



enplenitud.com
para jóvenes de cualquier edad...

Generalidades de Inmunología

Rafael Amadeo Mateo Capilla

Encuentra más encuentra cursos gratis sobre salud y medicina en nuestro Centro de Aprendizaje gratuito:
<http://www.enplenitud.com/cursos>

Indice:

[Introducción y generalidades](#)

[La célula y el ciclo celular](#)

[El cromosoma](#)

[La inmunidad](#)

[Los antígenos y anticuerpos](#)

[Las células implicadas en la producción de los anticuerpos](#)

[La respuesta inmune](#)

[El sistema de complemento](#)

[Los antígenos de histocompatibilidad](#)

[La genética del complejo mayor de histocompatibilidad](#)

Generalidades de inmunología

Por Rafael Amadeo Mateo Capilla,
Tecn Laboratorio Clínico

Capítulo 1. Introducción y generalidades

La inmunología, como ya es bien sabido por nosotros, es la parte de la biología que se ocupa del estudio del sistema inmune, concibiendo como tal al conjunto de órganos, tejidos y células que en los vertebrados tienen como función biológica el reconocer elementos extraños o ajenos dando una respuesta. Esto es lo que llamamos respuesta inmune.

El hombre, como cualquier otro animal, posee unos sistemas que ante la invasión de sustancias extrañas al organismo, generalmente microorganismos, las reconoce y posteriormente las destruye. Los animales vertebrados tienen dos grandes tipos de sistemas que confieren la resistencia o el estado de inmunidad frente a los agentes patógenos:

A) Uno, del que forman parte elementos celulares como fagocitos (macrófagos), células NK (natural killer o asesinas naturales), factores humorales bactericidas o bacteriostáticos (lisozima, PCR, complemento, interferón).

· Este sistema es natural, es decir, sus componentes están siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente sin requerir ningún fenó-

meno que induzca su generación.

- Carece de especificidad, es decir actúan sobre gran variedad de microorganismos sin que posean un mecanismo de reconocimiento que les permita distinguir selectivamente unos de otros.
- Tampoco presenta memoria, es decir que no aumentan su eficacia al responder al mismo microorganismo en un segundo contacto con él.

B) El segundo sistema inmunitario es más complejo y eficaz. Son responsables de este sistema los linfocitos y los anticuerpos. Aquellos se unen a las sustancias extrañas (Antígenos) provocando su destrucción. Asimismo producen unas sustancias, llamadas anticuerpos, que también se unen a las sustancias extrañas provocando una serie de reacciones tendentes a eliminar el antígeno del organismo.

- Este segundo sistema tiene la capacidad de memoria. Es decir que en un futuro contacto con el mismo antígeno, se repite el mismo proceso inmunitario pero con mayor intensidad y en un tiempo mucho más corto
- También es concreto, es decir, las células y las sustancias (Ac.) que forman parte de él, reconocen a las sustancias extrañas (antígenos) actuando sobre ellas. Es decir tienen receptores precisos por cada uno de los antígenos que puedan existir.
- Finalmente, y al contrario que el primer sistema, los anticuerpos necesitan un estímulo antigénico para que se produzcan en el organismo.

Los dos sistemas el innato y el adaptativo no actúan separadamente sino que interaccionan ayudándose uno a otro

“reacción antígeno - anticuerpo”

Las técnicas inmunológicas se basan, casi todas, en las reacciones Ag.-Ac. y en las manifestaciones que de dicha reacción se derivan.

Capítulo 2. La célula y el ciclo celular

Todos los organismos vivos están compuestos por unidades biológicas, llamadas células, que constituyen en su conjunto el cuerpo de un ser vivo. Las células se agrupan en tejidos, que a su vez

constituyen el cuerpo. La célula constituye un nivel biológico clave e insustituible para la vida, tanto para los seres vivos superiores como inferiores.

Vamos a ver algunos rasgos de la morfología celular que debemos conocer:

La célula se puede asemejar a un globo lleno de agua. El globo sería la membrana celular, que engloba a un contenido líquido, el citoplasma. Flotando en este citoplasma encontramos varias estructuras. Por un lado los orgánulos u organelas (mitocondrias, retículo endoplasmático, ribosomas...) que son los encargados de realizar gran parte de las funciones celulares –nutrición, obtención de energía-. Por otro lado, y también flotando en el citoplasma, tenemos al núcleo rodeado por su propia membrana nuclear. En el interior del núcleo se hallan el DNA (ácido desoxirribonucleico). El DNA se organiza formando los cromosomas, que como sabemos contienen la información genética de esa célula. El ser humano tiene su información genética organizada en 23 pares de cromosomas, 46 en total. El ser humano (al igual que el resto de los mamíferos) tiene en el núcleo de todas las células de su cuerpo la misma información genética, agrupada en los 46 cromosomas.

Concurren dos tipos de células:

Células somáticas: Constituyen la mayoría de las células de nuestro cuerpo. Contienen toda la información genética de un individuo, organizada en 23 pares de cromosomas, 23 procedentes de la madre (óvulo) y 23 del padre (espermatozoide) que se unieron en la fecundación. Se las denomina células diploide: $2n$ cromosomas, 2×23 cromosomas.

Células germinales, sexuales, gametos:
Estas células están situadas en la gónadas de los aparatos reproductores femenino y masculino. Los gametos contienen la mitad de la información genética de un individuo: 23 cromosomas. Se dice que son células haploide: n cromosomas, 23 cromosomas. Estas células necesitan unirse al gameto complementario (fecundación), para completar así la información para dar lugar a un individuo

humano completo. Como sabemos los gametos son dos:

-varón: espermatozoides, que se forman en el testículo. -mujer: óvulo, que se forma en el ovario.

El código genético

El DNA es una macromolécula compleja, compuesta por dos cadenas o hélices que se entrelazan entre sí formando una doble hélice. Cada cadena está formada por millones de eslabones, llamados nucleótidos o bases nitrogenadas (son cuatro: A-T, G-C).

Ambas hélices están unidas entre sí, a nivel de los eslabones complementarios de cada hélice, por parejas. La secuencia de los pares de bases es lo que determina el código genético.

Según el orden que sigan esos pares de bases, se codifica una función u otra, o simplemente no se codifica nada. El DNA de la célula se organiza en cromosomas. Cada cromosoma es una molécula largísima de DNA. El ser humano tiene su DNA organizado en 23 pares de cromosomas distintos, es decir, 46 cromosomas. La mínima secuencia de DNA que es capaz de codificar una función o una estructura completa se denomina GEN. Sin embargo concurren largas secuencias del DNA, que si bien molecularmente se compongan de lo mismo que un GEN (son una secuencia de nucleótidos), no codifican absolutamente, y por lo tanto no se les llama genes. Algunos han llamado a esas secuencias 'vacías', DNA basura. Hoy día se piensa que la función de ese DNA es estructural, es decir, contribuye a dar estabilidad a la molécula de DNA. Cada cromosoma contiene miles de genes. Hoy día se estima que el ser humano tiene más de 30.000 genes en sus cromosomas.

La codificación de las funciones

Como ya dijimos, todas las células del cuerpo humano tienen en su núcleo todos los cromosomas y por tanto todos los genes, es

decir, toda la información de un ser humano. Si cualquier célula tiene toda la información genética necesaria para poder codificar todo un ser humano, ¿cualquier célula de nuestro cuerpo podría generar un nuevo ser humano?

La cuestión es la siguiente: las células de nuestro cuerpo contienen toda la información de un ser humano, pero SOLO CONSIGUEN LEER –y por lo tanto procesar- la información de los genes que codifican la función a la que está llamada esa célula. Por ejemplo y simplificando: una célula de la piel de la mano tiene toda la información de un ser humano, pero sólo le está permitido leer el gen que codifica la piel y el que codifica el que esté en la mano. El resto de la información, el resto de los genes, si bien están ahí, esa célula no los puede leer. El mecanismo que desarrolla la célula para la NO LECTURA de los genes, es el sistema de plegamientos y metilaciones. Al aplicarse estos sistemas a un gen, ese gen se hace ilegible.

Codificación del dna

El DNA del individuo embrionario será esencialmente idéntico al DNA de ese mismo individuo cuando sea adulto. Sin embargo observamos que el volumen de información que lee y expresa el DNA embrionario es abrumadoramente mayor.

1. la totipotencialidad.

En los momentos posteriores a la fecundación, el embrión unicelular –la primera célula del nuevo individuo-, tiene en su núcleo toda la información genética de un nuevo ser humano, distinto de sus padres. Ese nuevo ser unicelular posee la capacidad de empezar a desarrollar todo un individuo humano. El DNA de ese embrión esta absolutamente legible, se puede expresar toda la información, se consiguen leer todos los genes.

A las 24 horas se produce la primera división celular. En sus primeros estadios (sus primeras divisiones celulares), el DNA del cigoto tiene la peculiaridad de permanecer puro, sin plegamientos. Por tanto, si separáramos

artificialmente las dos primeras células del cigoto bicelular, comprobaríamos que cada célula generará un embrión. Estas células del embrión en sus fases iniciales se llaman CELULAS TOTIPOTENCIALES, es decir, que consiguen dar lugar a TODO un individuo.

2. La Pluripotencialidad

A medida que el embrión sigue su desarrollo y se van produciendo más divisiones celulares, las células embrionarias se van desiguando hacia funciones y estirpes celulares fijados. Esta diferenciación se consigue a través de los plegamientos en el DNA celular, que dejan ilegibles los genes que no va a necesitar expresar esa célula. De esta forma, cuando el embrión ya está en fase de blastocisto (7-14 días postfecundación), , si extrajéramos artificialmente las células de su Masa Celular Interna y las cultiváramos, nunca darían lugar a un embrión completo, sino a estirpes celulares determinadas por los genes que en ese momento se consiguen leer. Estas células que tienen capacidad para dar lugar a cualquier estirpe celular, pero no a un embrión completo, las denominamos CELULAS PLURIPOTENCIALES. En el caso descrito, estas células pluripotenciales se llamaría también CELULAS MADRE EMBRIONARIAS o STEM CELL EMBRIONARIAS. En sus sucesivas divisiones, la célula madre embrionaria va perdiendo su capacidad de dar lugar a todos los distintos tejidos, al tiempo que empiezan a diferenciarse, a especializarse hacia un tejido u otro.

Las células en su desarrollo ostentan dos cualidades básicas: la pluripotencialidad y la diferenciación, que se contraponen: cuanto más pluripotencialidad posee una célula, menos grado de diferenciación tiene, y al revés. La pluripotencialidad, propia de la célula inmadura o indiferenciada, es la capacidad de una célula para convertirse en todas las potenciales estirpes celulares. La diferenciación sin embargo es la cualidad por la cual la célula adquiere ya una especialización dentro de un tipo celular concreto que le hace no poder convertirse en otro tipo celular distinto.

En el embrión concurren gran cantidad de células PLURIPotenciales que se multiplican a gran velocidad para ir dando lugar las diversos partes y órganos del individuo. A medida que proliferan esas células, se van diversificando hacia un órgano y otro corporal, produciéndose la especialización: esa célula está ahí con una ubicación, y con un función concreta.

Así pues, cuando el feto se halla aproximadamente en el 3 mes de vida (fin de la etapa de organogénesis), la mayor parte de sus células ya se hallan diferenciadas según el tipo celular que se necesita para cada órgano. Tras el nacimiento, prácticamente todos los tejidos, sobre todo aquellos que más se renuevan, conservan una cantidad pequeña variable de células pluripotenciales capaces de multiplicarse y poder así proporcionar células con el fin de renovar y reparar los tejidos en los que residen. Esas células formadoras de múltiples células hijas, que están programadas para regenerar el tejido donde residen, se llaman célula MULTIPOTENCIALES. Son otro tipo de células madre o progenitoras (stem cells).

3. La multipotencialidad

La multipotencialidad se concreta como la capacidad de formar células, pero exclusivamente del tipo celular del tejido al que atañen o paran. Estas células concurren, y están presentes en la totalidad de los órganos de la medios corporales del adulto, y coexistiendo en su órgano con el resto de las células diferenciadas, posee una participación única, es decir, se facilita los diversos tipos celulares que conciertan el órgano en el que moran con el resultado, pongamos por caso, de recuperarse las poblaciones de células que se degeneran.

El ciclo celular

El ciclo de una célula es análogo al de un ser vivo, "nace" mediante la división de una célula progenitora, crece, y se reproduce. Todo este proceso es lo que constituye un ciclo celular completo

El ciclo celular alcanza cuatro períodos designados G1, S, G2 Y Mitosis. La fase G1, llamado primera etapa de crecimiento, se instruye con una célula hija que procede de la división de la célula madre. La célula se agranda de tamaño, se condensa nuevo material citoplásmico, en especial proteínas y ARN.

El período S o de síntesis, en el que cursa la duplicación del ADN. Cuando concluye este período, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de ADN que al comienzo.

El período G2, o segundo período de crecimiento, en el cual se continua sintetizando ARN y proteínas; al termino de este período queda perceptible por el surgir de permutas en la estructura celular, que son visibles al microscopio y que son indicadores del principio de la mitosis o división celular. La fase de tiempo que acontece entre dos mitosis, y que alcanza los períodos G1, S, y G2, es designado como la interfase.

Capítulo 3. El cromosoma

Los cromosomas son las estructuras físicas de la célula eucariota que llevan los genes. Estos cromosomas solo son manifiestos en el momento de la división celular, exponiendo a totalidad sus características morfológicas en el momento de la metafase.

Los cromosomas son los transportadores de la mayor parte del material genético y fijan la organización de la vida y las características hereditarias de cada especie. Los ensayos de Mendel mostraron que muchos de los caracteres del guisante dependen de dos factores, después llamados genes, de los que cada individuo recibe un ejemplar procedente del padre y otro de la madre.

Propiedades cromosomaticos mediante tinciones especiales vistas al microscopio :

- Todos los sujetos de una misma especie ostentan el mismo número de cromosomas

- Los cromosomas se duplican en el momento de la división celular y, una vez completada, recuperan el estado original
- Los cromosomas de una célula difieren en tamaño y forma, y de cada tipo se hallan dos ejemplares, de modo que el número de cromosomas es de $2N$ (esta propiedad se denomina diploidía)
- En el momento de la formación de células sexuales (meiosis) el número de cromosomas baja a N . La fertilización del óvulo por el espermatozoide, restaura el número de cromosomas a $2N$, de los cuales N proceden del padre y N de la madre
- Además de los cromosomas usuales que forman parejas, concurren los cromosomas X e Y que condicionan el sexo. El cromosoma X está presente en dos copias en las hembras, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. La asignación del sexo a un solo par de cromosomas explica la proporción aproximadamente igual de varones y hembras.
- Los cromosomas se observan mejor al microscopio en el momento de la metafase, cuando el DNA se ha duplicado y la cromatina está muy condensada, formando las cromátidas (las dos hembras de DNA todavía unidas por un solo centrómero). A partir de las fotografías obtenidas en esta fase, se crea el cariotipo, agrupando los cromosomas por parejas

En la especie humana, el número de cromosomas es de 24 pares. Los 22 primeros son parejas de los cromosomas 1, 2, .. , y 22 (se denominan autosomas) mientras que la pareja 23 es la XX y la 24 la XY para los varones o las XX para las hembras. Los cromosomas difieren en cuanto a forma y tamaño dependiendo del número de pares de bases que contengan. Los cromosomas X e Y reciben el nombre de cromosomas sexuales o gonosomas. En el ratón concurren 20 pares de cromosomas y en la mosca drosophiila melanogaster tan solo 4 pares.

En el momento de la metafase, las dos hembras del DNA ya duplicado se hallan unidas por el centrómero y el cinetocoro. El centrómero esta constituido por DNA, mientras que el

cinetocoro es una proteína. Según la posición del centrómero, los cromosomas reciben el nombre de metacéntrico, submetacéntrico, acrocéntrico o telocéntrico. En el cariotipo humano los pares de cromosomas 13, 14, 15, 21, 22 son acrocéntricos y el cromosoma Y es sub-telocéntrico.

El centrómero divide el cromosoma en dos brazos: un brazo corto (brazo q) y un brazo largo (brazo p). Por convención, en los diagramas, el brazo q se coloca en la parte superior.

Algunas técnicas de tinción hacen que los cromosomas aparezcan con bandas oscuras y claras que se alternan en cada uno de los brazos siguiendo un patrón concreto y repetible para cada cromosoma. Estas bandas dependen de la situación dinámica del cromosoma, de manera que los cromosomas en profase tienen muchas más bandas que los que se hallan en metafase. La numeración de estas bandas está alcanzada por convenio aceptado por los geneticistas e inicia para cada brazo a partir del centrómero. Las últimas bandas reciben el sufijo ter (21ter). De modo que, la posición de cada uno de los genes puede ser precisada. En los últimos años, los geneticistas están terminando de mapear todos los cromosomas en el llamado proyecto genoma humano

Tema 4. La inmunidad

La inmunidad es la capacidad de no ser susceptible o no verse afectado por una enfermedad o proceso.

Cuando se habla de resistencia específica, decimos que concurren propiedades del huésped que le confieren resistencia inespecífica a la infección. El término inmunidad comprende a todas aquellas propiedades del huésped que le confieren resistencia a un agente infeccioso concreto. Esta resistencia puede ser de todos los grados, desde la susceptibilidad casi total hasta la no susceptibilidad completa.

Por lo tanto "resistencia" e "inmunidad" son términos relativos que implican únicamente que un hospedador es más o menos susceptible a una infección dada que otro. Nada se puede

deducir en relación a los potenciales mecanismos de esta resistencia. La inmunidad puede ser natural o adquirida; y esta logra ser pasiva o activa. La inmunidad natural es aquella que no se logra a través del contacto precedente con el agente infeccioso sino en gran medida esta fijada genéticamente.

La inmunidad innata

La inmunidad innata de una persona son las barreras que no permiten la entrada de materiales nocivos al cuerpo, formando así la primera línea de defensa de la respuesta inmune. Algunas de estas barreras son la piel, el ácido estomacal, la mucosa (atrapa microorganismos y partículas pequeñas), el reflejo de la tos y enzimas en las lágrimas y las grasas de la piel. Si un antígeno traspasa las barreras externas, es atacado y destruido por otras partes del sistema inmunológico. La inmunidad innata también incluye aquellas cosas que hacen resistentes a los humanos a muchas de las enfermedades de los animales.

El sistema inmunológico incluye ciertos tipos de glóbulos blancos, al igual que sustancias químicas y proteínas en la sangre (como proteínas del complemento e interferón), algunas de las cuales atacan directamente a las sustancias extrañas en el cuerpo y otras trabajan juntas para ayudar a las células del sistema inmunológico. La respuesta inflamatoria (inflamación) es parte de la inmunidad innata y se presenta cuando los tejidos son lesionados por bacterias, trauma, toxinas, calor o cualquier otra causa. Las sustancias químicas circunscribe histamina, bradiquinina, serotonina y otras son liberadas por el tejido dañado y hacen que los vasos sanguíneos derramen líquido en los tejidos, lo que deriva en una inflamación localizada. Ésto ayuda a aislar la sustancia extraña del contacto con otros tejidos corporales.

Las sustancias químicas también atraen a los glóbulos blancos que se "comen" a los microorganismos y células muertas o dañadas. El proceso por el cual estos glóbulos blancos rodean, sumergen y destruyen las sustancias extrañas se

llama fagocitosis y las células son colectivamente llamadas fagocitos, las cuales finalmente mueren. El pus se forma debido a la acumulación de tejido muerto, bacterias muertas y fagocitos vivos y muertos.

Inmunidad adquirida

Cualquier forma de inmunidad no innata, sino que se adquiere a lo largo de la vida. Puede ser natural o artificial e inducida pasiva o activamente. La inmunidad adquirida de forma natural se obtiene mediante el desarrollo de anticuerpos como consecuencia de un episodio infeccioso previo o por la transmisión de anticuerpos de la madre al feto a través de la placenta o al recién nacido a través del calostro.

La inmunidad pasiva

Forma de inmunidad adquirida debida a la acción de los anticuerpos transmitidos de forma natural a través de la placenta de la madre al feto o a través del calostro de la madre al lactante o bien artificialmente por inyección de un suero como tratamiento profiláctico de alguna enfermedad. La inmunidad pasiva no es permanente como la activa.

Células plasmáticas célula linfoide o linfocitoide que se localiza en la médula ósea y el tejido conjuntivo y aparece a veces en la sangre periférica. Posee un núcleo excéntrico con material cromatínico de gran afinidad tintorial que se distribuye según el patrón que recuerda los radios de una rueda o esfera de reloj. Las células plasmáticas intervienen en el mecanismo inmunológico y se producen en grandes cantidades en el mieloma múltiple.

Tema 5. Los antígenos y anticuerpos

Molécula, generalmente proteica, que da lugar a la formación de un anticuerpo con el que reacciona específicamente. Es una sustancia extraña al organismo capaz de

inducir una respuesta inmunitaria, es decir, capaz de provocar la aparición de anticuerpos o de células que actúan sobre ella.

En la superficie del antígeno concurren unas estructuras, trozos o fragmentos moleculares, que son las que verdaderamente van a reaccionar con el anticuerpo y con las células que las van a atacar. Estos fragmentos se llaman determinantes antigénicos o epítomos. Un Ag. es más inmunogénico cuanto mayor número de determinantes antigénicos posea.

Puede haber en un Ag. varios determinantes antigénicos del mismo tipo o diversos. Consiguen reaccionar todos con el Ac. o Acs. o no.

El nº de determinantes antigénicos presentes en un Ag. es la valencia total del antígeno. El nº de moléculas de Ac. que se consiguen unir al mismo tiempo con el Ag., o lo que es lo mismo, el nº de determinantes antigénicos expuestos, es la valencia efectiva o funcional del antígeno.

La composición química del Ag. puede ser variada. En general son proteínas, si bien también consiguen ser lípidos o glúcidos, pero tienen menor poder antigénico o inmunogénico.

Los antígenos particulados, como virus, bacterias o hematíes extraños, son altamente inmunogénicos.

Epítomo: Determinante antigénico que produce una interacción específica reversible con una inmunoglobulina. Consiste en un grupo de aminoácidos localizados sobre la superficie del antígeno.

Hapteno: sustancia no proteica que interacciona con el anticuerpo en los puntos de unión de éste con el antígeno. A diferencia del antígeno verdadero, no es capaz de inducir la formación de anticuerpos; sin embargo, al unirse a una proteína portadora, si puede inducir una respuesta inmunitaria.

Células asesinas: Nula o células K, linfocito que se produce en la médula ósea y carece de las características marcadores de superficie de los linfocitos B y T. Representa una proporción pequeña dentro de la población de linfocitos. Estimuladas por la presencia de anticuerpos, puede aparentemente atacar ciertas dianas celulares de forma directa.

Células dendríticas: se originan de la médula ósea, circulan en la sangre y colonizan los órganos

linfoides y la epidermis en donde se les llama células de Langerhans. En estos lugares ellas son responsables de la presentación de los antígenos a los linfocitos. Para algunos autores estas células se derivan de los monolitos. Algunos autores estas células se derivan de los monocitos.

Tolerógeno:

Macrófago: Célula fagocitaria del sistema retículo-endotelial como las células de Kuffer del hígado, los esplenocitos del bazo y los histiocitos del tejido conjuntivo.

Fagocitosis: Proceso por el cual determinadas células engullen y destruyen microorganismos en sus vacuolas intracitoplasmáticas (fagolisosomas).

Interferón: Proteína celular natural formada cuando se expone las células a un virus u otra partícula extraña de ácido nucléico. Induce la producción de la proteína de inhibición de traducción en las células, produciendo también un bloqueo en la traducción del ARN viral de las células infectadas y ofreciendo así protección a otras células contra virus (evita que se extienda el proceso infeccioso). El interferón es específico de especie

Los anticuerpos

Los anticuerpos son glicoproteínas (proteínas unidas a azúcares) (inmunoglobulinas) secretadas por un tipo particular de células, los plasmocitos. Los plasmocitos son el resultado de la proliferación y diferenciación de los linfocitos B que han sido activados. Su propósito es reconocer cuerpos extraños invasores como las bacterias y virus para mantener al organismo libre de ellos. La producción de anticuerpos forma parte de la respuesta inmune humoral

Cada molécula de anticuerpo está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (tetrapéptido) unidas por puentes disulfuro (-S-S-). En las cuatro cadenas, iguales dos a dos, se desigalan:

Cadenas ligeras L (light): están compuestas por alrededor de 220 aminoácidos, con dos regiones, una variable de 110 aminoácidos en el extremo amino-terminal, y una constante de 110

aminoácidos en el extremo carboxi-terminal. Cadenas pesadas H, heavy, las cuales están constituidas por 440 aminoácidos, menos dos tipos que tiene 550. Al igual que en las ligeras se desigulan dos regiones, una variable de 110 aminoácidos en el extremo amino-terminal, y una constante de 330-440 en el extremo carboxi-terminal.

Concurren dos clases de cadenas ligeras, kappa y lambda, que consiguen ser diferenciadas por antisueros precisos. Cada tipo de cadena tiene un dominio variable (VH y VL, respectivamente) y otros constantes (CH y CL) fijados por la secuencia de aminoácidos. Los dominios variables están unidos a los constantes por regiones J (de Joining, unión).

Las dos cadenas pesadas H que se unen entre ellas mediante dos puentes disulfuro, y cada una de ellas se une a una cadena ligera L mediante otros puentes disulfuro que se produce a nivel del extremo carboxi-terminal de la cadena ligera, adquiriendo así una forma de Y. Cada brazo de la Y, o fragmento Fab (de antigen binding Fragment), se une al antígeno de forma independiente, o sea que el anticuerpo es bivalente. El resto de la molécula, o fragmento Fc (ya que cristaliza con facilidad) no participa en la unión con el antígeno sino que es reconocido por los receptores celulares precisos, y contribuyendo así al proceso mediante el cual el antígeno es destruido.

La mayoría de los anticuerpos se desigulan de otras proteínas por no presentar catálisis enzimática en su función, por lo que tradicionalmente se consideran proteínas de reconocimiento de superficies moleculares. Sin embargo, en la década de los años 90 del siglo XX y principios del siglo XXI diversos estudios de inmunología encontraron anticuerpos con propiedades catalíticas, dichos anticuerpos han recibido el nombre de Abzimas. Dichas inmunoglobulinas se hallan en cantidades bajas en el suero de personas sanas. Un ejemplo de la concurrencia de las abzimas en el cuerpo humano fue la detección de Abzimas contra ADN en la leche materna. Entre algunas otras de estas actividades catalíticas detectadas están las de peptidasas inespecíficas y amilolíticas (degradación de almidón). Por otro lado se ha observado un incremento en el nivel de abzimas

en enfermedades de tipo autoinmune.

Clasificación

En el ser humano concurren cinco clases de anticuerpos, conocidas por el nombre de inmunoglobulinas: G (IgG), A (IgA), M (IgM), D (IgD), E (IgE), que difieren en tamaño, carga eléctrica, composición de aminoácidos y azúcares. La inmunoglobulina G representa el 80% del total.

La IgG, esta inmunoglobulina puede atacar a cualquier tipo de patógeno, por ejemplo virus, bacterias y hongos, bloqueando sus toxinas. Tiene cuatro subtipos, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

IgA representa alrededor del 15 al 20% de las inmunoglobulinas de la sangre. Actúa contra patógenos que contactan con la superficie corporal, ingeridos o inhalados. Concurren dos formas: IgA1 e IgA2.

IgM es una inmunoglobulina que puede detectar el tipo de ABO sanguíneo de una persona.

También es importante en el diagnóstico de fase aguda de distintas infecciones.

IgD constituye alrededor del 1% en la membrana plasmática de los linfocitos B. Participa en el desarrollo de células de memoria en los linfocitos B.

IgE es una inmunoglobulina que se halla en la membrana de los basófilos y del mastocito. Participa en las reacciones de hipersensibilidad, y en la respuesta a parásitos.

Capítulo 7. Las células implicadas en la producción de los anticuerpos

Se considera actualmente que tres tipos de células participan en las diversas fases que, después de la introducción de la sustancia extraña antigénica, desemboca en la producción de anticuerpos.

El macrófago es la primera célula que entra en acción cuando un agente extraño, por ejemplo un microbio, penetra en el organismo. Este leucocito, que se halla en el bazo, la cavidad peritoneal, los pulmones y, en general en todas las puertas de entrada del individuo, es una célula bastante

grande (20-25m) capaz de movimientos rápidos, que se desplaza continuamente por el cuerpo y se dirige hacia los lugares de invasión microbiana. Tiene la notable propiedad de reconocer las células o sustancias extrañas, al igual que las células envejecidas del organismo, de ingerirlas y de destruirlas para que sean eliminadas ulteriormente.

Cuando estos antígenos extraños han sido modificados por la digestión que ha tenido lugar en el interior de los macrófagos, se produce una transferencia del macrófago a la célula productora de anticuerpos, llamada célula B.

No se sabe actualmente claramente si la sustancia transferida es un ácido nucleico (ARN) o más probablemente, un complejo antigénico - ARN.

La célula B proviene de la médula ósea (de ahí su nombre, derivado del Bone Marrow). Fue descubierta primero en los pájaros en un órgano linfóide: la bolsa de Fabricio. En los animales se halla este tipo de célula también en el bazo y en los ganglios linfáticos. Su aspecto es el de un linfocito o el de un plasmocito. Ésta última célula posee una maquinaria de síntesis proteica muy desarrollada: el retículo endoplásmico. Los anticuerpos son sintetizados sobre los ribosomas que tapizan las vesículas de este retículo. El linfocito no tiene un equipo de síntesis tan desarrollado, pero no hay duda de que es también productor y secretor de anticuerpos.

El nombre de célula B caracterizan una categoría funcional y no un tipo morfológico, se trata en una noción teórica que ha sido puesta de manifiesto por Claman 10 y por Miller y Mitchel 11 cuando estos autores han demostrado que dos tipos de células linfoides además de los macrófagos, concurrían en la síntesis de anticuerpos la célula B que produce y segrega el anticuerpo y la célula T se invierte en la sensibilización de la célula B.

La célula T es una célula derivada del timo. Se sabía que hacia tiempo que el timo, que es un órgano vestigial en el adulto tiene un cierto papel inmunológico pero solo hace muy poco, gracias a los trabajos de Miller se advirtió su gran importancia en las defensas inmunológicas. Los ratoncillos recién nacidos timectomizados privados de timo por una operación se defienden muy mal

contra todo tipo de infección y consiguen aceptar injertos de piel de ratón o de otras razas cuando estos injertos serían indiscutiblemente rechazados por un ratoncillo normal. Existe un ejemplo natural de una deficiencia, el de los ratones desnudos que están genéticamente desprovistos de timo. No son estas células T las que fabrican los anticuerpos, su presencia es indispensable porque las reaccionan con el antígeno por un mecanismo actualmente desconocido. Después estimulan las células B estimuladas por sí mismas por ellas por su parte por el antígeno o uno de los determinantes de este.

La cooperación celular

El descubrimiento de esta cooperación celular ha abierto un nuevo capítulo apasionante de la fisiología inmunitaria. Me parecen esenciales dos aspectos de esta cooperación: el detalle del movimiento de cooperación y la especificidad de esta.

En lo que concierne al primer punto, nuestras ideas han evolucionado desde hace diez años mientras que después del descubrimiento del fenómeno de cooperación entre célula T y B se pensaba que esta cooperación se hacía por contacto directo. Se sabe ahora que esta colaboración se ejerce por medio de sustancias producidas por las células T y que difundiendo, consiguen alcanzar las células B.

El problema fundamental que queda planteado consiste en la especificidad de la estimulación de la celular. Hay un clon especial de células T preparado para reaccionar para cada antígeno, susceptible de penetrar en el organismo o esta estimulación tiene lugar de manera no específica, es decir no importa que antígeno estimulado, no importa que célula T. Dicho de otra manera, las células T ostentan en su superficie receptores precisos no solo tipo de receptor por clon para el antígeno es difícil tener una respuesta a esta pregunta, mas a un cuando la identificación misma de la célula T cada vez es menos segura.

Ninguna característica segura permite definir actualmente una célula T. Se piensa cada vez mas que las células T es un estado fisiológico por el que pasan numerosas células linfoides, mas que un

tipo celular invariable.

La propiedad inmunológica de la sustancia

Una sustancia debe tener un peso molecular mínimo para ser antigénico y ciertas configuraciones químicas son más antihigiénicas que otras etc.

Por otra parte no es posible de inmunogenecidad absoluta pero hay que considerar la pareja antigenica receptor en efecto la condición fisiológica del animal receptor ,la administración eventual de sustancias coadyuvantes BCG aceite mineral isolecitina y finalmente la constitución genética de este animal juegan un papel determinante y esto de manera desigual para cada uno de los tipos de antígenos examinados.

Entre todas estas preguntas la que me parece más importante es que hace que un organismo no reaccione a sus propios antígenos mientras que por otro lado estos son perfectamente inmunogenicos en otro organismo genéticamente desigual esto es lo que se llama tolerancia natural esta gestión se a progresado desde que sea descubierto el medio de inducir esta tolerancia por la introducción de esta célula en los recién nacidos Medawar ,Brent ,Billingham es la tolerancia adquirida no obstante el mecanismo que gobierna el auto reconocimiento en todo individuo se nos escapa a un completamente todas las teorías sobre las respuestas inmunitarias buscan explicar este fenómeno pero hay que decir que estas explicaciones conservan un carácter hipotético.

Y sin embargo la comprensión de este mecanismo de reconocimiento tendría una importancia teórica tanto como un alcance práctico considerable como se sueña por ejemplo en las posibilidades que se abrirían en el dominio de los trasplantes si se pudiera ,a voluntad ,suprimir el fenómeno del rechazo se decir que actualmente el problema del rechazo de injerto no esta resuelto se emplean recursos provisionales para mantener los injertos del riñón .En otros casos injertos de medula de corazón el rechazo es prácticamente ineludible y las drogas inmunosupresivas verdadero veneno ,obstentan continuamente el peligro la vida del paciente.

Por ultimo otro que campo también se beneficiara mucho de un mejor mecanismo del mecanismo de tolerancia es el del cáncer el efecto se admiten generalmente que el desarrollo clínico del cáncer no solo esta unido a la aparición de algunas células cancerosas fenómeno que se produciría corrientemente en todo individuo sano sino al hecho que esta célula escaparía a la vigilancia inmunológica que se ejerce ordinariamente sobre todas las células del organismo así la enfermedad cancerosa seria el resultado de un fallo de la defensa inmunitaria no considerandola el organismo estas células cancerosas como extrañas si bien ellas posean probablemente antígenos que las distinguan de las células sanas .en pues evidente que el conocimiento del proceso del reconocimiento y de vigilancia debería conducir a mejorar los medios de lucha contra el cáncer e incluso a su curación .

La memoria inmunológica

Cuando un animal a sido puesto una primera vez en contacto con ciertas sustancias extrañas inmunogénicas estimulación primaria., guarda un recuerdo de este contacto y reacciona mas violentamente y antes en un encuentro ulterior de la misma sustancia ,es el efecto de memoria inmunológica esta memoria es ilustrada de manera dramática por el caso de la enaflexia ,descubierta por portier y Richerten 1907 en donde el según contacto de un ser humano con ciertas medusas podrían provocar un Shock fatal.

Esta capacidad de respuesta de manera acelerada e intensiva a un segundo estimulo inmunitario que se llama recuerdo ha sido llamada reacción secundaria, esta reacción parece una característica fundamental del mecanismo inmunitario se la ve manifestarse ,en lo que concierne al rechazo de los injertos de un individuo de otra especie y haberlo rechazado en siete días por ejemplo eliminación un injerto de los mismos donantes en un tiempo claramente mas corto el animal recuerda su primer contacto con el injerto extraño y reaccionara mas fuertemente en el segundo contacto esta característica es tan fundamental que se puede decir que todo fenómeno de memoria especifica en una reacción de rechazo permite asimilar este fenómeno a una respuesta

inmunitaria por su puesto la memoria inmunitaria esta muy marcada en lo que concierne a la síntesis de anticuerpos en los vertebrados la naturaleza la cantidad y la velocidad de aparición de anticuerpos se modifican en el transcurso de la respuesta secundaria en un ratón por ejemplo.

La afinidad de los anticuerpos para el antígeno generalmente aumenta en el transcurso de esta respuesta ,por otra parte el animal fabrica en esta ocasión a un mas anticuerpos IgG peso molecular 160.000 que anticuerpos IgM peso molecular 900.000,cuando en el transcurso de esta respuesta primaria es a la inversa finalmente la velocidad de aparición de las células productoras de anticuerpos así como su numero total paralelamente a la tasa de anticuerpos en el suero se ve muy aumentado la duración de esta memoria puede ser considerable de tal manera que los ancianos que fueron afectados por la gran epidemia de gripe de 1918 son todavía 54 años mas tarde ,capases de reconocer la sepa que les infecto y responder mediante una reacción de acuerdo .es evidente que hay que postular que el almacenamiento de información se efectúa gracias a células memoria o a sustancias memoria o a las dos.

Capítulo 8. La respuesta inmune

Los seres superiores defienden constantemente su integridad biológica frente a agresiones, procedentes del exterior así como del propio organismo. De no ser así, morirían como consecuencia de tumores e infecciones de bacterias, virus, hongos, etc. Para que estos fenómenos de defensa se lleven a cabo, los organismos disponen de un conjunto de elementos especiales, conocido como sistema inmune. La capacidad de defensa se adquiere antes de nacer y se madura y consolida en los primeros años de la vida fuera del seno materno.

La respuesta inmune inespecífica es la primera barrera defensiva del organismo y no requiere sensibilización previa. Este tipo de respuesta es mediada por células con capacidad fagocítica y

células asesinas naturales.

La respuesta específica o adquirida se desarrolla solo frente a la sustancia que indujo su iniciación y en ella participan prioritariamente los linfocitos y los elementos solubles liberados por los mismos, anticuerpos y linfocinas. Todas las sustancias que se comportan como extrañas a un organismo frente a las cuales éste desarrolla una respuesta inmune específica, se conocen como antígenos. Generalmente el sistema inmune responde de forma unitaria, por lo que la división en respuesta inespecífica y específica es más teórica que real. Lo que sí ocurre es que, dependiendo de las circunstancias, en unos casos predomina una u otra de estas formas de respuesta.

Permanentemente el individuo está recibiendo contagios de elementos patógenos que, de no existir el sistema inmune, invadirían toda la economía con la consiguiente muerte del individuo. También el sistema inmune está protegiendo al individuo frente a la formación y crecimiento de células neoplásicas. Sin embargo, hay multitud de casos en los que los sistemas de defensa son en sí causa de enfermedad. Esto es, por ejemplo, lo que ocurre cuando el individuo reacciona incluso frente a sustancias, en principio inocuas, como el polen de plantas, etc. Entonces se habla de reacciones de hipersensibilidad. En otros casos, por razones todavía no muy bien conocidas, el sistema inmune reacciona frente a componentes propios, que destruye, ocasionando graves trastornos, o incluso la muerte. Se trata de las enfermedades autoinmunes, que consiguen afectar a cualquier componente del organismo.

También a veces, las células encargadas de la defensa inmune, proliferan descontroladamente produciéndose entonces los síndromes linfoproliferativos entre los que los más frecuentes son las leucemias.

1.1. RESPUESTA INMUNE INESPECIFICA

La respuesta inespecífica representa la primera barrera defensiva del organismo y es de especial significación frente a la protección del mismo ante infecciones y cáncer. Las células que mediatizan esta respuesta, son los PMN neutrófilos y macrófagos, células que se caracterizan por activarse de forma inmediata siempre que cualquier sustancia extraña penetra en el organismo, como, por ejemplo, después de una

herida, en cuyo caso estas células se movilizan hacia dicho foco, reconocen y toman contacto con la sustancia extraña, que destruyen mediante el proceso de fagocitosis y posterior lisis intracelular. En el enfermo crítico, la ausencia o disminución funcional de este tipo de respuesta tiene especial significación y trascendencia como se verá en detalle después. También en este tipo de respuesta participan las células asesinas naturales, conocidas como natural killer o NK.

Los mecanismos de defensa imprecisos aportan un buen sistema de protección. Sin embargo, en muchas ocasiones no es suficiente para defender eficazmente al organismo. Por fortuna éste dispone de otros mecanismos de defensa, como es la respuesta inmune específica.

1.2. RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

La respuesta inmune específica se caracteriza ya que es efectiva ante aquellos antígenos frente a los cuales se ha iniciado y desarrollado. Este tipo de respuesta es mediada por los linfocitos. Los linfocitos son de dos tipos: linfocitos B y linfocitos T. Los linfocitos T, a su vez, consiguen ser linfocitos T colaboradores (Th), linfocitos T citotóxicos (Tc) y por algunos autores también se proponen los linfocitos T supresores/reguladores (Ts).

La respuesta inmune específica, se considera que puede ser de dos tipos: humoral y celular. Si bien la separación de ambos tipos de respuesta es más de tipo didáctico que real, en general se considera que cuando el elemento efector final son las inmunoglobulinas formadas por los linfocitos B se trata de una respuesta tipo humoral, mientras que cuando participan los linfocitos T tanto colaboradores (Th) como citotóxicos (Tc), se trata de una respuesta tipo celular.

Para que se inicie una u otra respuesta inmune se requiere el reconocimiento del antígeno y activación de los linfocitos. Los linfocitos B reconocen el antígeno mediante inmunoglobulinas de membrana (Igs) mientras que los linfocitos T lo reconocen mediante una estructura especializada a tal fin conocida como receptor de linfocitos T (TcR). Para que los linfocitos se activen, se requiere además del reconocimiento del antígeno por los receptores

T, la participación de otras moléculas como son las moléculas accesorias y las interleucinas. Si participa solo el RcT se produce una anergia (no respuesta).

1.2.1. Respuesta inmune humoral

La ausencia de este tipo de respuesta deja al individuo tan indefenso frente a toda clase de gérmenes patógenos y otras agresiones, que es incompatible con la vida si no se instaura a tiempo un tratamiento adecuado.

La respuesta inmune humoral es mediatizada por los linfocitos B, que como se ha dicho anteriormente reconocen al antígeno a través de las inmunoglobulinas de membrana. Sin embargo este estímulo no es suficiente para que se inicien los procesos de proliferación de estas células. Para ello es necesario que los linfocitos B además del estímulo antigénico reciban el estímulo de ciertas interleucinas.

El elemento efector final de la respuesta humoral son las inmunoglobulinas. El término inmunoglobulina fue propuesto por Heberman para designar a todas las sustancias con capacidad de anticuerpo, esto es con capacidad de anteponerse al antígeno. Las inmunoglobulinas son de cinco clases: inmunoglobulina M (IgM), inmunoglobulina A (IgA), inmunoglobulina G (IgG), inmunoglobulina D (IgD) e inmunoglobulina E (IgE). Las inmunoglobulinas tienen la propiedad de unirse específicamente al antígeno que indujo su formación.

Tras la unión antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), las sustancias extrañas (o antígenos) son destruidas por las inmunoglobulinas a través de mecanismos, que consiguen ser diversos según el tipo de inmunoglobulina que participa. Esto se debe a que si bien las distintas clases de inmunoglobulinas tienen una estructura igual en ciertas partes de la molécula, en otras partes muestran una estructura distinta. Podemos decir que las inmunoglobulinas, al detectar al antígeno y unirse a él, actúan como transductores de la información de la presencia de los mismos, que serán ulteriormente destruidos por el mecanismo más idóneo, en el que colaborarán además del propio anticuerpo el sistema del complemento, macrófagos, los polimorfonucleares o células K.

El término complemento engloba, una gran variedad de proteínas, que interactúan en un fijado orden, se remuestran por C' y se hallan en el suero. Cuando se produce la activación del C' se pone en marcha una serie de reacciones, en forma de "cascada", de tal forma que se van generando productos activos que además de influir en que la reacción prosiga tienen diversas acciones biológicas importantes en la defensa del organismo.

1.2.2. Respuesta inmune celular

La respuesta inmune de tipo celular cubre una importante función como mecanismo inmunológico de defensa, actuando principalmente frente a bacterias y virus, así como evitando la aparición y desarrollo de células tumorales. Sin embargo, este tipo de respuesta representa una seria limitación en la práctica de trasplantes por ser el principal mecanismo implicado en el rechazo de los mismos.

La respuesta inmune de tipo celular es compleja en sus efectos y acciones finales, así como en su iniciación y desarrollo. En ella participan esencialmente los linfocitos T colaboradores y citotóxicos. Tal como se ha dicho anteriormente, los linfocitos reconocen el antígeno mediante el receptor T (TcR) y lo hacen solo cuando el antígeno es degradado y procesado en el interior de las células presentadoras de antígeno (APC) y sus determinantes antigénicos son expuestos en la superficie de estas células en el seno de una molécula del complejo principal de histocompatibilidad.

Las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) son una serie de glicoproteínas presentes en las membranas de todas las células nucleadas, entre las que se hallan las células inmunocompetentes. Estas moléculas son esencialmente de dos tipos o clases, clase I y clase II y tienen entre otras funciones las de presentar el antígeno a los linfocitos así como participar en el proceso de maduración de los linfocitos en el timo.

Las células presentadoras de antígeno tienen como misión captar, procesar y presentar el antígeno a los linfocitos T. El reconocimiento del antígeno por las células T exige que previamente

sea procesado proteolíticamente en el interior de las células presentadoras de antígeno. Si bien concurren excepciones, la separación de las funciones de los linfocitos T colaboradores $CD4^+$ y $CD8^+$ viene dada por el origen de los antígenos que reconocen y, en último término, por donde han sido procesados por vía exógena en el sistema endosomal de las células presentadoras de antígeno y expresados en superficie por el producto de los genes MHC de clase II. Los linfocitos citolíticos $CD8^+$ reconocen a los antígenos que han sido procesados endógenamente en el citosol de la célula infectada y presentados en superficie por moléculas MHC de clase I, mientras que los linfocitos $CD4^+$ interactúan con el antígeno en el contexto de moléculas de clase II.

Este fenómeno se conoce como restricción por el MHC, es decir, que el TcR que reconoce específicamente el antígeno ha de encontrarlo presentado en el contexto de moléculas MHC propias. En el proceso de reconocimiento e interacción de una célula con otra intervienen, además, toda una serie de moléculas llamadas moléculas accesorias que se hallan bien en la superficie de los linfocitos T o en las células presentadoras de antígeno. Estas moléculas interactúan entre sí o con otros ligandos reforzando la unión entre el receptor de las células T y el complejo MHC-péptido e incrementando así la adherencia intercelular y su afinidad.

Cuando tiene lugar el reconocimiento antigénico entre el TcR y la molécula MHC que porta el antígeno, se desencadena una cascada de reacciones bioquímicas en el citoplasma de la célula T, dando así lugar al proceso de activación, proliferación y diferenciación celular. Estos mecanismos implican la participación de una serie de sustancias intracitoplasmáticas, conocidas como segundos mensajeros y que son ciertas sustancias de carácter lipídico y proteínas que adquieren sus características funcionales al fosforilizarse esencialmente en los aminoácidos serina y treonina. Como consecuencia de estos eventos se predecirá finalmente la activación de la transcripción de los genes implicados en la síntesis de la proteína y factor implicado en una determinada función, tal como la síntesis de interleucina 2 u otros factores.

La consecuencia final de este tipo de respuesta es la formación de células Th activas productoras de interleucinas y células citotóxicas (CTL) que poseen capacidad de lisar a las células que portan el antígeno que indujo su activación. Este tipo de respuesta requiere varios días para su desarrollo. Ante, por ejemplo, un contagio viral, la acción del interferón y de las células NK antecede al de las células CTL.

1.3. CARACTERÍSTICAS RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

La respuesta inmune específica se caracteriza por ser de carácter clonal, específica, desarrollar memoria y ser regulable.

Especificidad. Se sabe que cada antígeno estimula solo a aquel linfocito o grupo de linfocitos que han desarrollado y en consecuencia ostentan en su membrana los receptores capaces de reconocer y unirse específicamente a él. Estos receptores, tal como se ha indicado anteriormente, son las inmunoglobulinas de superficie cuando se trata de linfocitos B o el TcR cuando se trata de linfocitos T.

Clonalidad. Cuando un linfocito o grupo de linfocitos es activado, este prolifera y se diferencia en múltiples células derivadas, todas ellas con idénticos receptores de superficie. Se dice entonces que todas estas células constituyen lo que se denomina clon celular. Tanto la especificidad como la clonalidad de la respuesta inmune fueron originariamente definidos en los años cincuenta por varios inmunólogos entre los que se encontraba Burnet y se conoció después por la teoría de selección clonal de Burnet. Esta teoría decía que cada antígeno estimulará a aquel linfocito o grupo de linfocitos que ostentan en su membrana receptores capaces de reconocer y unirse específicamente a él y que como consecuencia se producía su proliferación y diferenciación en células con las mismas características de reconocimiento que los linfocitos originales.

Memoria Inmunológica. Otra característica importante de este tipo de respuesta es que el organismo mantiene memoria de un estímulo a otro cuando son de la misma índole. Eso se debe a la permanencia de linfocitos sensibilizados de

larga vida después de un estímulo antigénico.

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

Capítulo 9. El sistema de complemento

Sistema del complemento

El sistema del complemento es una cascada bioquímica que ataca las superficies de las células extrañas. Contiene más de 20 proteínas diversos y recibe ese nombre por su capacidad para complementar la destrucción de patógenos iniciada por los anticuerpos. El sistema del complemento es el mayor componente humoral de la respuesta inmune innata[20][21]. Muchas especies tienen sistemas de complemento, el mismo no solo se presenta en los mamíferos, sino que las plantas, peces y algunos invertebrados también lo obtienen[22].

En los seres humanos, esta respuesta es activada por la unión de proteínas del complemento a carbohidratos de las superficies de los microorganismos o por la unión del complemento a anticuerpos que a su vez se han unido a los microorganismos. Esta señal de reconocimiento produce una rápida respuesta de destrucción[23]. La velocidad de la respuesta es el resultado de la amplificación de la señal que ocurre tras la activación proteolítica secuencial de las moléculas del complemento, que también son proteasas. Tras la unión inicial de proteínas del complemento al microbio, aquellas activan su capacidad proteolítica, que a su vez activa a otras proteasas del complemento y así sucesivamente. Esto produce una cascada catalítica que amplifica la señal inicial por medio de una retroalimentación positiva controlada. [24]. La cascada origina la producción de péptidos que atraen células inmunitarias, aumentan la permeabilidad vascular y opsonizan (recubren) la superficie del patógeno, marcándolo para su destrucción. Esta

deposición del complemento puede también matar células directamente al bloquear su membrana plasmática.

Según el atlas de inmunología se dice que el sistema complemento está constituido por un incorporado de proteínas séricas que se impulsan en cascada y por proteínas reguladoras o de mecanismos. El que se de la activación depende de su formación por medio de ligas antígeno-anticuerpo en la vía clásica y por la tarea de mecanismos bacterianos y otras enzimas en la vía alterna. Una y otra vía confluye a nivel de C3 y así ocasionando similar provecho concluyente.

La vía clásica comienza en el momento en que C1q se acopla al fragmento Fc de dos moléculas de inmunoglobulinas ensambladas al antígeno dispuesto en una membrana. Se ocasiona la rotura de C1r y se impulsa C1s el cual fragmenta C4 y C2 produciendo C4b2b fusionado a la membrana. C4a, que asume una actividad de anafilatoxina, o lo que es lo mismo, provoca suelta de mediadores en células cebadas y basófilos, y C2a propagan hacia el fluido. El complejo bimolecular C4b2b es una C3 convertasa, es decir, fragmenta un surtido de moléculas de C3 ocasionando C3b que se une al complejo C4b2b para constituir la C5 convertasa (3) y C3a que es una anafilatoxina. C3b consume además la primordial función de opsonina, ya que al acoplarse a la membrana, otorga mayor actividad a la fagocitosis.

La C5 convertasa constituida por C4b2b3b parte la molécula C5 en las fracciones C5b y C5a. C5a es anafilotoxina y C5b es una proteína de amarre para C6. A continuación se acoplan a ellas C7 y C8 constituyendo un complejo seguro incorporado a la membrana que ensambla a C9 (4). Este postrimero se polimeriza estableciendo junto con C5b, C6, C7 y C8 el complejo de embestida a la membrana cumplidora de la lisis celular.

En el sistema Complemento se advierten asimismo de las proteínas señaladas, inhibidores precisos e imprecisos y reguladores tanto solubles como componentes de membrana.

Las vitales funciones biológicas del Sistema Complemento encierran la opsonización, la quimiotaxis, la lisis celular y bacteriana y la

función de anafilatoxina. También se anota en la expulsión de complejos inmunes.

1. **Opsonización:** el factor C3b se ensambla covalentemente a la superficie de bacterias o células formándose en un ligando para un destinatario concreto emplazado en la membrana de polimorfonucleares y macrófagos entre otros. De esta forma, la bacteria queda aferrada a la superficie celular facilitando la formación del fagosoma y propiciando la descarga metabólica que transporta a la fabricación de radicales libres derivados del oxígeno. Coconcurren cuatro receptores para fragmentos de C3b en los leucocitos, CR1, CR2, CR3 y CR4, cuya carencia decreta una mayor susceptibilidad a sobrellevar infecciones periódicas.

2. **Quimiotaxis:** el fragmento C5a, en conjunto con leucotrienos y citoquinas (IL-8) realizan afinidad sobre leucocitos y monocitos rigiendo su éxodo hacia la zona donde se halla el agente agresivo. Asimismo, al interactuar con receptores precisos en los fagocitos acrecientan su motilidad y conciben dispositivos bactericidas denominados oxígeno-dependientes al excitar su metabolismo oxidativo.

3. **Lisis:** el complejo de asalto a la membrana se mete en la membrana de bacterias, células y algunos virus causando variaciones de ósmosis que acarrearán a su muerte.

4. **Anafilatoxina:** C3a, C4a y C5a incitan la suelta de mediadores inflamatorios en terceras células los que causan acentuación de la permeabilidad vascular particular de la anafilaxia. Las células cebadas, basófilos, células musculares lisas y linfocitos formulan receptores para C3a y C4a. Las células cebadas, basófilos, neutrófilos, monocitos/macrófagos y endotelios conservan receptores para C5a. Las células cebadas y basófilos son incitadas a librar mediadores químicos substancialmente histamina la que ocasiona acentuación de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso. Las células musculares y endoteliales se constriñen por efecto directo de las anafilatoxinas.

Capítulo 10. Los antígenos de histocompatibilidad

Las moléculas de histocompatibilidad fueron inicialmente descubiertas por ser las principales responsables de las reacciones de rechazo de tejidos trasplantados entre individuos de la misma especie. Los loci genéticos reguladores de la síntesis de estos antígenos se agrupan en una región denominada Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel. Una de las principales características de estas moléculas es su extraordinario polimorfismo. Hoy día se considera que las moléculas de histocompatibilidad tienen como función principal recoger péptidos del interior de la célula, transportarlos a la superficie celular y allí presentarlos a las células T.

Las moléculas de histocompatibilidad se localizan en la superficie de las células de las distintas especies animales. En el ratón se denominan antígenos H-2 y los genes que las codifican se localizan en el cromosoma 17. En el humano se denominan antígenos HLA (Human Leucocyte Antigens) y están codificadas por genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6. Los primeros trabajos sobre los antígenos H-2 fueron realizados por Gorer (1936) en cepas murinas endogámicas (inbred), obtenidas por el cruce entre animales hermanos de forma continuada en el momento de al menos 20 generaciones. El rechazo de trasplantes entre animales de distintas cepas endogámicas y la obtención de aloantisueros mediante inmunización de animales de una cepa con células de otra, permitieron una primera definición de este sistema genético.

En el caso humano, el primer antígeno de histocompatibilidad descrito fue Mac (en la actualidad definido como HLA-A2), descubierto por Jean Dausset en 1958 ([Figura 5.1](#)). Pronto se vio que existía una relación entre estos antígenos y la supervivencia de riñones trasplantados.

En la actualidad, son ya centenares los antígenos de este tipo que se han definido gracias a las intensas colaboraciones establecidas entre los laboratorios que trabajan en histocompatibilidad, a través de los Workshops Internacionales de

Histocompatibilidad que desde 1964 se celebran periódicamente.

En este capítulo estudiaremos la estructura de estas moléculas y la organización de los genes que las codifican. Su función en el procesamiento y presentación de péptidos se estudiará en el capítulo siguiente.

La estructura de las moléculas de histocompatibilidad

Según su estructura las moléculas de histocompatibilidad se dividen en dos grandes grupos: moléculas de clase I y moléculas de clase II que se hallan codificadas por regiones genéticas distintas dentro del MHC y desempeñan distintas funciones inmunológicas ([Figura 5.2](#)). Las principales moléculas de histocompatibilidad humanas quedan reflejadas en la [tabla 5.1](#).

Estructura de las moléculas HLA de clase I.

Las moléculas de los antígenos de histocompatibilidad de clase I ([Figura 5.3](#)), tanto en el sistema HLA como en el H-2, se hallan constituidas por 2 cadenas polipeptídicas: una cadena pesada, glicosilada, de mayor tamaño, con un peso molecular de 45 kD, que se halla asociada, mediante interacciones no covalentes a una cadena ligera, la beta-2-microglobulina que tiene un peso molecular aproximado de 12.5 kD.

La beta-2-microglobulina, polipéptido idéntico al componente sérico normal, es idéntica en todos los individuos de la misma especie y los genes que la codifican no se hallan en el MHC, situándose en el cromosoma 16, en el hombre y en el cromosoma 2 en el ratón. El análisis estructural de la beta-2-microglobulina revela que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, con una notoria homología con el tercer dominio constante de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. La cadena pesada, por el contrario, es altamente variable entre individuos de la misma especie, siendo la responsable del polimorfismo antigénico de las moléculas de histocompatibilidad clase I ([Figura 5.4](#)). Se distinguen tres zonas bien precisadas, una zona extracelular de mayor tamaño en la que se hallan los determinantes antigénicos de la molécula, una pequeña región transmembrana, hidrófoba, y

finalmente una región intracitoplasmática de unos 35 aminoácidos.

La zona extracelular se halla organizada en tres dominios de aproximadamente unos 90 residuos cada uno, denominados alfa-1, alfa-2 y alfa-3 mantenidos por la concurrencia de puentes intracatenarios. Los residuos glucídicos se hallan unidos a la asparagina en la posición 86 del dominio alfa-1. Los dominios alfa-1 y alfa-2 constituyen regiones de contenido variable en aminoácidos, es decir son las zonas donde radica la variabilidad de la molécula. Por el contrario el dominio alfa-3 es bastante constante, pertenece a la superfamilia de las Igs y por tanto muestra una notable homología con la región constante de las inmunoglobulinas y con la beta-2-microglobulina

Estructura de las moléculas HLA clase II.

Las moléculas de clase II son glicoproteínas que se hallan en la superficie celular. Están formadas por dos cadenas, ambas con un dominio transmembrana, denominadas cadena a o pesada y cadena b o ligera, asociadas entre sí mediante interacciones de naturaleza no covalente. Tanto la cadena a como la cadena b se hallan codificadas por genes situados en el MHC.

La cadena a tiene un peso molecular aproximado de 33kD y la cadena b de 29 kD. Ambas cadenas tienen una organización semejante. Están constituidas por dos dominios extracelulares y se conocen con las denominaciones de a-1 y a-2 en la cadena pesada y b-1 y b-2 en la cadena ligera. Cada uno de estos dominios consta de 90-96 aminoácidos. El dominio a-1 es abierto mientras que los dominios alfa-2, beta-1 y beta-2 se pliegan mediante un puente disulfuro cada uno de ellos. Cuando se analizan los aminoácidos de las cadenas ligeras, se observa que los dominios a-2 y b-2 pertenecen a la superfamilia de las Igs, mientras que los a-1 y b-1, que son los que muestran mayor diversidad muestran homología con los dominios alfa-1 y alfa-2 de los antígenos clase I. Se aprecian tres zonas donde es más frecuente la variabilidad. Un tercer dominio corresponde a la región de cada cadena que atraviesa la membrana celular, contiene unos 30 aminoácidos y es de naturaleza hidrofóbica. Finalmente, el cuarto dominio, corresponde a

la parte citoplasmática de la molécula, es de naturaleza hidrofílica y contiene de 10 a 16 aminoácidos..

Estructura tridimensional.

El análisis de la estructura tridimensional de los antígenos de histocompatibilidad de clase I y clase II, determinada mediante cristalografía, demuestra que los dominios están estructurados de forma desigual. Así, dentro de los antígenos clase I, el dominio alfa-3 y la beta-2-microglobulina están organizados en estructura de hoja plegada b. Por el contrario los dominios a1 y a2 constan cada uno de ellos de una sola zona formada por cuatro fragmentos en estructura de hoja plegada b seguido de otro segmento organizado en forma de a-hélice. Esta organización delimita una hendidura denominada sitio de unión al péptido (peptide binding groove) en el que los residuos más polimórficos se hallan en el suelo y las paredes de la hendidura. En esa hendidura se localiza un péptido que no pertenece a la molécula y de aproximadamente 8-10 aminoácidos. Ese péptido procede de proteínas endógenas, como veremos en el capítulo siguiente e interacciona con las moléculas de histocompatibilidad mediante fuerzas no covalentes entre sitios precisos de ambas estructuras. Un fijado antígeno de histocompatibilidad puede unirse a péptidos diversos siempre que éstos posean uno o varios motivos que interaccionen con zonas de la molécula cuya estructura suele estar condicionada por residuos polimórficos.

La estructura tridimensional de los antígenos de clase II también ha sido determinada por cristalografía y es semejante a la de los antígenos de clase I. Los dos dominios proximales (a2 y b2) son los equivalentes al dominio alfa-3 y a la beta-2-microglobulina de los antígenos clase I, mientras que los dos dominios distales (alfa-1 y beta-1) de los antígenos clase II se corresponden con los dominios alfa-1 y alfa-2 de la molécula clase I. La hendidura donde se ubica el péptido se forma entre los dominios alfa-1 y beta-1 de las moléculas clase II.

Distribución tisular de las moléculas clase I

y II.

Las moléculas de clase I se hallan presentes en la mayoría de las células nucleares del organismo pero no en todas, dado que, en algunas localizaciones, su expresión es mínima o incluso nula, como sucede en el endotelio, glándulas de Brunner duodenales, trofoblasto veloso o neuronas del sistema nervioso central.

La expresión de las moléculas de clase II se halla fundamentalmente restringida a macrófagos, monocitos, linfocitos B y cuando están activados también en linfocitos T y NK. Igualmente se halla expresado en alta densidad en otras células que actúan como presentadoras de antígenos, tales como células dendríticas del bazo, epidérmicas de Langerhans o células endoteliales. También se hallan en progenitores hematopoyéticos, células leucémicas y células de diversos tipos de tumores.

Esta distribución diferencial de las moléculas de histocompatibilidad de clase I y II se halla directamente relacionada con la desigual función de cada tipo de moléculas. Los niveles relativos de las moléculas HLA en diversos órganos y tejidos es muy variado ([Figura 5.5](#)).

Otras moléculas de histocompatibilidad

Concurren otras moléculas de histocompatibilidad entre las que destacan de manera más significativa: HLA-G, HLA-E y HLA-F, que muestran una gran homología con las moléculas clásicas de MHC de clase I (HLA-A, -B y -C).

- HLA-E: La estructura tridimensional de la molécula de HLA-E, es muy similar a la de las moléculas clásicas HLA-A, B y C mostrando sitios de unión conservados para la b-2-microglobulina y al CD8. Esta molécula, cuando presenta el péptido adecuado, se une a los receptores CD94/NKG2A que inhiben la actividad citotóxica de las NK y ciertos linfocitos T. En la actualidad se ha descubierto que la proteína UL40 presente en los citomegalovirus, es capaz de unirse ella, y provocar una cascada de inhibición en las células NK.
- HLA-F: Se sabe que esta molécula se expresa principalmente en amígdalas, bazo y timo. La localización de la proteína es intracelular.

Además, está descrito que los tetrámeros de HLA-F se unen a los receptores ILTR2 (LIR1) y ILTR4 (LIR2) que son receptores inhibidores de leucocitos.

- HLA-G: La molécula HLA-G pertenece a la familia de moléculas de histocompatibilidad no clásicas y se caracterizan por un limitado polimorfismo y una distribución celular y tisular restringida al trofoblasto fetal y células del epitelio tímico. Esta molécula puede presentarse en siete isoformas distintas, codificadas por splicing alternativo, cuatro de ellas son proteínas unidas a membrana (HLA-G1, G2, G3 Y G4), y otras tres isoformas que son proteínas solubles (HLA-G5, G6 Y G7). Otras características de esta molécula son:
- Es reconocida por ciertos receptores inhibidores, tales como KIR2DL4, ILT-2 y ILT-4 y, en consecuencia posee, capacidad de inhabilitar la lisis mediada por células NK y ciertas células T.
- Está relacionada con la estimulo de tolerancia materno-fetal. Se ha demostrado que la molécula HLA-G es capaz de inhabilitar la actividad de las células NK de los leucocitos de la decídua sobre los trofoblastos en el momento de el primer trimestre de gestación
- Parece participar en la vigilancia del sistema inmune frente a tumores y se ha descubierto un aumento en el nivel de la expresión de esta molécula en la superficie de las células infectadas por el HIV, que podría ser una forma del virus de escapar de la destrucción por el sistema inmune.

Familia de moléculas CD1. Los antígenos CD1 son glicoproteínas no polimórficas constituídos por una cadena pesada de 43-49 kDa que, en muchos casos, se asocia con la beta-2-microglobulina (beta-2-m). Se ha definido como una molécula presentadora de antígeno presente en la mayoría de los mamíferos encontrándose tanto en las células dendríticas como en timocitos. Mientras que en ratones las moléculas CD1 consiguen presentar péptidos y moléculas no peptídicas como glicolípidos a células T, en humanos sólo hay evidencia de presentación de antígenos no peptídicos de origen microbiano, generalmente a células T de TCR restringido Las células T implicadas en el reconocimiento de antígeno

presentado por CD1 son denominadas NKT.

En humanos la familia de los genes de CD1 contiene 5 miembros: CD1A, CD1B, CD1C, CD1D y CD1E, que se agrupan en dos grupos en base a la similitud de la secuencia de aminoácidos entre ellas y entre especies. En general, las moléculas de CD1 se expresan predominantemente en timocitos y en algunas APCs derivadas de médula ósea como las células dendríticas. Se ha descrito que las células del epitelio intestinal expresan las moléculas de CD1d.

Tema 11. La genética del complejo mayor de histocompatibilidad

Como ya se ha dicho, los genes que codifican las moléculas cuya estructura y función hemos estudiado, se hallan agrupados en el genoma formando el Complejo Mayor de Histocompatibilidad que se extiende aproximadamente 2-3 centimorgans (aproximadamente 4×10^6 pares de bases) y en el humano contiene al menos 50 genes distintos. Este grupo de genes se halla organizado de forma desigual en las distintas especies, conociéndose con precisión la organización genética del MHC en el hombre, sistema HLA, y el ratón, sistema H-2. Recientemente se ha propuesto una nueva taxonomía para clasificar los distintos genes que codifican las moléculas de histocompatibilidad, [\(Tabla 5.2\)](#)

* Complejo Mayor de Histocompatibilidad en el hombre.

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad en el hombre está constituido por un grupo de genes situado en el brazo corto del cromosoma 6. El complejo mayor de histocompatibilidad humano es donde se codifican los loci que de los distintos antígenos HLA clase I y II [\(Figura 5.6\)](#). Entre los de clase I se hallan los genes que codifican las cadenas α de los antígenos HLA-A, HLA-B y HLA-C y entre los de clase II se hallan los pares de genes que codifican las cadenas alfa y beta de los antígenos HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP.

Este grupo de genes se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel, como caracteres codominantes simples. La región genética de un cromosoma que contiene todos los genes HLA (a excepción de los que codifican la beta-2-microglobulina) se denomina haplotipo HLA ([Figura 5.7](#)). Así pues un haplotipo HLA incluye los genes clase I: HLA-A, HLA-B y HLA-C y los genes clase II: HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, y otros loci que codifican moléculas implicadas en el procesamiento de péptidos como son los genes TAP cuyos productos están implicados en la transferencia de péptidos del citosol al retículo endoplásmico y los genes LMP que codifican componentes del proteosoma responsable de transformar proteínas en péptidos que ulteriormente serán presentados en la superficie celular. Asimismo en esta región se hallan los genes que codifican algunos factores del complemento, la enzima 21-hidroxilasa, la citocina TNF-alfa y otros genes y pseudogenes con homología estructural con los genes clase I y clase II con limitado polimorfismo y cuya función aun se halla insuficientemente aclarada ([Figura 5.8](#)).

La concurrencia de estos diversos loci fue demostrada inicialmente por la aparición espontánea de recombinaciones entre los mismos o la concurrencia de líneas celulares mutantes, con pérdidas de uno o varios loci y ha sido confirmada a lo largo de los últimos años por el empleo de técnicas de biología molecular que han permitido aislar y secuenciar estos genes. Gracias a estas técnicas de biología molecular se ha descubierto la concurrencia en esta región de numerosos genes y pseudogenes pero solamente una minoría tienen estructura clase I o clase II mientras que la mayoría no están relacionados estructuralmente.

Cada célula del organismo, a excepción de las células germinales, ostentan un haplotipo natural del padre y otro de la madre. La mayoría de los genes del MHC son altamente polimórficos, es decir, consiguen ser estructuralmente diversos entre individuos de la misma especie. No obstante, concurren zonas muy guardadas, prácticamente idénticas en todos los individuos y zonas altamente variables.

Cada especificidad precisada en la superficie

celular representaría un alelo desigual a nivel genómico. Como se muestra en la, se han descrito numerosos alelos para los diversos loci HLA. Dado que cada individuo posee dos de cada uno de estos alelos, el número de combinaciones teóricas potenciales en la población considerada en su conjunto es muy alto.

A menudo se describen nuevas especificidades asociadas a otras previamente establecidas. Estas nuevas especificidades se suelen denominar especificidades subtípicas que aparecen por división de otras anteriores y a las viejas especificidades supertípicas. Así se puede observar que las especificidades HLA-B51 y HLA-B52 se consideran como productos de la división del antígeno HLA-B5. De este modo la secuencia de los genes HLA ha indicado que el polimorfismo que es revelado a nivel serológico es sólo una parte del que se halla a nivel genómico. Así se observa que concurren numerosos subtipos de HLA-A2 y numerosos subtipos de HLA-B27. Ello ha hecho que se forme un nuevo sistema de nomenclatura para los diversos alelos HLA que utiliza la letra del loci seguida de 4 dígitos tal como se muestra en el Apéndice. Los dos primeros dígitos serían los de la especificidad serológica y los otros dos indicarían la especificidad mostrada por secuenciación.

Los haplotipos adquiridos de cada padre van a determinar el genotipo del hijo, es decir, el genotipo de éste será la suma de un haplotipo procedente de padre y otro procedente de la madre. En la [Figura 5.9](#) se ilustra gráficamente todo lo anteriormente expuesto. En una familia determinada en la que el padre tiene los haplotipos (a) = A2, B8, Cw1, DR1 y (b) = A3, B7, Cw3, DR4 y la madre los haplotipos (c) = A2, B7, Cw2, DR2 y (d) = A11, B13, Cw3, DR5 los hijos podrán adquirir cuatro combinaciones distintas de estos haplotipos, siendo (a,b), (b,c) y (b,d) los potenciales genotipos resultantes.

Tras la secuenciación completa del Complejo Mayor de Histocompatibilidad en el 1999 se conoce que esta región la forman más de 200 loci, muchos de los cuales aún son funcionalmente desacreditados, si bien posiblemente la mitad participe en la situación del sistema inmune.

*** Loci HLA-A, B, C.**

La región que codifica las moléculas de clase I está dividida en tres loci, acreditados como A, B y C, que codifican tres tipos de cadenas pesadas para las distintas moléculas de clase I. Algunos de estos genes han sido estudiados mediante técnicas de hibridación de DNA y se ha demostrado que se hallan divididos en exones e intrones, hallándose una estructuración homóloga a los genes que codifican la b-2 microglobulina, las inmunoglobulinas y otros tipos de proteínas.

El prototipo de gen que codifica moléculas de clase I, se halla dividido en 8 exones, cada uno de los cuales, se corresponde a cada dominio estructural de la molécula. Si bien se conoce con precisión la función de estas tres familias de antígenos de histocompatibilidad de clase I expresados en la superficie celular, se ha demostrado la concurrencia de otros genes que también codifican otros antígenos HLA de clase I con menor polimorfismo y cuya expresión es variable, tanto en su distribución tisular como en la densidad en la membrana celular. Entre estos genes se circunscriben: HLA-E, HLA-F y HLA-G.

- Gen HLA-E: Este gen presenta una secuencia parecida a la molécula Qa1 murina, que une péptidos hidrofílicos de la secuencia leader de las moléculas MHC clásicas. Se expresa en pequeñas cantidades en la superficie de la célula, y su expresión está regulada por la presencia de las otras moléculas de histocompatibilidad presentadas en la superficie celular y es TAP dependiente.
- Gen HLA-F: Este gen es muy similar en estructura y secuencia a los genes de las moléculas clásicas. Se transcribe en una gran variedad de células y tejidos mostrando un polimorfismo limitado.
- Gen HLA-G: Este gen presenta la estructura típica de la HLA clase I y su expresión parece estar restringida a la placenta y se asocia con funciones de carácter tolerogénico..

* **Región HLA-D**

En la región D se localizan los genes que codifican las moléculas HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP. Su análisis bioquímico demuestra que se trata de moléculas de clase II compuestas, como ya

hemos indicado, por una cadena a y otra b.

Las moléculas HLA-DR y HLA-DQ se ensayaron por serología y los antígenos HLA-DP fueron primeramente precisos por publicaciones funcionales, por razón de estimulación secundaria de linfocitos primeramente sensibilizados (PLT).

El empleo de técnicas de biología molecular ha permitido el aislamiento y secuenciación de los genes de esta región, de manera que hoy se conoce con precisión que la región D posee un elevado número de genes.

Los genes de la familia DR advierten un gen DRA que codifica la cadena DRalfa y posee escaso polimorfismo y al menos cuatro genes DRB (DRB1, 3, 4, 5) que codifican cadenas DRbeta que contienen gran polimorfismo. Se han descrito otra serie de pseudogenes DRB (DRB2, 6, 8) sin conocerse aún su función y expresión. La cadena proteica DRalfa puede combinarse ([Figura 5.10](#)) con las diversas cadenas beta codificadas por los genes DRB dando origen a las moléculas de clase II portadoras de las especificidades HLA-DR (la unión de los productos de los genes HLA-DRA y HLA-DRB1 y las especificidades HLA-DRw51, 52 y 53 (la unión de los productos de los genes HLA-DRA y HLA-DRB5, DRB3 o DRB4, respectivamente).

Tanto las familias DQ como DP contienen dos pares de genes, es decir dos genes a y dos genes b, próximos entre sí y todos polimórficos. Sólo uno de estos pares, DQA1 y DQB1 y DPA1 y DPB1, codifican las cadenas a y b de las moléculas de clase II HLA-DQ y HLA-DP respectivamente. Los otros 2 pares de genes DQA2, DQB2 y DQB3 (pseudogen) y DPA2 y DPB2 ostentan un limitado polimorfismo y no se hallan expresados en la superficie celular. Además existe otra subregión que contiene un gen a, denominado DNA, y un gen beta, DOB, que podrían codificar un nuevo tipo de moléculas clase II.

Por otra parte también se han localizado una nueva pareja de genes, HLA-DM, no polimórficos, que se hallan implicados en el proceso de procesamiento y presentación de antígeno como se expone en el próximo capítulo. Cada uno de estos genes está estructurado en secuencias de intrones y exones relacionados con los dominios

estructurales de la proteína codificada por ellos.

* **Tipaje HLA.**

Se denomina tipaje HLA, al análisis llevado a cabo en el laboratorio para conocer los alelos HLA de un fijado individuo mediante métodos serológicos, análisis de genes por biología molecular ([Figura 5.11](#)) y métodos celulares.

El tipaje HLA tiene especial interés en las siguientes situaciones:

- Estudio de la asociación con distintas formas clínicas de una enfermedad. Por ejemplo la diabetes insulino-dependiente está asociada a DR3 y DR4 y
- En trasplantes de órganos y medula ósea y
- Estudios de filiación familiar.

La mayoría de los genes del HLA son altamente polimórficos, como ya se explicó en el apartado anterior, y cada especificidad precisada en la superficie celular representaría un alelo desigual a nivel genómico. Así se han descrito numerosos alelos para los diversos loci HLA.

Método Serológico.

El método serológico más comúnmente empleado es el test de microlinfocitotoxicidad, que se realiza enfrentando una población de linfocitos a una batería de sueros o anticuerpos monoclonales que son precisos para cada uno de los antígenos potenciales. Ulteriormente se añade complemento de tal manera que en los pocillos en los que se encuentre el antisuero concreto para los antígenos de un individuo fijado, se producirá la lisis celular que podrá ser visualizada al microscopio. Para visualizar la lisis, actualmente se usan una técnica fluorescente con una mezcla de anaranjado de acridina y bromuro de etidio. El bromuro de etidio se fija al ADN de las células muertas (que aparecen de color rojo) y desplaza al anaranjado de acridina que tiñe a las células vivas de color verde brillante. Los cultivos se incuban y se hacen las lecturas de viabilidad celular.

Para producir la tipificación de los antígenos de clase II se emplean poblaciones purificadas de linfocitos B, ya que en estas células los antígenos

de clase II se expresan más abundantemente que en los linfocitos T (de hecho, las células T expresan cantidades significativas de moléculas MHC de clase II sólo cuando están activadas). Los linfocitos B se separan haciendo pasar suspensiones de linfocitos totales a través de una columna empaquetada con fibra de nylon. Por sus propiedades adherentes, las células B se retienen en el nylon y posteriormente se despegan por manipulación mecánica de la columna de la que previamente se han eliminado, por lavado, las células no adherentes. Existe a su vez, otro método más empleado y menos perjudicial para la separación de las células B que consiste en el uso de microesferas magnéticas acopladas a anticuerpos contra antígenos precisos de estas células (el antígeno CD19, por ejemplo). La sangre se mezcla con las esferas y luego éstas se separan en un campo magnético (con un imán) y se lavan para proceder a su tipificación por serología.

Métodos de Biología Molecular:

Las técnicas de biología molecular más usadas (no las únicas) para detectar polimorfismos en el ADN emplean los métodos de:

- a. Secuenciación directa del ADN.
- b. Análisis del tamaño de los fragmentos de restricción del ADN (RFLP restriction fragment length polymorphism).
- c. Reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR, polymerase chain reaction).

La secuenciación directa del ADN no es práctica para su uso rutinario. Actualmente son utilizadas técnicas de PCR-SBT en la que se secuencian los fragmentos amplificados mediante PCR.

La técnica de RFLP incluye la fragmentación del ADN con enzimas de restricción, la separación electroforética de los fragmentos, la transferencia de los fragmentos separados a membranas de nylon, la hibridación con sondas, de secuencias conocidas, marcadas con isótopos radiactivos o con enzimas y la detección del producto por autorradiografía, quimioluminiscencia o colorimetría. La técnica de PCR permite amplificar segmentos particulares de ADN en pocas horas (ver capítulo sobre métodos inmunológicos).

Las técnicas que actualmente más se emplean

para realizar tipaje HLA son PCR-SSO y PCR-SSP. La PCR-SSO que se basa en: amplificación de la zona polimórfica del ADN por PCR, hibridación con oligonucleótidos precisos de secuencia (SSO) fijados a membranas de nylon. Con la técnica de PCR-SSP (Primers precisos de secuencia) sólo se consigue amplificación en aquellas muestras en las que los primers adviertan el alelo para los que son precisos por lo tanto lo único que se hace es acordar la concurrencia o no de los productos amplificados.

Métodos Celulares

También existe la posibilidad de detectar los antígenos de histocompatibilidad por métodos celulares mediante el cultivo de mezclas de linfocitos, del donante y del receptor. Esta reacción que se conoce como CML (cultivo mixto de linfocitos), se basa en la propiedad que tienen los linfocitos de proliferar cuando se incuban en presencia de linfocitos portadores de antígenos HLA diversos. Los linfocitos con antígenos idénticos no estimulan las respuestas proliferativas entre ellos. La proliferación celular se puede cuantificar empleando disímiles técnicas, si bien la más común mide la incorporación de timidina tritiada (^3HT) por las células proliferantes. En una variedad de la reacción, denominada CML unidireccional, las células estimuladoras se tratan anteriormente con mitomicina C para inhabilitar su capacidad de división celular, sin modificar su viabilidad (la mitomicina se combina con los husos cromáticos evitando la segregación cromosómica y la mitosis) y así las células sólo funcionan como antígeno. Los cultivos de células mezcladas se mantienen de 72 a 96 horas antes de adicionar la timidina radiactiva. De 4 a 18 horas después las células se colectan, se lavan y se procesan para determinar la cantidad de radiactividad incorporada. La agregación de ^3HT se constituye tanteando la emisión de radiación beta en un medidor de centelleo y los resultados se enuncian como cuentas por minuto (cpm).

Regulación de la expresión de los genes del MHC

En la parte 5' no traducida de los genes se hallan las áreas reguladoras (llamadas elementos cis) constituidas por el promotor (área estrictamente necesaria) y los aumentadores e inhibidores

que modulan la expresión basal de los genes. El promotor suele estar situado a una trayectoria de unas 300 bases desde el inicio de la transcripción, mientras que los aumentadores o inhibidores se hallan a trayectorias variables. Sobre estas áreas cis se fijan unas proteínas llamadas factores de transcripción (elementos trans) que son necesarios para que se active la polimerasa II, enzima que inicia la transcripción. En muchos casos, la estimulo de la expresión de los genes se debe a modificaciones post-transtraduccionales de estas proteínas como son la fosforilación o la glicosilación. Hasta ahora no se conoce el mecanismo exacto de la expresión de los genes de clase I y II si bien se han descrito algunos de sus elementos cis y trans.

Los genes de clase I y beta-2-microglobulina tienen regiones cis muy parecidas y su expresión esta coordinada. Se han manifestado tres regiones cis en el promotor a las que se unen factores de transcripción y que se llaman aumentadores A y B y entre ellos el IRE , elemento de contestación al interferón. Además, concurren dos inhibidores en dos regiones a unas -700 y -400 bases. Sobre las áreas cis se unen factores de transcripción que no son precisos del promotor de clase I, sino que regulan muchos genes. En la región I del aumentador A se une RXR β que es un elemento de la familia de los receptores de la hormona tiroidea y del ácido retinoico y que se une a AP-1, proteína Activadora 1, que es un complejo de los oncogenes jun y fos originando un heterodímero que aumenta su afinidad por el DNA. En la región II del aumentador A se une el NF- κ B, Nuclear Factor- κ B. En la región IRF se acoplan proteínas que se inducen por efecto del interferón y que se fosforilan por una tirosina quinasa. Por último, en el aumentador B parece que se unen proteínas del grupo AP-1 que se manifiesta al estimulo con AMP cíclico.

En el iniciador de todos los genes de clase II y de todas la especies descritas, concurren tres áreas con sucesiones que tienen una considerable similitud entre los genes y que se denomina X, Y y W separadas entre si por unas 20 bases. Estas áreas son esenciales para la transcripción, elementos cis, y sobre ellas se unen una serie de factores de transcripción. La caja Y contiene una secuencia CCAAT sobre la que se une el NFY

Inscríbete ahora en nuestros cursos gratis

[Flores de Bach](#)

[Edward Bach y su obra, las Flores de Bach](#)

[Fitoterapia](#)

[Homeopatía](#)

[Terapia por los chakras](#)

[Terapia vibracional holística](#)

[Reflexología](#)

[Cromoterapia](#)

[Ayurveda](#)

[Técnicas Básicas de Yoga](#)

(Nuclear Factor Y) compuesto por dos proteínas A y B, ambas se requieren para una unión eficiente al DNA. Sobre la caja W se une un factor no caracterizado hasta ahora y sobre la caja X, dependiendo del extremo 5'(X₁) se han descrito proteínas RF-X y NF-X y sobre el extremo 3'(X₂) se unen hXBP y el complejo AP-1, fos-jun, si bien estas interacciones con el DNA no están muy claras. La trayectoria crítica que separa estas cajas sugiere que los factores de transcripción que se unen a ellas interactúan dando lugar a que se inicie la transcripción. Sin embargo, no sabemos que es lo que hace que se induzca clase II por efecto del gamma-interferón o ya que en algunos casos la estimulo de clase II sea constitutiva.