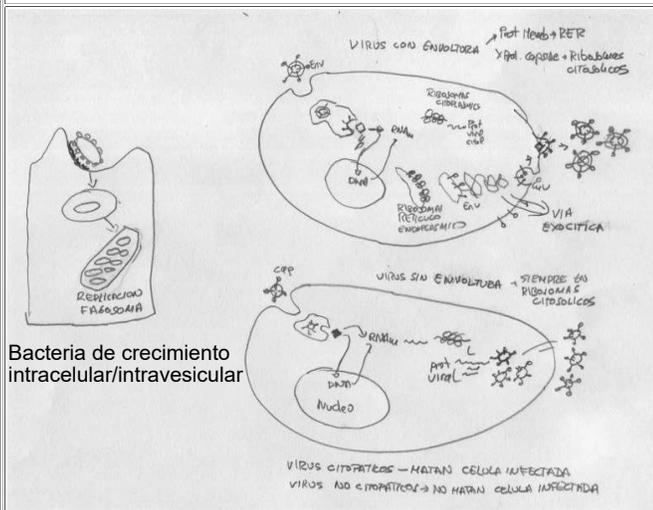


prolifera (de nuevo en el espacio extracelular o en el interior de la célula). Si un microorganismo está o crece en el interior de una célula existe una nueva subclasificación, que se localice en vesículas (tras ser endocitado) o en citoplasma (ha abandonado la vesícula atravesando su membrana).

- 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
 - **Intravesiculares:** 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.



Bacteria de crecimiento intracelular/intravesicular

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

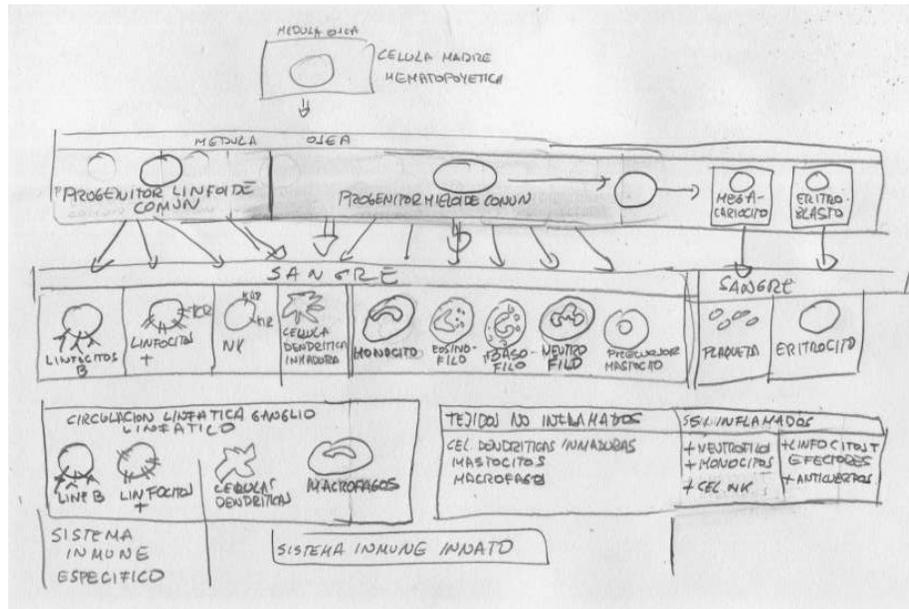
- Esta resistencia al daño producido por un microorganismo (enfermedad) es lo que se denomina **INMUNIDAD**. Si se busca Inmunidad en el diccionario de la Real Academia Española se encuentran las siguientes definiciones "3. f. *Biol. y Med. Estado de resistencia, natural o adquirida, que poseen ciertos 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. Pertenciente o relativo a las causas, mecanismos o efectos de la inmunidad.*"
- Si se busca **INMUNITARIO** aparece "1. adj. *Biol. y Med. Pertenciente 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 hésped 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

impidiendo su replicación.

	Función antimicrobiana directa extracelular	Función antimicrobiana intracelular (fagocitosis)	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

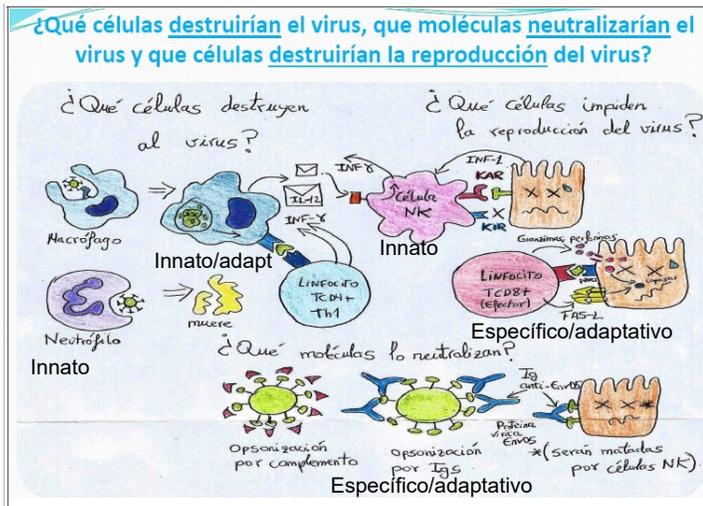
No todos los elementos del sistema inmune participan en todas las funciones de resistencia a la patogenicidad de una infección por un microorganismo

	Crecimiento extracelular		Crecimiento intracelular	
	Crecimiento extracelular	Crecimiento adherido mucosa	Crecimiento intravascular	Crecimiento intracitoplásmico
Bloquear entrada a Organismo. Efecto Barrera. Otros mecanismos	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)
Destrucción directa del patógeno	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis, defensinas)	Posible (Complemento, Ac, Fagocitosis)	Difícil	Difícil
Bloquear la entrada del patógeno a las células	Irrelevante	Irrelevante	Difícil (no es fácil evitar fagocitosis)	Ac (neutralización)
Destrucción de la célula infectada	Irrelevante	Irrelevante	Citotoxicidad por linfocitos T efectores o células NK	Citotoxicidad por linfocitos T o células NK
Otros mecanismos	Neutralización toxinas (Ac)	Evitar adhesión (Ac)	Aumentar poder microbicida de fagocitos (linfocitos T efectores)	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"> Fagocitosis (actividad microbicida intracelular) Efecto microbicida extracelular Secreción defensinas Secreción Citoquinas Células Natural Killer 	<ul style="list-style-type: none"> Secreción de anticuerpos Citotoxicidad Producción de citoquinas Aumento poder microbicida de fagocitos 	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)



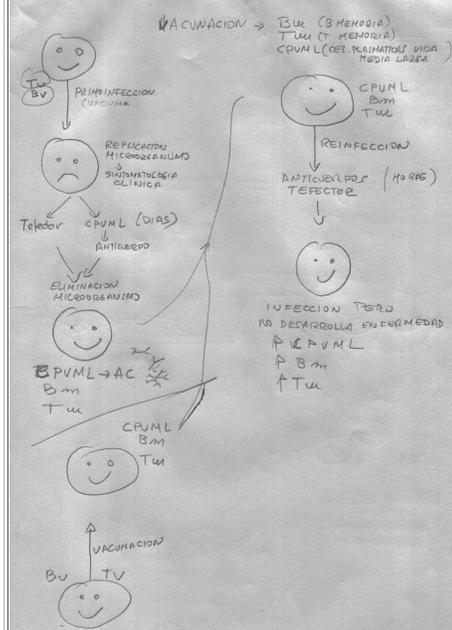
En esta gráfica se aprecia la respuesta frente a bacterias de crecimiento intracelular que son fagocitadas muy rápidamente y que no llegan libres al Área-B de ganglio linfático. Por ello no se detectan anticuerpos ni en sangre ni en la zona de invasión. Allí si que se encuentran linfocitos T efectores 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
CRECIMIENTO EXTRACELULAR (algunas bacterias, hongos, algunos protozoos, helmintos)	SÍ	SÍ (puede proliferar sobre epitelio o subepitelial (invasividad local))	NO	A VECES
CRECIMIENTO INTRACELULAR (algunas bacterias, virus, algunos protozoos)	SÍ	SÍ (de paso para infectar otras células)	SÍ (en zona de invasión o a distancia)	A VECES
OBJETIVO DEL ORGANISMO INFECTADO	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 (aumento capacidad microbiciada) o destruyendo también a célula infectada (citotoxicidad)	Impedir el paso a sangre/linfa o salida a tejidos desde circulación, destrucción directa o neutralización (evitar efecto tóxico o infectividad)
¿CÓMO SE LOGRA?	Barreras, físicas, químicas o microbiológicas, células epiteliales, sistema inmune/inmunitario		Muerte celular programada, sistema inmune/inmunitario	endotelio, plaquetas, sistema inmune/inmunitario

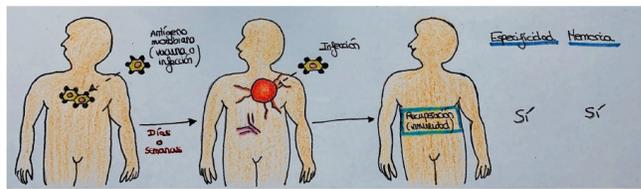
APLICACIONES EN MEDICINA. VACUNAS

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).

