

Tema 03 – Respuesta inmunitaria e infecciones

Contenido

1. Defensas contra la infección.....	2
Respuesta inmunitaria e infecciones. Generalidades.....	2
Respuesta adaptativa frente a la infección	2
Respuesta adaptativa frente a la infección. Células implicadas	2
Linfocitos B y células plasmáticas	2
Respuesta humoral. Inmunoglobulinas.....	3
Linfocitos T.....	4
Subpoblaciones Linfocitos T _H	4
Linfocitos T _C (CD8+) y Células NK.....	5
Respuesta a la infección	5
Cinética de la respuesta a la infección.....	6
2. Agentes patógenos y daño tisular	6
2.1. Fases de la respuesta inmune.....	8
2.2. Captura y activación de células T en el tejido linfoide	8
2.3. CURSO DE UNA INFECCIÓN AGUDA TÍPICA	8
2.4. RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA	9
2.5. ANTÍGENOS BACTERIANOS	9
2.6. AGENTES PATÓGENOS Y RESPUESTA A LA INFECCIÓN.....	10
3. MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A BACTERIAS	12
3.1. VARIACIÓN ANTIGÉNICA.....	12
3.2. ANTÍGENOS DE VIRUS.....	13
CITOTOXICIDAD DE CÉLULAS INFECTADAS POR VIRUS	13
4. MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A VIRUS	13
PERSISTENCIA Y REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLEX.....	14
5. ANTÍGENOS DE HONGOS.....	14
6. ANTÍGENOS DE PARÁSITOS.....	14
7. MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A HONGOS Y PARÁSITOS.....	15
8. ESTRATEGIAS DE SUPERVIVENCIAS DE LOS MICROBIOS	16

Cosis importantes de este tema aparte de todo: Tipos de Inmunoglobulinas y su significado. Tipos de células inmunitarias.

1. Defensas contra la infección

- Respuesta específica
- Respuesta inespecífica (inflamación) → Pie diabético
- Barrera cutáneo – mucosa

Adhesión → Colonización → Invasión → Evasión defensa del huésped → Daño tisular

Respuesta inmunitaria e infecciones. Generalidades

1. La respuesta a la infección está mediada por la inmunidad natural y adaptativa.
2. Diferentes microorganismos estimulan respuestas y efectos diferentes. **IMPORTANTE**
3. La supervivencia y patogenicidad está muy influida por la capacidad del microbio de invadir y resistir la respuesta inmune.
4. Las lesiones tisulares y enfermedades pueden estar relacionadas con las respuestas del huésped.

Respuesta adaptativa frente a la infección

Conjunto de mecanismos defensivos específicos que se inician con el reconocimiento del microbio por primera vez.

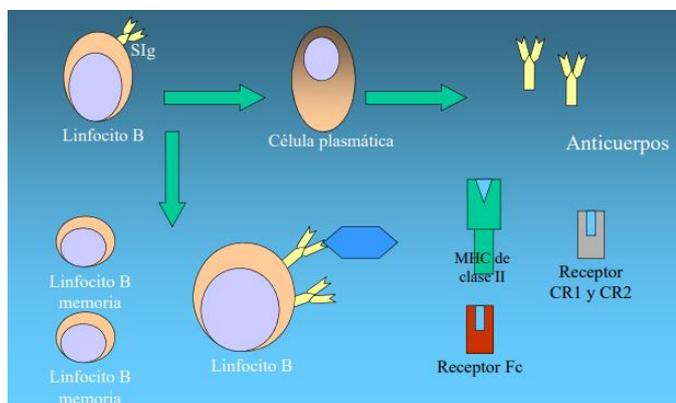
- **Distinción entre lo propio y lo extraño.** Si reconoce las propias células como extrañas se produce un daño, y así ocurre en algunas infecciones.
- **Especificidad de la respuesta.** No solo del microorganismo, sino de cepa, es decir, una persona se vacuna este año contra unas cepas y al año que viene debe vacunarse de nuevo contra otras cepas porque éstas varían y por lo tanto sí que pueden producir infección.
- **Memoria inmunológica.** El contacto previo de un determinado microorganismo estimula este sistema inmune condiciona una memoria inmunológica. Aunque nos desaparezcan los anticuerpos, trascurrido mucho tiempo después de una infección existen células memoria que son capaces de

Respuesta adaptativa frente a la infección. Células implicadas

- **Linfocitos.** Funcionalmente heterogénea
 - 40% de todos los leucocitos sanguíneos
 - 70 – 75% con linfocitos T
 - 10 – 15% de linfocitos B
 - 10 – 15% de células NK
- **Células del sistema mononuclear – macrófago.**

Linfocitos B y células plasmáticas

Se expone a los linfocitos, los linfocitos sintetizan anticuerpos y al cabo de 15 o 20 días producen receptores de distintas clases.



Pero aparte producen células memoria, que son los Linfocitos B memoria que están presentes ahí y que permanecen estables durante periodos de tiempo prolongados de tal manera que cuando se ponen en contacto de nuevo con el antígeno ayudados también por los antígenos del complejo de mayor histocompatibilidad, estos son los receptores del complemento (un elemento específico que veremos más adelante que tiene un papel importante). Rápidamente migran a células plasmáticas y se produce una liberación, una subida muy alta de anticuerpos y aparte anticuerpos con mucha mayor afinidad y con mucha mayor capacidad de neutralizar el microorganismo.

Respuesta humoral. Inmunoglobulinas

Estos anticuerpos son de distintas clases. Los mayoritarios son las IgG que son las más frecuentes.

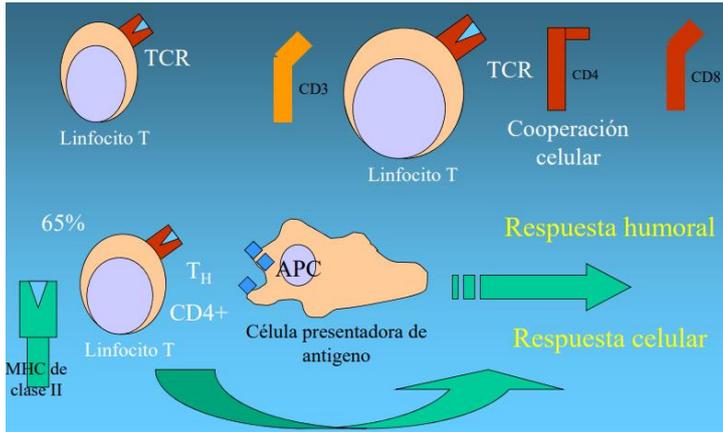
- **IgG:** Abundante, 800 – 1800 mg/dl (subclases IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Precoces en la respuesta secundaria.
 - Capacidad antitóxica
 - Impide la adhesión del microorganismo
 - Son capaces de activar un factor inespecífico, que es el complemento
 - Promueve la fagocitosis
 - Promueven la citotoxicidad dependiendo de anticuerpos (ADCC).
 - Atraviesa la placenta.
 - **Ejemplo:**

En los niños pequeños, los primeros 3 meses, a través de la placenta pasan anticuerpos de la madre al niño de tal manera que los primeros meses está protegido por esa inmunidad procedente de la madre y por eso, la mayoría de las vacunas se inician a partir del 3er mes para que no interfiera la inmunización de ese niño.
- **IgA:** 70 – 400 mg/dl (subclases IgA1 e IgA2). Está en las mucosas. Es la forma secretora en calostro, saliva, lágrimas y mucosas.
 - Capacidad antitóxica
 - SOBRETUDO impide la adhesión del microorganismo a las mucosas, que es el punto inicial de producir una infección.
- **IgM:** 70 – 250 mg/dl. Responsables de la defensa intravascular. Es la primera que aparece después del nacimiento, de respuesta primaria y no atraviesa la placenta.
 - Activación del complemento
 - Neutralización de virus. → Esto tiene importancia por lo siguiente:

Nosotros podemos intentar diagnosticar una infección por la respuesta de anticuerpos detectando la presencia de IgM. Pero esta IgM puede permanecer durante un tiempo, después desaparece y suele ser la IgG la que permanece. Pero tiene otro papel importante que es el aspecto de que no atraviesa la placenta, si nosotros queremos diagnosticar una infección en los niños no podemos detectar la presencia de anticuerpos ante ese microorganismo de tipo IgG por que esos pueden proceder de la madre y el niño no estar infectado. Sin embargo si tiene anticuerpos IgM que son además de respuesta primaria después del tratamiento, cuando tiene anticuerpos IgM específicos para ese microorganismo quiere decir que el niño está infectado.
- **IgD:** inferior a 3 mg/dl. Abundante en la superficie de linfocitos B.
 - Receptor de antígenos
 - Diferenciación de linfocitos
- **IgE:** 0'05 mg/dl: Unión a los receptores Fc de los basófilos y mastocitos, hace que cuando se pone en contacto con el antígeno se produce una desgranulación y liberación de sustancias vasoactivas que pueden ser consecuencia de fenómenos alérgicos y fenómenos de anafilaxia. Es decir, determinados cuadros de anafilaxia que se producen como consecuencia de la administración de un fármaco, se puede producir por este mecanismo como un cuadro agudo de anafilaxia porque el sujeto ha tenido previamente contacto con ese antígeno, las células, mastocitos, basófilos, etc. están recubiertos de IgE, cuando la próxima vez se pone en contacto con ese antígeno (Ag) se libera todas esas aminas vasoactivas y eso produce un shock anafiláctico que puede comprometer la vida del paciente.

Es decir, ya vemos, que a veces esa respuesta inmunológica que después veremos que tiene un papel en el caso de los helmintos, en otras ocasiones puede ser deletérea, puede ser mala para el paciente.

Linfocitos T



Los linfocitos T no tienen inmunoglobulinas de superficie, tienen receptores de células C y tienen variaciones en su superficie.

Algunos tienen receptores CD4+, que son los denominados linfocitos cooperadores y los linfocitos CD8+, que son los linfocitos citotóxicos.

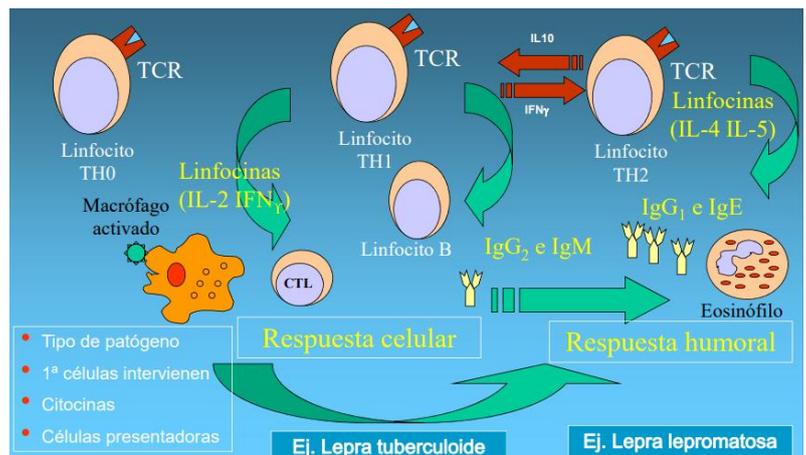
En el primero de los casos (CD4+) son capaces de reconocer el antígeno, y ese antígeno estimula los linfocitos y permite la colaboración del sistema celular con el sistema humoral.

En el caso de los CD8+ los linfocitos citotóxicos actúan sobre las células presentadoras de ese antígeno.

Muchos antígenos para ser reconocidos por el sistema inmune deben ser transformados por estas células presentadoras de antígeno, tenerlas en su superficie y presentarlas conjuntamente con el complejo mayor de histocompatibilidad a estos linfocitos CD4+, que son el 65%, de tal manera que cuando estas células presentadoras de antígeno han sido, por ejemplo, infectadas por un virus, reconocen y estimulan tanto la respuesta celular como la respuesta humoral. Esto potencia la posibilidad de eliminar el microorganismo y, por lo tanto, controlar la infección.

Subpoblaciones Linfocitos T_H

Esta respuesta es a veces tan compleja en el caso de la inmunidad celular en el cual existen diferenciaciones, subpoblaciones de linfocitos T_H (T colaboradores, T Helpers) de dos tipos: Linfocitos TH1 y Linfocitos TH2 con interacciones a través de interleuquinas, de citoquinas, entre ellos.

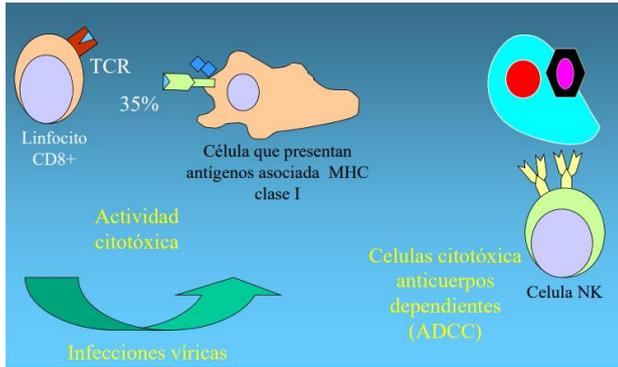


En una patología como es la Lepra existen 2 manifestaciones de esta Lepra: la que denominamos Lepra lepromatosa y en el otro extremo la Lepra tuberculoide. Estas 2 manifestaciones que son los extremos, hay formas intermedias de Lepra desde el punto de vista clínico, se produce como consecuencia de qué tipo de linfocito se estimule. Esto tiene que ver con el patógeno, ocurre en otras circunstancias con las primeras células que intervienen, con citoquinas, con las células presentadoras de antígeno.

Si la respuesta es TH1, estos linfocitos T liberan interleuquinas 2 e interferón gamma y estimula básicamente la respuesta celular. ¿Esto qué quiere decir? Pues que prácticamente no detectaremos anticuerpos pero tampoco detectaremos en las lesiones en la piel o en las localizaciones de la infección prácticamente bacilos de Hansen, bacilos de la Lepra, es decir, la respuesta es eficaz, controla la infección, básicamente, a través de células, como veremos después porque en estos casos la respuesta celular es importante, no tiene el sujeto anticuerpos y sin embargo, controlan la infección y prácticamente en las lesiones no hay bacilos de Hansen, no hay el bacilo de la Lepra.

Por el contrario, si la respuesta es TH2, lo que liberan estos linfocitos es interleucina 4 e interleucina 5 y potencian principalmente la respuesta humoral a través de IgG y a través de IgE. De tal manera que aquí, tendremos anticuerpos que no son protectores y en los tejidos infectados veremos gran cantidad de bacilos de Hansen, bacilo de la Lepra. Es decir, en distintos pacientes, dependiendo de qué tipo de respuesta celular sea, TH1 o TH2, tendremos una respuesta predominantemente celular o humoral.

Linfocitos T_c (CD8+) y Células NK



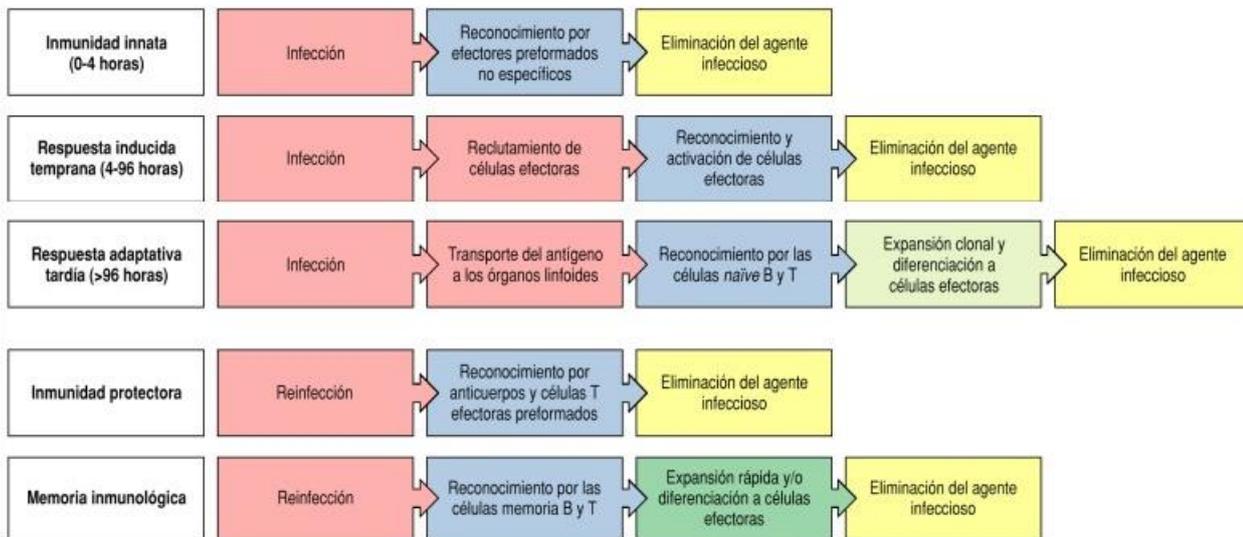
¿Qué otros mecanismos de control existen?

Pues, en ocasiones, una célula presentadora presenta en la superficie los antígenos conjuntamente con los antígenos del complejo de histocompatibilidad de clase I a un linfocito citotóxico, un linfocito CD8+, pues bien, este linfocito es capaz de destruir esta célula y por lo tanto eliminar el virus. El problema que existe con los virus es que en la infección viral hay fases en las cuales el virus está fuera y ahí los anticuerpos pueden tener papel pero si el virus utiliza las células como fábrica de nuevos virus, si no son estas células, los anticuerpos no penetran dentro de las células infectadas y por lo tanto no controlarían la infección. Son estas células citotóxicas las que destruyen las células con los microorganismos dentro, con los virus dentro.

Y otro mecanismo es a través de una colaboración entre un sistema inespecífico como son las células NK y los anticuerpos que son específicos a través de la denominada citotoxicidad dependiente de anticuerpos. De tal manera que una célula que está infectada por un virus y que presenta en la superficie antígenos de virus es reconocido por estas células NK recubiertas de anticuerpo y específicamente destruyen esas células infectadas y es el mismo, el sistema de citotoxicidad de control de la infección a través de las células.

Respuesta a la infección

Se pueden producir diferentes situaciones en una infección:



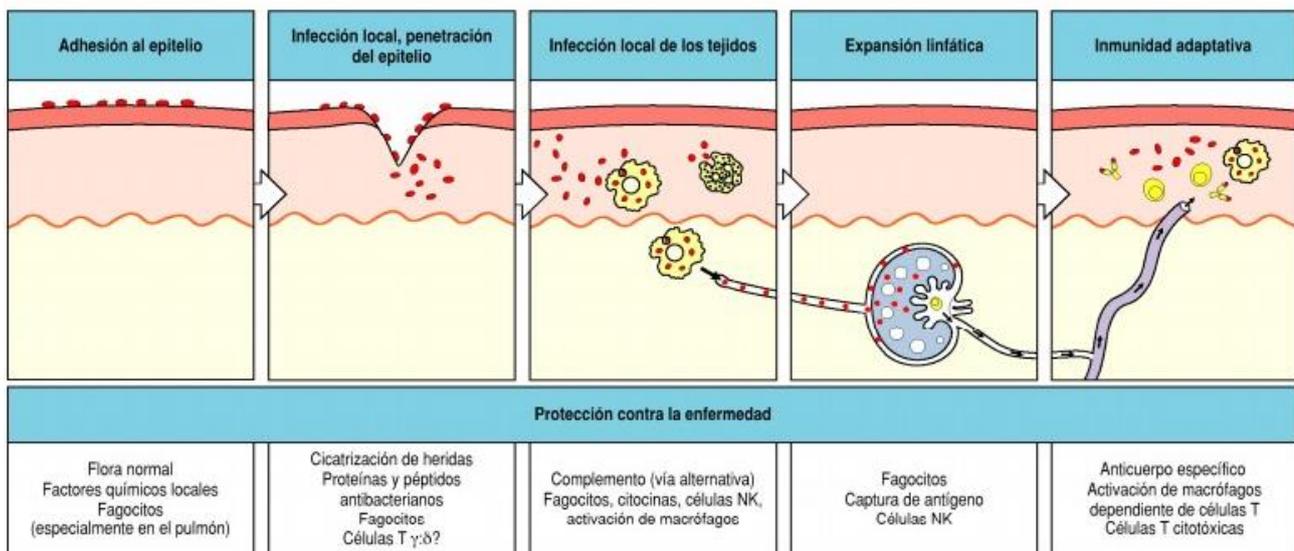
La respuesta a una infección inicial se produce en tres fases. Los mecanismos efectoras que eliminan el agente infeccioso son similares o idénticos en cada fase pero los mecanismos de reconocimiento difieren. La inmunidad adaptativa se produce más tarde porque las células específicas de antígeno deben expandirse clonalmente antes de diferenciarse a células efectoras. Tras una respuesta inmunitaria adaptativa a un agente patógeno, la respuesta a la reinfección es mucho más rápida; los anticuerpos preformados y las células efectoras actúan de inmediato sobre el germen patógeno y la memoria inmunológica acelera una respuesta adaptativa renovada.

Muchos microorganismos no pueden penetrar por estos mecanismos y a lo largo de la vida vamos desarrollando este tipo de respuestas o bien este tipo de respuestas cuando es secundario.

La **primera respuesta** que se pone en marcha es la **respuesta innata** de 0-4 horas mientras que la **respuesta adaptativa** es **más lenta** >96horas. La principal diferencia existente entre la inmunidad innata i adaptativa es que en el caso de la adaptativa después de un primer contacto con el determinante antigénico, los linfocitos B que tuvieron contacto con el microorganismo van a quedarse como **células memoria**, de forma que si se produce un nuevo contacto con el mismo microorganismo serán capaces de producir una respuesta más rápida y efectiva.

Cinética de la respuesta a la infección

¿El microorganismo cómo produce la infección? Pues se adhiere, para eso compete con la flora normal, con fagocitosis, con los químicos que os he comentado, lisozima, etc. y muchas ocasiones se controla la infección, esa infección puede penetrar a través del epitelio y hay mecanismos, proteínas, péptidos, fagocitosis que permiten controlar esa infección. Si no es así el microorganismo progresa y ahí existe el complemento, la fagocitosis, la activación de macrófagos, células NK que lo controlan, si no es así se produce una afectación linfática en donde se produce la captura del antígeno y el reconocimiento del antígeno. Y a partir de ahí, se sintetizan los mecanismos efectores ya sean los anticuerpos ya sean las células T citotóxicas, que pueden controlar la infección. Esto puede no producir manifestaciones porque el control de la infección se produce en estas fases, o por ejemplo producir adenopatías en esta situación o producir una enfermedad.



Dependiendo de la situación, participan distintos elementos en el control de la infección.

- Lo primero es una **adhesión** del microorganismo al epitelio
- Cuando es una lesión en el **epitelio**, actúa la flora normal, sustancias químicas, fagocitos.
- Cuando se produce una **penetración** actúan más determinadas proteínas y péptidos antibacterianos y células fagocitarias y sustancias cicatrizantes.
- Si se produce una **infección local de los tejidos**, entrarán en juego células fagocitarias, citoquinas y células NK, macrófagos activados y el complemento como vía alterna.
- Si llegan a tejido **linfoide o bazo** se produce una captura del antígeno y a partir de ahí la respuesta adaptativa es con anticuerpos, activación de macrófagos dependientes de células T y con células citotóxicas que son el ultimo nivel de esta barrera.

Cuando entra por segunda vez este antígeno, ya se ha producido esta fase así que la respuesta es más eficaz y generalmente, la colaboración de esta respuesta con los mecanismos inespecíficos controla la infección.

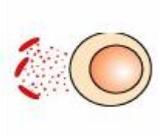
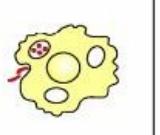
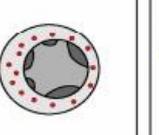
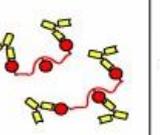
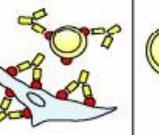
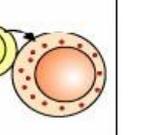
2. Agentes patógenos y daño tisular

¿Qué ocurre y cuál es el problema de la respuesta inmunitaria? Pues que los microorganismos pueden producir patología por un daño directo, es decir el microorganismo produce toxinas y son las toxinas las que producen el daño, aquí abajo tenéis los patógenos y los cuadros clínicos.

Al destruirse el microorganismo libera endotoxinas, es el caso de las bacterias gramnegativas o por que como ocurre en algunos virus en las células del huésped existen receptores para el virus, ese virus es capaz de adherirse a esas células, penetrar dentro de esas células y a partir de ahí producir un daño.

Pero aparte de esta acción directa, no siempre es así el daño, se puede producir por un fenómeno inmunológico, se puede producir porque el paciente tiene anticuerpos, reacciona con el antígeno y esos complejos antígeno-anticuerpos se deposita en el riñón y se producen nefropatías, o porque microorganismos capaces de alterar las células del huésped, que el sistema inmunitario reconozca como extrañas las propias células del huésped, y produzca un daño, es el caso de los cuadros de afectación reumática después de una faringitis Streptocócica o de infecciones por microorganismos. O que sea por células, es decir, que la inmunidad mediada por células son las que produzcan ese daño tisular, es el caso de las Mycobacterias, es el caso de la tuberculosis, es el caso de la Lepra.

Es decir, que el daño puede ser, por toxinas, por endotoxinas, por acción directa o por un fenómeno inmunológico. Muchos casos muy graves se producen por una desregulación de nuestro sistema inmune, en vez de defendernos, nos mata, es decir, el bichito simplemente nos hace señal que nos va a alterar y nosotros tenemos una respuesta muy bestia y lo que hacemos es dañar nuestras células.

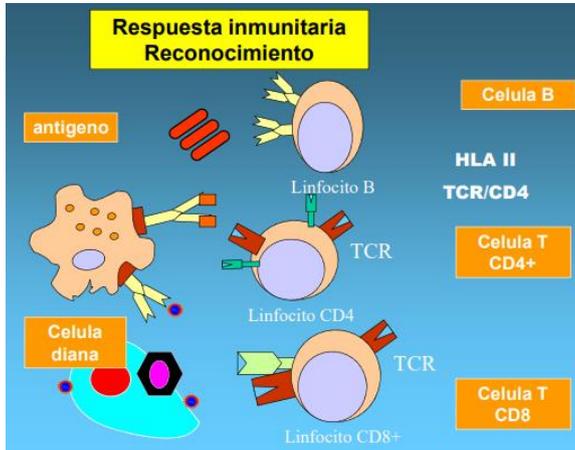
Mecanismo patogénico	Mecanismos directos de daño tisular por agentes patógenos			Mecanismos indirectos de daño tisular por agentes patógenos		
	Producción de exotoxinas	Endotoxinas	Efecto citopático directo	Complejos inmunitarios	Anticuerpos antihuésped	Inmunidad mediada por células
						
Agente infeccioso	<i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Yersinia pestis</i>	Viruela Varicela-zoster Virus de la hepatitis B Virus de la polio Virus del sarampión Virus de la gripe Virus del herpes simple	Virus de la hepatitis B Malaria <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Treponema pallidum</i> La mayoría de las infecciones agudas	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> Virus de la coriomeningitis linfocítica <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Schistosoma mansoni</i> Virus del herpes simple
Enfermedad	Anginas Fiebre escarlatina Forúnculos Síndrome de choque tóxico Envenenamiento por alimentos Difteria Tétanos Cólera	Sepsis de gramnegativas Meningitis Neumonía Tifus Disentería por bacilos Infección de heridas Plagas	Viruelas Varicelas Zoster Hepatitis Poliomielitis Sarampión Panencefalitis esclerosante subaguda Gripe Herpes labiales	Enfermedades renales Depósitos vasculares, glomerulonefritis Daño renal en sífilis secundaria Depósitos renales transitorios	Fiebre reumática Anemia hemolítica	Tuberculosis Lepra tuberculoide Meningitis aséptica Artritis de Lyme Esquistosomiasis Queratitis estromal por herpes

Los microorganismos pueden producir daño tisular de forma diferente. Dependiendo de la característica del microorganismo tiene una respuesta diferente.

- **Mecanismos directos:** en los que el daño tisular lo produce el propio MO por:
 - Algunos microorganismos capaces de producir daño tisular gracias a sus **exotoxinas** por ejemplo, el vibrión colérico. Si los anticuerpos neutralizan la exotoxina se soluciona.
 - Otros liberan **endotoxinas** (no son antigénicas, y pueden producir una activación del complemento y de fenómenos de coagulación o bien son capaces de producir un efecto directo sobre las células y destruirlas) como las bacterias gram-
 - **Efecto citopático directo:** es la invasión de células diana.
- **Mecanismos indirectos:** A veces, el cuadro clínico derivado de la infección, no se produce directamente por el daño del MO en sí, sino por el daño provocado por una respuesta inmunitaria desmedida y exagerada contra el MO. Esto depende de las características que tenga el MO y las que tenga el organismo del paciente. *Este es el caso de la hepatitis B, en el caso del streptococcus, la presencia de complejos antígeno-anticuerpo (anticuerpos formados contra el microorganismo más el microorganismo) se depositan en riñones y articulaciones y el daño que se produce es por esta respuesta inmunitaria. Otro caso es cuando responde a las células del cuerpo, como en la cardiopatía reumática. O bien porque la respuesta celular daña a los tejidos, como infecciones provocadas por el mycobacterium tuberculosis.* Este tipo de daño tisular es consecuencia de:

- Complejos inmunitarios
- Anticuerpos antihuéped
- Inmunidad mediada por células

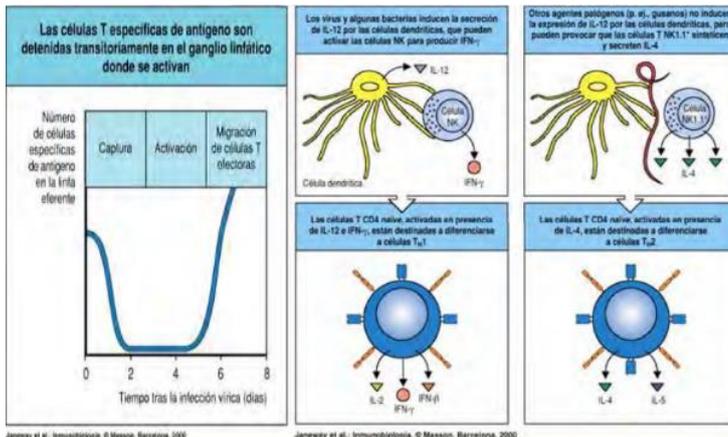
2.1. Fases de la respuesta inmune



- Reconocimiento del antígeno
- Activación y regulación de la respuesta
- Fase efectora de la respuesta

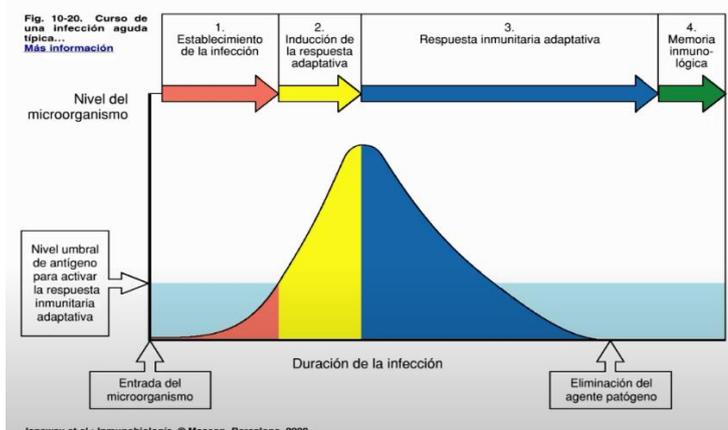
Hay antígenos que son capaces de reconocerse por las células T y liberar anticuerpos, hay antígenos que tienen que ser presentados por determinadas células a los linfocitos CD4+ y que estos estimulen la respuesta humoral, o hay otros en los cuales las células diana presentan antígenos de superficie y el proceso de reproducción de los virus que son reconocidos por los linfocitos CD8+ y es que son eliminadas esas células del propio organismo.

2.2. Captura y activación de células T en el tejido linfoide



Después es necesario la captura de ese antígeno y hace falta una activación, no voy a profundizar aquí, deciros simplemente que se puede producir una respuesta de TH1 o TH2 con la intervención de determinadas interleuquinas diferentes que explican cuadros clínicos absolutamente diferentes, de tal manera que a veces la patología o la presentación clínica de una infección tiene que ver con el sistema inmune. Por eso, la gran variedad de formas de presentación que ocurren con determinados microorganismos.

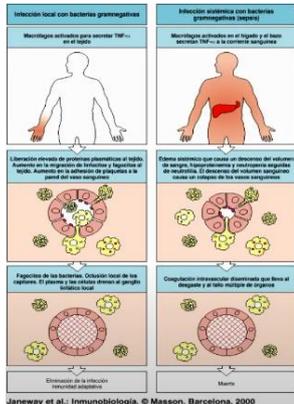
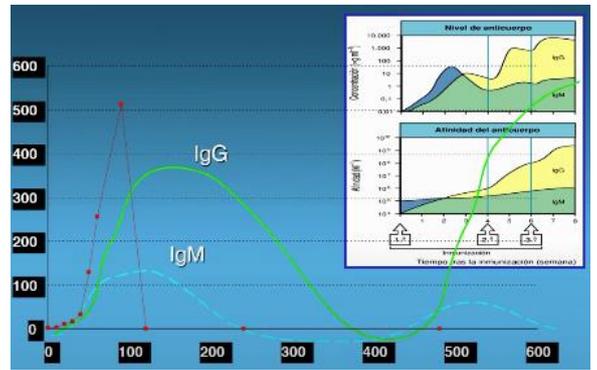
2.3. CURSO DE UNA INFECCIÓN AGUDA TÍPICA



Lo que ocurre siempre es una cinética de esa infección que es más o menos de este tipo. Es necesario un umbral de antígeno para que se produzca la respuesta inmunitaria, el microorganismo penetra, se establece la infección y se induce una respuesta adaptativa (para esto transcurren 10 o 15 días). Tenemos un nivel alto de esa respuesta adaptativa si no se produce otra estimulación, los efectores, primero anticuerpos y después células, desaparecen, pero como existen células memoria, esto elimina evidentemente en la fase inicial de un microorganismo.

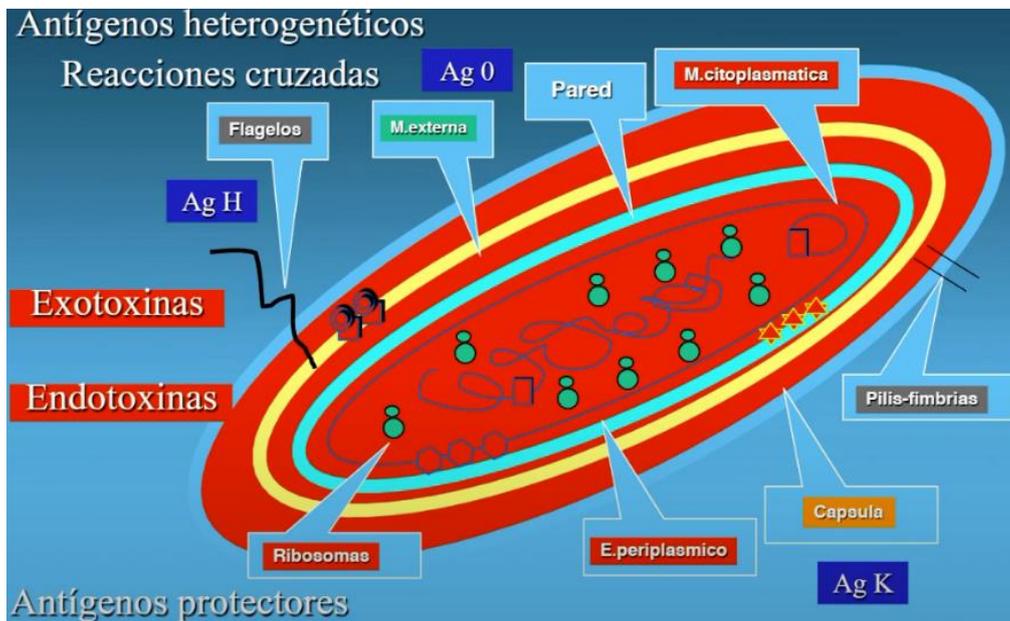
2.4. RESPUESTA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Cuando tenemos de nuevo contacto con ese microorganismo se produce lo que denominamos una respuesta secundaria y esta respuesta secundaria es principalmente de clase IgG, no de clase IgM, en la primaria empieza la clase IgM, pero sobretodo es mucho más eficaz, es rápida y los anticuerpos tienen mucha más afinidad que en la fase primaria.



Y deciros que dependiendo a veces de cómo se presenta el antígeno, determinados efectores de esta respuesta inmune por ejemplo con bacterias gramnegativas, si se presenta en el nivel de la piel estos mecanismos efectores controlan la infección y evitan la progresión de la infección o producen un daño tisular importantísimo que puede producir un cuadro de shock séptico y que pueden comprometer la vida del paciente. Es decir, la medida a la respuesta inmunitaria, la liberación de determinados mediadores como son el factor de necrosis tumoral en determinadas citoquinas, dependiendo de su liberación la respuesta puede ser diferente.

2.5. ANTÍGENOS BACTERIANOS



Vamos a ver frente a distintos agentes microbianos cómo se produce la respuesta.

Un microorganismo tan pequeño como puede ser una bacteria, puede tener un montón de antígenos diferentes. De tal manera que unos son más conocidos o más importantes que otros y cada uno de ellos puede tener un papel completamente diferente sobre todo desde el punto de vista de la respuesta inmune.

Hay bacterias que producen exotoxinas (*Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, etc.) que liberan una toxina y que el cuadro clínico se produce por la liberación de exotoxinas. Por eso las vacunas se utilizan para producir anticuerpos, porque estos anticuerpos son capaces de bloquear las toxinas.

Otros microorganismos por ejemplo los gramnegativos producen endotoxinas que tienen poca capacidad antigénica y que no produce una respuesta protectora.

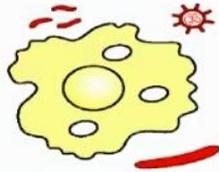
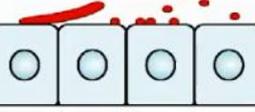
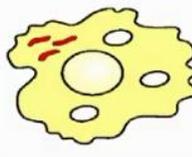
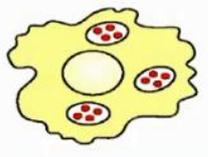
Aparte de eso las bacterias pueden tener antígenos ligados a los flagelos, ligados a la movilidad, antígenos somáticos o antígenos O, o antígenos de superficie, capsulares, la cápsula como la K, antígenos ligados a las fimbrias, lo veremos a lo largo de las lecciones y aparte otros componentes.

En esos componentes distintas especies de microorganismos pueden tener antígenos similares lo cual quiere decir que se pueden producir reacciones cruzadas. Esto quiere decir que detectamos anticuerpos aparentemente frente a un MO y sin embargo lo estamos detectando frente a otro. Por ejemplo: *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus*.

Y por otra parte hay antígenos que están presentes en distintos microorganismos y que pueden producir esas reacciones cruzadas.

En general los anticuerpos protectores frente a la mayoría de las infecciones que son los que se utilizan principalmente en el desarrollo de vacunas son los ligados a las estructuras de envoltura, es decir al antígeno de la cápsula o los antígenos K y en algunos casos en los que la bacteria libera exotoxinas, las exotoxinas inactivadas. Una vacuna como es el tétanos como es el *Corynebacterium diphtheriae* lo que se utiliza son toxinas alteradas para que pierdan la capacidad tóxica pero no su capacidad antigénica. Pero por ejemplo todos los antígenos del neumococo, meningococo, etc. están ligados a las estructuras de superficie, principalmente a los antígenos K o antígenos de la cápsula.

2.6. AGENTES PATÓGENOS Y RESPUESTA A LA INFECCIÓN

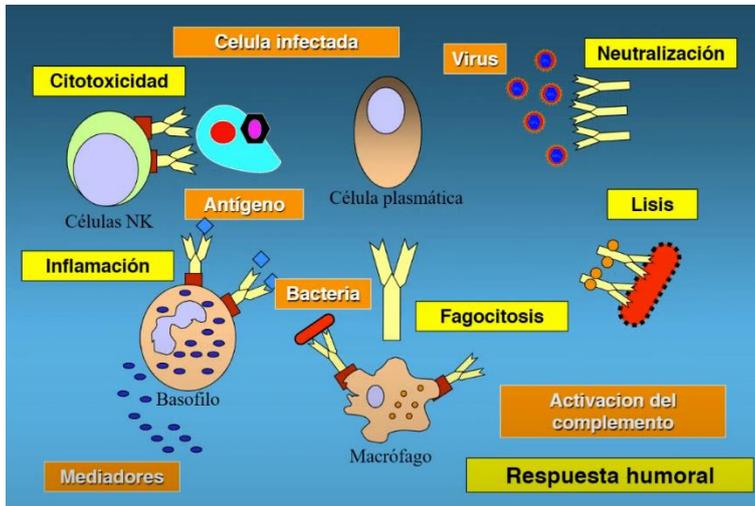
	Extracelular		Intracelular	
	Espacios intersticiales, sangre, linfa	Superficies epiteliales	Citoplasmático	Vesicular
Punto de infección				
Organismos	Virus Bacterias Protozoos Hongos Gusanos	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Gusanos Mycoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Virus Especies de <i>Chlamydia</i> Especies de <i>Rickettsia</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoos	Micobacteria, <i>Salmonella typhimurium</i> Especies de <i>Leishmania</i> , de <i>Listeria</i> y de <i>Trypanosoma</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>
Inmunidad protectora	Anticuerpos Complemento Fagocitosis Neutralización	Anticuerpos, especialmente IgA Péptidos antimicrobianos	Células T citotóxicas Células NK	Activación de macrófagos dependiente de células T y de células NK

Es importante la respuesta inmunológica frente a las infecciones bacterianas, el hecho de que hay microorganismos que son capaces de penetrar y llegar a la sangre de tejidos intersticiales y linfa, otros simplemente se producen en un cuadro local, infecciones en las mucosas.

Dependiendo del cuadro pues en algunos casos son anticuerpos complementos y fenómenos de fagocitosis mientras que otros, por ejemplo, aquellos que afectan superficialmente son los anticuerpos locales de tipo IgA los que previenen la fijación.

Pero hay bacterias que igual que los virus son capaces de penetrar dentro de las células, introducirse dentro de las células fagocitarias y resistir esa fagocitosis.

De tal manera que ahí los anticuerpos no pueden llegar es el caso de las clamidias, microbacterias, algunas en el citoplasma, otras dentro de vesículas. Y ahí son la inmunidad celular con células T citotóxicas o las células NK y en algunos casos por ejemplo las microbacterias son los macrófagos activados, los macrófagos normales no eliminan y pueden utilizar esos macrófagos como transporte del MO, pero cuando están activados por determinados elementos de células T sí que son capaces de destruir la bacteria y por lo tanto contralan la infección aparte de las denominadas células NK.



Vamos a ver en conjunto como por ejemplo los anticuerpos pueden, solos o acompañados, controlar la infección.

Si un virus está fuera de las células o una bacteria libera una toxina esos anticuerpos controlan los virus extracelulares y controlan las toxinas. Pueden rodear los anticuerpos una bacteria por ejemplo *Vibrio cólera* es el fenómeno que denominamos vibriolisis y conjuntamente con el complemento, activando el complemento, se produce una lisis de esa bacteria, se produce una destrucción de esa bacteria al unirse bacteria – anticuerpo y el complemento.

Pueden fijarse a los macrófagos y por lo tanto atraer a las bacterias y localizar la infección, es decir, potenciar los fenómenos de fagocitosis es lo que se llama opsonización. Pueden unirse a basófilos, mastocitos a través del fragmento Fc y cuando se pone en contacto con el antígeno liberar mediadores que potencian los fenómenos de inflamación. O pueden ligarse a células NK a través de la superficie y reconocer en las células infectadas esos antígenos de los virus y por lo tanto destruirlos.

Es decir, que pueden actuar aisladamente con elementos inespecíficos como es el complemento, como son los macrófagos a través de fijarse a células que liberan mediadores o a través de células específicas como las natural killer para alisar las células infectadas.

Aparte como os decía, este es el caso de los macrófagos, una bacteria por ejemplo una micobacteria penetra dentro de un macrófago, el macrófago per se no es capaz de destruir la bacteria, sin embargo, cuando actúa libera interferón gamma y estos linfocitos son capaces de activar estas células de macrófagos y destruir el microorganismo. Lo que ocurre por ejemplo con las micobacterias.

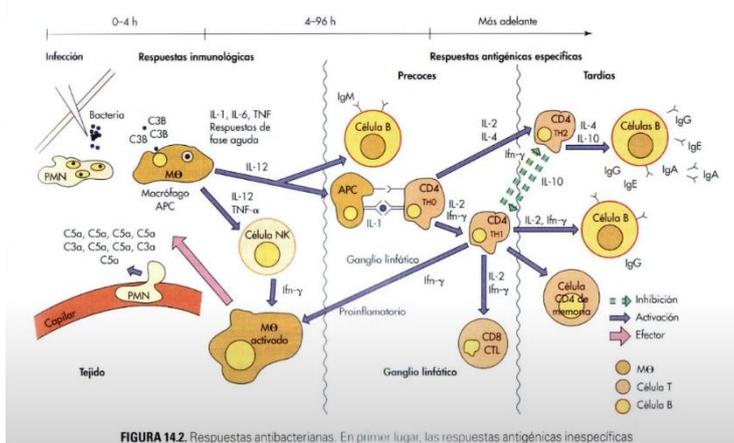
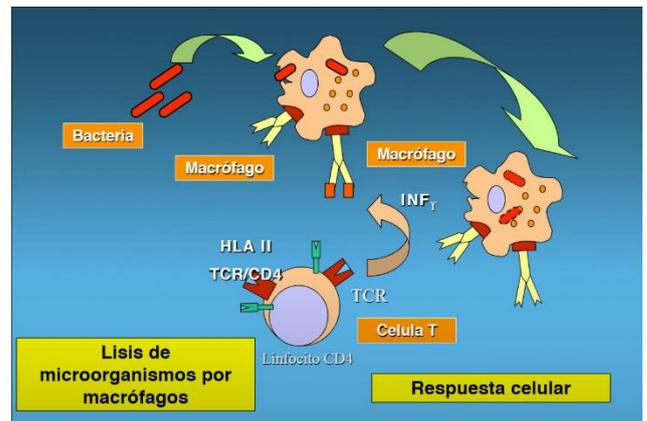


FIGURA 142. Respuestas antibacterianas. En primer lugar, las respuestas antigénicas inespecíficas

De tal manera que esta respuesta empieza ante cualquier, por ejemplo, una astilla con una bacteria por fenómenos inflamatorios, por la activación de macrófagos y las células presentadoras de antígeno, por factores del complemento, que activan y que intentan controlar la infección por macrófagos activados por células NK.

Pero a partir de un determinado momento, se activa la respuesta humoral o la respuesta celular a través de linfocitos CD4+ y CD8+ y se produce o una respuesta TH1, una respuesta TH2 que activa predominantemente un tipo de respuesta u otro.

Para esto hay un periodo de latencia, un periodo de ventana, por eso ahora ya se habla de que los test serológicos no tienen interés para diagnosticar las infecciones agudas por el Sars, no tiene sentido porque tienen que haber transcurrido 15 días para detectar la infección.

3. MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A BACTERIAS

Microbio	Enfermedad	R. humoral				R. celular	
		IgM	IgG	IgE	IgA	CD4 (Macrófagos)	CD8 T _c
Str. pyogenes	Amigdalitis	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Str. pneumoniae	Neumonía	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
N. gonorrhoeae	Gonococia	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Legionella	Legionelosis	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Micobacterias	Tuberculosis	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto

Nivel de protección: Alto (rojo), Moderado (naranja), Bajo (verde)

Vamos a ver algún ejemplo de estas infecciones bacterianas.

En el caso de los gérmenes pyogenes que producen pus, principalmente *Streptococcus pyogenes*, neumococo, etc. son los anticuerpos unidos a las células fagocíticas las que controlan la infección. Por eso, se producen cuadros purulentos que intentan localizar la infección y son anticuerpos potenciando la fagocitosis y la opsonización los que controlan la infección.

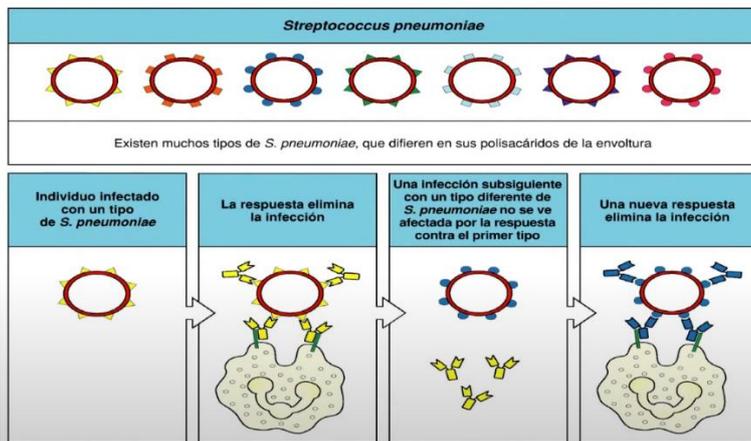
Cuando tenemos alguna alteración humoral de los anticuerpos o tenemos alguna alteración de la fagocitosis, los pacientes son más susceptibles a desarrollar infecciones.

Microorganismos como el gonococo pues tiene un cierto papel, está en verde las inmunoglobulinas de superficie, tienen interés las IgGs pero, no produce una estimulación importante del sistema inmune; de hecho no tenemos vacunas y de hecho un paciente puede tener un montón de infecciones gonocócicas a lo largo de su vida. Es decir, el sistema inmune no controla las infecciones y el paciente no se inmuniza porque el cuadro es un cuadro más superficial.

Microorganismos intracelulares predominantemente como la legionela o micobacterias; el control de la infección en el caso de la legionela es a través de anticuerpos y a través de macrófagos activados porque son microorganismos, son bacterias, que son capaces de penetrar dentro de las células.

Y la Tuberculosis y las micobacterias, el control de la infección se hace a través de macrófagos activados y también de linfocitos CD8+. De tal manera que, digamos las bacterias intracelulares tienen un mecanismo de protección más semejante a los virus.

3.1. VARIACIÓN ANTIGÉNICA



¿Qué ocurre con las bacterias?

Por ejemplo, con el *Streptococcus pneumoniae*.

Pues que se libra lo que estamos viendo con otros patógenos, con la gripe o con el Sars, cambian sus antígenos de superficie. Con lo cual un paciente que es inmune a un serotipo determinado de *Streptococcus pneumoniae* pues deja de ser sensible.

Lo mismo ocurre con las vacunas, nosotros podemos vacunar con distintas vacunas del neumococo, pero no cubren los más de 70 tipos de neumococos; cubren unos determinados tipos, el que más cubre son 23 tipos distintos de neumococo. Si la infección se produce por un neumococo que no está contenido en esa vacuna, pues el paciente dado la especificidad de esta respuesta inmune pues no está protegido. Por eso hay que tenerlo en cuenta.

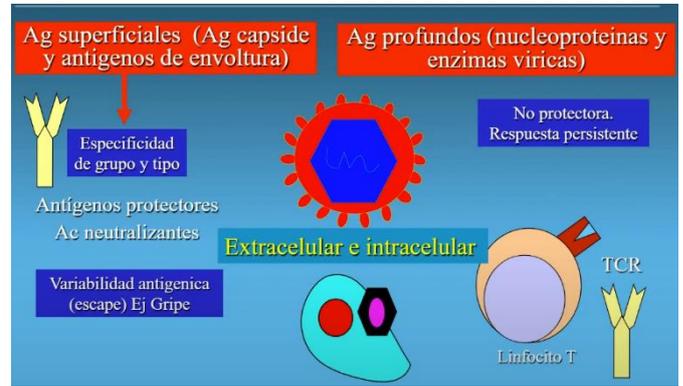
3.2. ANTIGENOS DE VIRUS

¿Qué ocurre con los virus?

Pues los virus tienen una respuesta mucho más compleja.

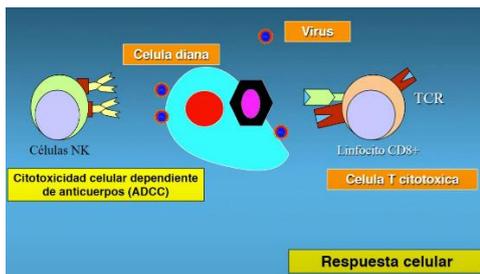
Estos virus tienen unos antígenos de superficie de la envoltura que son específicos de grupo y de tipo y que son los que potencian los anticuerpos protectores o neutralizan.

Tiene un segundo tipo que son antígenos profundos, las denominadas núcleo-proteínas, que no producen una respuesta protectora, pero produce una respuesta persistente.



Como ahora está de moda el SARS pues, ¿frente a qué se está produciendo la vacuna? ¿frente qué anticuerpos medimos? Pues frente a la denominada espiga, que son anticuerpos de superficie que producen anticuerpos neutralizantes y es lo que contiene la vacuna. Contiene la vacuna o que produce la vacuna de tal manera que nos protegen frente a la respuesta cuando el virus está fuera de la célula a través de anticuerpos pero como el virus penetra dentro de la célula es necesario que haya una respuesta celular por eso también lo veréis en los programas de televisión el tema de medir que es mucho más difícil medir la respuesta celular porque si el virus está dentro de las células es decir el anticuerpo impediría la adhesión pero, si está dentro de las células son los linfocitos citotóxicos, los linfocitos T, que reconocen esas células infectadas las que eliminarían el microorganismo.

CITOTOXICIDAD DE CÉLULAS INFECTADAS POR VIRUS



Bien a través de células T citotóxicas que reconocen el virus o a través de anticuerpos ligados a células NK, que son capaces de reconocer en la superficie de las células infectadas los antígenos del virus y que destruirían el virus, por eso la polémica también de si prevendrán la infección si prevendrán las infecciones graves, etc.

4. MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A VIRUS

Microbio	Enfermedad	R. humoral				R. celular	
		IgM	IgG	IgE	IgA	CD4 (Macrófagos)	CD8 T _c
Virus gripales	Gripe		Alto		Alto		Alto
Virus Zoster	Varicela	Moderado	Moderado				Alto
Paperas			Alto				Alto
VIH			Bajo				Bajo
Poliovirus			Alto		Moderado		Alto

Nivel de protección: Alto (rojo), Moderado (naranja), Bajo (verde)

¿Qué ocurre con los virus? Pues básicamente los virus, principalmente el mecanismo de protección frente a la infección es el celular. En algunos no sabemos cuál es la protección si lo supiéramos sería mucho más fácil desarrollar vacunas.

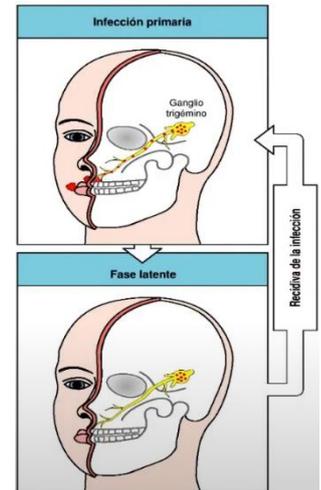
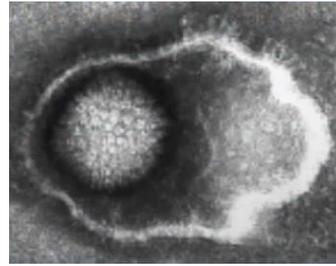
Bien solos o a través de anticuerpos que colaboran con las células NK para controlar la infección. En algunos por ejemplo tienen papel también las IgM y las IgG. Recordar que el varicela zoster, lo estudiaréis en su momento, tienen capacidad de producir infecciones persistentes y un paciente que

ha padecido la varicela, al cabo de los años puede desarrollar un zóster como consecuencia de que el microorganismo ha sido acantonado igual que los virus herpes.

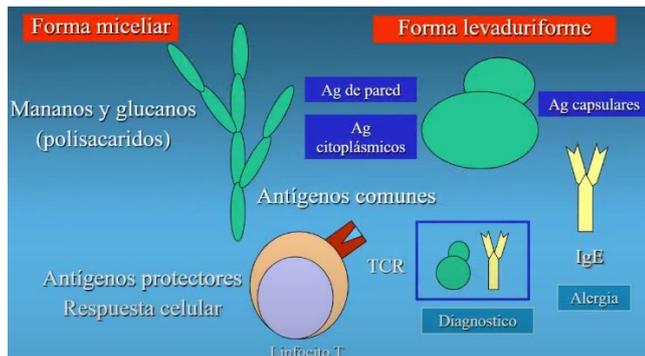
En el caso de los virus gripales ¿qué es lo que ocurre? Pues que las espículas del virus de la gripe tienen dos espículas: una de neuraminidasa y otra de la hemaglutinina. Pues las variaciones, por eso el h1n1 etcétera hemaglutinina y neuraminidasa, variaciones en esas espículas hacen que la vacuna que es útil un año no sea útil para el año siguiente. De tal manera que cada año se reconoce en el cono sur que empieza antes que nosotros las infecciones cuales son los virus circulantes y se prepara una vacuna específica para esa situación.

PERSISTENCIA Y REACTIVACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS HERPES SIMPLEX

¿Qué ocurre en virus? Pues por ejemplo un virus herpes: Una vez se ha producido el virus antes, se acantona en los ganglios sensitivos y se producen recurrencias de esas infecciones por estrés. Por ej: estrés con los exámenes, el herpes catamenial que se llama por la menstruación, por golpes de calor, etc. que eluden el sistema inmune y que no nos protegen frente a la infección.



5. ANTÍGENOS DE HONGOS



¿Qué ocurre con los hongos?

Pues la respuesta de los hongos es mucho más compleja por el hecho de que hay formas levaduriformes, hay formas miceliar, las formas evidentemente los antígenos son diferentes. Hay unos antígenos muy potentes pero que interfieren de vez en cuando a medir la respuesta porque son muy frecuentes como son los mananos o los glucanos. Hay algunos hongos que tienen una cápsula por ejemplo el *Cryptococcus neoformans*. Y generalmente, los anticuerpos se pueden utilizar para diagnosticar determinadas infecciones y sobre todo los antígenos, por ejemplo, la detección del antígeno de la cápsula en el caso de *Cryptococcus neoformans*.

¿Cómo se produce la respuesta protectora frente a la infección? Pues básicamente a través de células.

¿Por qué los pacientes con VIH tienen infecciones por *Candida* con mucha frecuencia? Porque en el paciente VIH lo que se altera, principalmente porque el receptor está en los linfocitos CD8+, es las células que equilibran el sistema inmunitario. Y principalmente lo que se altera es la inmunidad celular, que no protegen frente a infecciones en la cual el control de la infección son las células y por eso, se producen infecciones por *citomegalovirus*, infecciones por *pneumocystis carinii*, infecciones por *Candida*... A veces, alguno de estos antígenos actúa como alérgenos y el cuadro que se produce es un cuadro alérgico.

6. ANTÍGENOS DE PARÁSITOS



Aún más complejo, por las características y por la complejidad de la estructura, son los parásitos: tanto los **protozoos** como los **helmintos**, menos los protozoos que los helmintos.

Estos tienen una estructura antigénica mucho más compleja a veces pasan por un circuito, por ejemplo, con los helmintos en un ciclo telúrico, un paso por un pulmón, tubo digestivo... pasando por distintos estadios embrionarios. De tal manera que, principalmente, en el caso de los protozoos *trypanosoma*, *leishmania*, *toxoplasma*, etcétera; la

respuesta es a través de macrófagos activados. Mientras que, en los helmintos tiene un papel importante la liberación de eosinófilos y basófilos de sustancias vasoactivas que son capaces de dañar la cutícula de los helmintos y de esta manera controlar la infección. Pero es mucho más compleja, de hecho, no tenemos vacunas frente a helmintos y prácticamente no tenemos (muy poquitas) vacunas contra algunos protozoos.

7. MECANISMOS EFECTORES DE LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A HONGOS Y PARÁSITOS

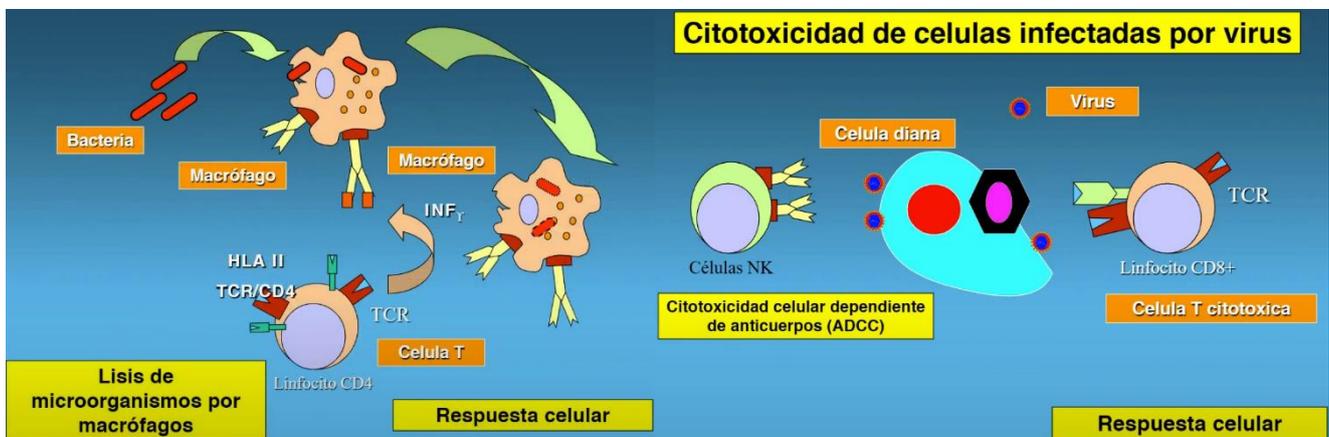
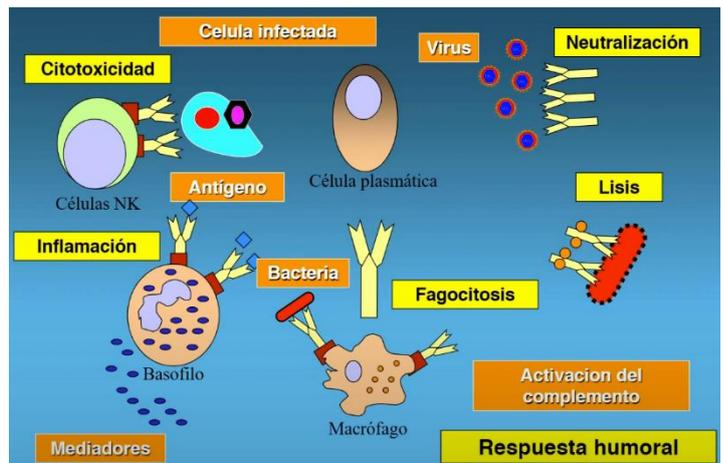
Microbio	Enfermedad	R. humoral				R. celular	
		IgM	IgG	IgE	IgA	CD4 (Macrófagos)	CD8 T _C
Candida albicans	Candidiasis		Alto			Moderado	
Toxoplasma	Toxoplasmosis					Moderado	
Tripanosoma	Tripanosomiasis		Alto				
Plasmodium	Paludismo		Moderado			Moderado	
Leishmania	Leishmaniasis					Alto	

Nivel de protección: Alto (rojo), Moderado (naranja), Bajo (verde)

Fijaos, básicamente como hemos visto, macrófagos activados y a veces la colaboración de algunos anticuerpos. Algunos de ellos varían en su estructura antigénica, el caso del *Trypanosoma*, pero son las células CD4+ estimulando los macrófagos principalmente y el resto prácticamente no tienen respuesta. En las candidiasis, también los macrófagos y también algunos anticuerpos.

Resumiendo, la respuesta puede ser:

- humoral con anticuerpos frente a toxinas o virus de fuera.
- frente a bacterias en unión con el complemento para destruir la bacteria.
- uniéndose a macrófagos para captar el antígeno y producir una localización de la infección por fagocitosis.
- uniéndose a basófilos que liberan esos mediadores y que potencian la inflamación.
- A través de anticuerpos que son capaces de reconocer en la superficie de las células parasitadas en conjunto con las células NK y destruirlas.



En los casos que no es así, principalmente los virus o algunas bacterias intracelulares, por la estimulación de los macrófagos a través de interferón gamma y la destrucción por esos macrófagos activados del microorganismo; por ejemplo: '*mycobacterium tuberculosis*'. O en los virus a través de linfocitos citotóxicos CD8 o células NK recubiertas de anticuerpo que reconoce en la superficie de esas células antígenos del virus y que destruyen esas células.

8. ESTRATEGIAS DE SUPERVIVENCIAS DE LOS MICROBIOS

- Ocultación de antígenos Zona intracelular
 - Zonas privilegiadas
 - Imitación
 - Captación de moléculas del huésped
 - Tolerancia
- Variación antigénica:
 - Mutación
 - Recombinación
- Inmunosupresión
 - Infecciones persistentes

Bien, para terminar unos pequeños esbozos de qué estrategia tienen los microorganismos.

Pues los microorganismos hacen un poco como los espías ¿qué hace un espía para pasar desapercibido? pues se esconde, no sale a la calle, no circula o bien se disfraza. De tal manera que, se pueden ocultar los antígenos a nivel intracelular, por ejemplo, determinados microorganismos como es el caso de los virus herpes. Localizarse en zonas privilegiadas, por ejemplo, en el caso de la gripe o en el caso de la hidatidosis. Puede imitar los antígenos del huésped es el caso por ejemplo de *Streptococcus pyogenes* de los micoplasmas

etcétera. Pueden captar moléculas del huésped, por ejemplo, un parásito como es el *schistosoma* que hace que la respuesta inmune no sea adecuada. O pueden producir una tolerancia de esa infección, eso ocurre por ejemplo cuando en fase embrionaria del paciente, del niño, se pone en contacto con un antígeno.

Lo más frecuente es la variación antigénica se ha explicado el Estreptococo, pero esto es lo típico de la gripe. Se pueden producir mutaciones que cambian la estructura antigénica o se pueden producir recombinaciones, por ejemplo, en la gripe: las pandemias se producen porque un virus animal se recombina con otro virus humano es capaz de afectar al hombre y entonces se produce una diseminación.

Pueden producir inmunodepresión es el caso del VIH, es el caso del sarampión, es el caso de otros virus o pueden producir infecciones persistentes es decir que el organismo no puede eliminarlas no está en contacto continuo con el sistema inmune y por lo tanto eluden la infección.

En esto siempre tiene mucho que ver y por eso está de moda, aunque se confunden conceptos, cuanto más cantidad de virus hay, cuantos más personas hay, más capacidad de mutación y de selección de mutantes la mutación es un fenómeno espontáneo, es un fenómeno que se puede inducir pero que es espontáneo. Se producen mutaciones, muchas mutaciones no son viables, pero si se producen muchas porque hay mucha cantidad, pues la probabilidad de que seleccionemos cepas mutantes es más importante.