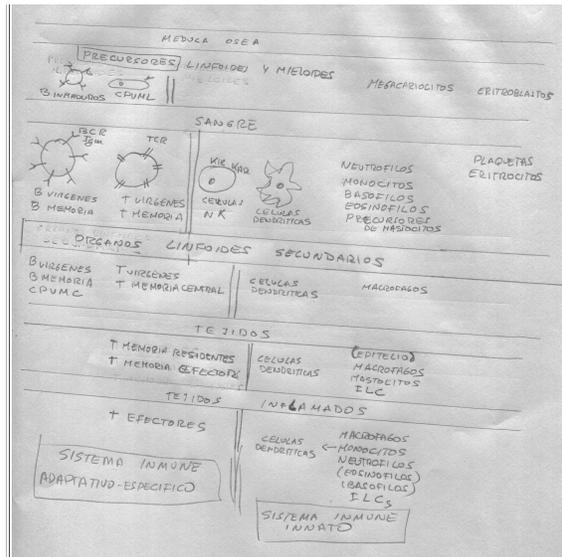




- **Médula ósea:** Se encuentran las células progenitoras de todas las células descritas. También hay células plasmáticas de vida media larga, linfocitos T memoria y otras células variadas
- **Timo:** Se encuentran los timocitos, progenitores de los linfocitos T vírgenes.
- **En tejidos inflamados.** En estos tejidos podemos encontrar células normalmente presentes en sangre al aumentar la permeabilidad vascular venosa y aparecer moléculas de adhesión que favorecen extravasación. Dependiendo del momento y del tipo de infección podemos encontrar neutrófilos, eosinófilos, T efectores, monocitos recién extravasados y proteínas presentes en sangre como inmunoglobulina soluble (anticuerpos), moléculas de complemento,....



**SISTEMA INMUNE INNATO**

- Células que pertenecen al sistema inmune innato (Ver células hematopoyéticas):
  - Células mieloides: Granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos/macrófagos
  - Mastocitos
  - Células dendríticas
  - Células NK
  - ¿Célula endotelial?

**SISTEMA INMUNE ESPECÍFICO O ADAPTATIVO**

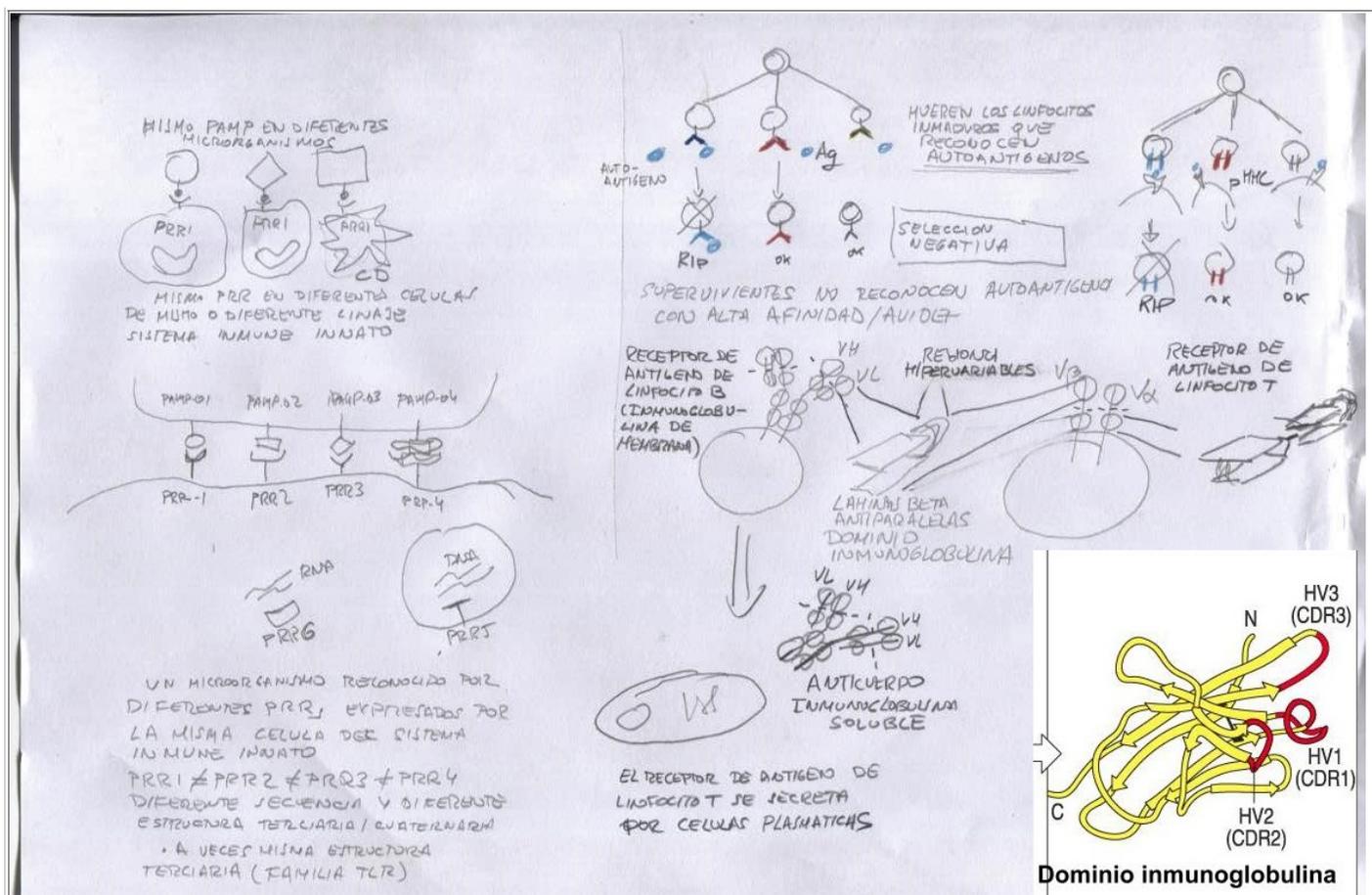
- Células que pertenecen al sistema inmune específico
  - Linfocito B
  - Linfocito T

**Componentes del sistema inmune innato y específico. Funciones de células hematopoyéticas.**

	Fagocitos	No fagocitos
Sistema inmune innato (reconoce común a microorganismo. Acción rápida)	Macrófagos/monocitos Neutrófilos	<b>Células NK</b> (secreción citocinas y citotoxicidad). Forman parte de un grupo de células denominadas <b>ILCs</b> (células linfoides innatas) cuya función es la secreción de citocinas <b>Mastocitos</b> (aumento permeabilidad vascular) <b>Células dendríticas</b> (transporte antígeno a órganos linfoides secundarios) <b>Basófilos</b> (aumento permeabilidad vascular, ¿participan en respuestas IgE?) <b>Eosinófilos</b> (citotoxicidad extracelular, inflamación)
Sistema inmune específico (generan memoria inmunológica)	No hay	Linfocitos B vírgenes / linfocitos B memoria / células plasmáticas Linfocitos T vírgenes / linfocitos T efectores / linfocitos T memoria

Las células hematopoyéticas que forman parte del sistema inmune tienen un modo de reconocer microorganismos diferente.

- Las células que pertenecen al **sistema inmune innato** reconocen estructuras comunes a microorganismos (Patrones moleculares asociados a patógenos PAMPs) (células fagocíticas, células dendríticas, mastocitos), o bien proteínas de estrés del huésped que se expresan tras múltiples tipos de infecciones en la membrana de la célula infectada (células NK) o bien opsoninas (proteínas del huésped modificadas) capaces de unirse a la superficie de diferentes microorganismos y que son reconocidas por células del sistema inmune innato (neutrófilos, monocitos/macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos)
- Las células que pertenecen al **sistema inmune específico** reconocen estructuras peculiares de cada microorganismo. Los linfocitos B moléculas del microorganismo que llegan a la zona B de ganglio linfático y los linfocitos T complejos pMHC en donde un péptido microbiano queda anclado en moléculas transportadoras de péptidos denominadas MHC (HLA en humanos). Están proteínas MHC unen péptidos presentes en vesículas endocíticas, citoplasma, retículo endoplásmico o vía exocítica (vía de transporte de proteínas de membrana o secretadas)



Las células del sistema inmune innato son capaces de reconocer PAMPs presentes en la superficie o en el interior del microorganismo (ácidos nucleicos). Para ello dispone de Receptores que reconocen patógenos (PRR) en la membrana citoplásmica, en la membrana de vesículas o en citoplasma. Las células del sistema inmune innato pueden expresar varios PRRs diferentes en distintas localizaones celulares y el mismo PRR puede expresarse en diferentes estirpes celulares (neutrófilos, monocitos, dendríticas,...)

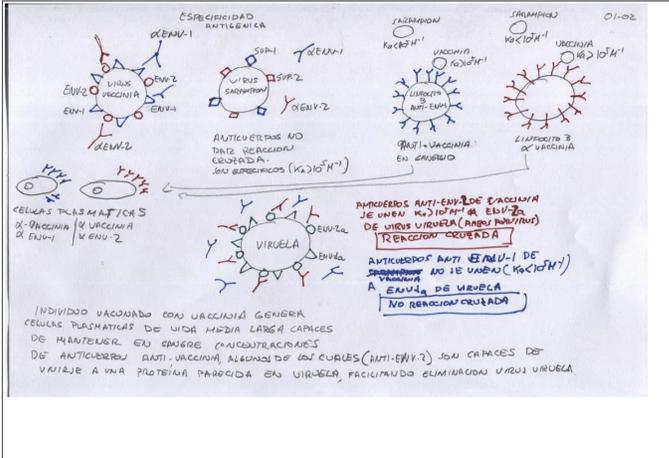
- Los PRRs presentes en la membrana citoplásmica reconocen principalmente PAMPs presentes en la superficie del microorganismo (patrones de glicosilación, lipopolisacárido,...) y su función más importante es inducir la fagocitosis del microorganismo y con ello su internalización
- Los PRRs presentes en vesícula reconocen estructuras comunes presentes en el interior de los microorganismos. Estas estructuras (por ejemplo DNA bacteriano) queda accesible al degradarse parcialmente el microorganismo tras ser fagocitados. Su función más importante es inducir la secreción de citoquinas (hormonas de acción local) que generan inflamación
- Los PRRs presentes en citoplasma detectan estructuras comunes a microorganismos presentes en citoplasma, como por ejemplo DNA o RNA viral. El reconocimiento de estos PAMPs induce la producción de Interferón Tipo-I (IFN-I) que tiene un potente efecto antiviral. También se producen otras citoquinas (hormonas de acción local proteicas) que favorecen la inflamación
- Algunos PRRs presentes en membrana y vesícula son capaces de reconocer Patrones Moleculares Asociados a Daño Celular (DAMPs), reconocimneo estructuras del huesped que normalmente se encuentran en citoplasma o núcleo. De est manera se detectan situaciones de peligro, en donde hay células que están muriendo
- La nomenclatura es compleja, agrupándose en familias de moléculas que comparten estructura terciaria (dominios) o cuaternaria. Se puede consultar esa nomenclatura en esta [Tabla](#) y en esta [Figura](#)

Las células del sistema inmune específico tienen un unico receptor para el reconocimiento de estructuras microbianas NO comunes, sino peculiares de cada microorganismo. Este receptor tiene una secuencia diferente en cada linfocito T o B, lo que se logra por un proceso en donde se debe construir un exón (que codifica el dominio variable del receptor clonotípico) a partir de segmentos genéticos que se reordenan al azar presentes en línea germinal. Como el receptor de linfocitos T (TCR) y B (BCR) tiene diferente secuencia (aunque tiene una misma estructura terciaria (dominios inmunoglobulina) y cuaternaria todos los TCR o BCR) en cada linfocito. Los TCR o BCR reconocen con alta afinidad estructuras peculiares, no comunes a microorganismos, que son diferentes en cada linfocito T o B. A las estructuras reconocidas por TCR o BCR se las denomina antígeno, y el receptor presente en linfocitos se denomina receptor de antígeno. El receptor de antígeno de linfocito B se denomina también Inmunoglobulina de membrana .





¿QUE SE CONSIDERA RECONOCIMIENTO ESPECÍFICO DE UNA ANTÍGENO.?  
**ESPECIFICIDAD ANTIGÉNICA.** Tal y como se ha desarrollado los linfocitos T y B pueden reconocer antígenos y convertirse en células efectoras (T efectoras o células plasmáticas). Para que este reconocimiento sea posible se requiere que la constante de afinidad entre la inmunoglobulina de membrana de linfocitos B y el antígeno sea superior a  $10^5 M^{-1}$ . En linfocitos T es más difícil de determinar esa constante de afinidad dado que se forman sinapsis inmunológicas (interacciones membrana:membrana) en donde participa otras moléculas. Esa afinidad es muy alta, y por ello solo 1 de cada 100.000 linfocitos B vírgenes son capaces de reconocer un determinado antígeno.  
 Esta figura intenta explicar ese fenómeno. Hay dos anticuerpos que reconocen con alta afinidad dos proteínas de la membrana del virus vaccinia ( $K_a > 10^5 M^{-1}$ ), por ello son específicos frente a vaccinia. Lo más probable es que esos anticuerpos NO se unan a sarampión, dado que la probabilidad de que un anticuerpo reconozca un antígeno con alta afinidad es muy poco probable (1 en 100.000). Sin embargo entre virus emparentados (vaccinia y viruela), hay anticuerpos que pueden unirse con alta afinidad ( $K_a > 10^5 M^{-1}$ ) a ambos virus. A este fenómeno se llama reacción cruzada de anticuerpos y se explotó esta propiedad para erradicar la viruela. La figura también intenta reflejar como NO todos los anticuerpos anti-vaccinia dan reacción cruzada, solo algunos de ellos. Si son capaces de inhibir la infección de células por el virus (neutralización) pueden lograr un éxito tan notable como la erradicación de una enfermedad letal como era la viruela.



Receptor que reconoce patógenos (RRP)	Ligando (patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP)
TLR-4	LPS (lipopolisacárido) (no proteico)
Receptor Manosas	Manosa (no proteico)
Receptores de opsoninas	Opsoninas (C3b o complejos Ag/Ac)

No hay células del sistema inmune innato anti-xxxxx ya que reconoce estructuras comunes a varios microorganismos. Se habla de ligandos de sus varios receptores

Receptor (nomenclatura especificidad antigénica)	Ligando
Receptor de antígeno de linfocito B (Inmunoglobulinas de membrana) Ej- <b>Linfocito B Anti-HA</b> de virus gripe (proteína superficie virus)	Millones de ligandos diferentes (antígeno) <b>No reconocen PAMPs</b> para no competir con Sist Inmune Innato ni péptidos enclavados en MHC.
Receptor de antígeno de linfocito T Ej: <b>Linfocito T Anti-HA</b> gripe (reconoce péptido de HA en MHC)	Millones de ligandos diferentes (los antígenos son proteicos; complejos pMHC)

**MEMORIA INMUNOLÓGICA.** El sistema inmune específico/adaptativo tiene una cualidad muy importante y es su capacidad de desarrollar memoria. Ello hace que un segundo contacto con el mismo microorganismo (o muy relacionado) tenga consecuencias diferentes, o bien eliminación del virus en zona de invasión (respuesta esterilizante) o bien la atenuación de la patología producida por el microorganismo. Ello se debe:

- Memoria B. Tras un primer contacto con el microorganismo por linfocitos B vírgenes ( $K_a > 10^5 M^{-1}$ ) se generan tras la proliferación de estos linfocitos B (requiriendo a veces cooperación T)
  - Generación de células plasmáticas de vida media larga (CPVML) que anidan en médula ósea o lámina propia y secretan continuamente y durante años anticuerpos. Es lo que se denomina en una reinfección anticuerpos preformados
  - Generación de linfocitos B memoria. Son células de vida media larga, que expresan en su membrana un isotipo de inmunoglobulina diferente a IgM o IgD y cuyo dominio variable está mutado. Estos linfocitos B memoria son capaces de convertirse en células plasmáticas rápidamente en presencia de T memoria.
- Memoria T. Tras un primer contacto con el microorganismo (procesado y presentado en células dendríticas) por linfocitos T vírgenes se generan, tras la proliferación de estos linfocitos T
  - Linfocitos T memoria. Son células de vida media larga (pueden permanecer durante años) que ganan funciones efectoras más rápidamente que los T vírgenes y se subclasifican en
    - T memoria central. Recirculan entre sangre-órganos linfoides-linfa-sangre
    - T memoria efectora. Recirculan entre sangre-tejidos-linfa-órganos linfoides-linfa-sangre
    - T memoria residentes. No recirculan sino que quedan en tejidos tras la conversión de T efectoras en T memoria residentes

