

**TRABAJO DE**

**REVISIÓN**

**BIBLIOGRAFICA**

**DE BIOINMUNOLOGIA**

**EJER**

Od. Gabriela Pisterna

## Introducción

El **sistema inmune** está permanentemente alerta para la defensa y la integridad biológica del individuo. Está ubicado en bazo, timo, ganglios linfáticos y médula ósea. Las células involucradas son: macrófagos. PMNN, células dendríticas, son protagonistas y todas cumplen una función.

### Respuesta inmune

Una de las principales funciones del sistema inmune es evitar que un individuo reciba la agresión de microorganismos, desarrolle una infección y muera como consecuencia de esa agresión. Nuestro sistema inmune está muy preparado contra la agresión de los microorganismos. Estamos frente a la agresión constante de hongos, virus, parásitos, bacterias. Estos agentes infecciosos pueden producir una lesión tisular.

Cuando ingresa un microorganismo se pone en marcha la respuesta inmune, primero la inmunidad innata o natural que es muy eficiente y destruye a la mayoría de los microorganismos. La respuesta inmune consta de fagocitosis que hace desaparecer a los microorganismos de la circulación, los fagocitos son Macrófagos y Polimorfonucleares neutrófilos, que son los encargados de reconocer un microorganismo y destruirlo.

El Sistema de Complemento actúa favoreciendo la fagocitosis, produce poros en el microorganismo que lo lleva a la muerte y libera sustancias. También hay mediadores solubles que interrelacionan los distintos componentes, por ej: Interferón, Interleuquinas y factor de necrosis tumoral.

Si todo esto es superado y pasan más de siete días, los antígenos que entraron provocan una respuesta específica.

Si todo este proceso tiene éxito, se rechaza al elemento extraño y nuestro organismo guarda en su memoria inmunológica el acontecimiento, y si es invadido por el mismo agente en una nueva oportunidad lo rechaza, le permite a nuestro organismo responder de una forma más rápida que la primera vez que tuvo contacto con ese agente.

El agente infeccioso puede provocar una confusión porque posee antígenos que tienen similitud con componentes propios del individuo. Se genera una respuesta. Producen entonces una reacción contra lo propio.

La autoinmunidad está en producción constantemente y es un proceso de cantidad. En etapas fetales hay exposición a lo propio para ser reconocidos. Los clones permanecen en latencia. En todos los individuos existe un anticuerpo que se produce en las anemias hemolíticas autoinmunes. Nosotros producimos un nivel de anticuerpos. pero es bajo.

Los mecanismos de autoinmunidad en boca son provocados por el microorganismo que tiene antígenos que son elementos similares a ciertos elementos propios del individuo.

Específicamente en la respuesta inmune de las enfermedades bucales es diferente de otras respuesta inmunes del organismo.

La respuesta inmune que se desarrolla en las enfermedades bucales tienen diferencias cuali-cuantitativas con la respuesta inmune en otras partes del organismo, hay una estimulación del sistema inmune secretor las placas de Peyer segregan células plasmáticas secretoras de Inmunoglobulinas, llegan a la circulación general y son distribuidos a distintas Glándulas secretoras, por ej las glándulas salivales, pulmones, etc...

En el tejido conectivo se establecen las células precursoras de la producción de Ig A secretoria, que es un dímero unido por una cadena J y se une a un receptor específico de poliinmunoglobulina que está en la membrana basal de las células epiteliales, una vez unido, ese complejo es liberado a la luz de la glándula como IgA secretoria.

La IgA secretada tiene características que le son propias y sus funciones son: inhibición de la adherencia microbiana, inclusión de Ag, neutralización de virus, modulación de actividad enzimática, neutralización de toxinas. La IgA está presente en todas las secreciones, es la principal Inmunoglobulina de las secreciones y está en mayor concentración que el resto de las Ig(en saliva tiene una concentración de 20mg por 100 ml)

En la membrana de la mucosa bucal está presente en los agregados linfoides bucales, que serían responsables de la liberación de IgA secretoria, no se sabe bien la función de los agregados, si su función está relacionado con el sistema inmune secretor o sistema inmune general sistémico.

El tejido linfoide asociado a las glándulas salivales menores producen la mayoría de Ig secretoria.

Organos linfoides

- ❖ Primarios: timo y médula ósea
- ❖ Secundarios: bazo, ganglios, tejido linfoideo asociado a las mucosas

En los **órganos linfoides primarios** ocurren todos los eventos de maduración y diferenciación de las células del sistema inmune. Aquí ocurre este proceso fundamental que va a enseñarle a la célula a reconocer lo propio, es decir a no reaccionar contra lo propio y prepararse para reconocer aquello que le sea extraño. Este aprendizaje ocurre en los órganos linfoides primarios.

Células que forman parte del Sistema Inmune y que están localizadas en diferentes órganos.

- Células mononucleares
- Linfocitos
- Polimorfonucleares Eosinófilos  
Neutrófilos  
Basófilos
- Plaquetas

La respuesta inflamatoria es la primera respuesta del huésped contra la agresión. Los linfocitos se clasifican en T y B. Los linfocitos T pueden ser helpers y citotóxicos, los linfocitos no T no B no tienen marcadores T o B hoy se sabe que son los Nk o natural Killers o asesinos.

Con el desarrollo de la biología molecular y la ingeniería genética ha permitido clonar y caracterizar todas las moléculas que son exclusivas de cada una de las poblaciones.

Esto nos ayuda a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades con las que hay que lidiar diariamente.

- Otras células importantes: Células mononucleares "MONOCITOS", cuando migran a los tejidos adquieren características propias del tejido en el cual se alojan y se llaman macrófagos y recibe un nombre según el órgano donde está alojado.

\*Función: junto con las células dendríticas que por ejemplo pueden estar en piel, los monocitos, los macrófagos, y los linfocitos B son CELULAS PRESENTADORAS DE ANTIGENOS o APC ( antigen presenting cell)

Estas células aprenden a reconocer lo propio

En el timo se van a diferenciar los linfocitos T, y en la médula ósea se van a diferenciar los linfocitos B y completan su maduración.

Los linfocitos T maduros van a colonizar los órganos linfoides secundarios y también los linfocitos B. En los órganos va a haber zonas que poseen linfocitos T otras zonas que poseen Linfocitos B, por ejemplo en el ganglio están los folículos. Todos los procesos o eventos que ocurren en el órgano linfoides primario es independiente del antígeno (porque el timo involuciona)

Todo esto ocurre antes del contacto con el antígeno o sea que estos eventos son INDEPENDIENTES DEL ANTIGENO.

Un individuo recién nacido, no ha tenido contacto con ningún antígeno, sus linfocitos están vírgenes, pero en él existe todo el repertorio genético, pero cada una de las células va a tener un receptor individual capaz de reconocer un solo antígeno. La diversidad existe independientemente de la presencia del antígeno. Cada uno de nosotros nace con un repertorio completo.

El recién nacido tiene sus órganos linfoides vírgenes, pero hasta ahora estuvo reconociendo lo propio.

A los **órganos linfoides secundarios** van a llegar distintos antígenos porque los antígenos van al órgano linfoides más cercano, y van a ocurrir aquellos procesos que son dependientes del antígeno, entonces el ganglio al que le llegó el antígeno, se aumenta de tamaño porque aumenta la celularidad proliferan las células que ahora frente al antígeno son dependientes del antígeno.

<b>Organos linfoides primarios</b>	<b>Organos linfoides secundarios</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Independientes del antígeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dependientes del antígeno</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maduración de la célula</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimulación antigénica</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprendizaje del reconocimiento de lo propio</li> </ul>	

**Toda molécula capaz de generar una respuesta es un ANTIGENO.**

Para que esto ocurra, tiene que ser reconocido. Si no es reconocido, no se podrá generar ninguna respuesta. Para que el antígeno sea reconocido tiene que tener estructura que pueda ser reconocida: por las células (por ej, las que tengan variabilidad clonal) de una célula que tiene la capacidad de reconocer un antígeno - va a dar toda una clona de células iguales.

Los receptores de superficie son las inmunoglobulinas de la superficie de los linfocitos B. Las inmunoglobulinas reconocen directamente sin receptor.

El anticuerpo dentro del antígeno va a reconocer una porción muy pequeña de él, formada por 6 ó 7 unidades de aminoácidos que se denomina determinante antigénico. El anticuerpo reconoce la forma en el espacio al DETERMINANTE ANTIGENICO. Si el Antígeno ha sido desnaturalizado (estiro una proteína), desaparece el determinante antigénico y puede dejar de ser reconocido por el anticuerpo que contra él se generó, o, puede reconocerlo en mucho menor grado. Para que el antígeno sea considerado como tal debe poseer determinantes antigénicos. En la superficie de la membrana de la célula está el determinante antigénico que tiene que estar bien expuesto, tiene que ser accesible. Si está adentro, el anticuerpo no lo puede ver, no puede contactar con él. Si le hago un tratamiento, y el anticuerpo puede contactar con él, sería también un determinante antigénico.

Al receptor del **Linfocito T** se le llama **TCR** y el receptor de **Linfocito B** son la **Inmunoglobulinas** de superficie.

El linfocito T que reconoce a través del receptor, tiene un punto de reconocimiento restringido (restricción genética), porque va a reconocer al antígeno cuando este le sea presentado en el contexto de las moléculas del **CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad)** de las células presentadoras de antígenos.

Cuando ingresa un antígeno, lo capta una célula presentadora de antígeno profesional que es por ejemplo la célula dendrítica, ésta lo internaliza, lo procesa, lo degrada y es llevado a una mínima expresión, o sea a un PEPTIDO ANTIGENICO, que se ubica en la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y va a la

superficie de la célula. La célula va a presentar el antígeno, esta célula, en su superficie unida a la molécula del CMH tiene al péptido antigénico, entonces va a ser reconocido por el receptor del Linfocito T. Este linfocito T reconoce los péptidos provenientes de los procesamientos en el contexto de las moléculas de Clase I, las células encargadas de reconocerlo son los Linfocitos citotóxicos (CD8+).

En el hombre las moléculas de **clase I** son el **HLA-A, HLA-B, HLA-C**

Cuando el péptido antigénico se expone en una molécula del CMH de clase II, el reconocimiento va a estar a cargo de los linfocitos T helper que son los CD4+.

Los Linfocitos B reconocen directamente al antígeno, para un mismo Antígeno hay muchos anticuerpos que lo van a poder reconocer por distintos lados.

➤ ¿Cuáles son las condiciones para que el antígeno resulte inmunógeno?

**INMUNOGENICIDAD:** capacidad de despertar respuesta.

El primer elemento que debo poseer para despertar o inducir una respuesta es un Antígeno, que va a tener determinados DETERMINANTES ANTIGENICOS que a su vez tiene un TAMAÑO COMPLEMENTARIO al del sitio de combinación del anticuerpo y que va a estar EXPUESTO EN LA SUPERFICIE de la célula.

Cuando un Antígeno ingresa al organismo, la primera condición que debe reunir es ser EXTRAÑO

Dentro del repertorio genético lo más importante son las moléculas del CMH o moléculas HLA (humano)

Estas moléculas son importantes porque presentan el antígeno a los LT y la característica principal es su POLIMORFISMO poblacional.

Hay una gran diversidad entre los individuos de una población de la misma especie. Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad se descubrieron a partir de los trasplantes (tolerancia -rechazo)

Complejo Mayor de Histocompatibilidad

---Moléculas de Clase I (poseen 2 cadenas alfa y generalmente formada por una o más cadenas polipeptídicas)

---Moléculas de Clase II (poseen 2 cadenas alfa y beta)

Estas moléculas son proteínas integrales de membrana (tienen un dominio intracelular y transcelular)

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad están codificadas en un locus (que es el lugar físico donde se ubica el gen)

Para cada gen hay muchos alelos posibles. ALO: distintas formas para un mismo gen.

El péptido va a tener una forma que se va a ubicar mejor. Si **X** tiene una molécula de CMH donde se ubica mejor el Antígeno que en **X<sub>1</sub>**, **X** va a ser buena respondedora para ese antígeno y **X<sub>1</sub>** va a ser baja respondedora para ese antígeno.

Para poder generar una respuesta para cualquier antígeno es mejor la gran diversidad, al contrario cuando se realiza un trasplante.

Van a existir tantos linfocitos B y tantos linfocitos T distintos como péptidos antigénicos y determinantes antigénicos sean posibles en la naturaleza.

Es decir que si tomo una muestra de los linfocitos B de un grupo de personas va a haber una variación clonal o individual o idiotípica.

En cambio si se toman las células de un mismo individuo, van a ser las moléculas del CMH todas iguales, por eso se puede autotrasplantar (son idénticas)

Las moléculas del CMH tienen 2 características importantes:

➤ Generan la herencia codominante

➤ Se heredan en bloque.

Hablótipos: la mitad la hereda de la madre y la otra mitad del padre

Al haber muchos alelos para cada uno de los genes, hay muy poca probabilidad de que dos individuos que no están genéticamente relacionados tengan un hablótipo igual.

Esta restricción genética en el CMH y su relación con la presentación del antígeno a los linfocitos T es lo que hace que distintos individuos puedan responder distinto ante un mismo antígeno

Receptor T y receptor B

Son proteínas integrales de membrana, que están insertadas en la membrana en las regiones llamadas transmembranas y además tiene una porción extracelular. Las moléculas CD3 son moléculas que actúan conjuntamente con el receptor T para poder transducir la señal al interior de la célula para que la célula se active.

Toda esta señalización bioquímica que va desde la porción extracelular hasta el núcleo se conoce perfectamente. Es una cascada de señalizaciones que cada vez es más compleja.

La cadena CD3 está en todos los LT y me permite identificar a todos los linfocitos T. En el linfocito B están de receptores las Inmunoglobulinas, que son proteínas integrales de membrana que tiene asociadas las cadenas que son las encargadas de transducir las señales al interior celular.

Las moléculas del Linfocito B y T tienen un dominio o porción variable

Las moléculas de inmunoglobulinas tienen una cadena pesada y una cadena liviana, las dos partes variables de la cadena pesada y liviana constituyen el sitio que tiene el Anticuerpo para reconocer al Antígeno (o determinante antigénico)

En el espacio, la proteína está plegada y está interaccionando. A las regiones se las llama variables porque hay muchas regiones variables que hacen que cada una de estas regiones reconozca un determinante antigénico distinto.

En estas regiones variables existen regiones llamadas Hipervariables, que son más variables todavía, porque se compara las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de distintas moléculas, se puede observar que en un mismo lugar siempre en la misma posición siempre hay un aminoácido distinto, entonces al haber aminoácidos distintos se conforman distintos sitios y por ende van a reconocer determinantes antigénicos distintos.

Van a existir distintos segmentos de genes que codifican para la región variable

Las células van recombinando y al combinarse distintos segmentos se codifican distintas proteínas, entonces como hay muchos segmentos de genes va a haber mucha diversidad. (más de  $10^{16}$  variantes posibles)

Las moléculas sintetizadas por los linfocitos B proliferan y se diferencian en células plasmáticas adquieren la capacidad de secretar y están presentes en el plasma de todos los individuos normales de una especie.

Molécula de anticuerpo

Están formadas por dos cadenas pesadas H y dos cadenas livianas, ambas unidas por puentes disulfuro (que están en la bisagra) de la molécula, es una porción aminoterminal junto con la cadena liviana, conforman los sitios o brazos de la molécula que tiene la forma de **Y**, y es la porción donde la inmunoglobulina se une al antígeno.

Cada una de las cadenas está organizada en dominios, que se encuentran hasta el amino terminal y voy a tener la región variable de la cadena liviana y de la cadena pesada.

Estas moléculas son un ejemplo característica de una molécula cuyo diseño-estructura está perfectamente adaptada a la función que tiene que tener.

El anticuerpo tiene que reconocer el determinante antigénico.

La hemimolécula tiene que ser idéntica a la otra mitad de la molécula. Es decir, que en la naturaleza existe un mecanismo para que cuando esta molécula se está

sintetizando, tienen que ser iguales. No pueden ser distintas, porque tiene que asegurarse la monoespecificidad de la molécula. Tienen que reconocer a un solo determinante con ambos sitios.

El determinante antigénico en las moléculas puede estar en la misma molécula o en moléculas distintas puede estar mas cerca o más lejos y conviene que los brazos se puedan abrir y cerrar, por eso la molécula tiene la región llamada bisagra (zona fija y móvil)FAV

A través de la porción que se llama región FC se van a generar las funciones efectoras de la molécula (una de ellas, es la de activar al complemento: que es un sistema mediador inespecífico que juega un importante papel en la respuesta inflamatoria y en la defensa del huésped)

Se van a generar todas las funciones efectoras que están mediadas por los receptores para la porción FC y que existen en las distintas células.

Un antígeno opsonizado tiene unido un anticuerpo.

#### Distintas variedades de Inmunoglobulinas que se conocen

La Inmunoglobulina A es un dímero de dos moléculas de superficie se une con otro formando un dímero a través de la unión J chain. Posee capacidad neutralizante y precipitante. La propiedad mas importante es la de unirse por el extremo Fc a la pieza secretora, gracias a la cual puede ser secretada por las mucosas y glándulas exócrinas. También se la encuentra en la leche materna

La Inmunoglobulina M es pentamérica y es la primera que se sintetiza, posee capacidad neutralizante, precipitante, aglutinante, fija el complemento, activa la respuesta inmune y no atraviesa activamente las membranas biológicas. O sea que ejerce su acción en los espacios intravasculares.

La Inmunoglobulina G posee capacidad neutralizante, precipitante, de fijar complemento y unirse a macrófagos y células Nk, además atraviesa activamente las membranas biológicas (atraviesa la placenta)

La Inmunoglobulina E no atraviesa la placenta, se la encuentra en forma libre en sangre y otros líquidos biológicos y unida a basófilos y células cebadas.

La Inmunoglobulina D se piensa que colabora de forma importante en la activación de linfocitos B, al actuar como receptor en la superficie de los mismos. <sup>(1)</sup>

#### Importancia del Sistema de Complemento

Puede activarse por dos vías la clásica y la alternativa, ambas vías confluyen en una proteína que es la C3, una vez que se ha generado la proteína C3 termina la actividad de acción enzimática y comienza la interacción de proteína a proteína que lleva a la formación del complejo de ataque a la membrana o **MAC** que es la que produce poros que hace que la célula se elimine o sea que se produzca la lisis osmótica de la célula que es la característica con la que asociamos al sistema complemento.

Mientras el sistema complemento se va activando, los productos que se generan también pueden actuar como opsoninas (o sea aumentando la fagocitosis) las células fagocíticas también tienen receptores para el sistema complemento. Se generan también anafilotoxinas(son fragmentos que también actúan sobre los basófilos mastocitos produciendo la liberación de las aminas vasoactivas) esos son los fragmentos C3a, C5a, C4a

La importancia de este Sistema es que puede ser activado por:

- La formación de inmunocomplejos (es decir la reacción Ag-Ac)
- Una vía llamada alternativa(requiere de la estabilización de los complejos que se forman de los complejos enzimáticos)
- A través de una proteína que son las lectinas(son proteínas que se unen a hidratos de carbono)

El *sistema complemento* es un sistema mediador **inespecífico**, en cambio el Anticuerpo va a actuar cuando se una al determinante antigénico.

Para que el sistema complemento no actúe cuando no debe, está regulado por proteínas reguladoras que impide que el sistema se active. Se va a activar cuando haya un antígeno que supere a los mecanismos reguladores.

Si hay un lectina que se une a los carbohidratos de la superficie bacteriana, y una vez unida, esta proteína tiene asociada dos enzimas proteasas que inician la activación del sistema complemento

Esto que ha sido descrito es el camino de las enzimas y tiene importancia en los primeros momentos de la defensa (en la primera fase de la respuesta inflamatoria)

Otros mediadores inespecíficos son las CITOQUINAS o LINFOQUINAS o INTERLEUQUINAS, esta es la forma a través de la cual dialogan las células, y son producidas por distintas células y van a actuar sobre otras células.

La célula se va a ACTIVAR a través del RECEPTOR cuando el receptor se una a su ligando específico y eso va a originar una cascada de SEÑALIZACIONES que lleva a la activación de los genes en el núcleo. Estos mediadores que actúan así son inespecíficos.

Cuando un antígeno ingresa al organismo, la célula presentadora de antígeno lo capta lo incorpora, lo procesa y lo expone al exterior por medio de la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad y lo van a venir a reconocer los linfocitos T que tienen un receptor para reconocer a la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad. Este linfocito T es del tipo helper y se va a activar y PROLIFERAR gracias a la acción de la Interleuquina 2(IL2), y para que esto ocurra tiene que tener un receptor para la IL2 y lo va a tener el que haya contactado con el antígeno.

¿Qué diferencia tiene el anticuerpo con las IL?

*Que el anticuerpo también tiene capacidad de reconocimiento específico y las IL no, los anticuerpos también actúan a distancia, en cambio las interleuquinas actúan en el entorno donde se ha producido la reacción antigénica, NO actúan a distancia.*

Características del Sistema Inmune:

1. Capacidad de distinguir lo propio de lo no propio. (Aprendió a reconocer lo propio en los órganos linfoides primarios)
2. Memoria: conservan la memoria (reservorio) en el ganglio(folículos) aquí ocurre el mecanismo dependiente del antígeno y es la MUTACION somática.

El organismo ha desarrollado dos sistemas a lo largo de su evolución

- Inmunidad innata o natural que constituye el primer mecanismo de defensa del organismo frente al elemento agresor.
- Inmunidad específica, adaptativa o adquirida: que es mas evolucionada y se desencadena cuando la inmunidad innata no ha sido suficiente para eliminar al antígeno.

La principal diferencia entre ambos está en la forma en que reconocen a los microorganismos porque la innata utiliza para el reconocimiento de los patógenos, RECEPTORES que reconocen estructuras que están ampliamente distribuídas dentro del microorganismo que son usualmente los carbohidratos (receptores proteicos de superficie no clonales) por ej: un van a reconocer moléculas que están incluídas en el microorganismo

Por ej: un mismo macrófago puede reconocer los carbohidratos del Ag A y el mismo carbohidrato del Ag B, o sea que tenemos un mismo macrófago capaz de reconocer una misma estructura en 2 microorganismos diferentes, es decir que tiene una capacidad limitada para reconocer distintos microorganismos.

Las principales características de la inmunidad innata: presencia de las barreras naturales para impedir la infección o la entrada del Ag. Esas barreras son los epitelios, las mucosas. Las mucosas de estos epitelios representan barreras físicas,

químicas (dado por las defensinas, linfoquinas, jugos gástricos) y microbiológicas (representadas por la flora microbiana normal del organismo que elimina por competición el crecimiento de microorganismos patógenos. Otra barrera son la proteína séricas (del sistema complemento y otros mediadores de la inflamación). Otra barrera es el acúmulo de células fagocíticas (polimorfonucleares, macrófagos) que pasan de los vasos a los tejidos en donde está el proceso infeccioso para tratar de eliminar a la noxa.

Mientras que la inmunidad adquirida utiliza células que poseen receptores específicos para el antígeno.

Las principales características de la inmunidad específica son:

ESPECIFICIDAD

ESPECIALIZACION

MEMORIA

DISCRIMINACION DE LO PROPIO Y LO NO PROPIO

1. La especificidad está dada por los linfocitos T y linfocitos B que poseen receptores específicos para el antígeno. El LB posee la inmunoglobulina de superficie y el LT posee el TCR que son receptores clonales específicos para el antígeno. Esto significaría que voy a tener tantos LT y LB como determinantes antigénicos existan en la naturaleza. Por ej: si tengo un Ag A y un Ag B va a haber un LB que va a reconocer específicamente al Ag A y un LB que va a reconocer específicamente al Ag B y también voy a tener un LT que va a reconocer al Ag A y otro LT que va a reconocer al Ag B.

En la inmunología innata tengo un polimorfonuclear o macrófago que a través de un receptor que tiene en la superficie va a reconocer tanto al antígeno A como al Ag B, porque va a reconocer una estructura que esté presente (por. Ej: un carbohidrato) en el Ag A y en el Ag B.

Es decir que los macrófagos reconocen estructuras que están ampliamente distribuidas

Mientras que en la inmunidad específica voy a tener un LB para A y un LB para B, etc...

El LB a través de la Ig de superficie reconoce formas en el Ag reactivo, mientras que el LT reconoce Ags proteicos procesados y presentados en el contexto de las moléculas del Complejo mayor de histocompatibilidad, que reconocen a través del TCR junto a la molécula del CMH. Todo esto junto a una célula presentadora del Ag que es reconocido por el LT helper.

Otra característica es la especialización: es que el sistema inmune puede responder con un adecuado set de funciones efectoras. Por ej: si el Ag es un parásito intracelular como son los virus, la respuesta efectora va a ser del tipo citotóxica, que destruye a la célula que ha sido infectada por un virus.

En cuanto a la memoria. Cuando un clon de linfocitos es estimulado por el Ag o sea que es activado, esos Linfocitos van a diferenciarse en células efectoras para eliminar al Ag. Parte de esos Linfocitos que han sido activados por el Ag. van a quedar como células de memoria por lo tanto van a responder mucho mas rápidamente frente a la entrada del mismo Ag.

4. Al referirnos a la Discriminación de lo propio de lo no propio los linfocitos B como los T mientras van madurando aprenden a reconocer los Ag. Propios de los que no lo son. Los linfocitos han aprendido a no atacar lo propio.

## INMUNIDAD INNATA

Cuando entra un Antígeno al organismo, éste trata de frenarlo mediante las barreras naturales, si no frenan al Antígeno se produce un proceso inflamatorio

local en el que si el Antígeno no es eliminado rápidamente por este proceso agudo local, la inflamación cambia de carácter y se transforma en una inflamación crónica.

Características de la respuesta inflamatoria

\*aumento del diámetro de los vasos

\*aumento de la velocidad del flujo sanguíneo y esto se visualiza por un aumento local de la temperatura que es lo que conocemos como CALOR y un enrojecimiento (RUBOR)

\*también hay aumento de la permeabilidad vascular, fluídos que producen el edema que contiene Ig, proteínas del sistema de complemento.

La liberación de mediadores químicos y la compresión mecánica de los nervios producen DOLOR y a su vez el pasaje de fluído y células producen el TUMOR.

Todo esto se produce porque el sistema inmune tiende a poner en marcha un conjunto celular, formado por polimorfonucleares, monocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos y célula natural killer y componentes humorales como sistema complemento, sistema de quininas de la coagulación proteínas de la fase aguda y los mediadores solubles como las quimioquinas, interleuquinas e Interferón alfa y beta.

Calor

Rubor

**INFLAMACION**

Edema

Dolor

Tumor

Componentes celulares: Neutrófilos, Macrófagos

Eosinófilos, Mastocitos, Natural K

Componentes Humorales: S.Compl, IL, Proteínas

Interferón alfa y beta

El sistema inmune pone en marcha los componentes celulares y humorales

Si por ejemplo hay un microorganismo que atravesó las barreras naturales, llega al tejido. El organismo para eliminar ese Antígeno pone en juego los componentes celulares y las células que están en el lecho vascular circulando, pasan hacia el tejido en donde está el Antígeno produciendo el proceso infeccioso. Esto es posible porque en respuesta a ese proceso infeccioso las células epiteliales modifican la expresión y/o actividad de moléculas que están presentes sobre la superficie, son moléculas de adhesión. Las moléculas de adhesión median el contacto entre 2 células, o entre células y la matriz extracelular. Son esenciales para la morfología, organización de los tejidos y órganos, regulación de la respuesta inmune celular y migración de células en la inflamación desde la sangre hacia los tejidos inflamados. Muchas enfermedades se han descrito asociadas con disfunción o con sobreexpresión de ciertas moléculas de adhesión.<sup>(2)</sup>

La interacción celular juega un rol fundamental en diversos procesos biológicos dentro del sistema cardiovascular. Los leucocitos que se dirigen a sitios de inflamación son vistos como un proceso de compromiso secuencial de distintas moléculas de adhesión sobre la superficie de los leucocitos y las células endoteliales. Los neutrófilos en el contacto inicial y rolling por la pared del vaso está mediada primariamente por selectinas. Luego sigue una adhesión firme por medio de integrina 2 y la unión a su ligando ICAM-1 en la superficie de la célula endotelial. El paso final de esta cascada de eventos incluye la transmigración y extravasación endotelial del neutrófilo al espacio tisular<sup>(2)</sup>

El fenómeno de adhesión celular está involucrado en distintos mecanismos: en el desarrollo celular, en la diferenciación de células en la respuesta inmune (trasplante), en el homing de linfocitos de una reacción inflamatoria, en cáncer, en la reparación de lesiones.

Para que el mecanismo de adhesión se lleve a cabo deberán estar presentes distintas células, como plaquetas, leucocitos, células endoteliales, en los cuales el mecanismo de adhesión es bien conocido, aunque en los glóbulos rojos, todavía hay mucho por dilucidar.

Las moléculas de superficie involucradas en la adhesión pueden pertenecer a cualquiera de las seis familias:

- ⊗ Familia de las selectinas
- ⊗ Familia de las integrinas
- ⊗ Superfamilia de las inmunoglobulinas
- ⊗ Mucinas
- ⊗ Otros receptores de adhesión

Hay tres pasos secuenciales para el **tráfico de los leucocitos al tejido**

1-ROLLING o adhesión primaria, que esto es debido a la presencia de receptores constitutivos que están presentes sobre la superficie de los leucocitos y que se van a unir con su correspondiente contrareceptor o ligando sobre la superficie de las células endoteliales. Esta adhesión primaria está a cargo de un conjunto de moléculas llamadas lectinas y en este caso reciben el nombre de *SELECTINAS* que son proteínas que se unen fundamentalmente a carbohidratos. Esta adhesión está a cargo de selectinas vasculares o leucocitarias que se unen a su correspondiente oligosacáridos. Esta adhesión es transitoria e inestable pero ayuda a enlentecer el tráfico y si no se produce una adhesión mas fuerte las células continúan circulando.

El rolling permite que los linfocitos entren en contacto con los quimiotratantes, que son moléculas mediadoras como los leucotrienos. IL, fragmentos del sist complemento, que atraen y difunden desde los tejidos a través de las uniones de las células endoteliales o son producidos por células endoteliales y van a unirse a receptores presentes en la superficie de los linfocitos y libera una señal que hace que se produzca la adhesión secundaria fuerte. Esta unión del quimiotratante fuerte con su receptor hace que otras moléculas que pertenecen a la familia de las integrinas se adhieran fuertemente ya que se produce un cambio conformacional que le permite unirse a sus ligandos, esta adhesión fuerte es la

2-ADHESION SECUNDARIA, es una adhesión fuerte es debida a las integrinas sobre la superficie de los leucocitos y se unen a su correspondiente ligando en el endotelio. Las integrinas son moléculas formadas por dos cadenas (alfa y beta). La adhesión es fuerte porque los receptores son ACTIVACION DEPENDIENTE, necesitan una señal previa de activación para realizar el cambio conformacional que le permita unirse a su correspondiente ligando. Las integrinas para unirse a sus ligandos necesitan ser ACTIVADAS.

Luego ocurre la

3-MIGRACION TRANSENDOTELIAL a cargo de las moléculas integrinas, los leucocitos migran de la circulación hacia el tejido, el leucocito emite pseudópodos y pasa de la circulación al tejido.-

Los polimorfonucleares, leucocitos, monocitos, eosinófilos pasan de la circulación al tejido, estas células se ponen en contacto con los microorganismos a través de receptores de su superficie para reconocer al microorganismo y lo van a fagocitar. La fagocitosis va a depender de la presencia de receptores sobre la superficie de las células que van a reconocer estructuras que están ampliamente difundidas.

El macrófago a través de sus receptores va a fagocitar al Ag y se va a producir una polimerización de las moléculas de actina que están presentes en la zona de contacto entre el microorganismo y la célula, que va a emitir pseudópodos, va a englobar la partícula y la va a endocitar, y se forma el fagosoma, simultáneamente se va a producir la fusión del fagosoma con el lisosoma (vacuola que contiene un gran número de enzimas) se forma el fagolisosoma, en éste el Ag está sujeto a 2 mecanismos lisosómicos uno dependiente del oxígeno y el otro independiente del oxígeno.

Para que las células fagociten al Ag, el macrófago debe reconocer a través de sus receptores, estructuras sobre la superficie del Ag. El macrófago y el polimorfo poseen una serie de receptores para reconocer al Ag, estos receptores son:

\*receptores manosaterminales

\*receptores para

lipopolisacáridos (bacterias Gram negativas) \*receptores para el FC gama de las inmunoglobulinas.

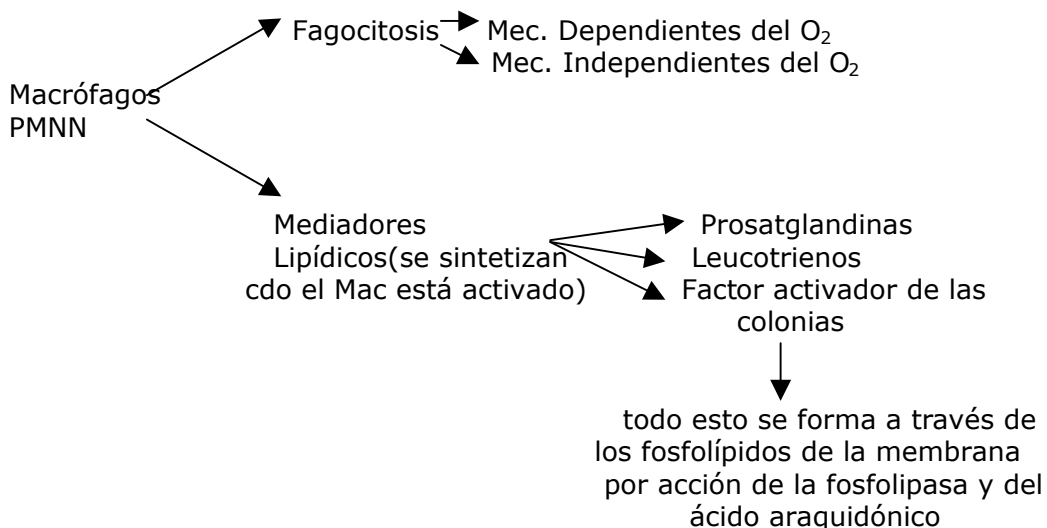
El macrófago fagocita al inmunocomplejo.

\*Los mecanismos independientes del oxígeno son aquellos en los que están involucradas distintas enzimas: fosfolipasas, lactolipasa, lactoferrina, glucosinasos, etc...

\*Los mecanismos dependientes del oxígeno: en el se forman los intermediarios reactivos del oxígeno donde se van a formar una serie de metabolitos tóxicos como el anión peróxido, peróxido de hidrógeno, radical libre hidroxilo.

El oxígeno es reducido: por cada molécula de oxígeno se va a reducir a agua, esto ocurre en la mitocondria (porque el oxígeno capta 4 electrones por cada molécula) un pequeño porcentaje de este oxígeno (de un 2 a un 5%) es reducido parcialmente por la entrada de 1, 2 o 3 electrones entonces se forma radicales libres como el anión peróxido, peróxido de hidrógeno, el radical libre hidroxilo y en un pequeño porcentaje es reducido parcialmente que son rápidamente eliminados por enzimas exógenas.

Cuando se produce la fagocitosis la célula (PMNN, Macrófago) se activa y se produce lo que se llama un estallido respiratorio (un aumento del consumo del oxígeno) hay una enzima presente en la membrana o en el fagolisosoma, es la NAPHoxidasa, que reduce el oxígeno a anión superóxido. La superóxido reductasa que pasa a peróxido de hidrógeno. Todos estos radicales libres tienen un alto poder bactericida para destruir al Antígeno. Estos metabolitos que se han generado van a eliminar dentro del fagolisosoma al Antígeno o también estos productos pueden ser excretados. Es decir que por un lado, estos metabolitos tóxicos dentro del fagolisosoma van a tratar de destruir al Antígeno que ha sido endocitado, pero al ser secretados por un lado van a tratar de eliminar al Antígeno soluble que no haya sido todavía fagocitado pero, a su vez, si estos metabolitos no son eliminados rápidamente por las otras células van a producir un cambio local que puede ser muy grande, por eso hay que tener cuidado con las respuestas inflamatorias porque se puede producir un gran daño sino está bien REGULADA. El radical libre hidroxilo tiene una vida muy corta, el peróxido de hidrógeno es eliminado por la catalasa que la pasa a agua o por peroxidases, de esta forma queda libre a través de distintos mecanismos.



Los mediadores lipídicos aumentan la permeabilidad vascular, producen vasodilatación y son quimiotácticos, o sea que favorecen el acúmulo de más células en el foco infeccioso y aumenta el pasaje de fluidos (proteínas).

Los macrófagos activados también van a secretar mediadores solubles como las citoquinas: IL 1, IL8 → que también van a ser secretadas por las células endoteliales (las IL son quimiotácticos que atraen PMNN hacia el lugar)

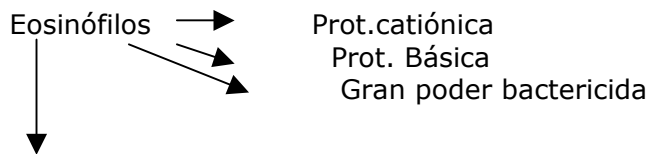
El Factor Necrótico Tumoral alfa actúa: \* sobre las células endoteliales, y estas aumentan la expresión de las moléculas de adhesión (para que se unan al leucocito y pasen al tejido), \*haciendo que las células endoteliales sinteticen quimioquinas como las IL8, para que puedan atraer más células, \*activa a las células endoteliales para que estas produzcan los mediadores lipídicos.

\*aumenta la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I o sea que favorece la acción de los linfocitos T citotóxicos

la IL 1 secretada por macrófago y PMNN → tiene las mismas funciones que el factor necrótico tumoral excepto en la expresión de CMH clase I

La IL 6 también secretada por macrófagos y PMNN es importante porque induce la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos y produce la secreción de proteínas.

El interferón beta inhibe la replicación viral y aumenta la capacidad citotóxica de las células NK y también aumenta la capacidad microbicida de los macrófagos y PMNN y también induce un aumento de expresión de moléculas del CMH clase I, favoreciendo la activación del LTc



Tienen en su superficie receptores para FCE(unen la Ig E)  
Son muy importantes en las rtas contra parásitos

NK → salen del lecho capilar, tienen una citotoxicidad natural contra células infectadas por virus, células tumorales y esto es debido a que tiene en su superficie receptores activadores y receptores inhibidores

Pertenece a la molécula de las Lectinas o a la superfamilia de las Ig

se unen a las moléculas del CMH de clase I

cuando esto sucede inhibe la lisis con la citotoxicidad mediada por la célula NK

Las células que están infectadas por virus, o las células tumorales sufren transformación maligna, disminuyen la síntesis de moléculas de clase I o expresan moléculas de clase I que no son funcionales, entonces la célula que fue infectada por un virus, probablemente induzca a una disminución en la expresión de las moléculas de clase C y clase I

Los receptores inhibitorios son CMH clase I específicos.

Las Nk son activadas si se une a un receptor activador se produce la lisis de la célula target o blanco. Ahora, si esa célula target expresa molécula de clase I esta lisis va a ser inhibida debido a la unión de los receptores inhibitorios.

➤ Las células más importantes involucradas en el proceso inflamatorio son:

*POLIMORFONUCLEARES	* MACROFAGOS
*NATURAL KILLERS	*EOSINOFILOS

## COMPONENTES HUMORALES

1. Proteínas del Sistema Complemento
2. Proteínas del sistema de las quininas
3. Proteínas de la fase aguda
4. Mediadores solubles

### 1. PROTEÍNAS DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

El sistema puede ser activado por la vía clásica o alternativa, cuando es activada por la vía alternativa, la Proteína C<sub>3</sub> está en alta concentración en el plasma y por acción del agua y proteasas plasmáticas puede ser escindida en C<sub>3a</sub> y C<sub>3b</sub>.

El C<sub>3b</sub> es capaz de unirse a grupos aminos o a grupos oxidrilos que están presentes en los carbohidratos de las membranas celulares de los microorganismos y de esta forma el C<sub>3b</sub> queda protegido de la acción de las proteínas regulatorias del complemento, entonces puede seguir toda la cascada de la activación que termina con la formación de un poro por lo tanto la lisis de la célula Target.

Por otro lado el C3b que se generó durante la activación puede unirse a los grupos amino u oxidrilos de los carbohidratos de los microorganismos y de esta forma *Opsonizar* al microorganismo que va a estar recubierta por C3b(unido a un grupo bioester que posee la molécula que se puede unir por unión covalente al grupo OH y aminos de los carbohidratos que están sobre la superficie de la bacteria. La bacteria ha sido opsonizada o sea recubierta por el macrófago que tiene receptores para C3b se le acerca y la bacteria es mas fácilmente *FAGOCITADA* (receptores inmunoadherentes)

Por otro lado el C3a, C4a, C5a son muy importantes en la Respuesta inflamatoria porque son quimiotácticos, atraen células.

En la inflamación hay aumento de la permeabilidad vascular y las proteínas del plasma, difunden hacia el tejido, esas células plasmáticas son proteínas del Complemento que en los tejidos se encuentran con los microorganismos y son activadas.

El C3a es una anafilotoxina.<sup>(1)</sup> Hay muchas células que tienen receptores para el C3a ,mastocitos, basófilos cuando unen al C3a a través de ese receptor liberan histamina, la histamina hace el efecto de vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso de los vasos.

Los macrófagos liberan mediadores químicos como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de las plaquetas, que a su vez producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad y a su vez son también quimiotácticos. También esas células cuando se activan, producen un mediador soluble factor necrótico tumoral *alfa*. Los macrófagos y PMNN también tienen receptores para el C3a, este aumenta la capacidad bacteriostática del macrófago, o sea aumenta la producción de los intermediarios reactivos del Oxígeno, aumenta la capacidad de producir citoquinas, IL-1, etc...

También activa al macrófago para que produzca los mediadores químicos .

Otras células que también tienen receptores para el C3a son las células endoteliales y sobre ellas, estas aumentan la expresión de moléculas de adhesión sobre su superficie para facilitar la migración de las células, hace que esas células también aumenten su secreción de quimioquinas y mediadores químicos.

Por otro lado el Sistema de complemento también puede ser activado por la vía clásica y empieza por C1, para que este C1 se active, necesita de un inmunocomplejo, los restos de manosa que hay sobre la superficie de la bacteria, activa al sistema de complemento que termina con la formación de un poro y la lisis.

Durante el camino de activación de la vía clásica se forma C3b, el C3a, también el C4a y C2a y C2b.

El C3b y el C4b cumplen la función de opsonizar a la bacteria y la hacen fagocitable gracias al receptor la van a poder endocitar (inmunoaderencia las va a acercar y va a hacer que sea más fácil la fagocitosis.)

El C3a, 4<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> son quimiotácticos, anafilotóxicos.

Las proteínas del sistema complemento favorecen la eliminación del Antígeno, son proteínas anafilotóxicas de las cuales la más potente es el C3a.

## 2. **PROTEÍNAS DEL SISTEMA DE LAS QUININAS Y DE LA COAGULACIÓN**

El factor de Hageman es el factor XIIa es activado también por las endotoxinas, por la ruptura de la pared capilar. A través del factor se activa un precursor que es la Precalicroína para dar calicroína que actúa sobre el fibrinógeno para dar bradiquinina y esta tiene las funciones de actuar en la respuesta inflamatoria que es: aumentar la vasodilatación y aumentar la permeabilidad vascular. El factor Hageman es capaz de activar el sistema de la coagulación sobre la trombina, esta sobre el fibrinógeno para dar fibrina, en este paso se generan fibrinopéptidos que producen un aumento de la permeabilidad capilar y vasodilatación.

## 3. **PROTEINAS DE LA FASE AGUDA**

Durante una respuesta inflamatoria, las proteínas aumentan su concentración en el plasma. Las proteínas son sintetizadas por los hepatocitos en el hígado debido a la secreción de la IL-6 (cuando el macrófago es activado sintetiza IL-6) La IL-6 actúa sobre los hepatocitos para que éstos sinteticen las proteínas de la fase aguda:

1) Proteína C reactiva: se une a grupos fosforilcolina de la pared de las bacterias, las opsoniza para poder ser fagocitadas por el macrófago.

2) Proteína manosa vain protein: se une a la manosa sobre la membrana de la bacteria e inducen a la activación del sistema complemento, opsonizan y pueden ser fácilmente fagocitadas por el macrófago debido a receptores presentes sobre la superficie del macrófago.

3) alfa 2 macroglobulina: cumple la función de opsonización de la bacteria

¿Cuál es la diferencia de la fase aguda entre las proteínas de la fase aguda y los Anticuerpos en la opsonización?

Que el Anticuerpo es específico para el Antígeno y las proteínas no lo son.

## 4. **MEDIADORES SOLUBLES**

Son las citoquinas. Son secretadas por los macrófagos, polimorfonucleares neutrófilos, células endoteliales, mastocitos.

El **macrófago** que fue activado porque se fagocitó al Antígeno *secreta: IL-6, IL-1, TNF*

El **mastocito** que es activado por la unión al C3a que es el receptor de las interleuquinas *secreta: TNF*

Los **PMNN** que van a ser activados por lo que fagocitó *secreta: citoquinas*

Todas estas células son las responsables de todos los mediadores solubles

## AREAS EN LAS QUE HA INFLUIDO LA INMUNOLOGIA

- ◆ Profilaxis de enfermedades infecciosas
- ◆ Transfusiones sanguíneas

- ◆ Transplantes de órganos
- ◆ Oncología
- ◆ Inmunopatología
- ◆ Métodos de diagnóstico

### **GRUPOS SANGUINEOS**

Son grupos de Ag que se transmiten de acuerdo a las leyes mas simples de la genética.

El primer sistema de grupos sanguíneos es el ABO (actualmente hay 26 grupos)

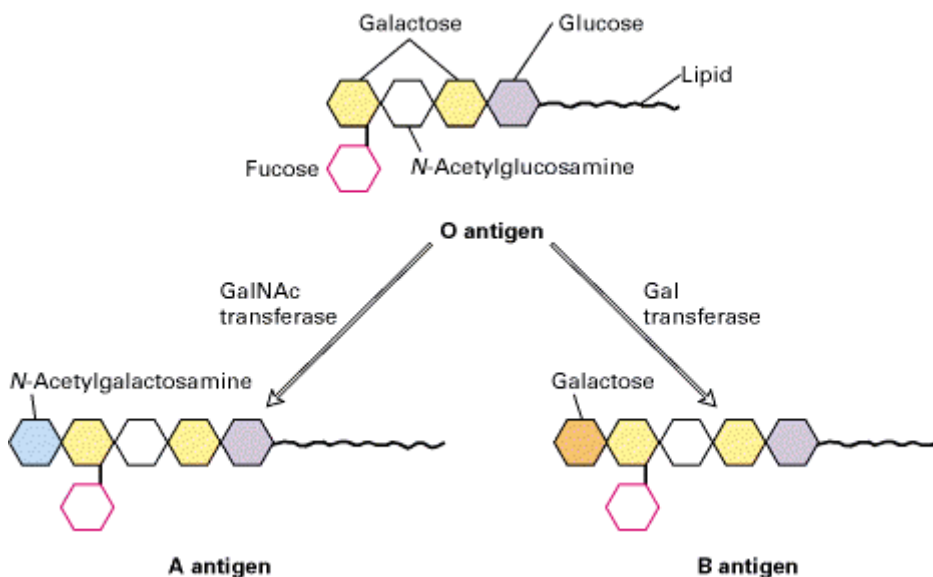
**Podemos decir grupo ABO que es el sistema más simple y es el sistema clave porque tiene 2 características que no la tiene otro:**

- 1) Es muy inmunógeno
- 2) Tiene el Antígeno y el o los Anticuerpos. Por ejemplo: si un individuo es de grupo A tiene Anti B

Existen Anticuerpos naturales: Cuando es A, Cuando es B, Cuando es O

En el sistema ABO las determinantes antigénicas son glúcidos. Un individuo es **A**

cuando tiene *n-acetilgalactosamina* como determinante antigénico. Es **B** cuando tiene galactosa y **O** cuando le faltan los dos.



Y todos estos glúcidos simples están expandidos en las bacterias, virus, parásitos (flora bacteriana). Un recién nacido no tiene Anticuerpos, los está creando a partir de los 6 meses, hasta llegar a sus valores normales a los 10 años.

Es una característica muy peligrosa porque si nos equivocamos dándole a un individuo del grupo **O** le damos del grupo **A**, el individuo tiene **Anti A**, y va a tener una reacción inmediata ( problema muy grave )

Grupo sanguíneo y sistema ABO, son fundamentales para la inmunología.

Otro sistema muy importante es el Rh.

Es polimorfo y tiene 56 Ag y solo 5 son inmunogénicos (capaz de despertar respuesta inmune) D,C,c,E,e.

Cuando un individuo no tiene Rh D es Rh negativo.

En 1940 se demostró la enfermedad hemolítica. Las mujeres Rh negativas no tienen el Ag D, esto lleva a que cuando está gestando un feto Rh positivo,(no con el primer hijo) se generen anticuerpos cuando se embaraza del segundo hijo que lo rechaza.

Otro sistema inmunógeno es el llamado Kell, que es muy similar al Rh pero la frecuencia es muy distinta ya que hay muy pocos individuos Kell positivos.

El 90% son Kell negativos

El 10% son Kell positivos → acá la inmunogenicidad se ve incrementada en los homocigotas que son el 0,2% de la población.

La frecuencia de los grupos sanguíneos varía por la ubicación geográfica. Y se los considera marcadores de migraciones. Por ejemplo: no es lo mismo pedir sangre **O** en Salta que en Rosario.

Disciplinas de enfoque para el estudio de los grupos sanguíneos

- ◆ Genética
- ◆ Inmunología
- ◆ Hematología
- ◆ Inmunorreología
- ◆ Biología molecular
- ◆ Bioquímica
- ◆ Embriología

Los grupos sanguíneos tienen un APOORTE PRACTICO: la transfusión sanguínea y la enfermedad hemolítica del niño.

Otros sistemas son El Sistema Duffy: Sus Ag son de una clase de plasmodium, el Sistema Indian(receptor de hialuronato)

Los distintos sistemas están ubicados en la membrana de los glóbulos rojos (que viven 120 días)

Hay Ac que atacan al Glóbulo Rojo (GR) y así es como son retirados de la circulación.

\*Sobre el GR hay: Receptores de membrana, Moléculas de adhesión, Enzimas, Proteínas estructurales (ligadas a propiedades mecánicas y provocan problemas genéticos.)

Implicancias clínicas de los grupos sanguíneos.

TRASTORNOS no inmunológicos

Asociación con patologías malignas

Asociación con biología de la reproducción

Asociación con enfermedades infecciosas

Asociación Grupo sanguíneo y enfermedad

Asociación con hipertensión (glicoforinas)

Los Glóbulos Rojos tienen Ag y participan del sistema inmune

**INMUNOGENICIDAD:** La importancia clínica del Anticuerpo depende de la característica del epítipo, del número de receptores de membrana y todo esto da lugar a la inmunogenicidad. O sea cuanto más inmunógeno sea mas problema va a tener.

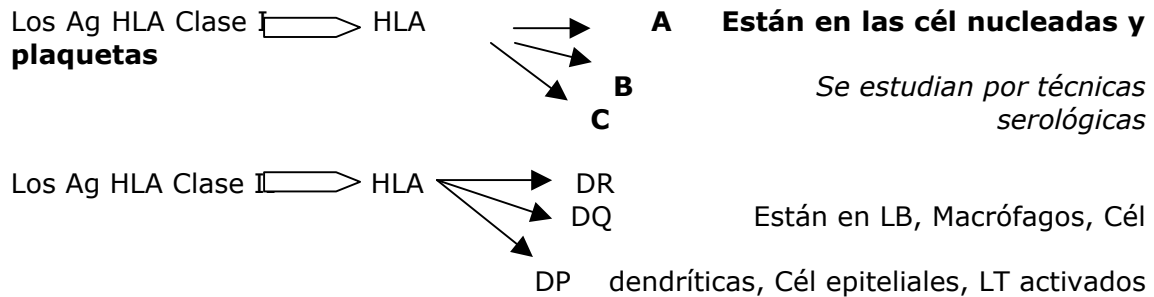
Los sistemas ABO y Rh son los más inmunógenos.

Los Antígenos del sistema ABO no existen en el recién nacido y en los viejos desaparecen. Alcanzan la máxima expresión a los 18 años de edad.

La aplicación de la inmunología más importante es la transfusión

Todas las especies, humana y vertebrados superiores, presentan el Complejo Mayor de Histocompatibilidad.(CMH) que en el hombre se denomina Sistema **HLA** (antígenos leucocitarios humanos). Las células nucleadas humanas presentan Ag HLA y es sintetizado en el cromosoma 6. Cada persona presenta en la membrana celular 6 antígenos heredados del padre y 6 Ag heredados de la madre.

Los Ag del sistema HLA se heredan en bloque.



En las técnicas serológicas: se enfrentan Anticuerpos de especificidad conocida con la célula del paciente.

Técnica de separación de linfocitos: se hace con el linfocito porque el linfocito tiene la mayor cantidad densidad antigénica en la superficie. Se extrae sangre por punción venosa, se siembra y los Linfocitos van a quedar en interfase, se extraen y se cuentan.

Los glóbulos rojos son muy deformables, no tienen núcleos y están constituidos por un citoesqueleto elástico que le permite mantener a la hemoglobina en su interior, y a su vez las proteínas de la membrana del glóbulo rojo tienen adheridas moléculas de ácido siálico que le suministran la carga negativa. A su vez, la membrana del glóbulo rojo posee los determinantes de grupos sanguíneos, controla el transporte activo o pasivo de varias moléculas, es una estructura que le da la forma, la deformabilidad, movilidad y transporte interno de macromoléculas.

Los receptores de la membrana del glóbulo rojo que se encuentran en su superficie tienen funciones complejas. Esta membrana es asimétrica, por la disposición irregular de los componentes glucídicos, lipídicos y proteicos sobre su superficie. Los glucídicos de la membrana del glóbulo rojo son estructuras lineales unidos por uniones covalentes a proteínas y a lípidos de la membrana y están en la cara externa de la célula. Sobre la superficie del eritrocito, la principal molécula portadora, llevan cadenas glicánicas, sean glicoforinas y glicolípidos y de poliglicosilceramida. Las estructuras glucídicas de la membrana constituyen el glicocalix. Los lípidos de la membrana del glóbulo rojo principalmente son fosfolípidos. Los antígenos de grupo sanguíneo asociados a los lípidos son glicoesfingolípidos neutros, los antígenos A,B,H,I,i;P,P<sub>1</sub>, Pk, están ubicados en la porción glucídica de los esfingolípidos(4)

En condiciones normales los glóbulos rojos suspendidos en el plasma se puede agregar formando pilas denominadas ROLLEAUX (es llamado agregación o agregación normal que es un proceso reversible).

Si en lugar de agregarse se produce la aglutinación esta es *irreversible*.

Si se produce agregación en la circulación sanguínea, se produce un enlentecimiento del flujo, se reduce la velocidad, el glóbulo rojo aumenta su deformabilidad, y esto es estudiado mediante la reología.

## **ESTUDIO DE LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL**

Para realizar la determinación de Ag y Ac contamos con métodos: Inmunológicos y de Biología Molecular.

Propiedades inmunológicas de los complejos Ag-Ac

Precipitación: cuando tenemos Ag y Ac solubles y se forma un inmunocomplejo que no es soluble, precipita. La precipitación se puede visualizar en un medio líquido o gelosado.

Aglutinación: agrupa muchos inmunocomplejos, la visualización es una reacción de aglutinación.

Fijación de complemento

Enzimoimmunoanálisis: ELISA

En los métodos de biología molecular, nos permite investigar si en el ADN existe el gen o alelo que va a codificar la presencia del Antígeno (o sea esa proteína)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa se usa para estudiar la carga viral en infecciones. Reproduce en un tubo de ensayo lo que las células hacen in vivo cuando se van a replicar. (a dividir)

Citometría de flujo

Se basa en el análisis de células individuales marcadas o no y que fluyen a gran velocidad en una vaina líquida en frente de una fuente de luz.

Aplicaciones

1)-Análisis de poblaciones leucocitarias

- Monitoreo HIV
- Análisis de leucemia, linfomas.

2)-Análisis de DNA

- análisis del ciclo celular (neoplasias)
- determinación del estado ploide.

3)-Cuantificación de Stem Cell (trasplantes)

4)-Aplicaciones inmunohematológicas

- Determinación cuantitativa de Ac
- Determinación de densidad antigénica.
- Estudio de poblaciones mixtas (transfusiones incompatibles)

5)-Estudio de Ag tisulares

Las muestras de tejido son sometidas a una mecánica (suspensión celular)

El comportamiento de las células que circulan se estudian mediante la Mecanobiología, cuando se estudian las células de la sangre se denomina hemorreología.

### **ALTERACIÓN QUE SUFREN LOS GRUPOS SANGUINEOS EN LA MALIGNIDAD.**

Los grupos sanguíneos son marcadores alotípicos de la membrana del glóbulo rojo, o sea que es un marcador (Ag) que tiene un individuo.

En el 1900 Landsteiner descubre los grupos sanguíneos, realizando una experiencia tomando 40 individuos, les extrae sangre y va haciendo reaccionar los glóbulos de uno con otro paciente, prueba inmunológica: Aglutinación

Y se concluye:

	<b>GA</b>	<b>GB</b>	<b>GO</b>	<b>GAB</b>
Plasma A	-	+	-	+
Plasma B	+	-	-	+
Plasma O	+	+	-	+
Plasma AB	-	-	-	-

La definición actual de grupos sanguíneos es:

Son un conjunto de variaciones de polimorfismo genético observados en el interior de la especie humana.

***El grupo ABO es un marcador genético tisular, fundamentalmente expresado en los glicolípidos de la membrana de los glóbulos rojos.***

El glicocalix tiene funciones como: amortiguador, favoreciendo la deformación, para que se adapte para pasar por los capilares, también tiene un rol fundamental entre células vivas, ya que están involucradas en mecanismos de reconocimiento celular e inhibición de contacto.

En un tejido normal, una célula no invade a la otra. Las funciones de éstos antígenos descriptas en el tejido normal están relacionadas con la inhibición de contacto celular y reconocimiento celular, estas son las funciones que permiten que las células no se invadan unas con otras, manteniendo la autonomía celular. En un cáncer, esto se altera y las células tumorales invaden a las sanas, se pierde la inhibición de contacto. Los antígenos de grupo sanguíneo ABH y sus asociados, se

expresan en gran cantidad de células y tejidos, especialmente en las células epiteliales. Estas estructuras ABH conformadas por la acción concatenada de glicosiltransferasas son glicoproteínas o glicolípidos que se disponen en el glicocalix de la célula. <sup>(5)</sup>

### **Expresión de antígenos ABO en células de la pulpa dental humana en dientes sanos**

El tejido pulpar es un tejido conectivo compuesto por células como los fibroblastos, odontoblastos, células mesenquimáticas indiferenciadas, células del endotelio vascular y matriz extracelular, además de colágeno y proteoglicanos. Como consecuencia de la agresión ocasionada por la caries, trauma o iatrogenia ocurren cambios en este tejido pulpar que da origen a procesos inflamatorios que están acompañados por una amplia variedad de marcadores inmunológicos solubles y membranales. Los marcadores inmunológicos que han sido descritos hasta ahora son: bradiquinina, neuroquinina, interleuquina, Prostaglandina E<sub>2</sub>, Aspartato aminotransferasa, CD44, CD45 y otros. <sup>(7)</sup>

Los antígenos de grupo sanguíneo ABH y sus asociados, se expresan en gran cantidad de células y tejidos, especialmente en las células epiteliales. Estas estructuras ABH conformadas por la acción concatenada de glicosiltransferasas son glicoproteínas o glicolípidos que se disponen en el glicocalix de la célula.

Las funciones de estos antígenos descritas en el tejido normal están relacionadas con la inhibición de contacto celular y reconocimiento celular.

No existen referencias bibliográficas respecto a este tipo de estudios, pero ha sido estudiado en otras células autosómicas.

Resulta interesante una investigación al respecto porque nos daría una idea más acabada de la diferenciación de esas células en los mencionados procesos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>(1)</sup>Martínez José Peña. Inmunología. Ediciones Pirámide, S.A 1998.
- <sup>(2)</sup>Paul A.J. Henricks and Frans P. Nijkamp. Pharmacological modulation of cell adhesion molecules. *European Journal of Pharmacology*, 344:1:1-13, 1998.
- <sup>(3)</sup> Konstantinos Konstantopoulos, Sharad Kukreti and Larry V. McIntire. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Biomechanics of cell interactions in shear fields. 33:1-2:141-164. 1998.
- <sup>(4)</sup> Fainboim, Satz y Jennifer: Introducción a la inmunología humana. Edición del autor, Pag 226. 4ª edición, 1994.
- <sup>(5)</sup> Salmon C, Cartron JP, Rouger P. *Les groupes sanguins chez l'homme*. Editorial Masson. cap 4:51-88, 1997.
- <sup>(6)</sup> Foresto P, Biondi C, Brufman A, Yaber F, Yaber F, Solis E, Provenzal O, Valverde J. Deleción antigénica ABH en células de sedimento urinario de pacientes con adenoma de próstata. *Arch. Esp. De Urol*. 53,9 (770-773).2000.
- <sup>(7)</sup>Spoto G, Fioroni M, Rubini C, Tripodi D, Perinetti G, Piattelli A. Aspartate aminotransferase activity in human healthy and inflamed dental pulps. *J of Endodontics*. 27:394-5, 2001;