

**MÓDULO 1. CLASIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS. CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE Y MECANISMOS EFECTORES ANTI-MICROBIANOS DEL SISTEMA INMUNE.**

**Tema 1 (Ciclo 0).** Clasificación de microorganismos. Estrategias de reconocimiento y eliminación por parte de células efectoras del Sistema Inmune. Actividad microbicida intracelular (fagocitosis) o extracelular (complemento, secreción proteínas antimicrobianas). Citotoxicidad frente a células eucariota

1. Clasificación de microorganismos por estructura, tamaño, etc.
2. Patogenicidad y virulencia de los microorganismos
3. Microorganismos extracelulares e intracelulares.
  - o Fases extracelulares e intracelulares de microorganismos de crecimiento intracelular
4. Células implicadas en defensa frente a microorganismos. Células epiteliales, hematopoyéticas, endotelio. Estrategias (mecanismos) antimicrobianos
5. Complemento
6. Sistema Inmune Innato y Específico.
7. Células y moléculas Sistema Inmune implicadas en destrucción microorganismos fase extracelular o intracelular.
8. Inmunización activa. Vacunas. Memoria Inmunológica

**FUNCIÓN ESENCIAL SISTEMA INMUNE (INMUNITARIO) ES DESTRUIR MICROORGANISMOS. LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS MUEREN POR INFECCIONES POR MICROORGANISMOS.**

**Clasificación de microorganismos:**

- **Bacterias:** Son células **procariotes** (sin núcleo y con un único cromosoma circular). Tienen un tamaño entre  $10^{-2}$  y  $10^{-4}$  mm (10-0,1 micras). Se **multiplican por fisión** muy rápidamente (minutos). Se suelen clasificar en **GRAM-negativas** (Lipopolisacárido (LPS) en membrana bacteriana externa) y **GRAM-positivas** (no tienen LPS pero sí A. teicoico y lipoteicoico). Algunas bacterias están recubiertas de una **cápsula formada por polisacáridos** y pueden tener flagelos. Pueden proliferar en el tejido **extracelular** (bacterias de crecimiento extracelulares) o dentro de las células (de crecimiento **intracelular**): en vesículas (**intravesiculares**) o en citoplasma (**intracitoplasmáticas**). Pueden secretar **toxinas** (se analizarán posteriormente). Las **toxinas bacterianas** se clasifican en **exotoxinas** (se secretan y distribuyen por el organismo alcanzando a su diana a través de sangre interaccionando con células que tengan receptores para esa exotoxina en la membrana citoplásmica) o **endotoxinas** (acción local aunque LPS puede alcanzar diana a través de sangre, pero se considera endotoxina porque forma parte de la pared bacteriana). Las endotoxinas son factores de virulencia que se pueden inyectar al citoplasma de la célula cuando la bacteria contacta con la membrana citoplásmica o membrana de endosomas. Las endotoxinas dañan a las células y favorecen la extensión de la infección.
- **Virus:** No se suelen considerar células. Tienen un tamaño entre  $10^{-3}$  y 1 micra. Necesitan infectar células para multiplicarse, por lo que siempre son microorganismos de **crecimiento intracelular**. Se suelen clasificar en función de que el material genético sea DNA o RNA y de que tengan o no membrana (extraída de la célula y que posee proteínas virales sintetizadas en ribosomas de retículo endoplásmico). Algunos virus son citopáticos (matan las células que infectadas), otros provocan infecciones crónicas en donde la célula infectada no muere (virus no citopáticos). En este caso la respuesta inmune puede causar la destrucción de las células infectadas y la pérdida de función de un órgano (virus de la hepatitis B). ANIMACION crecimiento VIH FLASH

Agentes Patógenos /Microorganismos	Reino	Nivel de Organización celular	Tamaño
Virus		Acelular	0.01-1 um
Bacterias	Bacteria	Unicelular procariote	0.1-5 um
Hongos levaduriformes	Hongos	Unicelular eucariote	5-10 um
Hongos Filamentosos	Hongos	Pluricelular eucariote	1-100 um
Protozoos	Protistas	Unicelular eucariote	
Helmintos	Animal	Pluricelular eucariote	> 2 mm

- **Hongos (Fungi):** Son microorganismos eucariotes uni o pluricelulares. Se multiplican en el espacio extravascular. Se suelen clasificar en hongos con hifas (pluricelulares) o en forma de levaduras (unicelulares). Pueden pasar de una forma a otra
- **Parásitos:** Son organismos eucariotes. Tienen una gran importancia en salud humana y animal. Se suelen clasificar en:
  - o **Protozoos:** Organismos unicelulares. Pueden multiplicarse en el espacio extracelular o en el interior de las células
  - o **Helmintos (worms).** Organismos pluricelulares a veces de enorme tamaño. Se suelen denominar gusanos. Tienen reproducción sexual y se reproducen por la puesta de huevos, de los que nacen larvas que crecen hasta transformarse en animales adultos.

**PATOGENICIDAD Y VIRULENCIA DE LOS MICROORGANISMOS.**

Los microorganismos son capaces en ocasiones de provocar daño (incluso de matar) a animales y humanos.

**Patogenicidad:** Criterio cualitativo. Capacidad de producir daño en un organismo huésped o. Los mecanismos más importantes son los que se recogen en la siguiente figura:

- **Producción de exotoxinas:** Estas toxinas se secretan (por bacterias) y se transportan a través de la sangre a todo el organismo (sistémico). Producen enfermedades tan importantes como tétanos, difteria, tosferina, cólera, etc.). Sólo dañan las células con receptores para ellas.
- **Invasión local:** Las bacterias atraviesan el epitelio e invaden el tejido subepitelial. Esta invasión conlleva un importante daño por la producción de enzimas, etc por parte de la bacteria para optimizar su proliferación. En muchos casos las bacterias dañan las células del organismo a través de la producción de endotoxinas, de acción más local (proteínas inyectadas al citoplasma de la célula). Aquí se puede apreciar el mecanismo molecular de acción de alguna de ellas en detalle.
- **Efecto citopático directo:** Muy importante en virus que matan a la célula en donde han realizado su ciclo reproductor o ciclo lítico. También ello ocurre con algunos parásitos (malaria-paludismo)
- **Efecto citopático indirecto.** Los microorganismos no producen la muerte de la célula que infectan (virus de la hepatitis B). Es la respuesta inmune Idel huésped la que produce la muerte de la célula infectada al tratar de eliminar la infección.
- **Mezcla de varios.** Hay microorganismos que producen destrucción local (toxicidad local) e invasión (rompen epitelio) pudiendo alcanzar la sangre y distribuirse por todo el organismo a través de circulación linfática o sanguínea. La presencia de bacterias en sangre se denomina bacteriemia. Si la cantidad de bacteria es muy grande se denominado sepsis o enfermedad invasiva.
- Aunque hay muchas definiciones de patogenicidad y virulencia (capacidad de generar casos graves, dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>), se denominan **Factores de virulencia o determinantes de patogenicidad** a moléculas del microorganismo que intervienen en la relación huésped-microorganismo implicados en la producción de daño, por ejemplo escapando a la acción antimicrobiana del sistema inmune. En esta Tabla se muestra una Tabla extraída del Paul en donde se muestra las estructuras y moléculas importantes en virulencia, y que se pueden resumir en Lipopolisacárido, exotoxinas y presencia de cápsula (dificulta la fagocitosis y la destrucción intracelular de la bacteria.
- **LOCALIZACIÓN DEL MICROORGANISMO. Microorganismos de crecimiento extracelular e intracelular. Infección**  
Desde un punto de vista inmunológico, los microorganismos se pueden clasificar de otra manera, en donde el punto más importante es **dónde se encuentra en microorganismo** (en el espacio extracelular o en el interior de la célula) y **dónde**

**CLASIFICACIÓN MICROORGANISMOS DESDE INMUNOLOGÍA**

TIPO	PRESENCIA O CRECIMIENTO EXTRACELULAR	CRECIMIENTO INTRACELULAR O INTRAVESICULAR BACTERIAS → REPLICACIÓN C/VEST VIRUS → ENSAMBLARTE PROTEÍNAS	
LOCALIZACIÓN PROLIFERACIÓN PRESENCIA	ESPACIO EXTRA-VESEICULAR = SANGRE TOXINAS	MUCHA COSA PUEDE	CITOPLASMA VESICULA
CLASES MICROORGANISMOS	PRESENCIA TODOS REPLICACIÓN BACTERIAS HONGOS	BACTERIAS	BACTERIAS (LISTERIA) VIRUS PROTOZOOS
ELEMENTOS SIST INMUNE	ANTICUERPOS COMPLEMENTO	ANTICUERPOS DEFENSINAS	LINFOCITOS CITOTÓXICOS CÉLULAS NK
FUNCIÓN EFECTORA	FAGOCITOSIS NEUTRALIZACIÓN LITOTOXICIDAD (SÍMBOLO)	ADHESIÓN CITOTOXICIDAD	LINFOCITOS CD4 SECRETORES DE CITOQUINAS ↓ PUEDE MICROBIOINFLAMACIÓN

**CLASIFICACIÓN:**

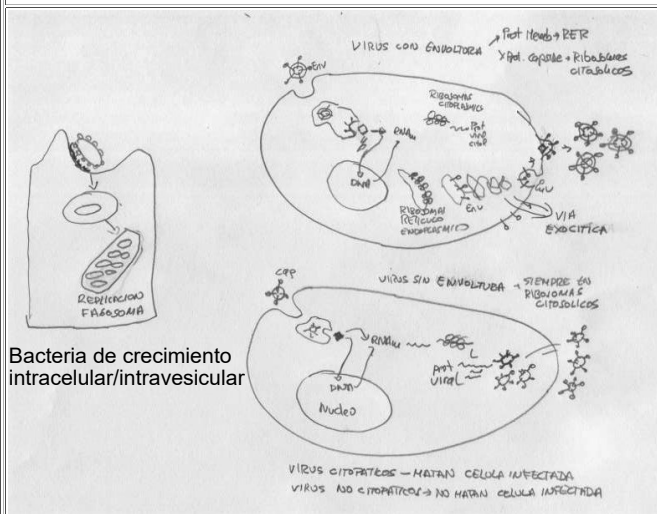
- **Microorganismos EXTRACELULARES.** Todos los microorganismos tienen una fase extracelular. Algunos microorganismo proliferan extracelularmente (algunas bacterias, parásitos y hongos) mientras que otros sólo utilizan el espacio extracelular para infectar nuevas células (virus). En la mayor parte de las ocasiones, los microorganismos se encuentran en su fase extracelular en el momento de infectar un organismo (ver vías de entrada de microorganismos). El sistema inmune intenta fagocitar estos microorganismos y destruirlos en el interior de estas células fagocíticas)
  - o **Microorganismos que se dividen extracelularmente** (también denominado espacios intersticiales o extravasculares). Microorganismos:
    - **Bacterias sobre todo.** El sistema inmune intenta destruirlas en

**prolifera** (de nuevo en el espacio extracelular o en el interior de la célula). Si un microorganismo está o crece en el interior de una célula existe una nueva subclasificación, que se localice en vesículas (tras ser endocitado) o en citoplasma (ha abandonado la vesícula atravesando su membrana).

- Se considera que una **célula está INFECTADA** cuando el microorganismo **PROLIFERA en vesículas o citoplasma**.
- Si una célula **endocita un microorganismo y lo destruye en el interior NO está infectada**, sino que está cumpliendo una función efectora.

vacuelas tras su **FAGOCITOSIS**. No es fácil fagocitar. Quimiotaxis inducida por productos de bacteria o por moléculas humanas (factores quimiotácticos). Animación Flash

- **Hongos y algunos parásitos.**
- **Microorganismos que crecen extracelularmente sin dividirse:**
  - **Helmintos.** Eucariotes con membrana citoplasmática y núcleo
- **Microorganismos que aunque se multiplican en interior de células tienen una periodo extracelular necesario para infectar células que convierten en fábricas de microorganismos:**
  - **Virus.**
  - **Bacterias de crecimiento intracelular**
  - **Muchos protozoos (células eucariotas de pequeño tamaño)**
- **Microorganismo INTRACELULARES. Infectan células** (se reproducen en su interior) y pasan la mayor parte de su existencia en el interior de las células. Sólo abandonan la célula infectada para infectar nuevas células.
  - **Intracitoplásmicos.** Son los que crecen (se reproducen) en citoplasma. Son sobre todo virus y unas pocas bacterias de crecimiento intracelular como Listeria.
    - ANIMACION crecimiento VIH FLASH
    - Listeria Flash
  - **Intravacuolares:** Crecen en vesículas después de ser fagocitados o endocitados. Suelen ser bacterias o protozoos. Pueden inyectar proteínas a citoplasma que son factores vinculados a virulencia e interfieren mecanismos de destrucción intracelular (endotoxinas).
- Los microorganismos deben superar barreras físicas, químicas y microbiológicas para entrar en el microorganismo y replicarse (extracelular o intracelularmente). Eventualmente pueden extenderse por el organismo infectado por circulación linfática o sanguínea.



Ejemplo de bacteria de **replicación intravesicular**. Algunas bacterias son capaces de replicarse en células que las han fagocitado (bacterias de crecimiento intracelular). Para ello deben inyectar proteínas bacterianas al citoplasma a través de un aparato secretor para evitar la formación de fagolisosomas con capacidad microbicida. La mayor parte de las proteínas bacterianas están en vesícula, y no salen de allí

Los virus **No** se replican por fisión, sino que sólo lo hacen en el interior de células que utilizan para sintetizar las proteínas virales. Desde la inmunología los virus se dividen en virus con Envoltura y Virus sin envoltura.

- En los virus con envoltura la mayor parte de las proteínas virales se forman en **ribosomas citosólicos**, traduciendo mRNA viral en proteínas virales citosólicas. Sin embargo las proteínas de la envoltura (de membrana) se forman (traducen) en **ribosomas localizados en retículo endoplásmico**, sintetizando proteínas virales que se transportan a la membrana celular (vía exocítica).
- En los virus sin envoltura todas las proteínas virales se traducen en ribosomas citosólicos

Si el virus es **citopático** la célula muere y los virus se liberan, si el virus es **no citopático** las células infectadas se convierten en fábricas de virus durante un periodo muy prolongado de tiempo (por ejemplo virus de la hepatitis B). La mayor parte de las proteínas virales están en citoplasma.

#### RELACIÓN MICROORGANISMO-HUESPED SISTEMAS DE RECONOCIMIENTO Y MECANISMOS EFECTORES

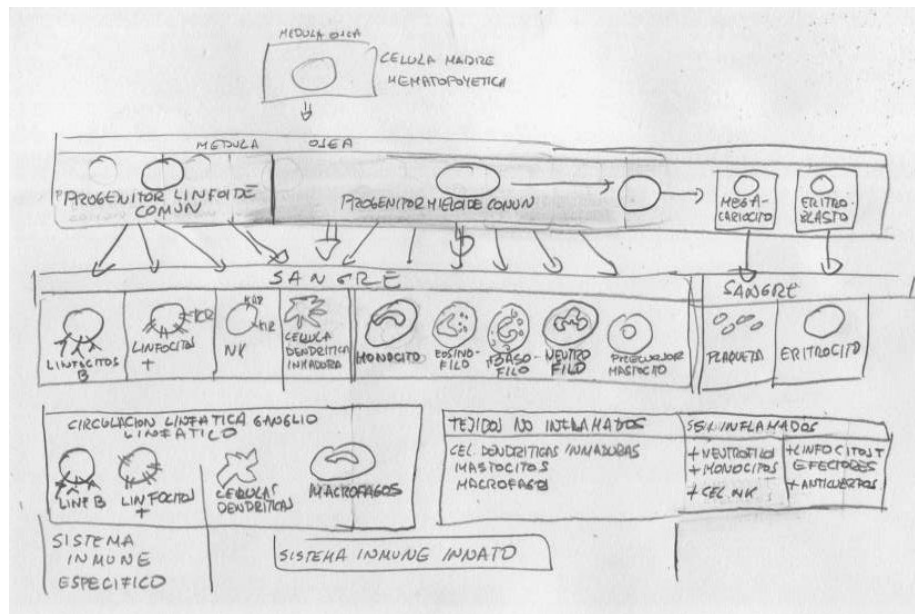
- Esta resistencia al daño producido por un microorganismo (enfermedad) es lo que se denomina **INMUNIDAD**. Si se busca Inmunidad en el diccionario de la Real Academia Española se encuentran las siguientes definiciones "3. f. *Biol. y Med. Estado de resistencia, natural o adquirida, que poseen ciertos individuos o especies frente a determinadas acciones patógenas de microorganismos o sustancias extrañas.*" y "4. f. *Biol. y Med. Respuesta específica de un organismo a la acción de los antígenos.*"
- Si se busca la palabra **INMUNE** aparece "2. adj. *No atacable por ciertas enfermedades.*" y "4. adj. *Biol. Perteneciente o relativo a las causas, mecanismos o efectos de la inmunidad.*"
- Si se busca **INMUNITARIO** aparece "1. adj. *Biol. y Med. Perteneciente o relativo a la inmunidad.*"

Ninguna de las definiciones propuestas es completamente correcta. Los inmunólogos utilizan el término **RESPUESTA INMUNITARIA o RESPUESTA INMUNE** a las estrategias que utiliza el huésped para contrarrestar las acciones patógenas de microorganismos o sustancias extrañas (toxinas) y lograr preservar la función del organismo pluricelular infectado. Si es completamente exitosa se logra eliminar/erradicar el microorganismo (curación esterilizante) con o sin sintomatología clínica. No siempre ello se logra, ya que algunos microorganismos logran evadir estas estrategias de resistencia y hacen infecciones de muy larga duración (infecciones crónicas) en las que hay una continua replicación del microorganismo con o sin sintomatología clínica (infección crónica sintomática, infección crónica asintomática (infección latente u oculta).

Desde muy antiguo se conoce que existen personas inmunes (no atacables por ciertas enfermedades). Estas personas tienen un estado de resistencia natural o adquirida a las acciones patógenas de microorganismos. El concepto de adquirido quiere decir que esta resistencia se adquiere tras un contacto previo con ese mismo microorganismo o con uno similar. De hay surge el concepto de **MEMORIA INMUNOLÓGICA**, por lo que la respuesta inmune a una primoinfección NO sólo conduce a la eliminación del microorganismo (cura esterilizante tras presentar o no enfermedad con sintomatología clínica) sino que logra que re-infecciones ya no den sintomatología y sean inaparentes, sin producir daño (personas inmunes a ciertas infecciones). Este estado de inmunidad no es global, no protege frente a todas las infecciones, sino sólo frente a los microorganismos con los que se ha puesto en contacto previamente. Este tipo de respuesta inmune se denomina **ADAPTATIVA o ESPECÍFICA**, y es la base conceptual de las vacunas, en donde con la vacunación se logra resistencia adquirida y específica frente a la patología de ciertos microorganismos.

En la respuesta inmune (estrategias destinadas a eliminar el microorganismo) intervienen muchas células y moléculas solubles. Por ello se habla de **SISTEMA INMUNE**, dado que muchas células y moléculas funcionan de manera co-ordinada y cooperativa para atenuar el daño, eliminar el microorganismo y generar un estado de resistencia adquirida (memoria inmunológica(estado inmune)). En estas estrategias participan

#### CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PRESENTES EN MAMÍFEROS.



Células hematopoyéticas que forman parte del sistema inmune

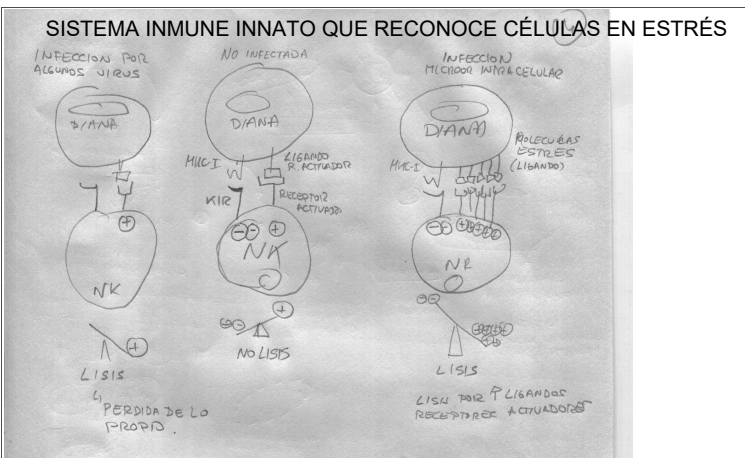
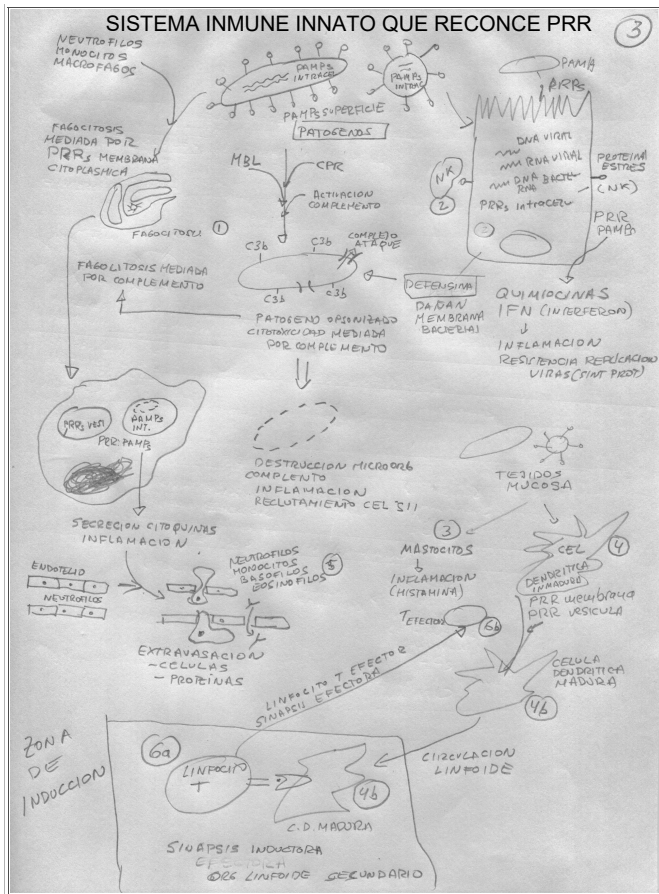
Las células del Sistema Inmune hematopoyéticas se localizan en Médula ósea, sangre, ganglios linfático y tejidos. Las células surgidas de médula ósea pasan a sangre, de donde algunas de ellas pueden **extravasarse** (atravesar el endotelio vascular) y localizarse en ganglio linfático o tejidos. Existe una extravasación **homeostática** (sin infección) y otra consecuencia de una infección (**inflamatoria**). La mayor parte de las células del sistema inmune tras el contacto con el microorganismo pueden **activarse**, ganando funciones efectoras (pueden hacer cosas que antes no podían, **ganancia de función**). Las **células activadas** pueden a veces proliferar y extravasarse a través de endotelios donde células NO activadas NO pueden extravasarse. Los monocitos al atravesar el endotelio venoso de tejidos se transforman en macrófagos.

Las células del sistema inmune que provienen de células madre hematopoyéticas forman parte del denominado SISTEMA INMUNE INNATO O SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO.

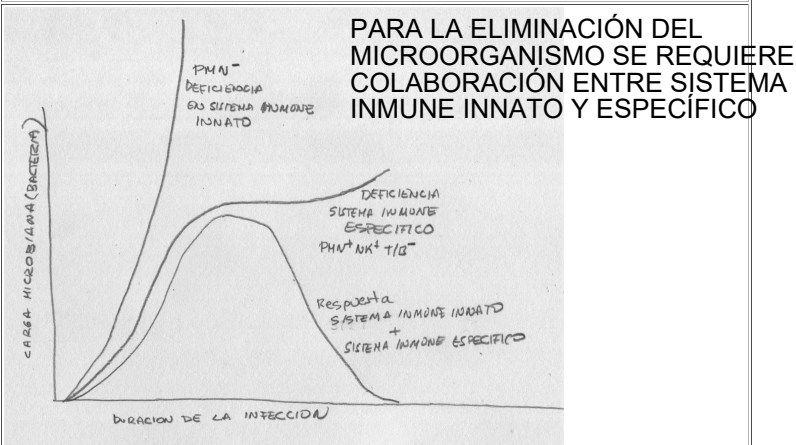
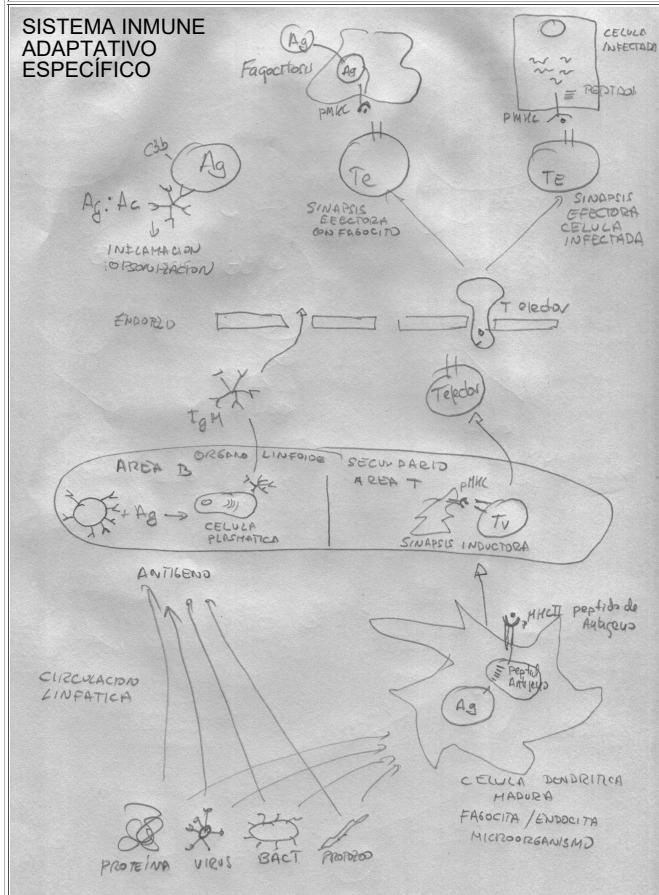
- Los linfocitos T y los linfocitos B forman parte del sistema inmune específico. Tienen unos receptores en su membrana con **diferente secuencia** en cada linfocito T (TCR) o de linfocitos B (Inmunoglobulina de membrana o BCR) y por ello pueden reconocer estructuras (proteínas, polisacáridos, etc) propias de cada microorganismo (son específicas frente a ellas). Como son tan variadas esas estructuras se las denomina ANTÍGENOS, y a los receptores de membrana que contactan con ellos receptores de antígeno.
- El resto de células forman parte del denominado sistema inmune INNATO. Suelen reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que son estructuras generalmente no proteicas, que son COMUNES a diferentes microorganismos. Los receptores que reconocen estos PAMPs se denominan PRRs (Receptores que reconocen Patógenos) y se pueden encontrar en la membrana citosólica, en la membrana de vesículas o en el citoplasma. Las células NK reconocen proteínas de membrana presentes en células infectadas.

- Células que pertenecen al **sistema inmune innato** (Ver células hematopoyéticas):
  - Células mieloides: Granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos/macrófagos
  - Mastocitos
  - Células dendríticas
  - ILCs. Células NK

- Células que pertenecen al **sistema inmune específico**
  - Linfocito B
  - Linfocito T



Los patógenos tienen una serie de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs), que pueden encontrarse en la superficie del microorganismo o en su interior y que son COMUNES a muchos microorganismos. Hay receptores, denominados PRRs, que reconocen estos PAMPs y que se encuentran en la membrana de células fagocíticas (1) y en vesículas o citoplasma de células hematopoyéticas o epiteliales (2), induciendo la secreción de citoquinas, hormonas de acción local, que favorecen la inflamación (5), y defensas (péptidos antimicrobianos). Los PAMPs de la superficie de microorganismos pueden ser reconocidos también por moléculas solubles, presentes en el espacio extracelular o sangre, lo que conduce a la activación del complemento (Tema-03), favoreciendo la destrucción del organismo por la formación de poros en su superficie o facilitando su fagocitosis al quedar marcados (opsonizados). Otras células del sistema inmune innato con PRRs son mastocitos (3), que secretan histamina que favorece la inflamación, y células dendríticas (4), que migran a ganglio linfático (sinapsis inductora en zona de inducción) para inducir la activación de linfocitos T vírgenes, que se diferencian a linfocitos T efectores que se extravasaron en la zona de invasión haciendo sinapsis efectora con células infectadas o que han fagocitado el microorganismo. Las células NK son unas células del sistema inmune innato que no tienen los PRRs que se encuentran en las otras células del sistema inmune innato, sino que hacen sinapsis efectora con células infectadas (Tema-04). En la figura se muestra que las células NK expresan en su membrana receptores activadores (KAR) o inhibidores (KIR). Dependiendo de que señal es más intensa, la célula NK mata o no a la célula con la que hace sinapsis. Los ligandos de los receptores KIR o KAR están en la membrana de la célula con la que las células NK hacen sinapsis.



Se necesitan tanto las células del sistema inmune innato como específico para proteger adecuadamente a un organismo frente a una infección. Funcionan como un SISTEMA COOPERATIVO.

Los linfocitos B vírgenes (Bv) se encuentran en los órganos linfoides en las denominadas Áreas B, en donde llegan los microorganismos por circulación linfática. Los linfocitos B se diferencian a células plasmáticas que secretan anticuerpos durante toda su existencia.

Los linfocitos T vírgenes se localizan en las Áreas T de órganos linfoides secundarios en donde llegan células dendríticas maduras que han interactuado con el microorganismo y lo han endocitado. Los linfocitos T reconocen los denominados complejos pMHC, que son estructuras formadas por péptidos de las proteínas del microorganismo unidos a unas moléculas denominadas MHC que unen péptidos generados en vesículas o citoplasma y los transportan a la membrana (complejos pMHC). Si los péptidos se han generado en vesículas, se presentan en complejos pMHC-II. Por el contrario si se han generado por la ruptura (procesamiento) de proteínas presentes en el citosol, los péptidos de esas proteínas se presentan en forma de complejos pMHC-I Unidos a moléculas MHC-I (Tema 06).

La sinapsis inductora tiene lugar entre células T y células dendríticas maduras, mientras que la sinapsis efectora tiene lugar entre linfocitos T efectores y células infectadas (que tienen proteínas microbianas en vesículas o citoplasma y que se procesan y presentan en forma de complejos pMHC) o con macrófagos que han fagocitado el microorganismo y ha degradado (procesado) sus proteínas en vesículas y los péptidos son transportados a membrana en forma de complejos pMHC (presentados).

La unión de los anticuerpos a los microorganismos inducen la activación del complemento, que favorece la inflamación (extravasación de suero y células) y facilita su fagocitosis (opsonización). También pueden impedir que los microorganismos intracelulares infecten células (neutralización),

impidiendo su replicación.

	Función antimicrobiana directa extracelular	Función antimicrobiana intracelular ( <b>fagocitosis</b> )	Secreción de citoquinas que actúen sobre otras células	Favorecer extravasación	Aumento poder microbicida de fagocitos células infectadas	Matar células infectada (Citotoxicidad)
Sistema inmune innato	Defensinas Complemento	Neutrófilos Monocitos/macrófagos	Todas	Mastocitos y complemento	Células NK	Células NK
Sistema inmune específico	Anticuerpos+complemento	Anticuerpos favorecen fagocitosis (opsonización)	Todas	Muchas secretan factores quimiotácticos	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T CD8+

## RESISTENCIA A LA INFECCIÓN O AL DAÑO PRODUCIDO POR LA INFECCIÓN

- Evitar condiciones que permitan la supervivencia del patógeno después de su contacto con el organismo (piel o mucosas) o su replicación extracelular.
- Destrucción directa del patógeno
- Bloquear la entrada del patógeno a las células (microorganismos de crecimiento intracelular)
- Bloquear la invasión (extensión) de la infección por el organismo
- Destrucción de la célula infectada (organismos intracelulares)
- Expulsión del patógeno
- Bacterias
  - Evitar la replicación en mucosas (zona de invasión)
  - **Evitar la producción de toxinas (destrucción bacteria) o su efecto (neutralización)**
  - Evitar la replicación intracelular (intracelulares)
  - Evitar la bacteremia
- Virus
  - Evitar la infección de células de mucosas o piel
  - Evitar o limitar la viremia (paso a sangre)
  - Evitar la infección de células a distancia (p.ej. neuronales)
  - No producen toxinas, por lo que es innecesario neutralizarlas.

GRUPO TAXONÓMICO	SISTEMA INMUNE INNATO	SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO	PRODUCCIÓN DE CÉLULAS ANTI-MICROBIANAS	FAGOCITOSIS	RECEPTORES QUE RECONOCEN PATÓGENOS PRRs	LINFOCITOS T Y B	ANTICUERPOS
PLANTAS	+	-	+	-	+	-	-
INVERTEBRADOS	+	-	+	+	+	-	-
VERTEBRADOS	+	+	+	+	+	+	+

- Las plantas presentan células del sistema inmune innato sin capacidad fagocítica ya que las células vegetales tienen PRRs y son capaces de producir proteínas antimicrobianas
- Los invertebrados tienen en su sistema circulatorio células fagocíticas
- Los animales vertebrados tienen linfocitos T y B, y por tanto sistema inmune específico

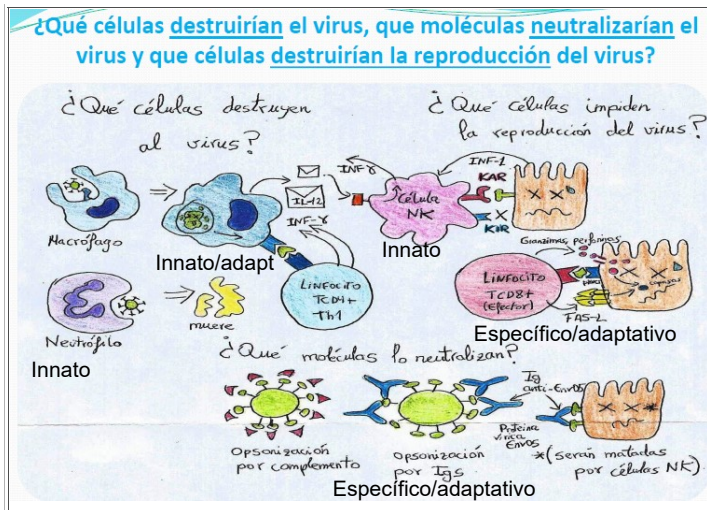
No todos los elementos del sistema inmune participan en todas las funciones de resistencia a la patogenicidad de una infección por un microorganismo

	Crecimiento extracelular		Crecimiento intracelular	
	Crecimiento extracelular	Crecimiento adherido mucosa	Crecimiento intravascular	Crecimiento intracitoplásmico
<b>Bloquear entrada a Organismo. Efecto Barrera. Otros mecanismos</b>	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)
<b>Destrucción directa del patógeno</b>	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis)	Difícil	Difícil
<b>Bloquear la entrada del patógeno a las células</b>	Irrelevante	Irrelevante	Difícil (no es fácil evitar fagocitosis)	Ac (neutralización)
<b>Destrucción de la célula infectada</b>	Irrelevante	Irrelevante	Citotoxicidad por linfocitos T efectoros o células NK	Citotoxicidad por linfocitos T o células NK
<b>Otros mecanismos</b>	Neutralización toxinas (Ac)	Evitar adhesión (Ac)	Aumentar poder microbicida de fagocitos (linfocitos T efectoros)	Citoquinas que impiden replicación viral (Interferón)

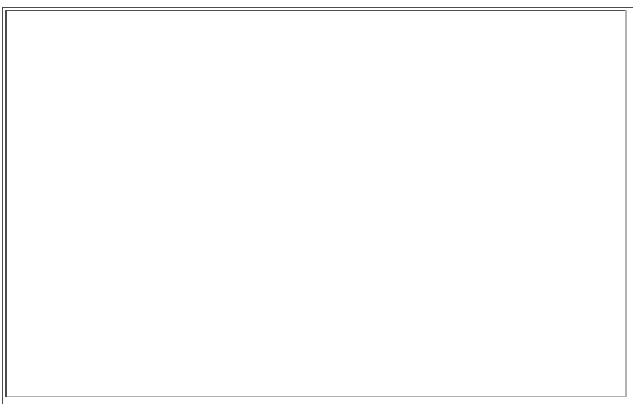
## CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA INMUNITARIA.

	Células epiteliales	Células de hematopoyéticas		Células endoteliales
		Sistema inmune innato	Sistema inmune específico/adaptativo	
Estrategias antimicrobianas	Uniones estrechas (desmosomas), producción de moco, secreción péptidos anti-bacterianos (defensinas), secreción de citoquinas/citoquinas que provocan reclutamiento células fagocíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fagocitosis (actividad microbicida intracelular)</li> <li>• Efecto microbicida extracelular</li> <li>• Secreción defensinas</li> <li>• Secreción Citoquinas</li> <li>• Células Natural Killer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción de anticuerpos</li> <li>• Citotoxicidad</li> <li>• Producción de citoquinas</li> <li>• Aumento poder microbicida de fagocitos</li> </ul>	Aumento de permeabilidad vascular a células y moléculas, citoquinas
Invertebrados	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Vertebrados	SÍ	SÍ	SÍ (linfocitos T y B) Sistema inmune específico	SÍ

## ACTUACIÓN CONJUNTA DE DIFERENTES CÉLULAS Y MECANISMOS EFECTORES. SISTEMA INMUNITARIO



El sistema inmune funciona de una manera coordinada, con varios elementos cooperando y ejecutando funciones complementarias. En este cuadro se observa la respuesta frente a virus en donde intervienen tanto células del sistema inmune innato o específico como moléculas extracelulares del sistema inmune específico (anticuerpos) o del innato (complemento)



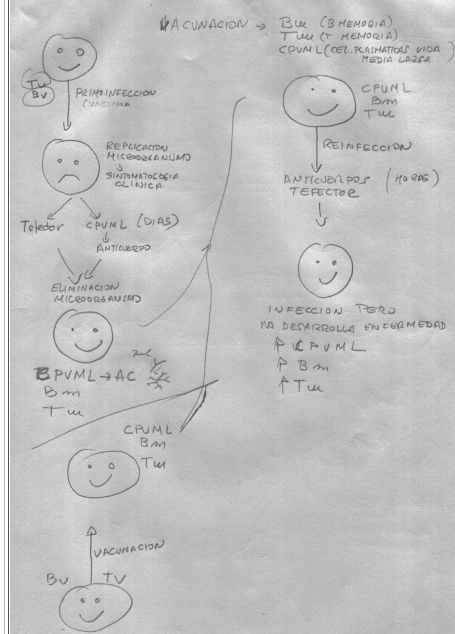
En esta gráfica se aprecia la respuesta frente a bacterias de crecimiento intracelular que son fagocitadas muy rápidamente y que no llegan libres al Área-B de ganglio linfático. Por ello no se detectan anticuerpos ni en sangre ni en la zona de invasión. Allí si que se encuentran linfocitos T efectores y macrófagos.

Esta figura pone de relieve que los linfocitos T efectores no llegan a la zona de invasión hasta 6-7 días después de la entrada del microorganismo en el organismo (infección)

	Microorganismo (patógeno) entra en contacto con piel o mucosas (transmisibilidad). A veces persona-persona	Microorganismos en espacio extracelular local o en mucosas	Microorganismos replicándose en vesículas/citoplasma de células infectadas	Microorganismo (o toxinas) en sangre o linfa (extensión) y crecimiento en zonas alejadas de lugar de invasión
<b>CRECIMIENTO EXTRACELULAR</b> (algunas bacterias, hongos, algunos protozoos, helmintos)	SÍ	SÍ (puede proliferar sobre epitelio o subepitelial (invasividad local))	NO	A VECES
<b>CRECIMIENTO INTRACELULAR</b> (algunas bacterias, virus, algunos protozoos)	SÍ	SÍ (de paso para infectar otras células)	SÍ (en zona de invasión o a distancia)	A VECES
<b>OBJETIVO DEL ORGANISMO INFECTADO</b>	Destrucción directa del patógeno, evitar replicación en mucosas (inhibir adhesión necesita p.ej. caries o proliferación (por fagocitosis)), impedir infección de células susceptibles en zona de invasión o zonas colonizadas y/o efecto de exotoxinas (neutralización)		Destrucción del patógeno preservando viabilidad célula infectada ( <b>aumento capacidad microbiciada</b> ) o destruyendo también a célula infectada ( <b>citotoxicidad</b> )	Impedir el paso a sangre/linfa o salida a tejidos desde circulación, destrucción directa o <b>neutralización</b> (evitar efecto tóxico o infectividad)
<b>¿CÓMO SE LOGRA?</b>	Barreras, físicas, químicas o microbiológicas, células epiteliales, sistema inmune/inmunitario		Muerte celular programada, sistema inmune/inmunitario	endotelio, plaquetas, sistema inmune/inmunitario

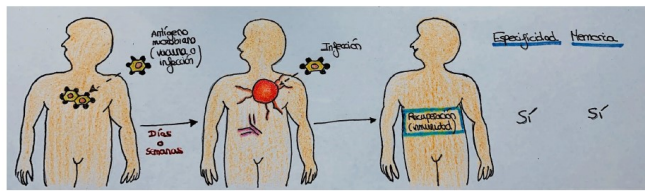
**APLICACIONES EN MEDICINA. VACUNAS**

El sistema inmune ESPECÍFICO puede aprender y ello es la base de las vacunaciones, la utilización más exitosa de la inmunología en la salud humana. Las vacunas no son generales, sino que sólo protegen contra el microorganismo con el que se ha vacunado, por ello se dice que la respuesta del sistema inmune es específica (especificidad de antígeno).



**LAS VACUNAS SIMULAN UNA PRIMAINFECCIÓN Y GENERAN MEMORIA, Bm, Tm Y CÉLULAS PLASMÁTICAS DE VIDA MEDIA LARGA (CPVML)**

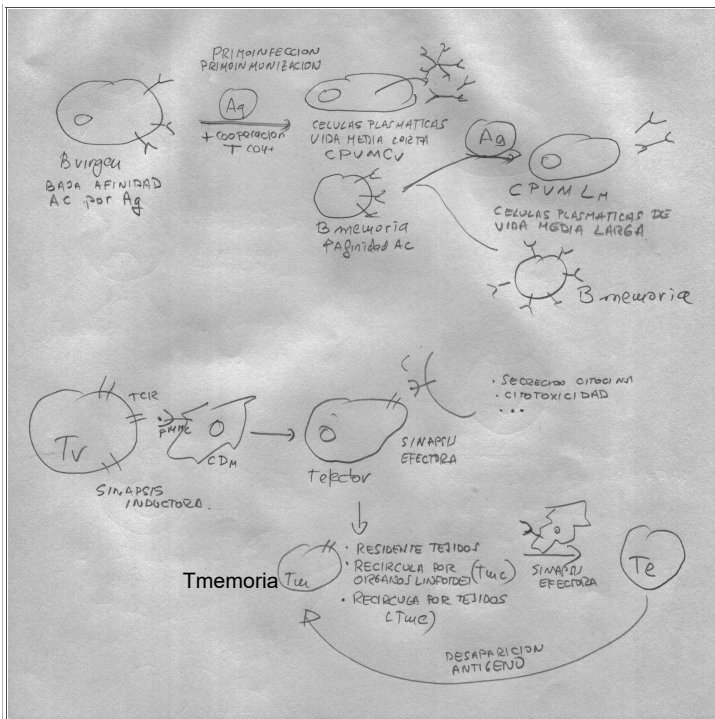
**Vacuna Bac2**



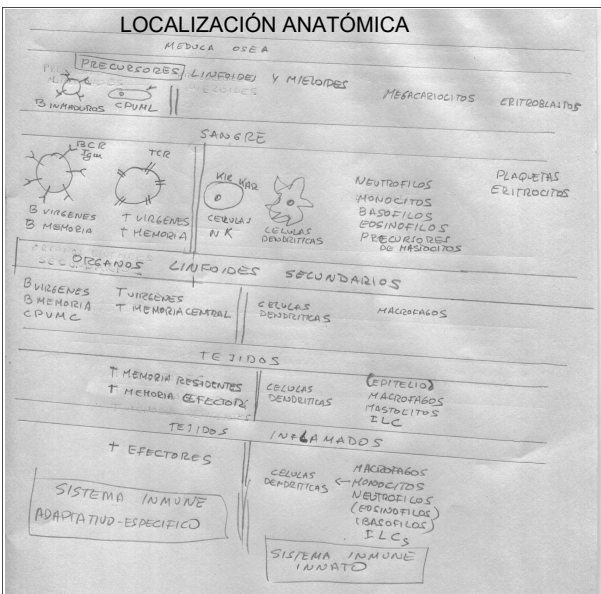
Las personas vacunadas de forma óptima tienen anticuerpos preformados (secretados por células plasmáticas de vida media larga), linfocitos T y B memoria, lo que le permite responder más eficazmente a una nueva infección por el mismo microorganismo con el que fue vacunado, o uno muy similar (dan reacción cruzada).

- Células plasmáticas de vida media larga
- Linfocitos T y B memoria

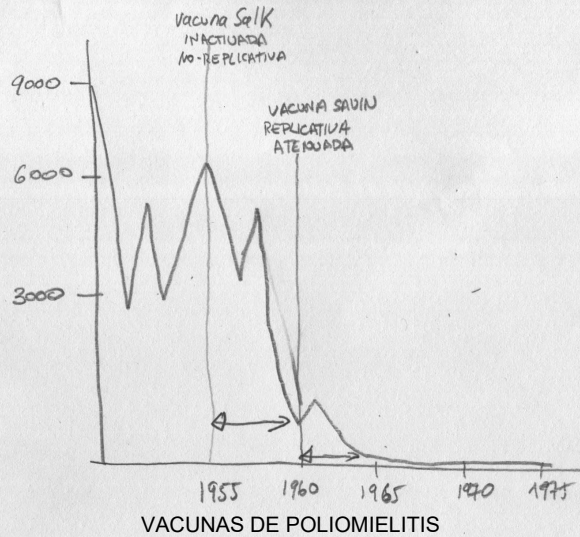
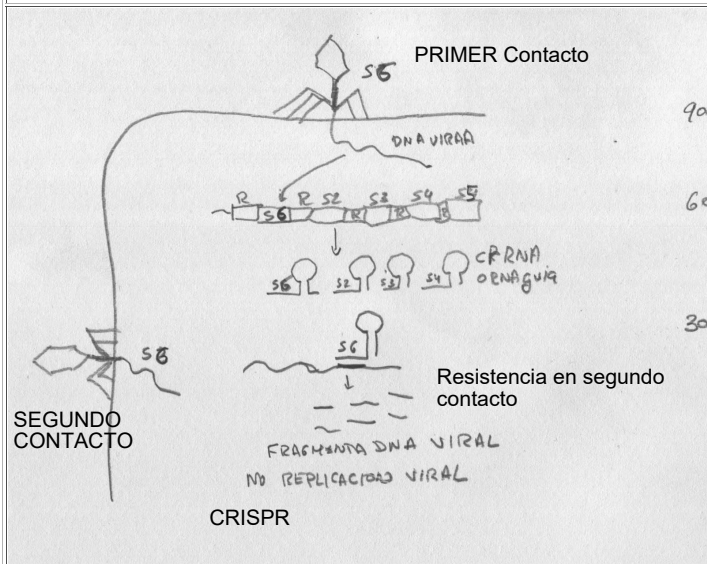
Un punto esencial de la respuesta inmune específica es la generación de linfocitos T y B memoria y de Células Plasmáticas de Vida Media Larga (CPVML). Tanto los anticuerpos secretados por las CPVML como los linfocitos T memoria hacen que en un segundo contacto con el mismo microorganismo, éste sea rápidamente eliminado antes de que se produzca sintomatología clínica. Esta es la base de la denominada vacunación activa (Tema-13).



Con el contacto con microorganismos se pueden lograr obtener células plasmáticas, que provienen de linfocitos B y que secretan anticuerpos durante años sin necesidad de un nuevo contacto con el microorganismo (Células Plasmáticas), y además linfocitos T y B memoria, capaces de convertirse en células efectoras antes que un linfocito T o B vírgenes (que no han tenido contacto con el microorganismo previamente)



Como veremos a lo largo del curso, un primer contacto con un microorganismo modifica de manera epigenética algunos genes, lo que permite que esas células del sistema inmune innato sean más eficaces en una segunda infección por un microorganismo diferente (memoria epigenética del sistema inmune innato)



Uno de los mecanismos que ha revolucionado el campo de la biología molecular y genética tiene su origen en la investigación de un investigador alicantino llamado Mojica (doctor honoris causa por esta universidad en el año 2019) y que se ha denominado CRISPR, que puede tanto destruir un gen como editarlo (modificar su secuencia). El sistema CRISPR es un sistema muy primitivo que permite a las bacterias responder mejor a posteriores infecciones de virus (fagos) y es por ello un primitivo sistema de memoria. Ello se logra al introducir y preservar segmentos del DNA del fago en zonas con elementos repetidos. Estas secuencias de DNA dan lugar a un RNA muy peculiar que se llama RNA-guía o crRNA. Si estos crRNA se unen al DNA del fago en una posterior infección, son capaces de destruirlo gracias a la enzima denominada "cas9".

En humanos las vacunaciones han disminuido drásticamente la incidencia de algunas enfermedades transmisibles, estando la Poliomiélitis cerca de su eliminación, como ya se hizo con la viruela.