

Las Enfermedades Autoinmunes  
para los Téc. Sup.  
en Laboratorios de  
Diagnóstico Clínico

Elaborado por:

José Luis Crespo Iniesta, Leonor Fernández Mora, Lorenzo Sánchez Godoy

Edición: 2.0

**EDITORIAL ELEARNING**

ISBN: 978-84-17172-50-3

No está permitida la reproducción total o parcial de esta obra bajo cualquiera de sus formas gráficas o audiovisuales sin la autorización previa y por escrito de los titulares del depósito legal.

# ÍNDICE GENERAL

## INTRODUCCIÓN ..... 1

## TEMA 1. LOS ANTICUERPOS

1.1. Los anticuerpos .....	5
1.1.1. Introducción .....	5
1.1.2. Mecanismos efectores de los anticuerpos.	
Neutralización .....	8
1.1.3. Opsonización y fagocitosis .....	9
1.1.4. Citotoxicidad mediada por células y	
dependiente de anticuerpos (ADCC) .....	10
1.2. Las inmunoglobulinas .....	11
1.2.1. Estructura de las inmunoglobulinas .....	11
1.2.2. Distribución de las inmunoglobulinas .....	14
1.2.3. Función de las inmunoglobulinas.....	15
Ideas clave .....	25
Autoevaluación .....	26

## TEMA 2. RESPUESTA INMUNITARIA. TIPOS

2.1. Introducción .....	33
2.2. Tipos de respuesta inmunitaria .....	37
2.2.1. Reacciones de hipersensibilidad. Anafilaxia.....	37
2.2.2. Anafilaxia.....	46

Ideas clave .....	49
Autoevaluación .....	51

## **TEMA 3. RESPUESTA AUTOINMUNE. TOLERANCIA. AUTOINMUNIDAD**

3.1. Introducción .....	57
3.2. Tolerancia inmunológica .....	57
3.2.1. Propiedades de la inducción de la tolerancia .....	58
3.2.2. Factores que afectan a la tolerancia experimental .....	58
3.3. Autoinmunidad.....	61
Ideas clave .....	67
Autoevaluación .....	69

## **TEMA 4. TÉCNICAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

4.1. Introducción .....	77
4.2. Técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) .....	80
4.2.1. Principios del procedimiento .....	87
4.2.2. Recogida y preparación de muestras .....	87
4.2.3. Procedimiento .....	87
4.2.4. Interpretación de los resultados.....	90
4.3. Enzimoinmunoanálisis (ELISA) .....	93
4.3.1. Dispositivos empleados en ELISA .....	94
4.3.2. Fases de un ensayo ELISA .....	95
4.3.3. Tipos de ensayos ELISA.....	96
4.4. Métodos de transferencia de proteínas a filtros (BLOT) .....	98

4.4.1. Comparación de los métodos de detección directo e indirecto.....	99
4.4.2. Transferencia de las proteínas a la membrana.....	100
4.4.3. Bloqueo de los sitios de unión inespecíficos .....	101
4.4.4. Lavado de la membrana.....	102
4.4.5. Anticuerpos primarios y secundarios.....	102
4.4.6. Marcaje de anticuerpos .....	103
4.4.7. Comparación de las enzimas HRP y AP.....	105
4.4.8. Sustratos cromogénicos .....	105
4.4.9. Sustratos quimioluminiscentes .....	107
4.4.10. Captura de los datos .....	108
4.4.11. Marcadores de peso molecular.....	109
4.4.12. Lavado y redetección de una membrana .....	109
4.4.13. Técnicas relacionadas .....	110
4.5. Inmunodifusión doble.....	111
4.6. Contrainmunoelectroforesis (CIE) .....	113
Ideas clave.....	115
Autoevaluación .....	116

## TEMA 5. DIABETES

5.1. Introducción .....	123
5.2. Diabetes mellitus (DM).....	124
5.2.1. Clasificación .....	125
5.2.2. Síntomas y signos de DM no tratada .....	127
5.2.3. Diagnóstico .....	128
5.2.4. Tratamiento.....	128
5.2.5. Causas .....	129
5.3. Enfermedades a consecuencia de la diabetes .....	129
5.3.1. Complicaciones agudas .....	130

5.3.2. Laboratorio.....	130
5.3.3. Hemoglobina glucosilada .....	131
Ideas clave.....	133
Autoevaluación .....	135

## TEMA 6. TIROIDES

6.1. Introducción .....	141
6.2. Anticuerpos antimicrosomas .....	142
6.3. Anticuerpos anti-tirotropina .....	143
6.4. Anticuerpos anti-receptor de TSH .....	144
6.5. Tiroiditis .....	145
6.5.1. Origen .....	145
6.5.2. Diagnóstico .....	146
6.5.3. Síntomas .....	147
6.5.4. Signos .....	147
6.5.5. Prevalencia de autoanticuerpos antitiroides (%) ....	148
6.5.6. Marcadores inmunológicos de las enfermedades autoinmunes tiroideas.....	149
6.6. Enfermedad de Graves Bassedow .....	149
6.6.1. Diagnóstico .....	150
6.6.2. Síntomas .....	151
6.6.3. Tratamiento.....	152
Ideas clave.....	155
Autoevaluación .....	157

## TEMA 7. ADDISON .....

## 163

Ideas clave.....	167
Autoevaluación .....	168

**TEMA 8. ANEMIA PERNICIOSA O GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE .....175**

Ideas clave.....	181
Autoevaluación .....	183

**TEMA 9. HEPATITIS AUTOINMUNE**

9.1. Introducción .....	191
9.2. Causas .....	191
9.3. Características clínicas .....	191
9.4. Diagnóstico.....	192
9.5. Tratamiento .....	194
9.6. Pronóstico .....	195
Ideas clave.....	197
Autoevaluación .....	198

**TEMA 10. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)**

10.1. Introducción.....	205
10.2. Factores básicos .....	207
10.3. Manifestaciones clínicas .....	208
10.4. Laboratorio .....	210
10.5. Diagnóstico .....	211
10.6. Tratamiento .....	212
Ideas clave.....	217
Autoevaluación .....	218

**TEMA 11. VASCULITIS SISTÉMICAS**

11.1. Introducción.....	225
11.2. Origen.....	226
11.3. Clasificación .....	227
Ideas clave.....	239
Autoevaluación .....	240

**TEMA 12. SÍNDROME DE SJÖGREN**

12.1. Descripción .....	247
12.2. Origen.....	247
12.3. Síntomas .....	249
12.4. Causas e incidencia.....	250
12.5. Exámenes y análisis .....	250
12.6. Tratamiento .....	251
12.7. Pronóstico.....	252
Ideas clave.....	255
Autoevaluación .....	256

**TEMA 13. ENFERMEDADES MIXTAS DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)**

13.1. Introducción.....	263
13.2. Origen.....	264
13.2.1. De origen muco-cutáneo .....	264
13.2.2. De origen músculo-esquelético.....	264
13.2.3. De origen pulmonar.....	264
13.2.4. De origen cardíaco .....	265
13.2.5. De origen digestivo.....	265

13.2.6. De origen renal .....	265
13.2.7. De origen neuropsiquiátrico .....	265
13.3. Laboratorio .....	266
13.4. Anatomía patológica .....	267
13.5. Diagnóstico .....	267
13.6. Tratamiento .....	267
13.7. El pronóstico y la evolución .....	268
Ideas clave.....	269
Autoevaluación .....	271

## **TEMA 14. ESCLERODERMIA SISTÉMICA (SSc)**

14.1. Introducción.....	277
14.2. Clasificación .....	278
14.3. Criterios para el diagnóstico .....	278
14.4. Origen.....	280
14.5. Sintomatología .....	281
14.5.1. De origen vascular.....	281
14.5.2. De origen cutáneo .....	282
14.5.3. De origen gastrointestinal.....	284
14.5.4. De origen músculo-esquelético .....	285
14.5.5. De origen pulmonar.....	285
14.5.6. De origen cardiaco .....	286
14.5.7. De origen renal .....	287
14.5.8. Otros orígenes clínicos .....	287
14.6. Diagnóstico .....	287
14.7. Tratamiento .....	289
Ideas clave.....	291
Autoevaluación .....	292

**TEMA 15. DERMATOMIOSITIS (DM)**

15.1. Introducción.....	299
15.2. Manifestaciones cutáneas.....	300
15.3. Síntomas .....	301
15.4. Estudios inmunológicos.....	301
Ideas clave.....	305
Autoevaluación .....	307
<b>GLOSARIO.....</b>	<b>315</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>327</b>

## INTRODUCCIÓN

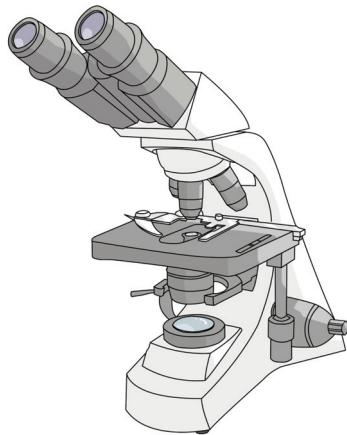
Nuestro organismo humano ha desarrollado sistemas de protección para hacer frente a agresiones por microorganismos y por sustancias extrañas. Como consecuencia del reconocimiento entre células de los organismos multicelulares, nuestro sistema inmunitario parece haber evolucionado, siendo la comunicación entre las células un hecho esencial para el desarrollo de los órganos especializados.

Es nuestro sistema inmunitario, el encargado de la tarea de discernir entre lo propio y lo extraño, una vez que se generaron los mecanismos de reconocimiento.

El término inmunidad tiene su origen en un vocablo romano que significa privilegio de exención o "estar libre" y que hace referencia a la capacidad que poseen los seres vivos de no sufrir continuamente las enfermedades que ocasionan la agresión de los microorganismos. Se relaciona, por tanto, con las enfermedades de origen microbiano, pero también con enfermedades no infecciosas como alergias, anafilaxia y asma, por errores en este sistema inmunológico.

Los sistemas de defensa de los humanos pueden ser innatos y adquiridos. Los sistemas inmunitarios innatos, también conocidos como naturales, constituyen la primera línea de defensa actuando inespecíficamente contra las sustancias y microorganismos ajenos al cuerpo, mientras que los sistemas inmunitarios adquiridos o adaptativos, constituyen mecanismos más evolucionados que actúan mediante la movilización de células y moléculas contra el invasor.

- La *inmunidad innata*, se configura mediante barreras naturales físicas, como la piel, las proteínas sanguíneas, los epitelios mucosos, las sustancias químicas que segregan tanto la piel como los epitelios mucosos, el complemento y otros mediadores de la inflamación por células fagocíticas y leucocitos, o por las células asesinas naturales (*natural killer*). Esta respuesta inmunitaria innata, a la vez de actuar de forma protectora, inicia la respuesta inmunitaria específica o adaptativa.



- La *inmunidad adquirida*, actúa una vez reconocidos los antígenos extraños por linfocitos específicos que se diferencian en células cuya misión es la eliminación del antígeno. Los mecanismos en la defensa inmunitaria adaptativa podríamos decir que son similares a los usados por la respuesta inmunitaria innata, evolucionando a partir de ellos.

Dependiendo del componente del sistema inmunitario participante, la respuesta inmunitaria adquirida podremos clasificarla en dos tipos: celular y humoral. Mientras que en la respuesta inmunitaria celular se produce la activación de células especializadas o linfocitos T, que reaccionan con los antígenos sobre la superficie de otras células que los presentan, en la respuesta inmunitaria humoral, se desarrollan anticuerpos que se unen específicamente a los antígenos que los han inducido.

Nuestro sistema inmune cuenta con dos fases a la hora de dar una respuesta inmunitaria, de tal modo que si un patógeno logra sortear las eficaces barreras inmunes innatas y establecer una infección, se ponen en marcha los mecanismos de la inmunidad adaptativa o adquirida. Pero a veces, esta se pone en marcha de todos modos, simplemente para reforzar la inmunidad innata. La respuesta adquirida comienza con el reconocimiento del antígeno. De modo casi simultáneo tras el reconocimiento, el sistema inmune tiene que tomar una decisión: actuar o no actuar, y si actúa, con qué mecanismos hacerlo. Esto constituye la *fase aferente*, que supone el reconocimiento del antígeno y la toma de decisión, y sucede antes de que los linfocitos colonicen los ganglios linfáticos regionales de la zona afectada.

A continuación tiene lugar la *fase eferente*, tras la salida de los ganglios linfáticos, que incluye el ataque contra el antígeno y la generación de células de memoria.

El sistema inmune es redundante, tiene muchas herramientas diferentes para realizar la misma función efectora.

La respuesta inmunitaria primaria se inicia tras el primer enfrentamiento con un antígeno. Esta incluye respuesta celular y humoral. El isotipo de inmunoglobulina de la respuesta primaria es Ig M. Esto no quiere decir que no se produzcan otras Ig en menores proporciones. La respuesta primaria se desarrolla en una o dos semanas, incluye respuesta celular y de anticuerpos, y los niveles del anticuerpo declinan rápidamente frente al antígeno. En general, entre el día 12 y 20, los niveles de anticuerpo se mantienen al máximo y decaen a partir de la tercera o cuarta semana.

Cuando hay infecciones subsiguientes por el mismo agente, estamos ante respuestas secundarias, que es más rápida e incluye respuesta celular y de anticuerpos. El principal isótipo de Ig es la IgG. La respuesta secundaria tiene un desarrollo más rápido, incluye respuesta celular y de anticuerpos, y los niveles permanecen altos por largo tiempo.

Si la segunda infección es con otro antígeno distinto del específico no se produce respuesta secundaria sino una nueva respuesta primaria.

Nuestro sistema inmunitario adquirido tiene cuatro características fundamentales: Especificidad, Diversidad, Tolerancia y Memoria.

- *Especificidad.* Esta característica del sistema inmunitario consiste en el reconocimiento por diferentes elementos de dicho sistema de aquellos otros que son extraños, de tal modo que las respuestas inmunitarias son específicas de los antígenos y también de regiones específicas de estos. Los receptores para el antígeno en la superficie de cualquier célula B o T son específicos de un único grupo dentro de la estructura del antígeno. Este grupo se denomina determinante antigénico o epítopo. Los linfocitos específicos de cada antígeno se desarrollan sin estimulación antigénica previa.
- *Diversidad.* Nuestro organismo da respuestas contra un elevadísimo número de determinantes antigénicos, que implica que aunque cada célula B o T tiene receptores de superficie con una única especificidad, en conjunto estas células tienen un número muy elevado de especificidades, lo que facilita el reconocimiento de un número igualmente elevado de epítopos. Durante el desarrollo de la célula B o T, es cuando se genera esta diversidad, mediante la reorganización aleatoria de la información genética que codifica los polipéptidos que componen las moléculas del receptor, y que es independiente de la presencia del antígeno. A este conjunto de receptores de los linfocitos es a lo que llamamos *repertorio inmunológico*.
- *Tolerancia.* Esta característica del sistema inmunitario adquirido comprende la capacidad para reconocer, responder y eliminar los antígenos extraños, a la vez de la inexistencia de reacción frente a sustancias antigénicas propias. Esto es debido a la eliminación de los linfocitos que expresan receptores específicos para antígenos propios y también por la inactivación de linfocitos activados al entrar en contacto con los propios antígenos.

- *Memoria.* Debido a esta característica del sistema inmunitario adquirido cuando se expone a un antígeno se potencia su capacidad de respuesta frente a él, de tal modo que en una segunda exposición, la respuesta inmunitaria será más rápida, duradera, y con frecuencia, cuantitativamente diferente. Esto es lo que conocemos como memoria inmunológica y es debida a la clonación de linfocitos específicos y al desarrollo de células de memoria.

Dentro de este apartado de conceptos básicos y definiciones es obvio dar una definición y tipología de los antígenos. El antígeno es toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune. Se subdivide en tres tipos principales: Tolerógenos, Inmunógenos y Haptenos.

Los antígenos Tolerógenos son capaces de inducir por sí solos respuesta inmune, pero sucesivas exposiciones al antígeno van provocando respuestas primarias de menor intensidad posteriormente.

Los antígenos Inmunógenos son capaces de inducir por sí solos respuesta inmune y convertirse en diana de dicha respuesta. Exposiciones secundarias al inmunógeno conducen a respuestas más energéticas y rápidas (respuestas secundarias o de memoria).

Los antígenos Haptenos no son capaces por sí solos de inducir la respuesta inmune. Al unirse a un inmunógeno mayor, se puede generar respuestas tanto frente al inmunógeno como frente al hapteno. Exposiciones repetidas al complejo inmunógeno-hapteno conducen a respuestas energéticas y rápidas.

El estado físico, la constitución genética de cada individuo y el pretratamiento de un antígeno con diferentes agentes físicos y/o químicos son cuestiones que determinan el comportamiento de un determinado antígeno ya sea como inmunógeno o como tolerógeno. Así, por ejemplo, frente a un determinado agente patógeno se detectan diferentes fragmentos antigenicos, y estudiamos en seis individuos diferentes infectados por el mismo patógeno, frente a qué antígeno responde cada uno de ellos, observamos que cada individuo presenta un patrón de respuesta distinto. En este caso, es la base genética la que determina la respuesta inmune.

# TEMA 1

## LOS ANTICUERPOS

- 1.1. Los anticuerpos
  - 1.1.1. Introducción
  - 1.1.2. Mecanismos efectores de los anticuerpos. Neutralización
  - 1.1.3. Opsonización y fagocitosis
  - 1.1.4. Citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC)
- 1.2. Las inmunoglobulinas
  - 1.2.1. Estructura de las inmunoglobulinas
  - 1.2.2. Distribución de las inmunoglobulinas
  - 1.2.3. Función de las inmunoglobulinas

### 1.1. Los anticuerpos

#### 1.1.1. Introducción

De modo general, podemos decir que los **anticuerpos** son las moléculas de la inmunidad humoral específica y que una de sus principales funciones fisiológicas es la defensa contra los microorganismos extracelulares y las toxinas producidas por los distintos agentes microbianos. Aunque los blancos de los anticuerpos son comúnmente bacterias extracelulares, hongos y parásitos extracelulares, estas moléculas tienen también un papel muy importante en el control de los procesos infecciosos producidos por los microorganismos intracelulares obligados, tales como los virus, debido a que pueden reconocerlos antes que ellos infecten las células o cuando son liberados como viriones desde las células infectadas. Sin embargo, a pesar de su alta especificidad por microorganismos y toxinas microbianas, los anticuerpos requieren de otros mecanismos efectores, tales como el complemento, las células fagocíticas y las células citotóxicas para eliminar los antígenos.



Los anticuerpos son producidos por los linfocitos B una vez reconocen el antígeno y reciben señales accesorias por parte de los linfocitos T. Este reconocimiento y activación de los linfocitos B ocurre en los órganos linfoides secundarios, hasta donde llegan los antígenos sean en forma libre o transportados por las células fagocíticas mononucleares. Una vez ocurre la activación, los linfocitos B proliferan y un porcentaje de estas células se convierte en células plasmáticas, las cuales son las principales fuentes de anticuerpo durante la respuesta inmune. Luego de ser secretados, los anticuerpos entran al torrente circulatorio, difunden hacia los tejidos extravasculares o pasan a las secreciones mucosas para interactuar con los antígenos. Por lo tanto, aunque el reconocimiento inicial de los antígenos ocurre en sitios precisos, la fase efectora de la inmunidad humorala es sistémica.

Algunas de las células B que reconocieron el antígeno y fueron activadas, migran a través del organismo para ubicarse en distintos órganos linfoides, particularmente la médula ósea y el bazo. Dentro de esta población de células, una parte importante continúa produciendo anticuerpos aún años después contra diversos antígenos a los que se expone el individuo. Otra porción de células B queda como células de memoria con una menor capacidad para producir anticuerpos. De este modo, si un antígeno o microorganismo ingresa de nuevo al individuo, las células que permanecen produciendo anticuerpos dan los niveles suficientes para tener una protección inmediata contra la infección, mientras que por su lado, las células B de memoria se activan un poco más tarde para proveer una respuesta mucho mayor de anticuerpos que proteja durante un tiempo más prolongado.

La molécula básica de un anticuerpo está constituida por dos cadenas pesadas idénticas entre sí, y por dos cadenas ligeras, también idénticas entre si; cada una de estas cadenas posee una región variable y una región constante. De esta manera, cada molécula de anticuerpo tiene dos regiones variables o de unión al antígeno, cada una de ellas formada por la interacción entre la porción variable de las cadenas pesadas y ligeras. Por lo tanto, decimos que una molécula básica de anticuerpo tiene una valencia de 2; sin embargo, existen moléculas multiméricas de anticuerpos; por ejemplo, la IgM circulante está constituida por 5 moléculas de inmunoglobulinas (pentámero) y por lo tanto tiene una valencia de 10, mientras que la IgA secretora tiene una valencia de 4, debido a que está conformada por 2 moléculas de IgA.

Las porciones variables, tanto de las cadenas pesadas como ligeras, se forman gracias a fenómenos de recombinación genética entre los varios cientos de fragmentos genéticos que los codifican, proceso que

ocurre durante el desarrollo de cada célula individual que se generó a partir de las células precursoras. Este mecanismo genético asegura dos aspectos fundamentales para la respuesta inmune:

- Primero, que exista en cada individuo toda la gama posible de anticuerpos que puedan reconocer a todos los antígenos con los cuales se puede encontrar en el transcurso de su vida.
- Segundo, que una vez el linfocito B se ha diferenciado y madurado ya tiene la capacidad de responder de manera específica contra un antígeno determinado. Esto implica que al nacimiento los seres vertebrados poseen células B con posibilidad de responder contra cualquier antígeno.

Una vez el antígeno se une a las regiones variables de los anticuerpos se producen una serie de cambios en su conformación y en toda la molécula, que en última instancia también afectan a las regiones constantes; esto permite que las regiones constantes de aquellos anticuerpos que están unidos a los antígenos, puedan interactuar con otras moléculas como receptores o fracciones del complemento, y de esta manera desencadenar los mecanismos efectores. Esto asegura que dichos mecanismos efectores solo se pongan en marcha cuando el anticuerpo encuentra y se une específicamente a un antígeno.

Existen varios tipos de regiones constantes en las cadenas pesadas de los anticuerpos, lo cual ha permitido definir los isotipos de inmunoglobulinas. Debido a las diferencias existentes entre estas regiones constantes, los distintos isotipos de inmunoglobulinas cumplen con funciones efectoras distintas. Por ejemplo, algunas subclases de IgG tienen la capacidad de unirse a receptores y promueven la fagocitosis de partículas recubiertas con anticuerpos; la IgM y algunas subclases de IgG pueden activar el complemento; por su parte, la IgE se une a receptores específicos presentes en los mastocitos y eosinófilos y desencadena la activación de estas células. De lo anterior podemos concluir que dependiendo del tipo de inmunoglobulina que se produzca durante una respuesta inmune, se podrán desencadenar distintos mecanismos efectores en respuesta a un antígeno determinado. Por lo tanto, deben existir mecanismos que permitan a los linfocitos B producir anticuerpos de una clase particular cuando éstos sean más efectivos.

Cuando un linfocito B termina su proceso de maduración en la médula ósea, tiene la capacidad de secretar IgM, y expresa IgM e IgD en la membrana plasmática. Una vez el linfocito B es activado por el encuentro con el antígeno, recibe señales adicionales que le permiten cambiar

el isótopo de inmunoglobulina que puede producir. Estas señales son provistas esencialmente por los linfocitos T y dependen de la interacción física entre ambas células y de la producción de citoquinas por dichos linfocitos T.

### **1.1.2. Mecanismos efectores de los anticuerpos. Neutralización**

Los anticuerpos se unen de manera específica a los microorganismos y toxinas microbianas, lo cual permite inhibir o neutralizar la capacidad infecciosa de los microorganismos y la actividad tóxica de los productos microbianos. La *neutralización* es la única función de los anticuerpos que es mediada en su totalidad por la unión al antígeno y no requiere de la región constante. Sin embargo, este complejo inmune es eliminado gracias a la unión a los receptores localizados en células de limpieza.

La mayoría de los microorganismos intracelulares ingresan a las células huéspedes usando receptores específicos presentes en la superficie de estas células. Por ejemplo, el virus de “influenza” infecta las células del tracto respiratorio por medio de la unión de la hemaglutinina presente en su envoltura, mientras que las bacterias gram negativas usan los pili de su pared para unir e infectar diversas células. Los anticuerpos que se unen a estas estructuras, interfieren con la habilidad de los microorganismos para interactuar con los receptores celulares, lo que constituye una inhibición estérica. Sin embargo, en algunos casos, las moléculas de anticuerpo se unen a los microorganismos e inducen cambios en las moléculas de superficie que evitan la interacción con los receptores celulares, representando este mecanismo un efecto alóstérico de los anticuerpos.

De otro lado, los anticuerpos dirigidos contra toxinas, como la toxina tetánica o la diftérica, bloquean de forma estérica la unión de las toxinas con las células blanco y de esta manera evitan el daño tisular.

La neutralización puede ser mediada por cualquier anticuerpo específico, independientemente de sus isotipo. Sin embargo, la mayor parte de los anticuerpos neutralizantes en circulación son del tipo IgG, mientras en las mucosas son principalmente del isótopo IgA.

Los anticuerpos neutralizantes más efectivos son aquellos que tienen una mayor afinidad por el antígeno; estos anticuerpos de alta afinidad se producen gracias a un proceso de maduración de la afinidad, el cual ocurre a medida que el antígeno estimula repetitivamente los linfocitos B. Durante este proceso se seleccionan especialmente aquellos linfocitos B que presentan una inmunoglobulina de membrana que tiene

una mayor complementariedad con el antígeno. Por ejemplo, la vacunación repetida periódicamente con toxoides o proteínas de membrana induce una respuesta de anticuerpos cada vez más efectiva.



### 1.1.3. Opsonización y fagocitosis

Las células fagocíticas ingieren microorganismos con el propósito de destruirlos en su interior. En la superficie de estas células se encuentran diversos tipos de receptores que permitan una interacción directa con moléculas de los microorganismos para desencadenar la fagocitosis, lo que constituye un mecanismo de inmunidad innata. Sin embargo, la eficiencia de este proceso se aumenta significativamente si los microorganismos se recubren con otras moléculas que facilitan la interacción entre microorganismos y fagocitos (Opsonización). Las células fagocíticas expresan en la membrana plasmática receptores para las porciones Fc de los anticuerpos y para la fracción C3b del complemento; estas opsoninas incrementan la capacidad de los fagocitos para ingerir a los microorganismos.

Los receptores para el Fc de los distintos isótipos de inmunoglobulinas se expresan en muchas poblaciones leucocitarias y cumplen papeles diversos en la respuesta inmune. De estos receptores, los más importantes para la fagocitosis son los receptores para la IgG conocidos como receptores Fcg; existen tres tipos de receptor Fcg, los cuales tienen afinidades distintas por las diferentes subclases de IgG. El receptor Fcg de mayor afinidad es el FcgIR (CD64), el cual se une fuertemente a la IgG1 e IgG3 y débilmente a IgG2 e IgG4. Este receptor FcgI se encuentra en la superficie de los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, y es el principal mediador de la fagocitosis y activación de los fagocitos en respuesta a los microorganismos opsonizados. Puesto que la IgG1 e IgG3 son las inmunoglobulinas que tienen mayor afinidad por el FcgIR, ellas son las opsoninas más eficientes para promover la fagocitosis. Debido a

que las moléculas de anticuerpos que recubren la superficie del microorganismo opsonizado constituyen un arreglo multivalente, ellas presentan mayor capacidad de unión por los receptores Fc de los fagocitos que las moléculas de anticuerpo libre.

Además de inducir la fagocitosis, la unión de las partículas opsonizadas a los receptores Fc, especialmente FcgIR, desencadena una serie de señales intracelulares, particularmente fosforilación de proteínas tirosina quinasas, que conducen a la activación de los fagocitos. Esta activación desencadena la explosión respiratoria de las células fagocíticas, gracias a la activación de la NADPH oxidasa (oxidasa de los fagocitos), la cual cataliza la producción de especies reactivas del oxígeno importantes en el proceso de destrucción del microorganismo. Cuando por su tamaño, el microorganismo, célula o parásito no puede ser ingerido, los fagocitos activados a través de los receptores Fc secretan enzimas hidrolíticas y especies reactivas de oxígeno al espacio extracelular donde pueden destruir el agente agresor, pero al mismo tiempo producen un daño tisular importante.

#### **1.1.4. Citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC)**

Las células NK expresan el receptor FcgIII (CD16), el cual tiene la capacidad de unirse a moléculas de IgG que se encuentren recubriendo células; de esta manera, la IgG facilita la lisis mediada por las células NK, fenómeno conocido como ADCC.

El factor FcgRIII es un receptor de baja afinidad que se une a moléculas de IgG que se encuentran agrupadas en la superficie de las células blanco, pero que no tiene capacidad de unirse a la IgG libre, lo cual asegura la activación de las células NK solo en el momento requerido. Esta interacción del FcgRIII con las células cubiertas con IgG activa la síntesis y secreción de citoquinas en las células NK, particularmente IFN- $\gamma$ , y al mismo tiempo induce la degranulación de los gránulos preformados hacia el sitio de la membrana plasmática que está en contacto con la célula blanco, lo cual conduce a la citotoxicidad de dicha célula.

Los eosinófilos realizan una forma especial de ADCC dirigida contra los helmintos. Estos parásitos son demasiado grandes para poder ser fagocitados y su tegumento es relativamente resistente a los productos microbicidas de los neutrófilos y macrófagos; sin embargo, pueden ser destruidos por la proteína básica presente en los gránulos de los eosinófilos. Debido a lo anterior, el principal mecanismo para eliminar los helmintos consiste en la unión de IgE específica a los antígenos del parásito, y este