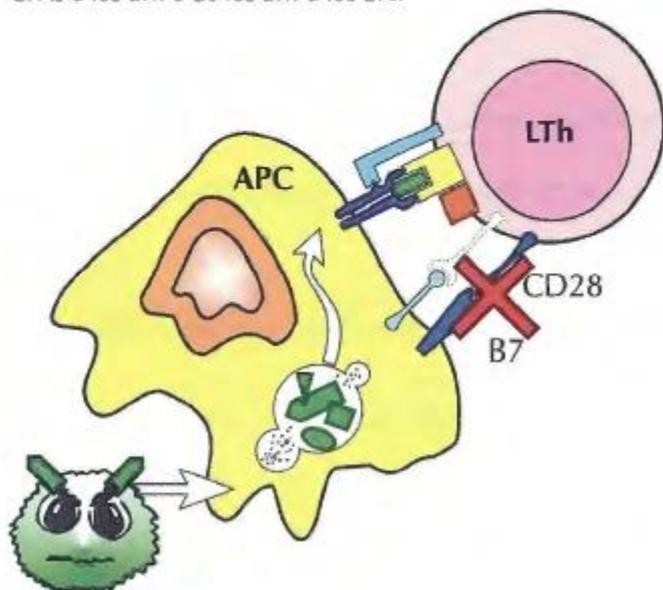


- Ag pequeños solubles: inactivación por **anergia** (MIR) (solen a periferia como LB IgD+ anérgicos).

### 5.2. Tolerancia periférica

a) **CÉLULA T:** varias posibilidades:

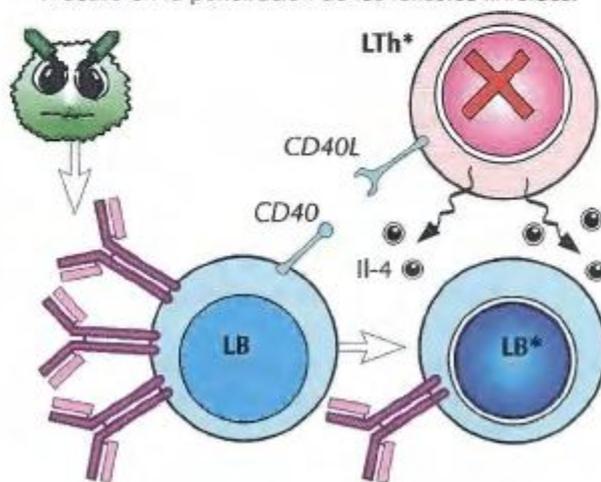
- Anergia por ausencia de señal coestimuladora de las CPAs a los LTh o de los LTh a los LTc.



- Inmunoignorancia de sus propios Ag por:
  - Concentración muy baja de Ag.
  - Los CD4 ignoran autoAg en células carentes de CMH II o B7.
  - Ag aislados en sitios inmunológicamente privilegiados, como células del SNC.
- **Delección clonal periférica:** las células de ciertos tejidos inmunológicamente privilegiados (globo ocular) u otros cuyos Ag son de aparición tardía (testículos, ovarios) expresan ligando FAS (CD95L), molécula que si se une al FAS de los LTc autorreactivos los destruye por apoptosis.
- **Supresión:** tolerancia a Ag ingeridos por vía digestiva mediada por LT supresores (LT reguladores LTr1).

b) **CÉLULA B:** el LB maduro (LB IgM+IgD+) es expuesto en los tejidos a Ag propios. Si falta LT autorreactivo que colabore con él...

- **Anergia (MIR)** por bloqueo en la transducción de la señal.
- **Fracaso en la penetración de los folículos linfoides.**



MIR 00 (234): En las enfermedades autoinmunes se produce una alteración de los mecanismos de tolerancia inmunológica. De las siguientes afirmaciones respecto a este fenómeno, señale la **INCORRECTA**:

1. La tolerancia inmunológica se produce por el fenómeno de selección negativa, consistente en la eliminación del sistema inmune de los linfocitos que reconocen antígenos propios.
2. Los mecanismos de tolerancia central se inducen en el timo para las células T y en la médula ósea para las células B.
3. La tolerancia inmunológica es el mecanismo fisiológico por el que los linfocitos aceptan los antígenos del propio organismo y por tanto no reaccionan contra ellos.
4. La eliminación de linfocitos B autoreactivos sólo se produce en la médula ósea, ya que no existen mecanismos de tolerancia periférica para este subtipo celular.\*
5. En el timo, se induce la apoptosis de los linfocitos T que expresan un receptor de antígeno con alta afinidad para un péptido propio presentado por células dendríticas y macrófagos en el contexto de moléculas propias del complejo mayor de histocompatibilidad.

MIR 02 (7480): En relación a los mecanismos de tolerancia a lo propio por los linfocitos B, señale cuál de estas afirmaciones es **FALSA**:

1. Los mecanismos de adquisición de tolerancia a nivel central garantizan la ausencia de linfocitos B de carácter autorreactivo a nivel periférico.\*
2. A nivel de médula ósea cuando los linfocitos B reconocen mediante sus receptores específicos una molécula presente en la superficie celular, son eliminados por apoptosis.
3. A nivel de médula ósea cuando dos linfocitos B reconocen mediante sus receptores específicos una molécula que se encuentra de forma soluble, quedan en situación de anergia.
4. Tan sólo aquellos linfocitos B que no han reconocido ningún tipo de antígeno en la médula ósea migran hacia otros tejidos linfoides.
5. A nivel periférico, los linfocitos B autorreactivos no reaccionan contra lo propio por falta de cooperación con los linfocitos T.



## RESUMEN DE REACCIONES INMUNOLÓGICAS

### 1. ACTIVACION DE LT HELPER:

- El Ag ha de ser presentado al LT por una CPA (que puede ser un LB).
- La unión de B7 (CPA) al CD27 (LTh) es la segunda señal estimuladora (su ausencia provoca anergia).
- **Superantígenos:**
  - Moléculas que son capaces de activar al LT SIN necesidad de ser procesadas ni presentadas.
  - Se unen directamente a las cadenas  $\beta$  del TCR y al CMH II.
  - Se activan hasta un 20% de los LT.
  - Ej: TSST (causa el shock tóxico estafilocócico).

### 2. RESPUESTA HUMORAL

- **T-dependiente:** Ante la mayoría de Ag.
  - Requiere la cooperación de LT a través de CD40ligando.
  - LB y LT son específicos para el mismo Ag, aunque pueden reconocer distintos determinantes antigénicos del mismo.
  - **Respuesta primaria:** Entra en contacto por primera vez el Ag con un LB virgen y, tras un período de latencia de 7d se generan Ac, sobre todo IgM, con no mucha afinidad por el Ag y en no mucha cantidad.
    - Tras la infección quedan LB memoria generados en los folículos, donde han sufrido un cambio de clase (mediado por IL-4 y CD40/CD40L) y maduración de su afinidad.
  - **Respuesta secundaria:** Al ponerse en contacto el Ag con los LB memoria, se generan Ac sobre todo IgG (también IgA). Período de latencia más corto (3días), en mucha mayor cantidad, y con progresiva maduración de la afinidad de los Ac con el Ag.
- **T-independiente:** Ante Ag poliméricos de estructura repetitiva (LPS...).
  - El LB se activa sin necesidad del LT. Respuesta débil tipo IgM. No genera memoria. No hay "maduración de la afinidad" ni cambio de clase.
  - En la variante TI tipo 2 puede haber colaboración con LT no específicos de antígeno y darse cambio de clase (Ej. polisacárido de neumococo).
  - Al unir un polisacárido a una proteína se genera una respuesta T dependiente, en la que el LB reconoce y genera Ac frente al polisacárido, y activa al LTh1 al presentarle trozos de la proteína. Esta es la base de las vacunas conjugadas

### 3. RESPUESTA CELULAR

- **Activación de macrófagos e hipersensibilidad retardada:** El LTh1 interacciona con el macrófago por contacto directo y liberación de citocinas, activándolo, atrayéndolo e impidiendo su marcha. Útil frente a patógenos intracelulares que residen dentro de los macrófagos.
- **Citotoxicidad celular mediada por LTc:**
  - El LTc reconoce al Ag procesado en asociación con las CMH I del propio huesped (restricción I). Genera memoria.
  - Para activarse, el LTc virgen requiere 2 señales: el Ag y una segunda señal coestimuladora proporcionada por las CPA (B7) o citocinas del LTh (IL-2...)
  - La célula efectora se une a la célula diana y la lisa: perforinas y granzimas que programan a la célula para su posterior destrucción, comenzando por la fragmentación de su DNA sin inflamación acompañante (apoptosis). También puede producir apoptosis por activar la molécula Fas de la diana con FasL.
  - Importante en la defensa de patógenos intracelulares de células no fagocíticas (o resistentes a éstas), rechazo agudo de alotrasplantes y tumores
- **Citotoxicidad celular mediada por NK:**
  - Inespecífica. No genera memoria.
  - Se activa por moléculas de adhesión, receptores inhibidores (detecta ausencia de CMH tipo I) o Ac (ADCC).
  - Antiviral
- **Citotoxicidad celular Ac-dependiente (ADCC):** NK y eosinófilos. Las células efectoras reconocen células blanco opsonizadas por Ig.

### 4. ALORREACTIVIDAD:

- Potente respuesta inmunitaria contra el tejido trasplantado debida a LT específicamente reactivos contra determinadas moléculas de CMH alogénico.
- Indirecta: los LT reconocen fragmentos del CMH del trasplante presentados por las CPAs propias.
- Directa: los LT reconocen directamente la molécula CMH alogénica en la mismas CPAs del donante
- Más fuerte contra las moléculas de HLA II.



## 5. NO RESPUESTA: TOLERANCIA

- Delección clonal o inactivación de las células T y B, **autorreactivas**, en desarrollo en el timo y médula ósea (tolerancia central) y por delección clonal o inactivación de las células T y B periféricas maduras (tolerancia periférica). Además algunos autoAg son ignorados por el sistema inmune por estar en bajas concentraciones o por encontrarse en sitios inmunológicamente privilegiados.
- **Tolerancia Central**
  - LT: delección clonal de los timocitos con gran afinidad por los complejos CMH propio/ péptido propio (selección negativa)
  - LB: delección o inactivación por exposición en médula ósea de Ag propios a LB inmaduros
- **Tolerancia Periférica**
  - LT: varias posibilidades (anergia por ausencia de señal coestimuladora de las APC a los LTh...).
  - LB: inactivación por exposición de Ag propios a LB maduro sin colaboración de LT.

# 1. Inmunización

## 1.1. Activa (vacunas)

Se basa en la administración de formas inocuas de inmunógenos (bien en forma de microorganismos vivos, o bien en forma de péptidos antigénicos) para producir una respuesta inmune primaria, generándose células memoria. De esta forma cuando contactemos realmente con el patógeno se generará directamente una respuesta secundaria.

### ADYUVANTES:

- Sustancias que administradas conjuntamente junto con el inmunógeno potencian su inmunogenicidad.

### VACUNAS CONJUGADAS:

- Vacunas formadas por un polisacárido y una proteína unidas covalentemente (2MIR). Son de utilidad dado que los polisacáridos (que están presentes en la envoltura de muchas bacterias como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus*) por sí solos no son capaces de generar una respuesta inmune adecuada (son poco inmunógenos), pero al unirse a un carrier aumentan su inmunogenicidad.

MIR 03 (7740): La inmunogenicidad de las vacunas con antígenos polisacáridos puede incrementarse conjugándose con:

1. Lipopolisacáridos.
2. DNA.
3. RNA.
4. Ácidos grasos.
5. Proteínas.\*

MIR 06 (8522): ¿Qué contiene una vacuna conjugada?:

1. Virus vivos y virus inactivados.
2. Virus y bacterias.
3. Un antígeno proteico y su adyuvante.
4. Una proteína y un polisacárido unidos covalentemente.\*
5. Un hapteno y su transportador o carrier.

## 1.2. Pasiva (Inmunoglobulinas):

- Específica frente a un patógeno concreto: toxina tetánica, difteria, venenos, ...
- Inespecífica:
- Se logra a través de la administración parenteral de inmunoglobulinas policlonales (IgG con mínimas cantidades de IgA e IgM) obtenidas de mezclas de plasma de miles de donantes.
- Indicada en los déficits graves de IgG.

# 2. Tratamientos biológicos

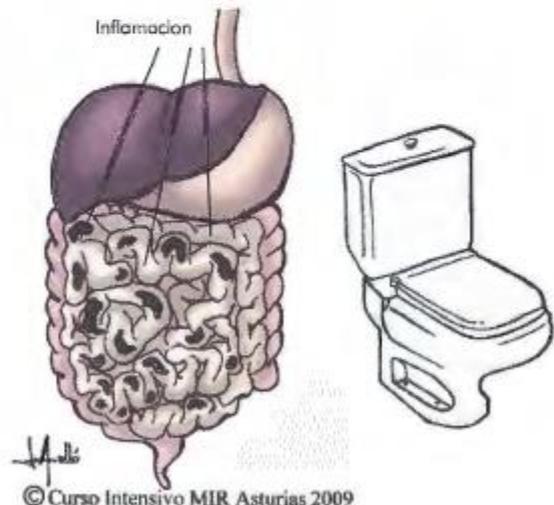
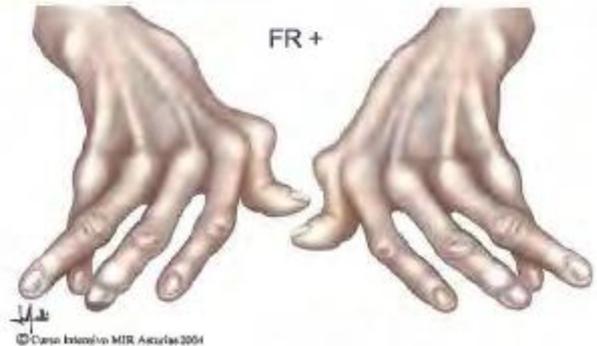
## 2.1. Inhibición de la segunda señal

- a) Bloqueo de la unión B7-CD28 (CPA-LTh):
- Recordemos que está es la segunda señal más importante para la activación de LT.
  - El propio linfocito activado posee una proteína de membrana (CTLA4), similar al CD28, que se une también al B7 bloqueándolo para así controlar activaciones excesivas.
  - El *abatacept* es una proteína de fusión formada por CTLA4 y un fragmento Fc de una Ig que se une al B7 bloqueándolo (MIR).
  - Utilizado en el tratamiento de la AR.

- b) Bloqueo de la unión CD2-LFA3 (LT-Múltiples células):
- Esta es otra segunda señal (menos importante que CD28-B7) para la activación de LT.
  - El *alefacept* es un anticuerpo monoclonal frente al CD2 que lo bloquea, e impide la activación de LT.
  - Utilizado en el tratamiento de la psoriasis.
- c) Bloqueo de la unión CD40-CD40lig (LB-LTh):
- Recordemos que está es la segunda señal más importante para la activación de LB
  - Hay anticuerpos monoclonales frente al CD40, que son capaces de inhibir la activación de los LB e inducirles tolerancia.
  - En estudio en trasplantes.

## 2.2. Interacción con citocinas

- a) Bloqueo de la IL-1 (MIR):
- Utilizados en la artritis reumatoide.
  - El *anakinra* es un antagonista del receptor de IL1.
- b) Bloqueo del TNF-alfa (2MIR):
- Indicados en casos graves de artritis reumatoide (2MIR), psoriasis y artropatía psoriática, enfermedad de Crohn (MIR) y artritis crónica juvenil.



Hay varios tipos de fármacos anti TNF-alfa utilizados:

- Anticuerpos monoclonales (2MIR):
    - Los fundamentales son, el infliximab (que es un anticuerpo quimérico) y el adalimumab, golimumab y certolizumab (que son anticuerpos humanizados).
  - Receptores solubles:
    - Actúan igual que los anticuerpos, bloqueando la molécula de TNF.
    - Etanercept.
- d) Bloqueo de la IL-6:
- Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de IL-6 bloqueándolo.
  - Indicado en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide grave.
- e) IL2
- Estimula la proliferación de LT CD4 y CD8.
  - En estudio en la infección por VIH.
- f) INF  $\gamma$ :
- Mejora la actividad fagocítica.
  - Utilizado en la enfermedad granulomatosa crónica.

### 2.3. Deplección de células / Moléculas de superficie:

- a) A través del CD20:
- El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, que es capaz de inducir una deplección de LB (MIR).
  - Dado que las células plasmáticas no presentan CD20 no son eliminadas, por lo que se siguen produciendo Igs.
  - Utilizado en procesos linfoproliferativos (linfomas) que expresen CD20, artritis reumatoide, y en estudio para el LES y vasculitis ANCA+.
- b) A través del CD3:
- Hay anticuerpos humanizados (OKT3 MAb) y quiméricos anti CD3 que destruyen los LT.
  - Utilizado para la prevención del rechazo y tratamiento del rechazo agudo de trasplantes (2MIR), en estudio para patología autoinmune (psoriasis).
- c) A través del receptor para IL2:
- El daclizumab es un anticuerpo monoclonal frente al receptor de IL2 que destruye los LT activados.
  - Utilizado en trasplantes.
- d) A través del CD4:
- A través de anticuerpos monoclonales anti CD4 que destruyen LTh.
  - Investigado en artritis reumatoide.
  - A través de la IgE:
    - El omalizumab es un anticuerpo monoclonal frente a IgE indicado en ciertos cuadros alérgicos.
- e) A través de las integrinas:
- El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea las integrinas, evitando la migración leucocitaria hacia el tejido inflamado.
  - Indicado en esclerosis múltiple remitente recidivante.

### 2.4. Inmunoglobulinas

- El uso de inmunoglobulinas intravenosas ha demostrado su eficacia, y por tanto está indicado en un gran número de enfermedades de sustrato autoinmune como:
  - Púrpura trombopénica inmune (9MIR).
  - Síndrome de Kawasaki (MIR).
  - Síndrome de Guillain Barré (2MIR)
  - Polineuropatía desmielinizante crónica.
  - Esclerosis múltiple (MIR).
  - Dermatomiositis/polimiositis
  - Miastenia gravis
  - Enfermedad injerto contra huésped.

- Su mecanismo de acción no está claro:
  - Inhibición de la unión y activación de los componentes del complemento.
  - Modulación de los receptores Fc(MIR).
  - Neutralización de superantígenos(MIR) (tratamiento de elección en el sdr. de Kawasaki).
  - Neutralización de anticuerpos por respuesta antiidiotipo(MIR).
  - Aclaramiento de inmunocomplejos.
  - Inhibición de la síntesis de anticuerpos.
  - Regulación de linfocitos B y T por anticuerpos antiidiotipo(MIR).
  - Modulación de la producción de citocinas y de sus antagonistas.
  - Disminución de la expresión de moléculas de adhesión, etc...

**MIR 01 (7222)** La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento que se ha demostrado eficaz en el control de determinados cuadros clínicos de naturaleza autoinmune. Señale la respuesta FALSA en relación a los hipotéticos mecanismos de acción de dicho tratamiento:

1. Bloqueo de los receptores para el Fc de las inmunoglobulinas en macrófagos y células efectoras.
2. Promoción de la formación del complejo de ataque a la membrana (C4b-C9) del complemento.\*
3. Control del repertorio de células B emergentes de la médula ósea.
4. Neutralización de superantígenos, evitando así la activación policlonal de los linfocitos T CD4.
5. Neutralización de autoanticuerpos por un mecanismo basado en antiidiotipos.

**MIR 04 (8002):** En el desarrollo actual de nuevos agentes inmunomoduladores para las enfermedades autoinmunes y los cuadros tumorales, se estudian fármacos cuya diana es inmunológica. Señale cuál de los siguientes NO es una diana inmunológica de este tipo de terapia en la actualidad:

1. Enzima tirosina kinasa.
2. Factor de necrosis tumoral alfa.
3. Interleukina-1.
4. Proteína CTLA-4.
5. Interleukina-10.\*

**MIR 05 (8262):** ¿Cuál de las siguientes citocinas es conocida es reconocida por un anticuerpo monoclonal que se utiliza con éxito para el tratamiento de la artritis reumatoide?

1. Interleucina 7 (IL-7)
2. Interferón gamma (IFN- $\gamma$ )
3. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )\*
4. Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ )
5. Interleucina 4 (IL-4)

**MIR 10 (9508):** La deplección selectiva de linfocitos T con anticuerpos monoclonales anti-CD3 fijadores de complemento es de utilidad en:

1. Prevención en el rechazo de injertos alogénicos o histoincompatibles.\*
2. Inducción de inmunidad específica frente a infecciones virales.
3. Generación de células citotóxicas o asesinas naturales (NK, Natural Killer).
4. Inducción de inmunidad específica contra bacterias intracelulares.
5. Prevención de inmunodeficiencias adquiridas e innatas.

**MIR 11 (9746):** ¿En cuál de las siguientes patologías se incluye el tratamiento con gammaglobulinas humanas?

1. Alergia al veneno de abeja.
2. Rechazo cardíaco.
3. Angioedema hereditario.
4. Púrpura trombocitopénica idiopática.\*
5. Osteoartritis.

MIR 13 (10053): ¿En cuál de los siguientes contextos clínicos NO está recomendado el uso de gammaglobulinas intravenosas?

1. Tratamiento sustitutivo en inmunodeficiencias humorales (defecto en la formación de anticuerpos).
2. Prevención de la gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)\*
3. Tratamiento del síndrome de Kawasaki.
4. Manejo de patologías neurológicas inflamatoria/autoinmune (Sd. Guillain-Barré, esclerosis múltiple).
5. Manejo terapéutico de la púrpura trombopénica inmune (PTI).

MIR 2014 (10451): Señale la respuesta CORRECTA respecto a los linfocitos B

1. Sus dos principales subpoblaciones se denominan B-helper y B-citotóxicos
2. Son las células encargadas de la producción de anticuerpos en el rechazo de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
3. Son las células diana del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab)\*
4. Requieren la co-estimulación CD20-CD19 para la expresión de molécula CD3 en su superficie.
5. Es el tipo de linfocito mayoritario en la sangre periférica de pacientes afectos de enfermedad de Bruton.

REPASO

NUEVOS INMUNOMODULADORES (Harrison 17 edic)

| PROPIEDADES                                     | NOMBRE                                  | DIANA                        | MECANISMO DE ACCIÓN                     | INDICACIÓN  |
|---|---|------------------------------|---|---|
| Ac quimérico de ratón                           | Infliximab                              | TNF $\alpha$                 | Inhibición                              | Artritis reumatoide<br>Enfermedad de Crohn<br>Artropatía psoriática<br>Artritis crónica juvenil |
| Ac humanizado                                   | Adalimumab<br>Golimumab<br>Certolizumab |                              |   |   |
| Proteína de fusión Fc - R de TNF                | Etanercept                              |                              |   |   |
| Antagonista del R de IL1                        | Anakinra                                | R- IL1                       | Antagonista                             | Artritis reumatoide   |
| Bloqueo del R de IL6                            | Tocilizumab                             | R-IL6                        | Antagonista                             | Artritis reumatoide   |
| Ac humanizado                                   | Omalizumab                              | IgE                          | Inhibe la IgE                           | Alergia   |
| Proteína de fusión (CTLA4-Ig)                   | Abatacept                               | Unión B7 y CD28 (CPA - LT)   | Inhibición de LT (tolerancia)           | Trasplante medula ósea<br>Psoriasis   |
| Anticuerpo                                      | Anti CD40lig                            | Unión CD40 y CD40I (LB - LT) | Inhibe la activación de LB (tolerancia) | Trasplante renal.   |
| Ac murino                                       | OKT3 mab                                | CD3                          | Destrucción de LT                       | Trasplante (prevención y rechazo agudo)   |
| Ac quimérico                                    | Varios                                  |                              |   |   |
| Ac humanizado                                   | Daclizumab                              | Receptor de IL2              | Destrucción de LT activados             | Trasplante  |
| Ac quimérico                                    | Basiliximab                             |                              |   |   |
| Proteína de fusión entre toxina diftérica e IL2 | Toxina diftérica - IL2                  | CD20                         | Destrucción de LB                       | Linfomas<br>Artritis reumatoide.<br>LES<br>Vasculitis ANCA+                                     |
| Ac quimérico                                    | Rituximab                               |                              |   |   |
| Ac humanizado                                   | Varios                                  |                              |   |   |



## RESUMEN DE INMUNOTERAPIA

- **Vacunas conjugadas:** formadas por un polisacárido (presente en bacterias capsuladas como Neumococo, Haemophylus y Neisseria) y una proteína unidos covalentemente.
- **Anti TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab):** indicados en artritis reumatoide, artritis psoriática, artritis crónica juvenil y enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Anti IL1 (anakinra):** útil en artritis reumatoide.
- **Anti R IL6 (tocilizumab):** útil en artritis reumatoide
- **Interferon  $\gamma$ :** en enfermedad granulomatosa crónica.
- **CTLA4-Ig (abatacept):** bloquea la segunda señal entre LT y CPA. Para trasplantes.
- **Anti CD20 (rituximab):** destruye LB. En linfomas, artritis reumatoide y vasculitis ANCA+.
- **Anti CD3 (OKT3):** destruye LT activados. En prevención de rechazo y rechazo agudo.
- **Inmunoglobulinas:**
  - En inmunodeficiencias por hipogammaglobulinemia.
  - En enfermedades autoinmunes:
    - Púrpura trombocitopénica idiopática.
    - Síndrome de Guillain Barré.
    - Kawasaki.
    - Polineuropatía desmielinizante crónica.
    - Dermatomiositis/polimiositis.
    - Miastenia gravis.

## 1. Introducción

- Las reacciones *por hipersensibilidad* (más o menos sinónimo de *reacciones alérgicas*) son respuestas inmunitarias exageradas frente a *antígenos extraños* inofensivos para el organismo.
- Una característica común a las enfermedades por hipersensibilidad es que el primer contacto con el Ag no genera ninguna reacción alérgica (pero sí células memoria).
- Podemos agruparlas en cuatro tipos principales, atendiendo al componente del sistema inmune que inicia la respuesta (Ig o LT) y a la naturaleza del Ag (soluble o asociado a receptores celulares).

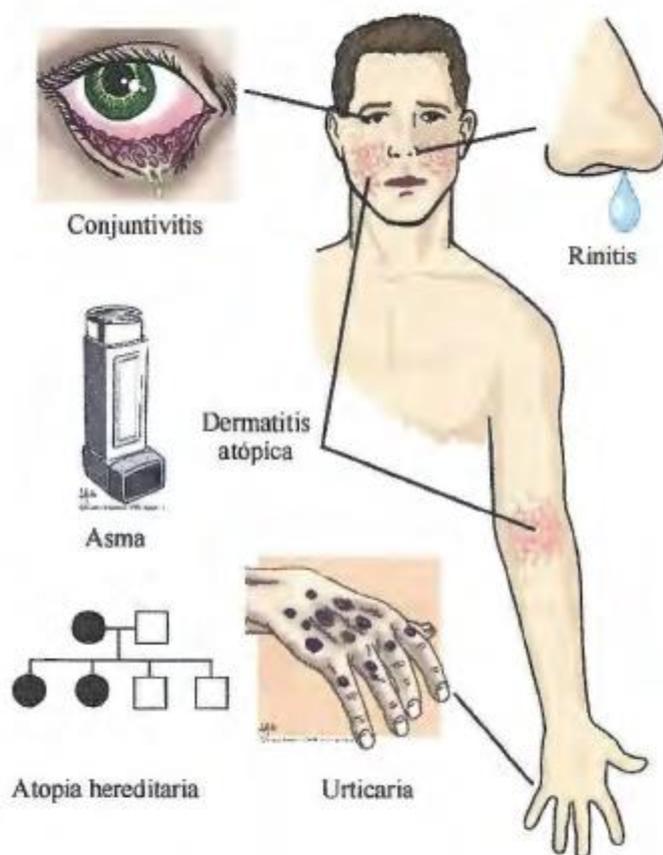
## 2. Reacciones mediadas por anticuerpos

### 2.1. Tipo I (inmediata)

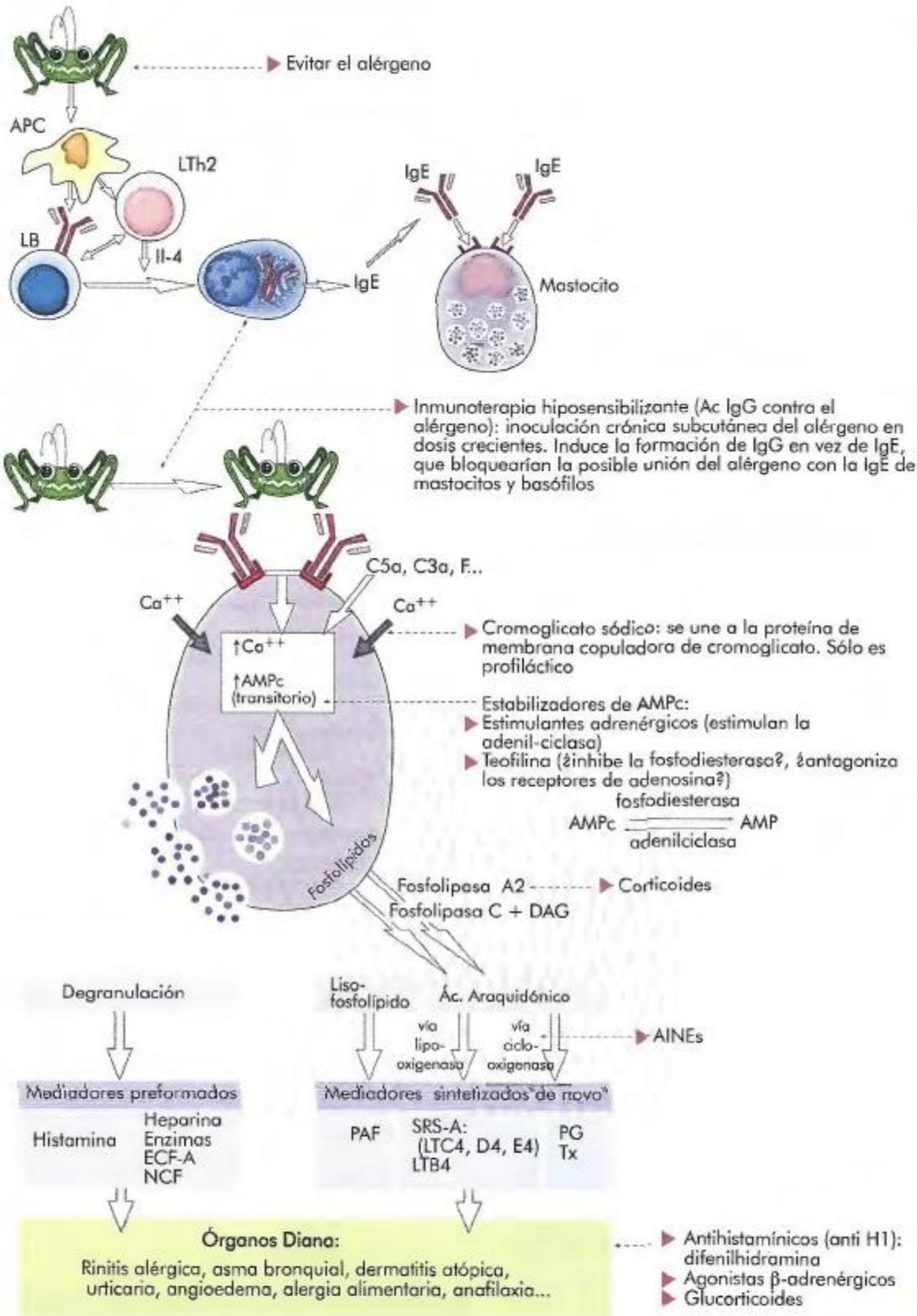
- Se denomina *hipersensibilidad inmediata* porque en pocos minutos después del contacto con el alérgeno comienza la reacción.
- Sinónimos: *anafilácticas, atópicas, reagínicas o mediadas por IgE*.
- Respuesta excesiva del organismo a pequeñas cantidades de antígenos inocuos (alérgenos). Dichos alérgenos suelen ser pequeños antígenos proteicos, generalmente en dosis muy bajas.

#### A. ATOPIA:

- Los conceptos de atopia y alergia no son del todo sinónimos.
- Muy frecuente en la población occidental (hasta un 40%).
- Hace referencia a una *facilidad para presentar respuestas de hipersensibilidad tipo I (MIR)*.
- Clara influencia genética / familiar.
- Niveles sanguíneos elevados de IgE y eosinófilos.
- Favorece la aparición de:
  - Asma.
  - Fiebre del heno.
  - Rinitis.
  - Conjuntivitis.
  - Urticaria.
  - Eccema (dermatitis atópica).



|    | Nombre   | Características           |
|----|----------|---------------------------|
| Ag | Alérgeno | Normal (polen, ácaros...) |
| Ac | Reagina  | Anormal: IgE              |



1<sup>TM</sup> Fase

2<sup>TM</sup> Fase

**B. FASES:**

**1. Sensibilización:**

- Aparece con los primeros contactos con el alérgeno.
- El alérgeno entra al organismo por difusión a través de una mucosa, generalmente la respiratoria.
- Dicho alérgeno es captado por una CPA y se produce una respuesta humoral T dependiente, siendo necesaria por tanto, la activación concomitante de LTh2.
- Los LT activados (a través fundamentalmente de IL4) favorecen el cambio de isotipo de las células B desde IgM hacia IgE.
  - Recordemos que la principal función de la IgE es la respuesta frente a parásitos, por lo que los lugares donde más fácilmente se produce una respuesta con IgE son los lugares de entrada de los mismos (piel, mucosa respiratoria y mucosa digestiva), que son, por tanto, los lugares donde más frecuentemente se dan reacciones tipo I.

- Se generan células plasmáticas productoras de IgE (MIR).
- La IgE se pega a su receptor específico (FcIgE) (MIR) de mastocitos (2MIR) y basófilos, sensibilizándolos.

MIR 91 (2854) ¿Qué inmunoglobulina se une a los mastocitos?:

1. IgA.
2. IgG.
3. IgM.
4. IgD.
5. IgE.

**2. Respuesta inmediata:**

- Aparece segundos después de posteriores contactos con el antígeno.
- El alérgeno al contactar con dos IgE específicas de la superficie del mastocito o basófilo sensibilizado, induce la degranulación de estas células, liberando sus mediadores preformados e inicia la síntesis de leuco-

trienos y citocinas. Asimismo se incrementa la producción de IgE.

- Los principales efectores de esta fase son la histamina y la SRS-A (MIR), que producen contracción de músculo liso y aumento de la permeabilidad vascular.

### REPASO

La activación y desgranulación de los mastocitos se puede producir por varios estímulos:

- Entrecruzar al menos dos receptores de alta afinidad para el Fc de la IgE.
  - Otros: anafilatoxinas (C5a y C3a), sustancia P, contrastes iodados, opioides,...
3. Respuesta tardía:
- Aparece horas después de la respuesta inmediata.
  - Esta mediada fundamentalmente por leucotrienos, quimiocinas y citocinas.
  - Es una respuesta clínicamente similar a la inmediata, pero menos marcada y más mantenida.
  - Se caracteriza por una inflamación rica en eosinófilos (MIR), basófilos y LTh2.
  - Es la responsable de la hiperreactividad frente a estímulos inespecíficos (por ejemplo el broncoespasmo inducido por histamina o metacolina en los pacientes asmáticos).

### C. MEDIADORES:

#### ↳ Preformados:

- Aminas vasoactivas (histamina).
- ECF-A (factor quimiotáctico de eosinófilos para anafilaxis).
- NCF-A (factor quimiotáctico de neutrófilos para anafilaxis).
- Enzimas
- ...

#### ↳ De novo:

- Lipídicos:
  - Leucotrienos (MIR): B4 y SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxis: C4, D4 y E4).
  - Prostaglandina D2 (MIR).
  - Tromboxano A2 (MIR).
  - PAF (factor activador de plaquetas) (MIR).
- Proteicos
  - Citocinas. Median la reacción de fase tardía.

MIR 89 (2338): Los dos principales mediadores de las reacciones de mecanismo anafiláctico en el hombre son:

1. Histamina y serotonina.
2. Histamina y acetilcolina.
3. SRS-A (sustancia de reacción lenta de la anafilaxis) y acetilcolina.
4. SRS-A e histamina.\*
5. Histamina y bradiquinina.

### D. IgE:

- El 60% de los alérgicos tienen elevada la IgE sérica (MIR), pero este aumento también puede aparecer en otras enfermedades:
  - Enf. parasitarias: helmintos (no por protozoos)
  - Inmunodeficiencias: ↓IgA, sdr. Wiskott-Aldrich, Sdr. Hiper IgE, Sdr. Di George
  - Neoplasias: enf de Hodgkin, mieloma IgE
  - Enf. de la piel: penfigoide bulloso, dermatosis crónicas.
  - Enf. renales: nefritis intersticial por F, sdr. nefrótico idiopático
  - Enf. hepáticas: hepatitis aguda, cirrosis crónica
  - Enf. pulmonares: aspergilosis broncopulmonar, fibrosis quística

### E. ENFERMEDADES:

Dependen de la forma de adquisición de alérgeno y su dosis.

#### a) Anafilaxia sistémica:

- Alérgenos:
  - Fundamentalmente fármacos, sobre todo antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, tetraciclínicas).
  - Veneno de insectos
- Vía de entrada:
  - Endovenosa y oral.
  - A veces subcutánea.
- Clínica:
  - Hipotensión (por aumento de la permeabilidad vascular), con shock distributivo.
  - Oclusión traqueal.
  - Riesgo de muerte.
- Tratamiento:
  - Adrenalina (MIR).

#### b) Asma bronquial (MIR):

- Alérgenos:
  - Heces de los ácaros.
  - Pólenes.
- Vía de entrada:
  - Inhalada.
- Clínica:
  - Broncoespasmo.

#### c) Urticaria aguda:

(En algunos casos puede deberse a hipersensibilidad tipo III)

- Alérgenos:
  - Veneno de insectos.
- Vía de entrada:
  - Subcutánea.
- Clínica:
  - Habones.

#### d) Rinitis alérgica (fiebre del heno):

- Alérgenos:
  - Heces de los ácaros.
  - Pólenes.
- Vía de entrada:
  - Inhalada.
- Clínica:
  - Rinorrea.
  - Obstrucción nasal.

#### e) Alergia alimentaria:

- Alérgenos:
  - Alimentos.
- Vía de entrada:
  - Ingerida.
- Clínica:
  - Vómitos y diarrea.
  - Prurito.
  - Habones.

MIR 87 (1860): ¿Cuál de las siguientes enfermedades es un ejemplo de proceso mediado por mecanismo inmunológico tipo-I?

1. Asma bronquial.\*
2. Enfermedad de Goodpasture.
3. Lupus Eritematoso Diseminado.
4. Miastenia Gravis.
5. Artritis Reumatoide.

MIR 95 FAMILIA (4050): Paciente de 38 años que cuando se encuentra paseando por el campo e inmediatamente después de la picadura de una abeja presenta: urticaria, eritema, disnea y shock. ¿cuál es el tratamiento más resolutivo para este paciente?

1. La administración de un corticoide inhalado
2. La administración de endovenosa de teofilina
3. La administración de de un antihistamínico
4. La administración de de O2 con gafas nasales
5. La administración de de adrenalina subcutánea.\*

MIR 95 FAMILIA (4068): El uso de cromoglicato disódico por vía oral tiene indicaciones en el tratamiento de:

1. La alergia a leche de vaca.\*
2. Las infecciones intestinales por criptococos.
3. Los vómitos por reflujo intestinal.
4. Las intoxicaciones por quinolonas.
5. La infestación masiva por Giardia Lamblia.

MIR 06 (8523): ¿Cuál de las siguientes enfermedades se produce por un mecanismo autoinmunitario de hipersensibilidad tipo II (mediado por anticuerpos distintos de la IgE)?:

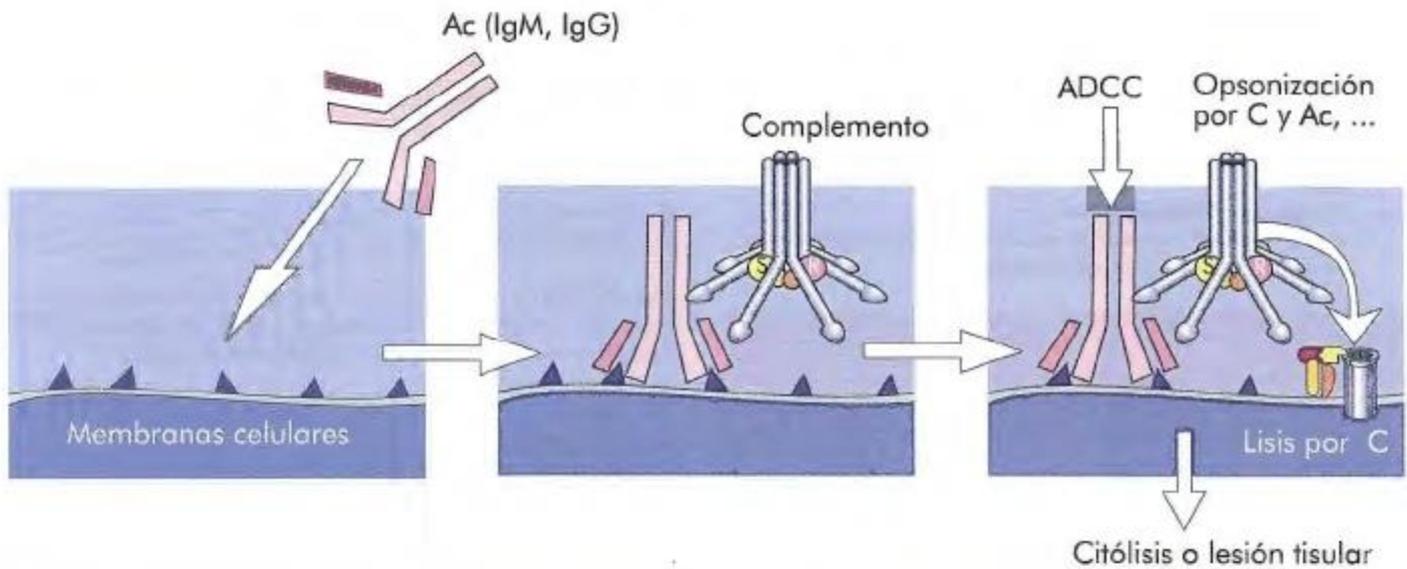
1. Lupus eritematoso.
2. Asma.
3. Miastenia Gravis.\*
4. Rechazo agudo de injertos.
5. Diabetes mellitus sensible a insulina.

MIR 2014 (10452): En las reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE:

1. Juegan un papel importante los eosinófilos y los mastocitos.\*
2. No intervienen elementos celulares.
3. Juegan un papel fundamental las reacciones de citotoxicidad mediadas por anticuerpos.
4. No intervienen elementos del sistema inmune implicados en la atopia.
5. No interviene el receptor de la inmunoglobulina IgE.

## 2.2. Tipo II (citotóxica)

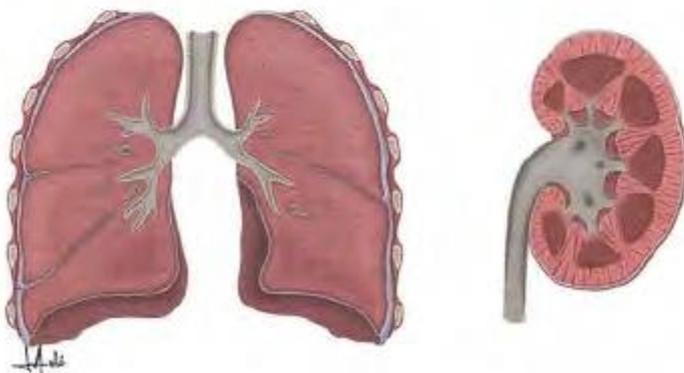
- Ac dirigidos contra Ag localizados en membranas celulares o en tejidos específicos, produciendo enfermedades específicas para esa célula o tejido. Habitualmente son autoanticuerpos, y generalmente de tipo IgG e IgM.
- Se produce daño celular por diferentes mecanismos:
  - Activación del complemento.
  - Reclutamiento y activación de fagocitos.
  - Alteraciones por unirse a moléculas funcionalmente importantes.



- Un ejemplo típico son las citopenias (anemia hemolítica o trombopenia) causadas por anticuerpos frente a los grupos sanguíneos (reacciones post-transfusionales, eritroblastosis fetal) o por ciertos fármacos (penicilinas, ...) que al unirse a la membrana celular al ser "atacados" por anticuerpos provocan la destrucción de la célula.

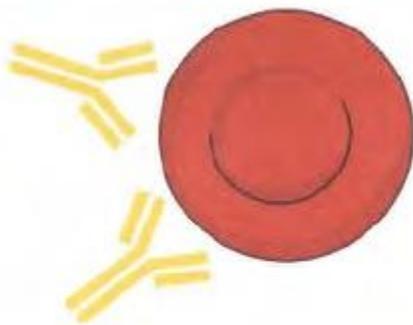
### A. EJEMPLOS:

- **Enfermedad de Goodpasture (MIR):**
  - ↳ Ac frente al colágeno tipo IV de membranas basales de glomérulos y alveolos.



- **Pénfigo vulgar (MIR):**
  - ↳ Ac frente a uniones intercelulares (desmosomas) de las células epidérmicas o queratinocitos. Los más típicos son los antidesmogleína 3.
- **Penfigoide ampolloso:**
  - ↳ Ac frente a proteínas de la membrana basal epidérmica.
- **Penfigoide gestacional (herpes gestacional):**
  - ↳ Factor HG (anticuerpos frente a proteínas de la membrana basal).
- **Sdr. Antifosfolípido:**
  - ↳ Ac frente a fosfolípidos.
- **Anemia perniciosa:**
  - ↳ Ac frente al factor intrínseco.
- **GN mesangiocapilar tipo II:**
  - ↳ Factor nefrítico C3: Ac anti C3 convertasa.
- **Rechazo hiperagudo del injerto (MIR):**
  - ↳ Ac preformados contra aloantígenos del endotelio vascular.
- **Anemias hemolíticas Coombs+:**
  - ↳ Ac frente a proteínas de la membrana eritrocitaria.
  - ↳ En algunos casos pueden ser de origen farmacológico (generalmente por penicilinas) al unirse estos a los hematíes (o a plaquetas) y el ac (frente al fármaco) al unirse a él destruye al hematíe.

- Anemia hemolítica del recién nacido:
  - ↳ Paso de anticuerpos IgG frente a antígenos de los hematíes (sobre todo el Rh) de la madre al feto.
- Púrpura trombótica idiopática:
  - ↳ Ac frente a proteínas de la membrana de las plaquetas (gpIIb/IIIa).



#### B. EJEMPLOS DE ENFERMEDADES CON AC ANTI RECEPTOR:

- **Miastenia gravis (MIR):**
  - ↳ Ac frente a receptor de acetilcolina (MIR) (bloquean al receptor, inhibiendo la acción de la acetilcolina).
- **Enfermedad de Graves (MIR) (hipertiroidismo primario):**
  - ↳ LATS: Ac antirreceptor de TSH (MIR) que activan a dicho aumentando al síntesis de hormona tiroidea y provocando hipertiroidismo primario (la TSH esta suprimida por un feed back negativo).
- **Diabetes resistente a insulina (MIR):**
  - ↳ Ac frente al receptor de insulina (bloquean al receptor inhibiendo la acción de la insulina).
  - ↳ Aquí el uso de insulina es lógicamente totalmente ineficaz, a diferencia de en la diabetes habitual (bien sea del tipo insulino dependiente o de la no insulino dependiente)
- **Hipoglucemia autoinmune:**
  - ↳ Ac frente al receptor de insulina (estimulan al receptor de insulina, provocando hipoglucemias).

**MIR 88 (2078):** ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es la correcta en relación al LATS ("long-acting thiroide stimulator" = estimulador tiroideo de larga duración)?

1. Se detecta en todos los enfermos de E. de Graves de un año de evolución.
2. Es una inmunoglobulina de la clase IgA producida por los linfocitos de los enfermos de Graves.
3. Es el agente estimulador de la conversión de T4 en T3.
4. Es un anticuerpo antirreceptor
5. Estimula el exoftalmos de la enfermedad de Graves.

**MIR 96 FAMILIA (4621):** La reacción de rechazo hiperagudo que se produce en el plazo de minutos u horas después de un trasplante renal se debe a una:

1. Reacción antígeno anticuerpo en el endotelio vascular.
2. Concentración sérica de creatinina.
3. Respuesta inflamatoria intersticial de células mononucleadas.
4. Fibrosis de la capa íntima de las arterias.
5. Presencia de un infiltrado de células cebadas

**MIR 99 FAMILIA (6183):** ¿En cuál de las siguientes enfermedades cutáneas aparecen auto-Ac IgG contra la superficie de los queratinocitos?

1. Pénfigo vulgar.
2. Penfigoide.
3. Dermatitis herpetiforme.
4. Dermatitis atópica.
5. Dermatitis de contacto.

**MIR 05 (8260):** Un recién nacido puede experimentar sintomatología transitoria de la enfermedad materna si la madre padece cualquiera de las siguientes patologías EXCEPTO:

1. Miastenia gravis.
2. Hipertiroidismo primario.
3. Penfigo vulgar.
4. Herpes gestacional.
5. Enfermedad celiaca.

**MIR 06 (8523):** ¿Cuál de las siguientes enfermedades se produce por un mecanismo autoinmunitario de hipersensibilidad tipo II (mediado por anticuerpos distintos de la IgE)?

1. Lupus eritematoso.
2. Asma.
3. Miastenia gravis.\*
4. Rechazo agudo de injertos.
5. Diabetes mellitus sensible a insulina.

#### RECORDEMOS

Las IgG son las únicas inmunoglobulinas capaces de atravesar la membrana placentaria y pasar al feto, normalmente con fines protectores.

Cuando la madre posee una enfermedad autoinmune con autoanticuerpos patógenos del tipo IgG estos pueden pasar al feto y reproducir la enfermedad.

**MIR 84 (1058):** Es FALSO en las reacciones inmunológicas pulmonares:

1. La reacción inmunológica tipo I es dependiente de la IgE.
2. Un ejemplo de reacción inmunológica tipo II es el síndrome de Goodpasture.
3. La reacción inmunológica tipo III es mediada por complejos inmunes.
4. Es característico de la reacción inmunológica tipo I la presencia de infiltrados pulmonares múltiples
5. La reacción inmunológica tipo III tiene como modelo a la alveolitis alérgica extrínseca.

**MIR 84 (1085):** ¿Qué enfermedad puede estar producida por anticuerpos contra receptores celulares?:

1. Enfermedad de Graves.
2. Diabetes insulin-resistente.
3. Miastenia gravis.
4. Las tres anteriores
5. Todas las enfermedades autoinmunes endocrinas.

**MIR 86 (1688):** Anticuerpos contra receptores de las membranas celulares está implicados en la patogenia de:

1. Miastenia gravis.
2. Rinitis alérgica.
3. Dermatitis atópica.
4. Anemia perniciosa.
5. Artritis reumatoide.

### 2.3. Tipo III (por inmunocomplejos)

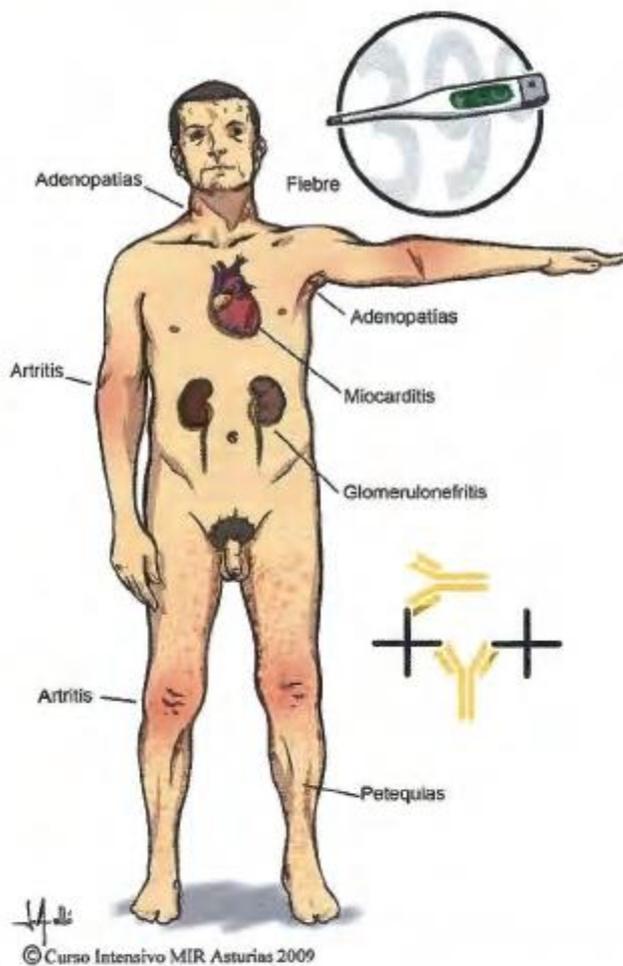
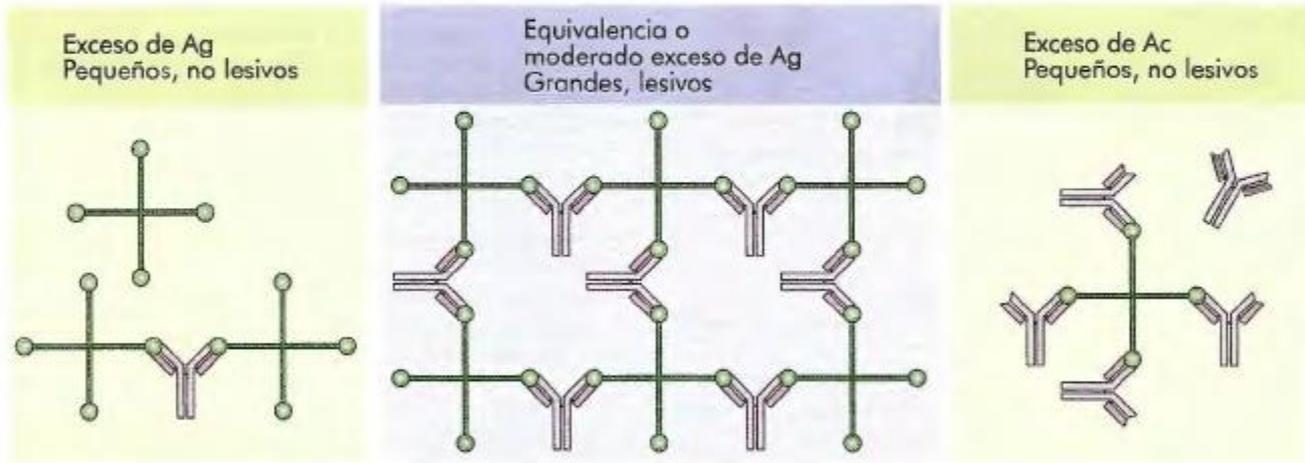
- Al igual que en la tipo I el responsable es un antígeno soluble, pero en este caso el daño lo causa la formación de inmunocomplejos (ICs) (MIR).
- Cualquier reacción inmunológica en la que intervengan Ac y Ag conlleva la formación de inmunocomplejos, que suelen ser eliminados sin consecuencias.
- Las concentraciones relativas de Ag y Ac condicionan el tipo de ICs: grandes o pequeños y solubles. Los más grandes son fácilmente eliminados por los fagocitos y no suelen aparecer en la circulación. Los más pequeños se adhieren a los eritrocitos (CRT) y son transportados por la sangre y eliminados por los fagocitos de hígado y bazo y por el riñón.
- En ciertas condiciones patológicas existe un aumento de inmunocomplejos circulantes (por aumento de su producción o por incapacidad del organismo para su aclaramiento). Su depósito puede producir lesiones.
- **Factores que influyen en el depósito de ICs:**
  - ↳ Tamaño: se consideran lesivos los inmunocomplejos medios (en ligero exceso de Ag) (MIR), ya que los muy pequeños no se depositan y fijan peor el complemento, y los grandes son fácilmente fagocitados.
  - ↳ Capacidad del huésped para eliminarlos: fagocitosis inadecuada, déficits del complemento
  - ↳ Propiedades físico-químicas de los Ag y Ac: valencia, carga, isotipo de Ig... Por ejemplo, los inmunocomplejos que

contienen ADN/histonas son catiónicos y tienden a depositarse en la membrana basal del glomérulo que es aniónica (GN lúpica).

↳ **Factores hemodinámicos:** plexos capilares del glomérulo y sinovial.

- **Patogenia:** los ICs se depositan en los tejidos activando a los leucocitos (sobre todo mastocitos) y al complemento (MIR), provocando inflamación (artritis, glomerulonefritis, vasculitis, fiebre, urticaria, miocarditis, linfadenopatías...).

- **Relación con el tipo II:** ambas reacciones se rigen por mecanismos similares (activación del complemento, inflamación...), pero en la tipo II las lesiones están localizadas en un determinado tejido o clase de célula hacia el que están dirigidos los Ac, mientras en la tipo III las lesiones se sitúan en los órganos en que se depositan los inmunocomplejos.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2009

MIR 84 (1058): Es FALSO en las reacciones inmunológicas pulmonares:

1. La reacción inmunológica tipo I es dependiente de la IgE.
2. Un ejemplo de reacción inmunológica tipo II es el síndrome de Goodpasture.
3. La reacción inmunológica tipo III es mediada por complejos inmunes.
4. Es característico de la reacción inmunológica tipo I la presencia de infiltrados pulmonares múltiples.\*
5. La reacción inmunológica tipo III tiene como modelo a la alveolitis alérgica extrínseca.

MIR 84 (1084): El daño tisular mediado por inmunocomplejos necesita:

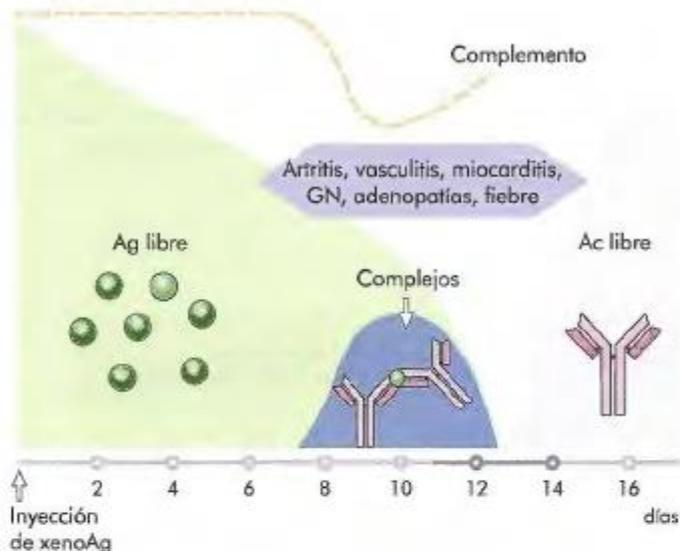
1. La activación del sistema del complemento.\*
2. La ausencia de complemento.
3. La activación de linfocitos T citotóxicos.
4. Que el antígeno no sea soluble.
5. Que el complejo contenga IgA.

MIR 94 (3829): ¿Cuál de los siguientes tipos de inmunocomplejos tiene mayor potencial patógeno?:

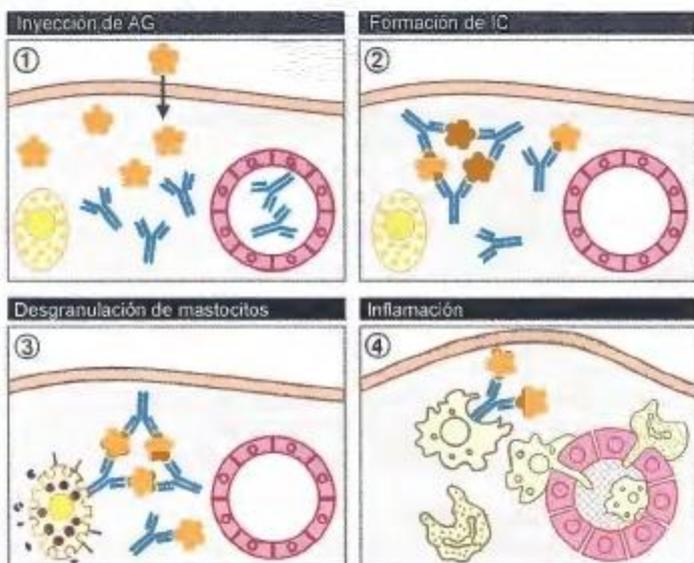
1. Inmunocomplejos de gran tamaño.
2. Inmunocomplejos con exceso de anticuerpo.
3. Inmunocomplejos formados por moléculas de IgA.
4. Inmunocomplejos con equivalencia Ag-Ac.
5. Inmunocomplejos con exceso moderado de antígeno.\*

• Modelos experimentales:

- ↳ Son ejemplos que definen los prototipos de este tipo de reacción.
- ↳ **Enfermedad del suero:**
  - Aparece tras inyectar suero heterólogo provocado por proteínas extrañas del mismo.
  - Históricamente era suero de caballo, utilizado todavía como antídoto en las mordeduras de serpientes.
  - El cuadro aparece a los 10-15 días, el tiempo necesario para que se produzca el cambio de isotipo de IgM hacia IgG (como en cualquier respuesta humoral primaria).
  - Los anticuerpos IgG reaccionan con los Ags y forman ICs diseminados.
  - Los ICs se depositan en los tejidos, provocando artritis, vasculitis, miocarditis, GNfs, adenopatías, fiebre, (MIR).
  - Los antígenos se van eliminando y la clínica desaparece espontáneamente.
  - Ante posteriores dosis del mismo antígeno el cuadro clínico aparecería ya en 1-2 días (como en cualquier respuesta humoral secundaria).



- Reacción de Arthus (vasculitis cutánea):
  - Se produce al inyectar en la piel antígenos a un individuo previamente sensibilizado.
  - Las IgG específicas forman inmunocomplejos locales.
  - Los ICs inducen inflamación local y activación del complemento provocando una vasculitis cutánea.



MIR 83 (954): ¿Cuál de las siguientes manifestaciones se ven en la Enfermedad del suero?:

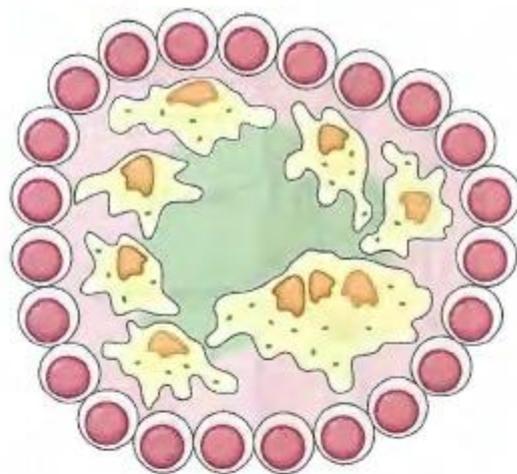
- Fiebre.
- Artralgias.
- Erupciones cutáneas.
- Adenopatías.
- Todas las anteriores.

- Enfermedades:
  - Fármacos:
    - Globulinas antitímocíticas.
    - Suero antifúngico.
    - Estreptocinasas.
  - Endocarditis bacteriana subaguda:
    - Se generan ICs al persistir en el tiempo el antígeno bacteriano.
  - Hepatitis vírica crónica:
    - Se generan ICs al persistir en el tiempo el antígeno vírico.
- Enfermedades autoinmunes:
  - LES (MIR):
    - Anticuerpos frente a ADN, histonas, ribosomas, ribonucleoproteína, ...
    - Glomerulonefritis, vasculitis, ...
  - PAN relacionada con virus B.
  - Glomerulonefritis por inmunocomplejos
  - Crioglobulinemia.
  - Nefritis túbulo-intersticial.

- Artritis reumatoide.
- En la patogenia de las alveolitis alérgicas extrínsecas (neumonitis por hipersensibilidad), al contrario de lo que se pensó inicialmente, los inmunocomplejos circulantes no tienen un papel relevante y parece ser la hipersensibilidad retardada (tipo IV) la que desempeña un papel principal

### 3. Tipo IV: hipersensibilidad retardada

- El tipo IV engloba a las reacciones que tardan más de 12 horas en desarrollarse, y difiere de las otras en estar iniciada por LTh1 sensibilizados y no por Ac.
- La hipersensibilidad puede ser transferida a una persona normal a través de células linfoides (en las reacciones tipo I, II y III puede ser transferido a través de Ac).
- Son reacciones que están mediadas por los LT y las células que ellos reclutan a partir de las citocinas / linfoquinas producidas (MIR).
- Son muy importantes las linfoquinas secretadas por los LT activados por el ag, dado que se encargan de:
  - Activar células endoteliales para atraer monocitos y otros leucocitos desde la sangre a la zona del estímulo antigénico
  - Transformar monocitos en macrófagos activados (especialmente el  $IFN\gamma$ ).
- Al cronificarse se forman granulomas: núcleo central con células activadas de estirpe macrófagica (MIR) (macrófagos, células epitelioides, células gigantes multinucleadas), rodeados de un infiltrado de LT activados.
- La patología asociada se deriva de la reacción inflamatoria, la formación de granulomas y por citotoxicidad directa (también intervienen LT citotóxicos)



MIR 85 (1462): Un granuloma es una lesión inflamatoria caracterizado por:

- Abundante tejido de granulación.
- Colección circunscrita de leucocitos polimorfonucleares.
- Colección mal delimitada de leucocitos polimorfonucleares.
- Agregado bien circunscrito de células del sistema mononuclear fagocítico.\*
- Agregado linfoplasmocitario.

MIR 90 (2789): Todas las reacciones de hipersensibilidad, menos una, dependen de la interacción del antígeno con el anticuerpo humoral y suelen denominarse reacciones de tipo inmediato. Existe una que implica a los receptores unidos a la superficie del linfocito (dado su largo curso en el pasado se denominó sensibilidad de tipo retardado). ¿Cuál es?:

- Anafiláctica (I).
- Citotóxica (II).
- Mediada por complejos (III).
- Celular (IV).\*
- Estimuladora (V).



| TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV |  |  |   |
|------------------------------------|--|--|---|
|                                    | Contacto   | Tuberculina  | Granulomatosa                                 |
| Tiempo de reacción                 | 48 h   | 48 h   | Más de 14 días                                |
| Aspecto clínico                    | Ezema (dermatitis)                                 | Induración y tumefacción locales                   | Induración cutánea                            |
| Anatomía patológica                | Infiltrado de MØ y mononucleares. Con espongiosis. | Infiltrado de MØ y mononucleares. Sin espongiosis. | Granuloma con células gigantes y epiteloides. |
| Ag                                 | Ag epidérmico: cromo, níquel, caucho...            | Ag dérmico: Mantoux, micobacterias, leishmanias    | Ag persistente en los Macrófagos.             |
| Otros...                           | Causa importante de enfermedad profesional         |  | En clínica es la más grave.                   |

• **Enfermedades:**

↳ Infecciones:

- Bacterianas (TBC, lepra, listeriosis, chlamydias).
- Víricas (viruela, sarampión, herpes, parotiditis, hepatitis...).
- Micóticas profundas (cándida, histoplasma, blastomycosis...).

↳ Dermatitis por contacto

↳ Enfermedad celiaca.

↳ Beriliosis.

↳ Rechazo de injertos.

↳ Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca).

- Pulmón del granjero.
- Pulmón del cuidador de aves.

• **Enfermedades autoinmunes:**

- ↳ Diabetes mellitus insulino dependiente (el ag es la célula B pancreática, que es destruida)
- ↳ Artritis reumatoide.
- ↳ Granulomatosis de Wegener.
- ↳ Esclerosis múltiple.
- ↳ Encefalomielitis autoinmune experimental.
- ↳ Sarcoidosis (MIR).

MIR 83 (950): De las siguientes enfermedades diga cuál tiene alterada la hipersensibilidad retardada:

1. Sarcoidosis.
2. Enfermedad de Hodgkin.
3. Síndrome de Sjögren.
4. Agammaglobulinemia.
5. 1, 2 y 3

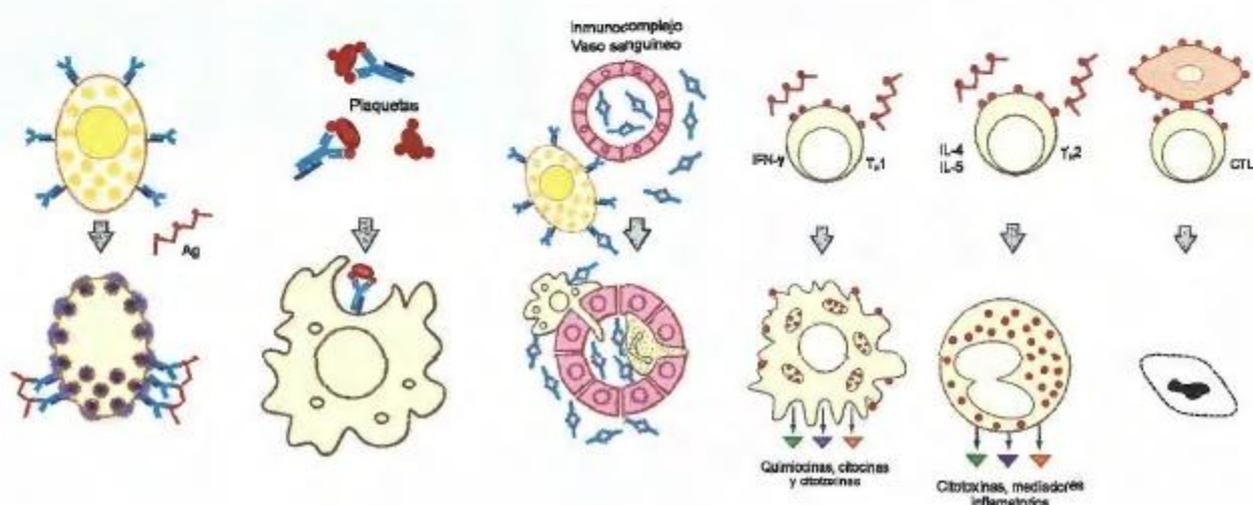


RECORDEMOS

Pese a la denominación de alveolitis alérgica extrínseca, esta enfermedad no se basa en hipersensibilidad tipo I (alérgica), sino tipo IV (y en menor medida tipo III), no presentando aumento de IgE (aunque sí de eosinófilos).

REPASO

|                       | Tipo I<br>Inmediata         | Tipo II<br>Citotóxica   | Tipo III<br>Inmunocomplejos   | Tipo IV<br>Retardada         |                                  |
|-----------------------|-----------------------------|---|---|------------------------------|----------------------------------|
| Inicio de la reacción | Minutos                     | Horas   | Horas   | Días                         |                                  |
| Antígeno              | Soluble                     | Tisular o en superficie celular (receptores)  | Soluble   | Soluble o asociado a células |                                  |
| Mecanismo patológico  | IgE                         | IgG o IgM   | Inmunocomplejos (IgM, IgG, IgA)   | LTCD4<br>LTCD8               |                                  |
| Mecanismo de lesión   | Mastocitos y sus mediadores | <ul style="list-style-type: none"> <li>Activación del C</li> <li>Reclutamiento y activación de fagocitos</li> <li>Alteraciones en las funciones del receptor</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Activación del C</li> <li>Reclutamiento y activación de fagocitos</li> </ul> | Macrófago activados          | Eosinófilos<br><br>Citotoxicidad |





# RESUMEN DE HIPERSENSIBILIDAD

## 1. TIPO I: INMEDIATA

- Pocos minutos después del contacto con el alérgeno comienza la reacción.
- 1ª fase: Entra el alérgeno y las células plasmáticas secretan IgE (se requiere Il-4) que se sitúa sobre los receptores de alta afinidad para el FcIgE de los mastocitos y basófilos (quedan sensibilizados).
- 2ª fase: En un posterior contacto con el alérgeno, al interactuar éste con dos IgE de la superficie del mastocito o basófilo sensibilizado, se produce la **degranulación** de estas células.
- Mediadores preformados: histamina, ECF...
- Mediadores de nueva síntesis: Leucotrienos (SRS-A), prostaglandina D2, Tromboxano A2 y PAF
- Enfermedades: Asma, shock anafiláctico (fármacos...), dermatitis atópica...

## 2. TIPO II: CITOTÓXICA

- Autoanticuerpos dirigidos contra Ag localizados en membranas celulares o en tejidos específicos, provocando enfermedades específicas para esa célula o tejido.
- Daño celular por diferentes mecanismos: activación del complemento, reclutamiento y activación de fagocitos, alteraciones funcionales por actuar sobre determinadas moléculas.
- Enfermedades: anemias hemolíticas Coombs+, púrpura trombótica idiopática, sdr. de Goodpasture, anemia perniciosa, miastenia gravis, diabetes resistente a insulina, pénfigo, enfermedad de Graves...

## 3. TIPO III: POR INMUNOCOMPLEJOS

- Enfermedades provocadas por el depósito de inmunocomplejos. Antígenos libres.
- El depósito depende del tamaño, de la carga, de la existencia de turbulencias, etc... Son más lesivos los inmunocomplejos formados con ligero exceso de Ag.
- El depósito de inmunocomplejos provoca inflamación y lesión tisular (por activación del complemento, etc...): artritis, glomerulonefritis, fiebre, adenopatías, urticaria, ...
- Modelos experimentales: Enfermedad del suero, y reacción de Arthus.
- Enfermedades: LES, PAN, Glomerulonefritis por inmunocomplejos...

## 4. TIPO IV: RETARDADA, MEDIADA POR CÉLULAS

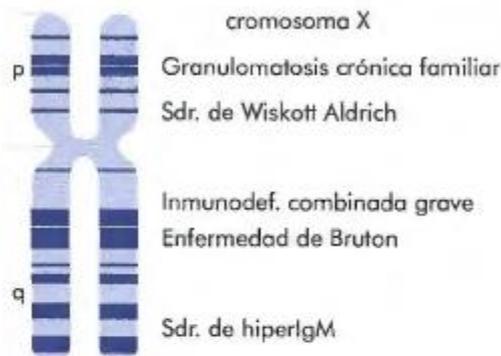
- Reacciones Tardan más de 12 horas en desarrollarse. Está iniciada por linfocitos sensibilizados (y no por Ac). los LT activados secretan citocinas que atraen fagocitos y activan a los macrófagos. Al cronificarse forma un granuloma.
- La hipersensibilidad puede ser transferida a una persona normal a través de células linfoides (en las reacciones tipo I, II y III puede ser transferido a través de Ac).
- Enf: Infecciones intracelulares (TBC, víricas, micóticas...), dermatitis por contacto, granulomatosis de Wegener.



# 1. Generalidades

- **Primarias / heredadas:** se deben a alteraciones intrínsecas de las células del sistema inmune.
- **Secundarias / adquiridas:** se deben a procesos externos, como son la malnutrición (en todo el mundo es la causa más frecuente de inmunodeficiencia), el SIDA, la radioterapia, la quimioterapia, inmunosupresores, ... (MIR).
- Son más frecuentes los déficits de la inmunidad humoral. Prevalencia de algunas:
 

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| Déficit de IgA                     | 1:600     |
| Angioedema hereditario             | 1:1000    |
| Inmunodeficiencia común variable   | 1:20000   |
| Inmunodeficiencia combinada severa | 1:100000  |
| Hipogammaglobulinemia de Bruton    | 1:2200000 |
- Muchas son hereditarias y congénitas, y aparecen predominantemente en niños (80% en <20 años).
- La mayoría son autosómicas recesivas (AR), y con frecuencia se asocian al cromosoma X (XR): 70% en varones .
- Presentan susceptibilidad anómala a las infecciones y, a veces, a neoplasias (linforreticulares las más frecuentes, seguidas de ca. gástrico), atopia y enfermedades autoinmunes.
- La mayoría debutan clínicamente como infecciones recurrentes. El tipo de patógenos implicados nos orienta hacia la alteración subyacente:
  - Bacterias piógenas → Complemento, anticuerpos o fagocitos.
  - Virus → Linfocitos T



## 1.1. Clasificación

Inmunodeficiencias combinadas



Deficiencias predominantemente de LT



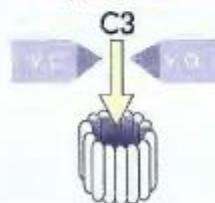
Deficiencias predominantemente de Ac



Deficiencias en las Células fagocíticas

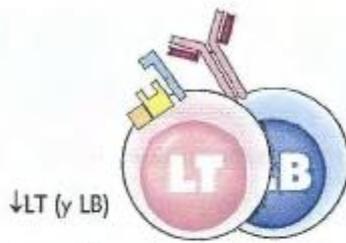


Déficits del Complemento



- **Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)**
    - AR (tipo suizo)
    - Ligada a X (defecto de cadena y del R de II-2)
    - Déficit de ADA (adenosíndesaminasa)
    - Déficit de PNP (purina nucleósido fosforilasa)
    - Déficit de HLA de clase II (sd del linfocito desnudo)
    - Disgenesia reticular
    - Déficit de CD3
    - Déficit de Zap-70
  - Sdr. de Wiskott-Aldrich
  - Ataxia telangiectasia
  - Sdr. de Di George
  - Candidiasis mucocutánea crónica
  - Alteraciones funcionales
  - Déficit de CD 95
- Sds. bien definidos
- Agammaglobulinemia ligada a X (E. de Bruton).
  - Déficit de Ig con ↑IgM ("sdr. hiper-IgM")
  - Déficit de IgA
  - Déficit de subclases de IgG
  - Inmunodeficiencia común variable
  - Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante
- Enfermedad granulomatosa crónica
  - Defecto de adhesión leucocitaria (LAD)
  - Sdr. de Chediak-Higashi
  - Déficit de G6Pdehidrogenasa
  - Déficit de mieloperoxidasa
  - Sdr HiperIgE / Sdr. de Job
- Componentes de la vía clásica
  - Componentes de la vía alternativa
  - Complejo de ataque
  - Edema angioneurótico familiar
  - Factores reguladores, receptores

## 1.2. Clínica



Recuento LT.

Subclases LT: CD4, CD8  
(Citometría de flujo)

Hipersensibilidad retardada cutánea  
(toxoides tetánico...)

Proliferación linfocitaria frente a:

- Mitógenos (fitohemaglutinina...).
- Ag específicos-

Biopsia de ganglios linfáticos.

Estudio de enzimas: ADA, NPT...

- Infecciones tempranas graves repetidas y de difícil control de todo tipo:
  - Víricas diseminadas (herpes simple, varicela, citomegalovirus, rubeola). Son las más frecuentes
  - Candidiasis mucocutánea (MIR).
  - Pneumocystis jirovecii (neumonía intersticial) (MIR).
  - Bacterias, sobre todo las de crecimiento intracelular obligado (micobacterias...)
- Reacciones severas o fatales frente a vacunación con patógenos vivos (poliomielitis, infección generalizada por BCG)
- Anergia cutánea
- Anorexia intensa, retraso ponderoestatural (MIR)
- Hº familiar de fallecimientos tempranos
- Ausencia de tejido linfático periférico
- Susceptibilidad a la enfermedad injerto contra huésped (evitar las transfusiones, irradiar previamente la sangre si se precisan)



↓Anticuerpos

Recuento LB.

Niveles de IgM, IgG, IgA (electroforesis)  
Subclases de IgG.

Títulos de Ac comunes:

- Antitoxinas (IgG): tetánica, diftérica

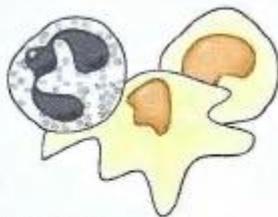
Respuesta a la vacunación con:

- Ag proteicos: toxoide tetánico
- Carbohidratos: neumococo, H. influenza B

Respuesta a fitolaca (PWM).

Biopsia de ganglio linfático o rectal.

- Infecciones bacterianas recurrentes y severas.
  - Germen: bacterias piógenas encapsuladas como Haemophilus influenza, estreptococo (pneumococo) (2MIR), estafilococo, meningococo.
  - Localización:
    - 1º respiratorias: sinusitis, neumonías, bronquitis, otitis media crónica (tiene valor diagnóstico por su rareza en adultos), bronquiectasias.
    - 2º intestinales
    - 3º bacteriemias, sepsis, meningitis
- Infecciones por Giardia (causa frecuente de diarrea crónica).
- Infecciones virales:
  - Evolución clínica como si fuera un paciente normal.
  - Excepciones: Enterovirus (encefalitis crónica por virus ECHO, algún caso de poliomielitis tras vacuna), hepatitis B progresiva y con frecuencia mortal,
  - No desarrolla inmunidad de larga duración (varios brotes de sarampión o varicela)
- Enfermedades asociadas: Eccemas, mayor incidencia de enf. autoinmunes y neoplasias (carcinoma gástrico).
- Poco retraso en el crecimiento.



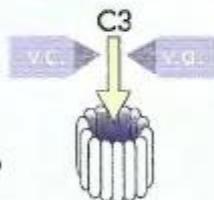
Fagocitos

Recuento leucocitario.

Quimiotaxis, adherencia,

Curvas de actividad bactericida

- Infecciones cutáneas recurrentes
- Gérmenes:
  - Bacterias piógenas (S. Aureus)
  - Bacterias intracelulares obligadas
  - Aspergillus, Cándida
  - Microorganismos entéricos



↓Complemento

CH50, C3, C4, factor B

Estudio funcional...

- Infecciones por bacterias encapsuladas, especialmente Neisseria (meningitis de repetición); inf. piógenas cutáneas.
- Enf. autoinmunes, por inmunocomplejos.

MIR 85 (1332): En las siguientes situaciones patológicas predomina o es más efectivo uno de los dos tipos clásicos de respuesta inmune humoral o celular:

1. Toxina diftérica-humoral.
2. Virus de sarampión-celular.
3. Candida albicans-celular.
4. 1, 2 y 3.\*
5. 1 y 2

MIR 89 (2334): La candidiasis muco-cutánea crónica suele acompañar a:

1. Neoplasia oculta.
2. Inmunodeficiencia humoral.
3. Disfunción de linfocitos T.\*
4. Abuso de antibióticos.
5. Abuso de analgésicos.

**MIR 91 (3029):** La producción disminuida de inmunoglobulinas funcionantes, como por ejemplo en el mieloma múltiple o la leucemia mieloide crónica, se asocia con frecuencia a la infección por cualquiera de los siguientes microorganismos, EXCEPTO:

1. *Streptococcus pneumoniae*.
2. *Mycobacterium tuberculosis*.\*
3. *Haemophilus influenzae*.
4. *Neisseria meningitidis*.
5. *Giardia lamblia*.

**MIR 07 8782:** En los déficits de la inmunidad humoral (anticuerpos). ¿Qué agente de los señalados es más probable que cause infección oportunista?:

1. *Histoplasma capsulatum*.
2. *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch).
3. Virus de la varicela - zoster.
4. *Streptococcus pneumoniae* (neumococo).\*
5. *Pneumocystis jirovecii*.

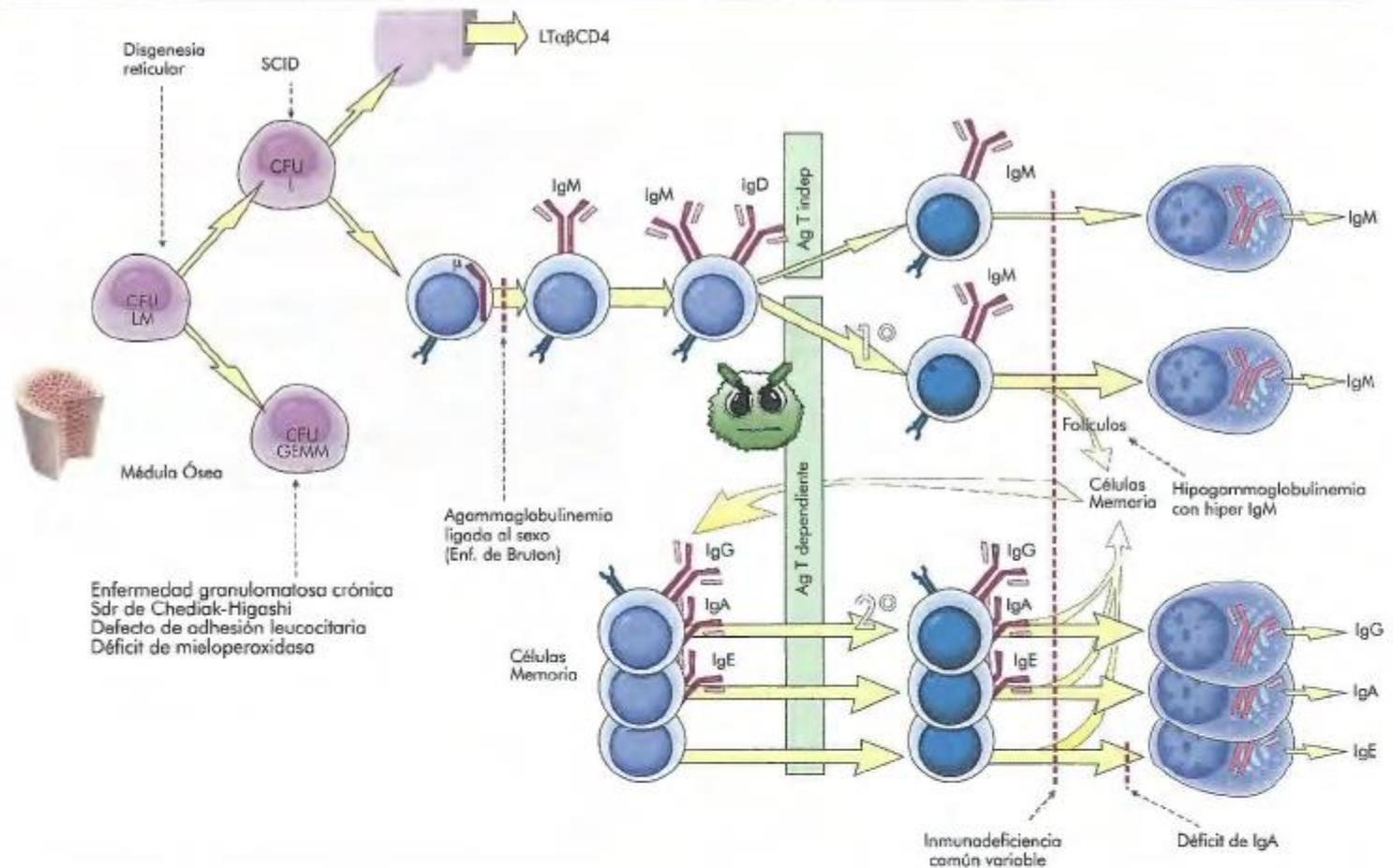
**MIR 08 (9042):** De los siguientes procesos, señale cuál constituye la situación de inmunodeficiencia primaria más frecuente en nuestro medio:

1. Síndrome de inmunodeficiencia variable común.\*
2. Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa por defecto en CD45.
3. Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa por defecto en la enzima purina nucleósido fosforilasa (PNP).
4. Síndrome linfoproliferativo ligado a X / (síndrome de Duncan / Purtilo).
5. Síndrome de hiper-IgM ligado al sexo, por defecto en el ligando de CD40.

**MIR 08 (9043):** Una paciente de 70 años de edad con antecedentes de asma corticodependiente y cáncer de mama tratado con quimio y radioterapia, ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos debido a un cuadro de insuficiencia respiratoria severa y patrón radiológico de neumonía intersticial. La analítica revela linfopenia y un número muy bajo de células T circulantes, con CD4/CD8 invertido. ¿Cuál es la causa más probable de la inmunodeficiencia que presenta el paciente?:

1. Un síndrome de Chediak-Higashi con expresión incompleta.
2. Una deficiencia congénita de la molécula CD4 con presentación en la edad adulta.
3. Una enfermedad granulomatosa crónica.
4. Una deficiencia de moléculas de adhesión leucocitaria.
5. Un cuadro de inmunodeficiencia secundaria.\*

## 2. Déficit de Ac (LB)



- Clínicamente se caracterizan por incapacidad para eliminar patógenos extracelulares, sobre todo bacterias encapsuladas (piogénicas), y protozoos intestinales (*Giardia*).

## 2.1. Déficit aislado de IgA

- **Epidemiología:**
  - Es la inmunodeficiencia heredada más común (1/700) (MIR).
- **Etiopatogenia:**
  - Etiología no del todo clara. La mayoría carece de células plasmáticas productoras de IgA (aunque tienen LB con IgA de membrana).
- **Clínica:**
  - La mayoría: asintomáticos.
  - Otros: > frecuencia de infecciones de puerta de entrada, sobre todo respiratorias (por gérmenes habituales). También diarreas crónicas (es característica por Giardia Lamblia) (MIR) y malaabsorción (MIR).
  - Unos pocos: presentan enfermedades pulmonares graves.
- **Criterios de definición:**
  - IgA sérica ↓ (< 5mg/dL).
  - IgG e IgM séricas normales. Producción de Ac mediados por estas Ig normal.
  - Inmunidad celular normal (LT normales...)
- **Procesos asociados**
  - 30% tienen Ac anti IgA (hipersensibilidad a la IgA): pueden darse reacciones anafilácticas al administrar gammaglobulina o sangre.
  - Enfermedades autoinmunes (LES, AR, sdr. de Sjögren...) (MIR).
  - Asma y otras alteraciones atópicas.
  - Otras inmunodeficiencias, especialmente déficit de IgG2.
  - Infecciones intrauterinas congénitas (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus).
- **Tratamiento:**
  - Sintomático.
  - No emplear gammaglobulinas (MIR), salvo que se asocie déficit de subclases de IgG.
  - Pueden ser útiles las vacunas contra Haemophilus y neumococo.

**MIR 94 (3614):** Paciente con cuadro de diarrea, alternando con periodos de estreñimiento, asociado a molestias abdominales y síndrome de malaabsorción. Como datos más importantes a destacar están: una endoscopia de colon normal y un déficit de IgA. El cuadro clínico es sugerente de:

1. Infección crónica intestinal por Giardia lamblia.\*
2. Síndrome de colon irritable.
3. Tuberculosis intestinal.
4. Abuso de laxantes osmóticos.
5. Aneurisma en arterias mesentéricas.

**MIR 03 (7684):** La malaabsorción puede acompañar a todos los cuadros que se exponen EXCEPTO uno. Señale éste:

1. Fibrosis quística.
2. Páncreas divisum.\*
3. Déficit severo de IgA.
4. Pancreatitis crónica.
5. Enfermedad celíaca.

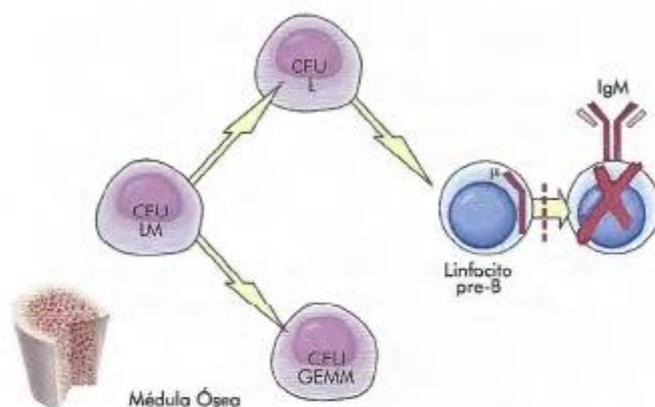
**MIR 03 (7753):** En relación al déficit aislado de inmuglobulina A, señale la respuesta CORRECTA:

1. Debe ser tratada con inmunoglobulinas durante los episodios de infección respiratoria.
2. Favorece la aparición de púrpura de Schonlein-Henoch.
3. Puede provocar reacciones postransfusionales.\*
4. Disminuye la incidencia de enfermedades autoinmunes.
5. Es la inmunodeficiencia primaria más infrecuente.

## 2.2. Agammaglobulinemia ligada al sexo (Enf. de Bruton)

- **Etiopatogenia:**
  - Los linfocitos B no maduran más allá de célula preB en médula ósea.

- Frecuente asociación con enfermedades autoinmunes.



- **Criterios para su definición:**
  - Sexo masculino.
  - Comienzo en edad infantil.
  - Inmunidad humoral alterada (muy pocos LB circulantes, IgG sérica < 200mg/dL, IgA e IgM indetectables, ausencia de producción de Ac).
  - Inmunidad celular normal (LT normales).
- **Infecciones:**
  - Inicio: Suelen comenzar al año de vida (cuando desaparecen las IgG maternas).
  - Gérmenes: Bacterias piógenas, protozoos intestinales...
- **Localización:**
  - Las típicas por ↓Ac: respiratorias (con formación de bronquiectasias), diarreas por Giardia (también por Campylobacter)
  - Artritis por micoplasma.
  - Encefalitis crónica por ECHO
- **Anatomía patológica:**
  - Ausencia de centros germinales en tejido linfáticos. Ausencia de células plasmáticas.
- **Tratamiento:**
  - Administrar gammaglobulina periódicamente.

**MIR 94 (3828):** ¿En cuál de las siguientes enfermedades NO EXISTEN linfocitos B maduros NI células plasmáticas en sangre u órganos linfoides secundarios?:

1. Síndrome de Di George.
2. Síndrome de Job.
3. Agammaglobulinemia ligada al sexo.\*
4. Deficiencia selectiva de subclases de IgG.
5. Hipogammaglobulinemia con hiper Ig.

**MIR 03 (7690):** Niño de 6 años que desde los 9 meses de vida ha tenido infecciones bacterianas de repetición (dos neumonías, otitis supuradas, sinusitis). En la analítica tenía una IgG de 103 mg/dL, IgA < 6mg/dL, e IgM 25 mg/dL, linfocitos totales 2010/mm<sup>3</sup>, un número normal de linfocitos T y ausencia de linfocitos B. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico correcto?:

1. Enfermedad granulomatosa crónica.
2. Síndrome Variable Común de Inmunodeficiencia.
3. Inmunodeficiencia combinada severa.
4. Agammaglobulinemia ligada al sexo.\*
5. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

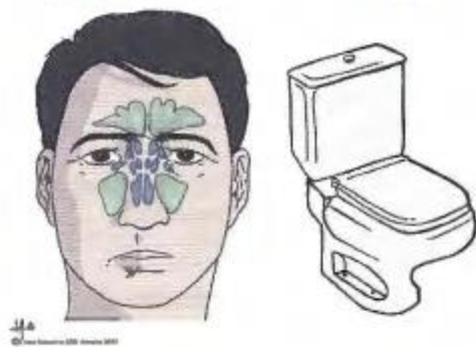
**MIR 2014 (10451):** Señale la respuesta CORRECTA respecto a los linfocitos B

1. Sus dos principales subpoblaciones se denominan B-helper y B-citotóxicos
2. Son las células encargadas de la producción de anticuerpos en el rechazo de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
3. Son las células diana del anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab).\*
4. Requieren la co-estimulación CD20-CD19 para la expresión de molécula CD3 en su superficie.
5. Es el tipo de linfocito mayoritario en la sangre periférica de pacientes afectos de enfermedad de Bruton

## 2.3. Inmunodeficiencia común variable

### (HIPOGAMMAGLOBULINEMIA ADQUIRIDA)

- **Epidemiología:**
  - Síndrome heterogéneo (congénito o adquirido) con manifestaciones de panhipogammaglobulinemia (MIR).
  - Es bastante frecuente (MIR).
  - Alteraciones en LB, en la cooperación B-T, en los LT reguladores, ...
- **Etiopatogenia:**
  - Alteración en la maduración de célula B a célula plasmática (o si lo hace, la célula plasmática no secreta Ig).
- **Análítica:**
  - LB normales o ↓.
  - Los LB sí reconocen al Ag y proliferan (hiperplasia nodular linfoide, incluyendo esplenomegalia e hiperplasia linfoide intestinal), aunque no pasen a célula plasmática.
  - Ig ↓.
  - LT normales o ↓.
- **Infecciones:**



- Recurrentes en el adulto (20-30 años) (MIR)
- Las más frecuentes por bacterias piógenas en senos paranasales y pulmonares (a veces con bronquiectasias) (MIR)
- También típicas las infecciones intestinales (giardiasis crónica) (2MIR).
- **Asociaciones:**
  - Procesos intestinales: son frecuentes la malabsorción y la gastritis atrófica con anemia perniciosa, a diferencia de la Enf. de Bruton donde no eran característicos.
  - Enf. Autoinmunes, especialmente de elementos formes de la sangre (citopenias autoinmunes) (MIR).
  - Neoplasias (carcinomas gástricos, por la aclorhidria, y linfomas).
  - Hiperplasia nodular linfoide, sobre todo yeyunal (diferenciar de hipogammaglobulinemias secundarias a linfomas y neoplasias monoclonales). Puede producir oclusión intestinal.
- **Tratamiento:**
  - Gammaglobulina.
  - Responden peor que la enfermedad de Bruton.

MIR 97 FAMILIA (5134): Un paciente de 40 años de edad tiene una historia desde la infancia de sinusitis de repetición, giardiasis y bronquitis crónica. Debemos sospechar:

1. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
2. Linfoma MALT.
3. Inmunodeficiencia común variable.\*
4. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
5. Síndrome de Wiskott Aldrich.

MIR 01 (7223): La inmunodeficiencia variable común afecta fundamentalmente a:

1. La función citotóxica de los linfocitos T.
2. La función citotóxica de las células NK.
3. La presentación de antígeno a los linfocitos T.
4. La capacidad fagocítica de los neutrófilos.
5. La producción de anticuerpos por los linfocitos B.\*

MIR 07 (8784): Paciente de 23 años sin patología previa que comienza con neumonías de repetición, trombopenia e hipogammaglobulinemia. ¿Qué diagnóstico nos sugiere?:

1. Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
2. Enfermedad granulomatosa crónica.
3. Síndrome variable común de inmunodeficiencia.\*
4. Infección por VIH.
5. Síndrome de Hiper-IgM.

MIR 08 (9042): De los siguientes procesos, señale cuál constituye la situación de inmunodeficiencia primaria más frecuente en nuestro medio:

1. Síndrome de inmunodeficiencia variable común.\*
2. Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa por defecto en CD45.
3. Síndrome de inmunodeficiencia combinada severa por defecto en la enzima purina nucleósido fosforilasa (PNP).
4. Síndrome linfoproliferativo ligado a X / (síndrome de Duncan / Purtilo).
5. Síndrome de hiper-IgM ligado al sexo, por defecto en el ligando de CD40.

## 2.4. Hipogammaglob. transitoria infantil

- **Etiopatogenia:**
  - Retardo en la síntesis de IgG por disfunción de LTh. El déficit fisiológico de gammaglobulinas (entre los 3 y los 6 meses) se prolonga hasta los 3 ó 4 años.
  - Es un sdr. reversible, más frecuente en prematuros y en familiares de pacientes que padecen otras inmunodeficiencias primarias.
- **Análítica:**
  - LB circulantes normales, Ig disminuidas, LTCD4 disminuidos.
  - Conserva capacidad para producir Ac.
- **Clínica**
  - Normalmente asintomáticos.
- **Tratamiento:**
  - No dar gammaglobulina, salvo infecciones extremadamente graves.

## 2.5. Hipogammaglob. con hiper IGM

- **Etiopatogenia:**
  - Alterado el cambio de clase de los anticuerpos, con lo que solo se producen IgM.
  - Generalmente se debe a un fallo en los LT, que no expresan CD40L.
  - También hay defectos en la inmunidad celular por incapacidad para activar a los macrófagos (por ello hay susceptibilidad a infecciones por pneumocystis jirovecii).
  - Ligada al cromosoma X. Aunque también se han visto casos autosómicos recesivos (AR) y esporádicos.
- **Análítica:**
  - LB normales.
  - IgG e IgA disminuidas con IgM (y con frecuencia la IgD) aumentada.
  - LT normales en número y función.
- **Clínica:**
  - Infecciones piogénicas de repetición desde el primer año de vida.
  - Alta frecuencia de autoanticuerpos (tipo IgM) frente a células sanguíneas (al igual que en la común variable.)
- **Tratamiento:**
  - Gammaglobulinas.
  - Se busca corregir genéticamente las delecciones que pre-

## 2.6. Déficit selectivo de subclases de IGG

- Valores inferiores a los normales de una o más subclases de IgG, con normalidad de IgG total. Muchos son asintomáticos.
- $\downarrow$ IgG2: el más frecuente en niños. Como el blanco de la IgG2 son los Ag polisacáridos, presenta mayor frecuencia de bacterias con polisacárido de membrana (neumococo, haemophilus influenzae, ...). Se asocia con frecuencia a déficit de IgA.
- $\downarrow$ IgG3: el más frecuente en adultos. Infecciones por Ag proteico.
- Tratamiento: habitualmente basta con antibióticos profilácticos; cuando lo precise, gammaglobulina.

## 3. Déficit de LT y combinado (LT y LB)

- 30% del total de inmunodeficiencias primarias. Se deben a alteraciones graves de LB y LT, aunque en algunos casos el defecto radica solamente en los LT y secundariamente se impide una correcta diferenciación de los LB y producción de Ac.

### 3.1. Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

- Etiopatogenia: muchos subtipos, las más frecuentes los déficit de ADA (MIR) y de PNP (MIR).
- Clínica:
- Infecciones devastadoras por hongos (candidiasis, pneumocystis) (2MIR), bacterias y virus).
- Las infecciones aparecen ya en el primer semestre de vida.
- Retraso ponderoestatural (MIR).
- La más severa es la disgenesia reticular (pancitopenia).
- Anatomía patológica:
- Timo pequeño, no se visualiza en la Rx, poco desarrollado, similar a timo embrionario de 11ª semana, sin linfocitos, sin diferenciación corticomedular y sin corpúsculos de Hassall (MIR).
- Tampoco hay LT en órganos linfoides secundarios.
- Diagnóstico:
- Hª clínica sugerente
- Hipogammaglobulinemia intensa (MIR) (afecta a todas, aunque a veces se conserva la IgM)
- LT ausentes o no responden a estímulos.

#### RECORDEMOS

Los recién nacidos con infección vertical por VIH pueden presentar un cuadro similar al de la IDCG, con retraso ponderal, infecciones recurrentes e incluso neumonía por Pneumocystis, pero como en toda infección crónica las Igs suelen estar aumentadas.

- Tratamiento:
- Trasplante de médula ósea (2MIR).
- Las gammaglobulinas sólo suponen tratamiento paliativo.
- En caso de precisar transfusiones irradiarlas previamente por el riesgo de enfermedad injerto contra huésped (MIR).
- Evitar vacunaciones con virus vivos por riesgo de infección (MIR).
- En el caso de déficit de ADA y de PNP se puede utilizar aporte exógeno de dichas enzimas.

MIR 90 (2673): La deficiencia de la enzima Adenosín deaminasa (ADA) es responsable de una de las siguientes variedades de inmunodeficiencia. Señale de cuál:

1. Hipogammaglobulinemia.
2. Síndrome de DiGeorge.
3. Enfermedad granulomatosa crónica infantil.
4. Síndrome de Wiskott-Aldrich.
5. Inmunodeficiencia combinada severa.\*

MIR 94 (3826): Todas las respuestas siguientes sobre la inmunodeficiencia combinada grave son ciertas, EXCEPTO:

1. El timo a menudo está subdesarrollado.
2. Los productos sanguíneos deberán irradiarse antes de administrarlos.
3. El trasplante de médula ósea o hígado fetal es el fundamento del tratamiento.
4. Deberá utilizarse vacunación con virus vivos para impedir las infecciones virales.\*
5. Las deficiencias de desaminasa de adenosina o de fosforilasa de nucleósido de purina se asocian con inmunodeficiencia combinada severa.

MIR 04 (7949): Niño de 11 meses que a los 2 meses de vida empieza a tener muguet de repetición, diarrea e incapacidad para ganar peso. A los 10 meses tuvo una neumonía por Pneumocystis carinii. En la analítica, hipogammaglobulinemia, linfopenia severa con ausencia de linfocitos T y de células NK y elevados linfocitos B. ¿De qué diagnóstico se trata?:

1. Síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X.
2. Infección por VIH.
3. Inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X.\*
4. Síndrome de Wiskott-Aldrich.
5. Déficit de subclases de IgG

MIR 07 (8721): Paciente de 3 meses con linfopenia, neumonía por Pneumocystis Carinii junto con muguet de repetición e incapacidad para ganar peso. El diagnóstico más probable es:

1. Deficiencia de IgA.
2. Inmunodeficiencia combinada grave.\*
3. Síndrome variable común de inmunodeficiencia.
4. Enfermedad granulomatosa crónica.
5. Deficiencia en moléculas de adhesión.

MIR 07 (8781): ¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas constituye actualmente el tratamiento de elección en las inmunodeficiencias combinadas severas (SCID)?:

1. Terapia sustitutiva con inmunoglobulina intravenosa (IVIG).
2. IL-2 en perfusión intravenosa continúa.
3. Administración de anti-TNF-alfa.
4. Administración de IFN-beta.
5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TMO).\*

### 3.2. Sd del linfocito desnudo

- Etiopatogenia:
  - Ausencia de moléculas del CMH.
  - Hay dos tipos según la clase del CHM afecta.
- Tipo I:
  - Se afecta el CMH tipo I.
  - En los procesos de maduración de linfocitos no se pueden seleccionar LT CD8, que estarán ausentes.
  - Extrañamente es una enfermedad leve, asociada a infecciones bacterianas respiratorias crónicas y ulceraciones de la piel.
  - No está claro porque no se favorece la infección por virus dada la implicación de los CD8 en su eliminación.
- Tipo II:
  - Se afecta el CMH tipo II.
  - No se puede dar una selección positiva de LT CD4, con lo que el número de estos es prácticamente nulo, y los pocos que hay son ineficaces al no existir CPAs con MHC II que las puedan activar.
  - Es un tipo de inmunodeficiencia combinada grave.
- Diagnóstico: citometría de flujo (MIR), que nos permite cuantificar las diversas poblaciones celulares atendiendo a la expresión de distintos componentes. En este caso ausencia de LT CD4 o CD8 y ausencia de expresión de HLA II o I.

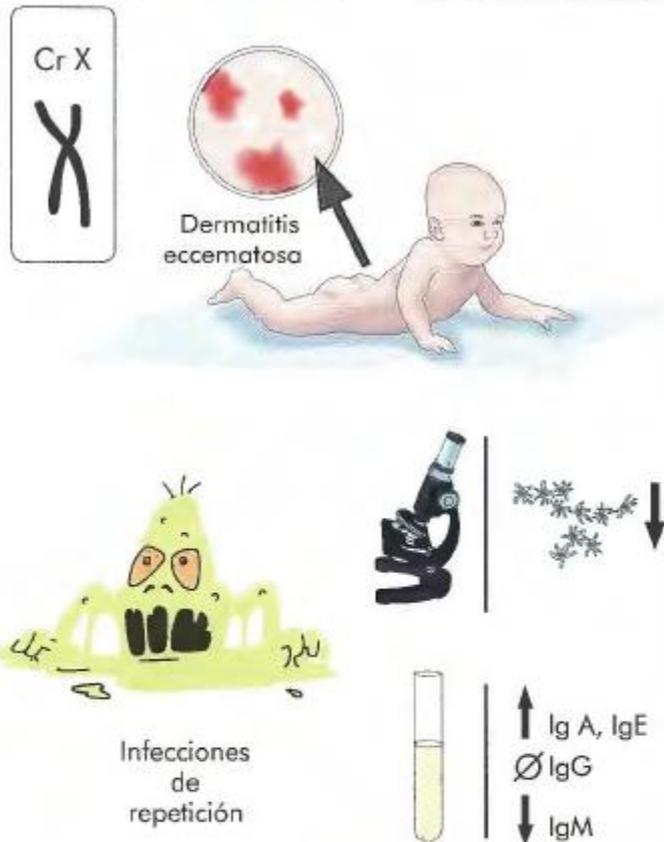


Síndrome del linfocito desnudo

MIR 06 (8521): ¿Qué metodología es la más adecuada para el diagnóstico de la deficiencia en antígenos de histocompatibilidad de clase II?

1. Hemograma.
2. Respuesta a mitógenos.
3. Cuantificación de inmunoglobulinas por nefelometría.
4. Proteinograma.
5. Citometría de flujo.\*

### 3.3. Sdr. de Wiskott-Aldrich



Trombocitopenia + Eczema + Infecciones bacterianas de repetición

- Etiopatogenia:
  - Alteraciones en la proteína WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein), presente en todas las células mieloides.
  - Ligado al sexo (XR) (MIR).
  - Alteración funcional de LB y LT, y de células dendríticas y plaquetas.

- Analítica:
  - Trombopenia.
  - Linfocitopenia progresiva
  - Inmunidad humoral: ↓IgM, ↑IgE, ↑IgA, e IgG normal (2MIR).
  - LT: se altera el cociente CD4/CD8 (MIR).

| Trombocitopenia (2MIR)   | Eczema (2MIR)  | Infecciones (2MIR)  |
|--|--|---|
| *La primera manifestación clínica (ya en el neonato) son las diátesis hemorrágicas (diarreas con sangre...). | *A los tres meses de vida  | *Aparecen en el primer año de vida                                  |
| *Plaquetas anormales con vida media corta. Número normal de megacariocitos.                                  | *Se diferencia de la dermatitis atópica por localizarse en torso y cara interna de extremidades. | *Otitis supurada, infecciones respiratorias                         |
| *Hemorragias frecuentes durante toda la vida, púrpura crónica.   | *Suele sobreinfectarse.  | *Normalmente por H. influenzae, st.aureus, neumococos y herpéticas. |

- Asociaciones:
  - Leucemia linfocítica aguda y linfoma (10-15%), cuadros autoinmunes.
- Pronóstico:
  - Fallecen antes de la adolescencia por hemorragias, infecciones o linfomas.
- Tratamiento:
  - Trasplante de médula ósea.
  - La esplenectomía reduce la trombocitopenia, pero aumenta el riesgo de sepsis por neumococos.
  - Se pueden usar antibióticos e inmunoglobulinas policlonales preventivas.

MIR 05 (8208): Niño de 3 años de edad que tras un golpe en el colegio presenta una lesión hemorrágica que cicatriza mal. El paciente había acudido antes en diversas ocasiones a Dermatología por eczema en cara y brazos, y a Pediatría por infecciones respiratorias. El hemograma indica leucocitos y eritrocitos normales, pero plaquetas escasas y pequeñas. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

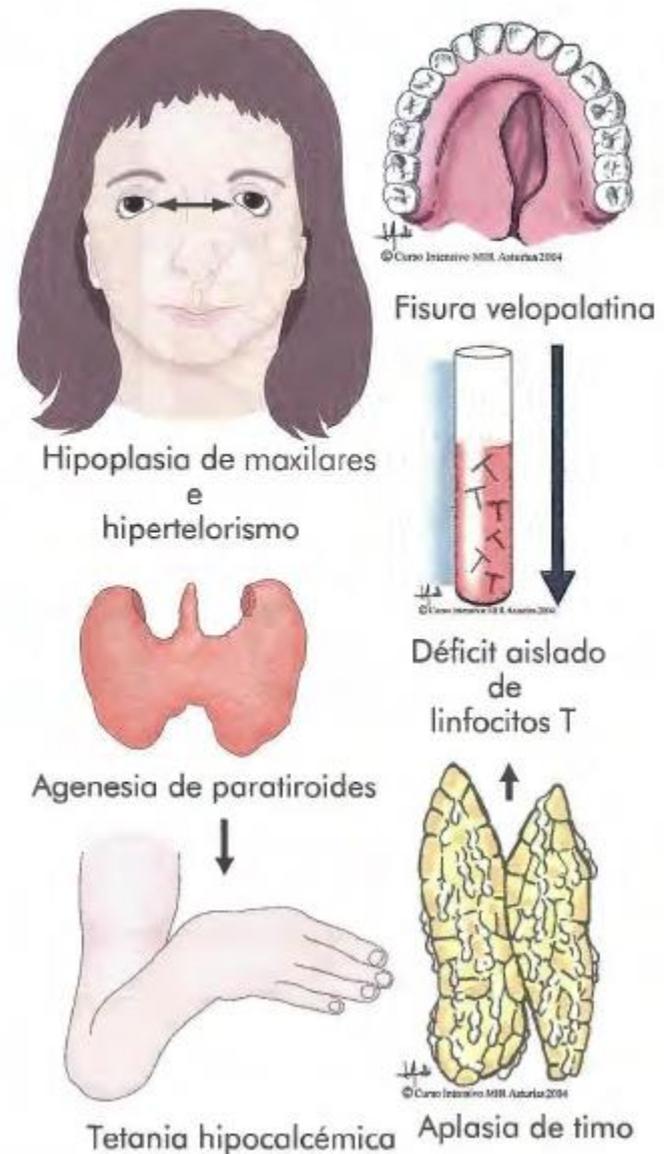
1. Edema angioneurótico hereditario.
2. Síndrome de Wiskott-Aldrich.\*
3. Hemofilia A.
4. Púrpura trombopénica inmune.
5. Dermatitis atópica.

MIR 11 (9668): Niño de 2 años, en sus antecedentes personales destacan: 3 episodios de otitis media aguda, 1 meningitis meningocócica y 2 neumonías (una de lóbulo medio y otra de lóbulo superior izquierdo). Ha ingresado en 3 ocasiones por púrpura trombopénica (en tres ocasiones los anticuerpos antiplaquetas fueron negativos y en la médula ósea se observaban megacariocitos normales). Varios varones de la familia materna habían fallecido en la infancia por procesos infecciosos. En la exploración física presenta lesiones típicas de dermatitis atópica. En el estudio inmunológico destaca una leve disminución de subpoblaciones de linfocitos T; elevación de IgA e IgE; disminución de IgM y IgG en el límite inferior de la normalidad. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Síndrome de Wiskott-Aldrich.\*
2. Síndrome hiper IgE.
3. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.
4. Inmunodeficiencia combinada severa ligada al X.
5. Inmunodeficiencia variable común.

### 3.4. Ataxia telangiectasia (Sdr. de Louis Barr)

- Ataxia cerebelosa + telangiectasias oculocutáneas + (80%) infecc. sinusales y pulmonares.
- Etiopatogenia:
  - Mutación en gen ATM que provoca defectos en la reparación de ADN. AR
- Analítica:
  - Linfopenia progresiva a costa de los LT. Alteración del ratio CD4/CD8.
  - IgA↓ (80%), con IgG2 e IgG4 también ↓
- Clínica
  - Ataxia: Suele ser el primer síntoma (cuando comienza a andar). Después va alterándose el movimiento intencional, el habla y por último coreoatetosis.
  - Telangiectasias: A los 3-4 años. 1° en esclerótica, luego en lóbulos auriculares y otras zonas cutáneas.
  - Infecciones: sinusales y pulmonares bacterianas (bronquiectasias). Más tarde víricas.
- Asociaciones
  - Persistencia de niveles muy elevados de proteínas oncofetales (alfa-fetoproteína y Ag carcinoembrionario). Pueden tener valor diagnóstico.
  - Radiosensibilidad: elevada incidencia de tumores (linforeticulares, de mama, gástrico, cerebral...).
  - Otros (diabetes, agenesia ovárica, atrofia testicular).
- Pronóstico:
  - Muerte antes de los 20 años, siendo las causa más frecuentes la insuficiencia respiratoria crónica y los tumores linforeticulares.
- Tratamiento:
  - Sintomático.
  - Sólo si existe una ↓IgG grave damos gammaglobulinas.
- Aunque la enfermedad es rara, el 1% de la población es heterocigótica para una mutación AT, con predisposición a la radiosensibilidad y al cáncer (especialmente de mama en mujeres).



### 3.5. Sdr. Di George

- Etiopatogenia:
  - Malformación congénita que afecta al desarrollo del tercer y cuarto arcos faríngeos.
- Analítica:
  - LT↓ e inmaduros (expresan a la vez CD4 y CD8).
  - LB e Igs normales (los pocos LT son suficientes para promover la transformación de los LB).
- Clínica
  - Ausencia del timo (2MIR): Total o parcial (timo pequeño, normalmente de localización ectópica).
  - Hipoplasia de paratiroides: La tetania por hipocalcemia es el síntoma más temprano (2MIR).
  - Facies anormal (2MIR): Micrognatia, hipertelorismo, acortamiento del surco medio del labio superior, implantación baja de pabellones auriculares...
  - Cardiopatías congénitas (2MIR): Especialmente las que afectan a grandes vasos.
  - Otras malformaciones: Atresia esofágica (MIR) ...
  - Infecciones: Similar a las IDCG, salvo escasa frecuencia de afectación por P. jirovecii.
- Tratamiento:
  - La función inmunológica suele mejorar con la edad por hipertrofia de los restos tímicos ectópicos, no siendo necesario tratamiento, si esto no ocurre:
    - ↳ Trasplante de células tímicas maduras: el más eficaz y el indicado en primer lugar (MIR).
    - ↳ Trasplante de médula ósea / progenitores hematopoyéticos (MIR).
    - ↳ Trasplante de timo fetal.

MIR 88 (2183): Entre los caracteres del síndrome de DiGeorge figura de manera destacada:

1. Aplasia del timo asociada a hiperesplenismo.
2. Aplasia o hipoplasia del tiroides.
3. Malformaciones cardiovasculares y faciales.\*
4. Herencia ligada al cromosoma X.
5. Buena respuesta terapéutica a las transfusiones de sangre fresca completa.

MIR 95 (4295): Recién nacido de sexo femenino que, a las 24 horas de vida, presenta crisis convulsivas de tipo tónico. A la exploración se aprecian alteraciones morfológicas faciales (hipertelorismo e hipoplasia maxilar), tronco arterioso común, atresia esofágica y ausencia de timo. ¿Qué diagnóstico le sugiere en primer lugar?:

1. Rubeola congénita.
2. Síndrome de Di George.\*
3. Trisomía 21.
4. Toxoplasmosis congénita.
5. Citomegalovirus congénita.

MIR 12 (9978): Neonato con cardiopatía, tetania e hipocalcemia, linfopenia profunda de células T (inmunofenotipo T-B+NK+) y delección 22q11; ¿cuál de los siguientes procedimientos constituiría el único tratamiento curativo de su inmunodeficiencia?:

1. Trasplante de células de timo.\*
2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos HL A- idéntico.\*
3. Tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas.
4. IL-2 recombinante por vía subcutánea.
5. Terapia génica (linfocitos T autólogos transfectados con IL-2).

PREGUNTA ANULADA por tener dos opciones correctas

|                       | Sdr Wiskott-Aldrich  | Ataxia-telangiectasia   | Sdr Di George   |
|-----------------------|--|---|---|
| <b>Clínica</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Eczema</li> <li>• Infecciones de repetición</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ataxia cerebelosa</li> <li>• Telangiectasias oculocutáneas</li> <li>• Infecciones sinusales y pulmonares.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia del timo</li> <li>• Hipoplasia de paratiroides</li> <li>• Facies anormal</li> <li>• Cardiopatías congénitas</li> <li>• Infecciones</li> </ul> |
| <b>Síntoma precoz</b> | • Diarreas con sangre en el neonato  | • Ataxia al empezar a andar   | • Tetania por hipocalcemia  |
| <b>Etiopat.</b>       | XR. Alteración proteína WASP. Defecto funcional LB y LTh.  | AR. Defecto en la reparación del ADN  | Embriopatía   |

## 4. Disfunciones fagocitarias

- Causan infecciones bacterianas extensas, generalmente de difícil control con tratamiento antibiótico.
- Correcta función de LT y LB (y anticuerpos).

### 4.1. Déficit de mieloperoxidasa

- Es la alteración congénita más frecuente de los fagocitos. AR.
- Habitualmente alteraciones mínimas
- Existen formas adquiridas, secundarias a leucemias, Hodgkin, embarazo...

### 4.2. Neutropenia

- Aunque es la alteración más frecuente de los fagocitos, suele ser adquirida.
- Presenta mayor frecuencia de infecciones por bacilos intestinales Gram negativos, Pseudomonas, Staphylococcus, Cándida, Aspergillus... (MIR).

MIR 99 FAMILIA (6048): Señale cuál de los siguientes gérmenes NO es un patógeno común en pacientes neutropénicos:

1. Cryptococcus.\*
2. Staphylococcus.
3. Pseudomonas.
4. Cándida.
5. Aspergillus.

### 4.3. Enfermedad granulomatosa crónica

- **Etiopatogenia:**
  - Alteración en la actividad microbicida (MIR): déficit de citocromo b (NADPH oxidasa) que conduce a una función oxidativa defectuosa, no produciéndose radicales hidroxilo, oxígeno ni peróxido de H (MIR) (no se produce la "explosión metabólica"). La mayoría XR.
- **Clínica:** infecciones graves, con abscesos y granulomas, que se inician el primer año de vida.
  - Gérmenes: organismos catalasa+ (MIR), peroxidasa - (MIR) (bacterias intracelulares y hongos).
  - Neumonías, linfadenitis, abscesos cutáneos y hepáticos.
  - Obstrucción urinaria o intestinal por granulomas.
- **Análítica:**
  - Linfocitos normales en nº y función.
  - Prueba de la reducción del nitro-azul de tetrazolio (NAT) repetidamente negativa. (Valores del 50% en portadoras). Actualmente se puede diagnosticar con Ac monoclonales contra el citocromo b
- **Tratamiento:**
  - Interferon  $\gamma$  (mejora la función fagocítica).
  - Antibióticos y cirugía de los abscesos y granulomas de forma precoz.
  - Cotrimoxazol profiláctico.

MIR 82 (726): La enfermedad granulomatosa crónica de la infancia radica en un defecto de:

1. Brazo aferente del sistema inmunitario.
2. Brazo eferente del sistema inmunitario.
3. Fagocitosis leucocitaria.
4. Función bactericida leucocitaria.\*
5. Ninguno de los anteriores.

MIR 91 (2852): La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por:

1. Alteración de la quimiotaxis de los neutrófilos y de los monocitos.
2. Déficit de mieloperoxidasa granulocitaria.
3. Disminución de la producción de peróxido de hidrógeno en neutrófilos.\*
4. Alteración de la agregación linfocitaria.
5. Déficit de adherencia de fagocitos.

MIR 92 (3113): Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica sufren frecuentes infecciones producidas por:

1. Organismos catalasa positiva, peroxidasa negativa.\*
2. Organismos catalasa negativa, peroxidasa positiva
3. Virus
4. Bacterias ácido-alcohol resistentes
5. Hongos

### 4.4. Sdr. de Chediak-Higashi

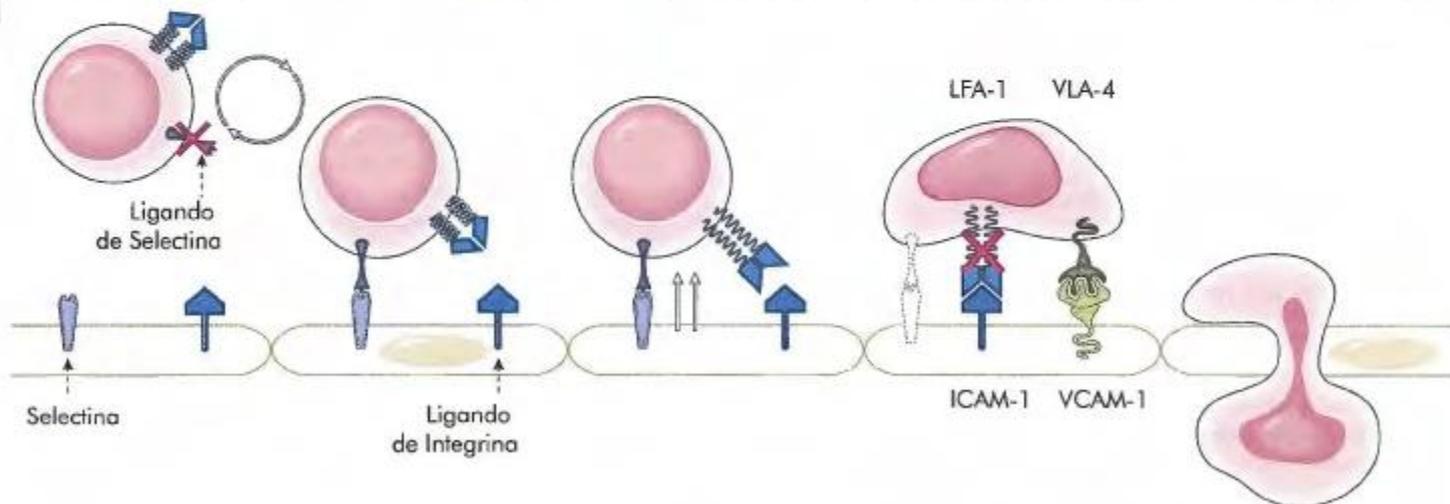
- **Etiopatogenia:**
  - AR.
  - Déficit de fagocitosis por problemas en la formación de fagolisosomas (se ven cuerpos de inclusión gigantes en microscopia).
  - Además de los fagocitos también se ven alterados los LTC.
- **Clínica:**
  - Infecciones piógenas recidivantes (Staph. Aureus).
  - Albinismo oculocutáneo y alteraciones neurológicas y en laquetas..
- **Tratamiento:** Antibiótico enérgico. Trasplante de médula ósea.

### 4.6. Sdr. hiper IgE

- IgE sérica  $\uparrow\uparrow\uparrow$  + dermatitis crónica + infecciones recurrentes
- **Epidemiología:**
  - Esporádicos (alguno AD). Engloba al sdr de Job.
- **Clínica:** la dermatitis y las infecciones comienzan el primer año. Facies tosca. Osteoporosis  $\uparrow$ .
  - Dermatitis: eczematoide, con intenso prurito, afecta a la cara y la parte anterior de extremidades. Se sobreinfecta de forma temprana y grave.
  - Infecciones: abscesos cutáneos (lo más frecuente), neumonías (frecuentemente con neumatocales), y otras infecciones respiratorias.
  - Gérmenes: S.Aureus (70%), Haemophilus, estreptococo A, E, G y Cándida albicans.

- A diferencia de la granulomatosis crónica: pueden infectarse por gérmenes catalasa negativos (estreptococo, neumococo), pueden desarrollar neumatoceles y raramente padecen osteomielitis, ni afectación urinaria o del tracto gastrointestinal.
- Analítica:
  - IgE sérica ↑↑↑↑, eosinofilia.
- Tratamiento:
  - Cirugía de los abscesos.
  - Profilaxis antibiótica y profilaxis (dicloxacilina o cotrimoxazol).

#### 4.5. Deficiencia de adhesión leucocitaria



- Alteración en la quimiotaxis y adhesión leucocitarias por fallo en las moléculas de adhesión.
- Infecciones recurrentes bacterianas y víricas. Mala cicatrización de heridas (retraso en caída del cordón umbilical). **LAD-I**: Fallo de las  $\beta 2$  integrinas (CD18).
- **LAD-II**: Fallo en el oligosacárido de Lewis (ligando para las selectinas).

**MIR 05 (8264):** La deficiencia de adhesión leucocitaria 1 está causada por mutaciones en el gen que codifica para la beta integrina CD18. ¿Cuál de los siguientes es el método más apropiado para diagnosticarla?:

1. Cultivo mixto de linfocitos.
2. Nefelometría cinética.
3. Respuesta a mitógenos.
4. Microscopía electrónica.
5. Citofluorometría de flujo.\*

### 5. Deficit del complemento

- Infrecuentes (<2%), aunque se ha visto que muchos casos no son diagnosticados por ser asintomáticos ( $\downarrow$ C9). El déficit más frecuente es  $\downarrow$ C1-inhibidor. También es común el  $\downarrow$ C2.
- $\downarrow$ C1, C2, C3, C4:
  - Infecciones piógenas.
  - Enfermedades autoinmunes (por depósito de inmunocomplejos): LES-like (MIR) (sin Ac antinucleares ni anti-DNA, pero sí anti-Ro), vasculitis (MIR), glomerulonefritis (MIR).
  - C2: la más frecuente después del déficit de C1inh. Ocasionalmente enfermedades reumáticas (MIR).
  - C3: infecciones piógenas severas.
- $\downarrow$ C5-C8 (complejo de ataque a membrana): infecciones por Neisseria (5MIR).
- $\downarrow$ C9: asintomática.
- Déficit de la vía alternativa (Factor D y properdina): infecciones por Neisseria (similar al déficit de C5-C8)
- Déficit de factores reguladores:
  - $\downarrow$ C1 inhibidor: edema angioneurótico familiar.
  - $\downarrow$ CD59 y DAF: puede producir hemoglobinuria paroxística nocturna.

- $\downarrow$ Factor H: cuadros autoinmunes por inmunocomplejos (MIR).
- $\downarrow$ Factor I: infecciones piógenas secundarias al agotamiento de C3.
- Déficit de receptores:
  - $\downarrow$ CR1: cuadro similar al déficit de vía clásica.
  - $\downarrow$ CR3, CR4: junto con  $\downarrow$ LFA-1 causa déficit de adhesión leucocitaria tipo I (retraso en la caída del cordón, gingivitis, infecc. piógenas, cicatrices muy finas...).

#### 5.1. Déficit de C1-inhibidor

- Epidemiología:
  - AD.
  - Es el déficit genético del complemento más frecuente.
- Clínica:
  - Edema angioneurótico (MIR): ataques agudos y recurrentes de edemas circunscritos y bien delimitados, que afecta a las capas profundas de la piel y no deja fovea. También puede afectar al intestino.
  - Desencadenados por traumatismos menores o estrés (puede coincidir con la menstruación).
  - Agravado por la toma de IECAs (que per se también pueden causar este cuadro en ausencia de alteraciones del C1 inhibidor).
  - Se agudizan en adolescencia y disminuyen con el embarazo.
  - No eritematoso ni pruriginoso. Indoloro, salvo en localización abdominal (dolor abdominal y vómitos).
- Tipos: En ambos casos C2 y C4 están  $\downarrow$ , y disminuyen más durante los ataques.
  - I (85%): C1-inh  $\downarrow$ .
  - II (15%): C1-inh normal (o aumentado), pero no funcional.
- Diagnóstico:
  - Niveles y actividad funcional de C1inh (MIR).
- Profilaxis:
  - Andrógenos atenuados (danazol, estanozolol).
  - Antifibrinolíticos: Ácido epsilon-amino-caproico, o ácido tranexámico)
- Tratamiento de crisis:
  - C1-inh purificado.

**MIR 83 (952):** El edema angioneurótico familiar se caracteriza por:

1. IgM monoclonal.
2. IgG monoclonal.
3. Déficit de C1 inhibidor.\*
4. Ausencia de síntomas respiratorios.
5. Excelente respuesta a la epinefrina.

**MIR 89 (2340):** El déficit de alguno de los componentes finales del sistema de complemento (C5-C8) se asocia característicamente con:

1. Mayor frecuencia y gravedad de infecciones por Neisserias.\*
2. Mayor frecuencia y gravedad de infecciones por cocos grampositivos.
3. Aumento de la susceptibilidad a la tuberculosis.
4. Riesgo de diseminación en las vacunaciones con gérmenes atenuados.
5. Mayor incidencia de enfermedades alérgicas.

**MIR 00 FAMILIA (6538):** En relación con la artritis gonocócica ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. La infección gonocócica diseminada suele cursar con artritis, tenosinovitis y dermatitis.
2. La mayoría de los pacientes con enfermedad gonocócica diseminada tienen síntomas genitourinarios simultáneamente.\*
3. Las deficiencias de las proteínas de la secuencia final del complemento (C5-C9) confieren un riesgo elevado de presentar artritis gonocócica.
4. En pacientes con artritis gonocócica la tasa de aislamiento en cultivo de Neisseria gonorrhoeae es mayor en localizaciones genitourinarias que en el líquido sinovial.
5. El tratamiento antibiótico empírico de elección de la artritis gonocócica es una cefalosporina de tercera generación.

**MIR 94 (3667):** Señale cuál de las siguientes enfermedades NO se asocia a deficiencias de los factores del complemento:

1. Vasculitis cutánea.
2. Glomerulonefritis.
3. Infecciones por Neisseria.
4. Síndrome de Reiter.\*
5. Lupus eritematoso sistémico.

**MIR 00 FAMILIA (6559):** Un niño de 14 años previamente sano, presenta cefalea y desorientación progresiva de 24 horas de evolución. Una hermana de 12 años de edad, había sido tratada 2 años antes de meningitis meningocócica. El examen físico revela una temperatura de 39,5°C, tiene rigidez de nuca y está somnoliento. En las pruebas de laboratorio destacan 18.000 leucocitos/L, con un 70% de neutrófilos y 12% de cayados. La creatinina, glucosa, electrolitos y bioquímica hepática son normales. El LCR muestra 380 leucocitos/L, con 98% de neutrófilos, glucosa de 19 mg/dL y proteínas de 165 mg/dL. En la tinción de Gram del LCR se observan diplococos gram negativos y en el cultivo se aísla *Neisseria meningitidis*. El paciente responde adecuadamente al tratamiento con penicilina. ¿Qué exploración diagnóstica consideraría más indicada en este momento?:

1. Niveles de inmunoglobulinas.
2. Properdina sérica.
3. Nivel de complemento hemolítico total.\*
4. Estudios de la función de los neutrófilos.
5. Anticuerpos séricos a los polisacáridos específicos del meningococo.

**MIR 11 (9747):** El sistema plasmático de complemento es uno de los principales mecanismos efectores de la respuesta inmune. Señale la opción correcta entre los siguientes enunciados referentes a dicho sistema.

1. Las deficiencias de los componentes finales del sistema se manifiestan fundamentalmente por enfermedades de tipo autoinmune debido al depósito de inmunocomplejos.
2. La deficiencia del componente C2 provoca fundamentalmente infecciones de repetición por bacterias del grupo *Neisseria*.
3. El diagnóstico de edema angioneurótico hereditario se establece mediante la cuantificación de los niveles séricos circulantes y/o el estudio de la actividad funcional del C1-inhibidor.\*
4. El estudio de la actividad hemolítica total del sistema de complemento no aporta datos de interés en el estudio de las deficiencias de dicho sistema.
5. Las infecciones recurrentes por estafilococos y estreptococos son habituales en el déficit del factor H.



#### RECORDEMOS (DERMATOLOGÍA)

A diferencia del resto de causas de angioedema las debidas a déficit de C1inh NO responden bien al tratamiento con corticoides, antihistamínicos o adrenalina.

## 6. Técnicas diagnósticas

- **Hemograma:** cuantifica los tipos celulares en sangre periférica.
- **Proteinograma:** determina los niveles de proteínas sanguíneas dividiéndolas en distintas franjas ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ), lo que da una orientación *hacia niveles absolutos de inmunoglobulinas y complemento*.
- **Cuantificación de inmunoglobulinas por nefelometría (MIR):** determina los niveles sanguíneos de los distintos tipos de inmunoglobulinas.
- **Estudios funcionales de anticuerpo (MIR):** determina la capacidad del organismo de producir anticuerpos, por ejemplo midiendo los niveles de un anticuerpo antes y después de una vacunación (fundamentalmente toxoide tetánico y neumococo).
- **Complemento hemolítico total (CH50 o CH100):** determina la actividad en conjunto de las proteínas del sistema del complemento desde C1 a C9. En caso de estar alterado no discrimina que proteína concreta está defectuosa. De utilidad como prueba diagnóstica inicial ante una sospecha de déficit del complemento.
- **Niveles de C3 y C4:** determina los niveles absolutos de C3 y C4. Se usa sobre todo en pacientes con LES para determinar el grado de actividad del mismo (sobre todo C3, cuanto más descendido esté mayor actividad lúpica). Lógicamente también permite detectar déficits de los mismos.
- **ELISA (análisis de inmovinización vinculados a enzimas):** detecta antígenos o anticuerpos específicos (útil en diagnóstico serológico de infecciones).
- **Inmunoprecipitación e inmunotransferencia (Western Blotting):** permite determinar la presencia de una proteína determinada.
- **Microscopia de inmunofluorescencia:** mediante el uso de anticuerpos marcados (fluorescentes) permite detectar moléculas (como anticuerpos) situados en células o tejidos.
- **Microscopia inmunoelectrónica:** similar a la anterior, pero en vez de usar anticuerpos marcados fluorescentemente se usan anticuerpos marcados con oro.
- **Citometría (o citofluorometría) de flujo (2MIR):** nos permite cuantificar los linfocitos atendiendo a determinadas características (como proteínas de superficie) y determinar la expresión de determinadas moléculas. Por ejemplo puede cuantificar CD4 y CD8, o detectar la expresión de HLA o  $\beta 2$  integrinas.

- **Respuesta a mitógenos:** prueba que permite determinar la *respuesta funcional* de LT ante un estímulo inespecífico.
- **Cultivo mixto de linfocitos:** se juntan LT de un individuo con linfocitos de otro, determinando así la aloreactividad. De interés antes de realizar un trasplante para ver la compatibilidad.

**MIR 05 (8264):** La deficiencia de adhesión leucocitaria 1 está causada por mutaciones en el gen que codifica para la beta integrina CD18. ¿Cuál de los siguientes es el método más apropiado para diagnosticarla?:

1. Cultivo mixto de linfocitos.
2. Nefelometría cinética.
3. Respuesta a mitógenos.
4. Microscopía electrónica.
5. Citofluorometría de flujo.\*

**MIR 06 (8521):** ¿Qué metodología es la más adecuada para el diagnóstico de la deficiencia en antígenos de histocompatibilidad de clase II?:

1. Hemograma.
2. Respuesta a mitógenos.
3. Cuantificación de inmunoglobulinas por nefelometría.
4. Proteinograma.
5. Citometría de flujo.\*

**MIR 14 (10454):** Un hombre de 43 años consulta por síndrome diarreico, y refiere entre sus antecedentes 3 neumonías en la edad adulta. ¿Cuál de los siguientes estudios inmunológicos debemos solicitar?:

1. Recuento de inmunoglobulinas séricas y test de capacidad de producción de anticuerpos.\*
2. Test de fagocitosis y metabolismo oxidativo de los neutrófilos.
3. Test de apoptosis (muerte celular programada) en los linfocitos circulantes del paciente.
4. Estudio del repertorio y clonalidad de los linfocitos T (alfa/beta).
5. En este paciente no procedería solicitar estudio inmunológico alguno.

## 7. Tratamiento

- **Trasplante de médula ósea:** inmunodeficiencias con graves alteraciones de los LT (inmunodeficiencia combinada severa, ataxia telangiectasia, sdr. de Wiskott Aldrich)
- **Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas humanas:** en pacientes con infecciones bacterianas de repetición y déficit de IgG. Debe ser un tratamiento de mantenimiento (MIR) para lograr unos niveles séricos de IgG por encima de 5gr/L, lográndose así evitar la mayoría de las infecciones sistémicas y, junto con antibióticos y drenajes posturales, facilitándose la curación de las infecciones crónicas de vías respiratorias.
  - Candidatos: enfermedad de Bruton, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada severa, sdr. HiperIgM, déficit de subclases de IgG, ataxia telangiectasia.
  - Contraindicaciones: déficit (absoluto) de IgA (riesgo de reacción alérgica contra la IgA administrada).
- **Trasplante de timo:** sdr. de Di George.
- **Sustitución de proteínas:** actualmente sólo satisfactoria en déficits de ADA y de PNP.

**MIR 84 (1217):** ¿En cuál de las siguientes inmunodeficiencias primarias está contraindicada la terapéutica con gammaglobulina?:

1. Agamaglobulinemia ligada al sexo.
2. Inmunodeficiencia variable común.
3. Síndrome de Wiskott-Aldrich.
4. Inmunodeficiencia combinada severa.
5. Deficiencia aislada de IgA.\*

**MIR 99 FAMILIA (6182):** ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, relativas al tratamiento con gammaglobulina intravenosa, es correcta?:

1. Debe hacerse en sujetos con infecciones de repetición del aparato respiratorio
2. Debe administrarse a los sujetos que tengan unos niveles bajos de inmunoglobulinas en el suero.
3. Debe ser un tratamiento de mantenimiento en los enfermos con inmunodeficiencias humorales.\*
4. Debe reservarse sólo a los enfermos con inmunodeficiencias humorales y, en éstos, emplearse sólo durante los períodos en que padezcan infecciones
5. Debe ser sustituido por gammaglobulina i.m.

**MIR 07 (8781):** ¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas constituye actualmente el tratamiento de elección en las inmunodeficiencias combinadas severas (SCID)?:

1. Terapia sustitutiva con inmunoglobulina intravenosa (IVIG).
2. IL-2 en perfusión intravenosa continua.
3. Administración de anti-TNF-alfa.
4. Administración de IFN-beta.
5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TMO).\*

