

- BIOLOGÍA 2BAC -

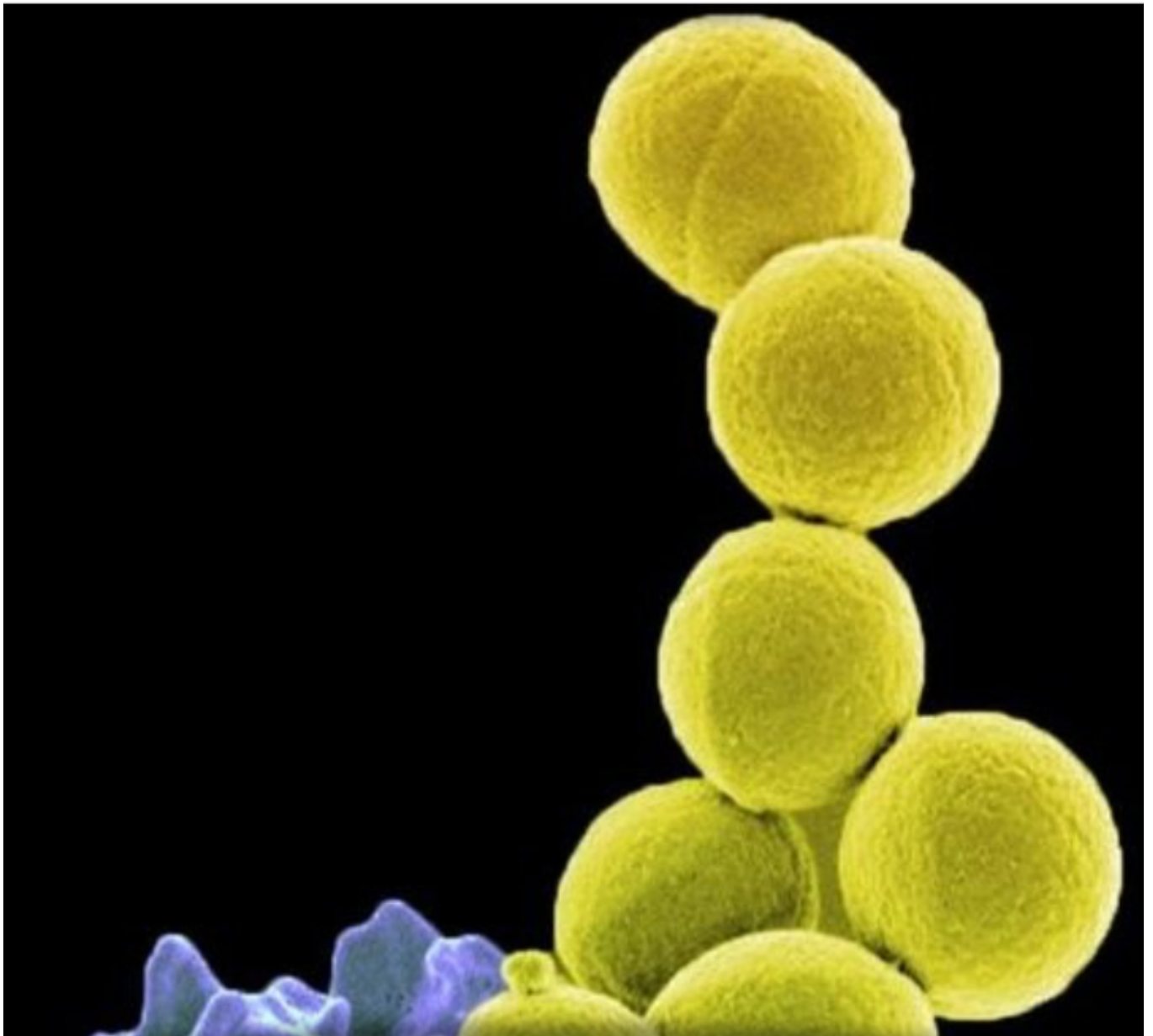


La RuBisCO  
es lo más



# Apuntes

# TEMAS 15-16



**BLOQUE IV: MICROORGANISMOS E  
INMUNOLOGÍA. APLICACIONES**



## TEMA 15: MICROBIOLOGÍA Y SUS APLICACIONES

Los **microorganismos** son aquellos seres vivos cuyo tamaño es tan pequeño que sólo los podemos observar con la ayuda de un microscopio. La ciencia que estudia los microorganismos es la **Microbiología**.

El término *microorganismo* carece de implicación taxonómica e incluye a un grupo muy heterogéneo de organismos. De hecho, hay microorganismos en cualquiera de los tres dominios: *Archaea*, *Eubacteria* y *Eukarya* (la clasificación en reinos está en desuso, no hay consenso, y por eso hablaremos de dominios). Existen microorganismos procariotas (que pertenecían al reino Moneras que ahora se ha dividido en reino Bacterias y reino Arqueas) y también microorganismos eucariotas que se incluyen en el reino Hongos/Fungi, en el reino Protozoa y en el reino Chromista (estos dos últimos se incluían en el antiguo reino Protocistas).

Un **microbio** o **microorganismo** es un ser vivo que se caracteriza por: su tamaño microscópico, su capacidad para desarrollar todas las funciones vitales como células individuales o agrupaciones simples de células, y por la metodología empleada para su estudio.

A pesar de ser los más conocidos, los microorganismos patógenos, es decir los que causan enfermedades, constituyen solo una pequeña parte de la totalidad de microorganismos existentes.

Los principales GRUPOS DE MICROORGANISMOS son:

- **Bacterias (dominios *Archaea* y *Eubacteria* / ambos incluidos en el antiguo reino Moneras):** son organismos unicelulares procariotas cuyas células están rodeadas por una pared de peptidoglucano (= mureína) y que pueden ser autótrofos, como las cianobacterias, o heterótrofos. Ej: *Escherichia coli*, bacilo **Gram -** que forma parte de la microbiota intestinal (aunque hay algunas cepas patógenas que causan la diarrea del viajero) y que es utilizado como organismo modelo en el laboratorio.
- **Protozoos (dominio *Eukarya* / reino Protozoa, anteriormente Protocistas):** microorganismos unicelulares eucariotas generalmente móviles y heterótrofos. Ej: especies del protozoo *Plasmodium*, que es transmitido por la picadura del mosquito *Anopheles* y que causa la malaria o paludismo.
- **Hongos (dominio *Eukarya* / reino Fungi):** grupo de microorganismos eucariotas, tanto unicelulares como pluricelulares, con pared celular de quitina y nutrición heterótrofa. En este grupo están microorganismos como las levaduras y los mohos. Ej. *Saccharomyces cerevisiae*, la levadura del pan, cerveza y vino, anaerobia facultativa que realiza la fermentación alcohólica.
- **Algas microscópicas (dominio *Eukarya* / reino Chromista / anteriormente incluidos en el reino Protocistas):** organismos unicelulares eucariotas, autótrofos ( la fotosíntesis) y acuáticos o de ambientes muy húmedos. Ej: diatomeas.

◆ **Virus:** algunos autores los consideran microorganismos aunque la gran mayoría no consideran seres vivos a los virus. Se trata de estructuras acelulares formadas por una cubierta proteica que envuelve al ácido nucleico. Son parásitos intracelulares obligados ya que requieren introducirse dentro de la célula hospedadora y utilizar su maquinaria biosintética para poder reproducirse. Ej: retrovirus que realizan transcripción inversa como el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), causante del SIDA.

Además, según su forma de vida, los microorganismos en general pueden clasificarse en:

- \* **Parásitos:** microorganismos que obtienen beneficio de otro ser vivo, llamado hospedador o huésped, al que suelen causar algún trastorno más o menos grave en algún momento de su ciclo vital (generalmente una enfermedad). Hay **parásitos obligados**, como los virus, que no pueden vivir sin el hospedador porque lo necesitan para completar su fase vital. En cambio, los **parásitos facultativos** pueden vivir también de forma libre. Ej: la bacteria *Salmonella* o el protozoo *Plasmodium*. ¡Ojo! No

solamente los animales podemos ser parasitados, también existen parásitos de plantas, de hongos, de bacterias, etc.

- \* **Mutualistas:** microorganismos que establecen relaciones con otro organismo en las que ambos salen beneficiados. Aunque la mayoría de veces se utiliza el término **simbiosis** como sinónimo de mutualismo, en sentido estricto, se habla de mutualismo cuando la relación entre los organismos es conveniente pero no obligada para la supervivencia, mientras que en la simbiosis la relación es indispensable puesto que los organismos no sobreviven por separado. Cabe destacar algunos ejemplos de mutualistas como:
  - **Micorrizas:** simbiosis de hongos con raíces de las plantas.
  - **Líquenes:** simbiosis entre algas y hongos. Las algas proporcionan los productos de la fotosíntesis para que se nutran los hongos y estos, a cambio, protegen al alga de la desecación y le ayudan a obtener agua y nutrientes.
  - **Enterobacterias** como *Escherichia coli* que forman parte de la **microbiota intestinal**, ayudando a absorber y sintetizar nutrientes. Evitan la colonización del intestino por otros patógenos.
  - **bacterias como Rhizobium** que viven en el suelo y son capaces de fijar N<sub>2</sub> atmosférico y establecer relaciones simbióticas mutualistas con las plantas (leguminosas) al transformar el N<sub>2</sub> atmosférico en nitrógeno orgánico asimilable por las plantas.
- \* **Saprófitos:** microorganismos que se alimentan de la degradación extracelular de restos y materia orgánica muerta. Son beneficiosos a nivel de ecosistema porque descomponen la materia orgánica y reintroducen los nutrientes en los ciclos biogeoquímicos. Ej: bacterias descomponedoras del suelo.
- \* **Oportunistas:** microorganismos (exógenos o parte de la propia microbiota) que normalmente son inocuos y no causan infecciones pero que pueden transformarse en patógenos cuando las defensas del hospedador están debilitadas (hospedador comprometido). Ej: ciertas bacterias del intestino, hongos de la piel y mucosas, etc. Un típico **parásito oportunista** es la levadura *Candida albicans* que, aunque vive normalmente en la piel sin causar problemas, tras un tratamiento con antibióticos que acabe con las bacterias del aparato reproductor femenino, aprovecha para proliferar y causar candidiasis vaginal.

#### **\*DIFERENCIAS ENTRE MICROORGANISMOS DE LOS DOMINIOS ARCHAEA, EUBACTERIA Y EUKARYA:**

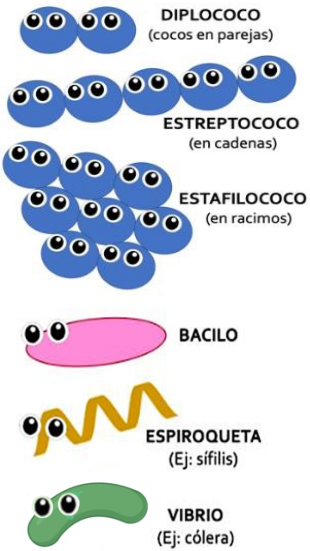
Durante mucho tiempo se pensó que todos los microorganismos procariotas eran bacterias y se clasificaron dentro del reino Moneras. Sin embargo, el análisis del ARNr de las subunidades pequeñas de los ribosomas de diversos grupos de procariotas demostró que, en realidad, los procariotas son muy diversos y heterogéneos. La secuenciación de los genes que codifican para el ARNr se utiliza para buscar relaciones filogenéticas porque son genes que aparecen en todos los seres vivos (todos tenemos ribosomas) y, además, su secuencia de nucleótidos ha cambiado muy poco con el tiempo (están muy conservados). El análisis de las variaciones en la secuencia de estos genes permite construir la historia evolutiva de los seres vivos pero, además, puso de manifiesto la existencia de un tipo de procariotas hasta entonces desconocido: las **arqueas** o **arqueobacterias**.

Los estudios del ARNr, llevados a cabo por el profesor Carl Woese, dejaron en evidencia la clasificación en cinco reinos (Animales, Plantas, Hongos, Protoctistas y Moneras) y surgió un nuevo taxón filogenético por encima de la categoría del reino: el **dominio**. Se reagrupó a los seres vivos en tres dominios representando tres linajes evolutivos que divergen de un mismo ancestro común LUCA (*Last Universal Common Ancestor*):

- \* **Eubacteria** que incluye a las bacterias.
- \* **Archaea** constituido por las arqueas o arqueobacterias.
- \* **Eukarya** incluye a todos los organismos eucariotas (reinos Protoctista, Hongos, Animales y Plantas).

\* *Según el ARNr, aunque al microscopio parezcan idénticos, hay mayor distancia evolutiva entre un procariota del dominio Archaea y otro del dominio Bacteria que entre cualquier eucariota entre sí por distinto que nos parezca,*

como p.ej. una jirafa y el moho verde de las naranjas. No obstante, existe un grupo de biólogos críticos con el sistema de tres dominios que creen que el ARNr exagera demasiado las diferencias entre las arqueas y las bacterias.

|  | ARCHAEA  | EUBACTERIA   | EUKARYA   |
|--|--|--|---|
| DEFINICIÓN, FORMA, Y TIPO DE NUTRICIÓN | <p>Las <b>arqueobacterias</b> tienen morfología procariota y son extremófilas. Se consideran "fósiles vivientes" porque viven en hábitats similares supuestamente a la Tierra primitiva (como en las fumarolas de las dorsales oceánicas). Según el hábitat en el que viven <b>se clasifican en:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Halófilas:</b> viven en aguas hipersalinas como en el Mar Muerto.</li> <li>▪ <b>Termófilas:</b> soportan Tª extremas como en aguas termales o fumarolas volcánicas ricas en azufre.</li> <li>▪ <b>Metanógenas:</b> viven en anaerobiosis y producen metano a partir de distintos sustratos como el CO<sub>2</sub>. Ej: <i>arqueas metanógenas del intestino de rumiantes y humanos que liberan CH<sub>4</sub></i>.</li> </ul> <p><i>* Tanto las arqueobacterias (del dominio Archaea) como las bacterias (dominio Eubacteria) estaban incluidas en el antiguo reino Moneras, pero esta clasificación en 5 reinos es obsoleta y se prefiere evitar en la actualidad. De hecho ya se habla de 7 reinos, separando el reino Archaea y el reino Bacteria.</i></p> | <p>Las <b>bacterias</b> son procariotas adaptadas a casi cualquier ambiente. De hecho, pueden vivir prácticamente en cualquier hábitat. La mayoría son unicelulares, pero algunas pueden formar colonias. Las hay de varias formas: <b>cocos, bacilos, espirilos y vibrios.</b></p>  <p>La mayoría de bacterias de vida libre son <b>saprófitas:</b> viven sobre materia orgánica en descomposición. Otras viven en relación con otros organismos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bacterias <b>comensales</b> (no aportan beneficio ni perjudican al hospedador).</li> <li>▪ bacterias <b>simbiontes</b> (hay beneficio mutuo).</li> <li>▪ bacterias <b>parásitas</b> (producen perjuicio al hospedador).</li> </ul> | <p>Entre los microorganismos eucariotas existen: protozoos y algas microscópicas (ambos <b>reino Protocistas</b>) y hongos microscópicos (<b>reino Hongos</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los <b>protozoos</b> son unicelulares de forma y tamaño variables, p.ej. algunos tienen vacuolas contráctiles, otros caparazón silíceo, otros son ciliados... Suelen formar quistes en condiciones desfavorables.</li> <li>▪ Las <b>algas microscópicas</b> realizan la fotosíntesis y forman parte importante del fitoplancton. Ej.: <i>euglenas</i> unicelulares con flagelo o las <b>diatomeas</b> de mar o agua dulce que tienen un caparazón de sílice (formado por 2 piezas que encajan como una caja).</li> <li>▪ Los <b>hongos microscópicos</b> poseen una pared de quitina y son heterótrofos. Las <b>levaduras</b> son unicelulares. Los <b>mosos</b> forman <b>hifas</b> (filamentos) que pueden ramificarse y ser tabicadas o no. El conjunto de hifas del hongo se llama <b>micelio</b>. La mayoría de hongos son <b>saprófitos</b> (descomponen materia orgánica), otros son <b>simbiontes</b> (micorrizas con raíces o líquenes con algas) y otros <b>parásitos</b>.</li> </ul> |
| TIPO DE REPRODUCCIÓN                   | <p>Se reproducen asexualmente por <b>fisión binaria, fragmentación o gemación</b>. Pueden intercambiar plásmidos. No forman esporas</p>  | <p>Se reproducen por <b>bipartición o fisión binaria</b> (asexual) pero también pueden tener <i>mecanismos</i> de transmisión horizontal de genes: <b>conjugación, transformación y transducción</b>. Si las condiciones son adversas, forman <b>endosporas / exosporas</b> que son formas de resistencia.</p>   | <p>Generalmente su reproducción es <b>asexual</b>. En protozoos por <b>fisión binaria</b> y en algas y hongos microscópicos por <b>gemación</b> (células hijas a partir de pequeñas gemas), <b>esporulación</b> (forman esporas) o <b>fragmentación</b> (nuevo ser vivo a partir de un fragmento). La mayoría también poseen <b>reproducción sexual</b>.</p>  |
| MATERIAL GENÉTICO                      | <p><b>ADN único y circular,</b> con presencia de <b>plásmidos</b> "<b>Histonas</b>" distintas a Eukarya<br/>***¿Presencia de nucléolo?</p>   | <p><b>ADN generalmente único y circular,</b> con presencia de <b>plásmidos</b> y <b>sin histonas</b></p>   | <p><b>ADN con histonas</b> fragmentado en <b>cromosomas múltiples</b><br/><i>Algunas levaduras tienen plásmidos</i></p>   |



|                      |   |   |   |
|----------------------|---|---|---|
| <b>PARED CELULAR</b> | <b>Pseudopeptidoglucano</b>                                     | <b>Peptidoglucano</b> (también se le conoce como <b>mureína</b> ) | En hongos de <b>quitina</b><br>En algas de <b>celulosa</b>        |
| <b>MEMBRANA</b>      | Lípidos con <b>enlace éter</b><br>Glicerol unido a isoprenoides | Lípidos con <b>enlace éster</b><br>Glicerol unido a ácidos grasos | Lípidos con <b>enlace éster</b><br>Glicerol unido a ácidos grasos |
| <b>TRADUCCIÓN</b>    | Aa de inicio: <b>metionina</b>                                  | Aa de inicio: <b>formilmetionina</b>                              | Aa de inicio: <b>metionina</b>                                    |

## ¿Cuál es el origen del dominio Eukarya?

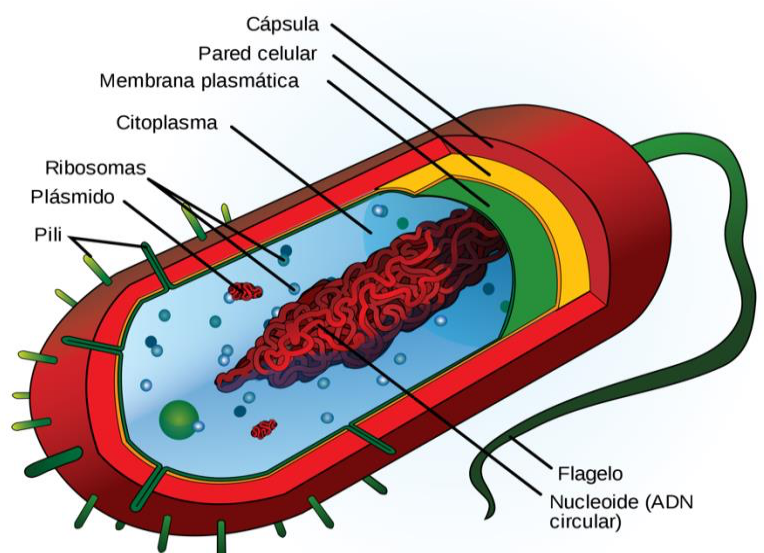
La **teoría endosimbiótica** (Lynn Margulis, publicada en 1967) explica el origen de las células eucariotas basándose en el parecido de las mitocondrias y los cloroplastos con las bacterias. Ambos orgánulos no solo tienen un tamaño similar a las bacterias, sino que poseen hebras circulares de ADN que se replican de forma independiente y ribosomas similares a los procariontes en su interior. Además, tanto las mitocondrias como los cloroplastos están rodeados por una doble membrana lo que sugiere que fueron fagocitados (la membrana interna sería la original de la bacteria y la externa la de la vesícula fagocítica). En cuanto al origen de las mitocondrias, una célula primitiva, que perdió su pared celular aumentando de tamaño, englobó con su membrana una pequeña bacteria aerobia, fagocitándola. Sin embargo, esta bacteria no fue digerida y se incorporó a su interior estableciendo una relación de simbiosis (beneficio mutuo) que permitió a la célula primitiva utilizar el metabolismo aerobio (con O<sub>2</sub>). Posteriormente, en células vegetales ocurrió otra incorporación, pero esta vez de una bacteria fotosintética (una cianobacteria) que, por el mismo proceso, dio lugar a los actuales cloroplastos.

## 1. LAS BACTERIAS

### 1.1. ESTRUCTURA GENERAL DE LAS BACTERIAS

Debido a su pequeño tamaño, la estructura interna de las bacterias solo se puede apreciar con detalle mediante el uso del microscopio electrónico. Los componentes estructurales básicos de las bacterias son:

◆ **CÁPSULA BACTERIANA:** Es una capa de **glucoproteínas** y **polisacáridos** que envuelve externamente a la pared celular. Puede ser rígida o mucilaginoso (se llama entonces **capa mucosa**). Solamente la presentan ciertas bacterias y algunas pueden sintetizarla o no dependiendo del medio de cultivo. Está presente en la mayoría de bacterias patógenas y se considera un **factor de virulencia** porque protege a las bacterias que la poseen de ser reconocidas por los anticuerpos y de ser fagocitadas por los leucocitos del hospedador.

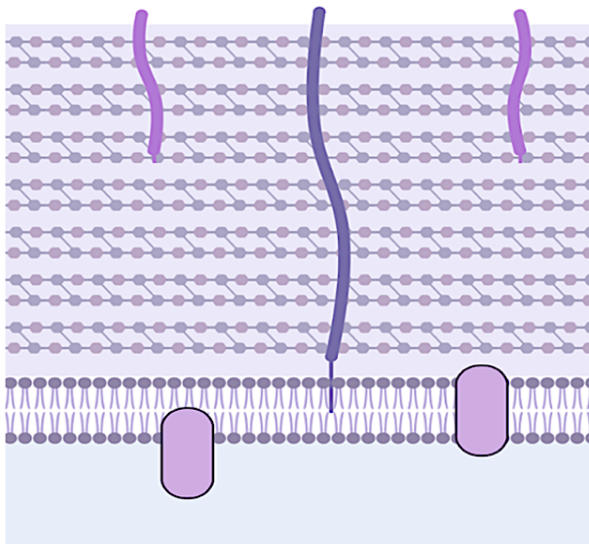


◆ **PARED CELULAR:** Cubierta rígida compuesta principalmente por peptidoglucano (mureína) que da forma a las bacterias y las protege de fenómenos osmóticos. A diferencia de la cápsula, todas las bacterias poseen pared celular (excepto los micoplasmas). De hecho, muchos antibióticos actúan interfiriendo en la síntesis de la pared (es una diana para atacar bacterias sin afectar a nuestras células).

La tinción de Gram permite diferenciar dos tipos de bacterias según la estructura de su pared celular:

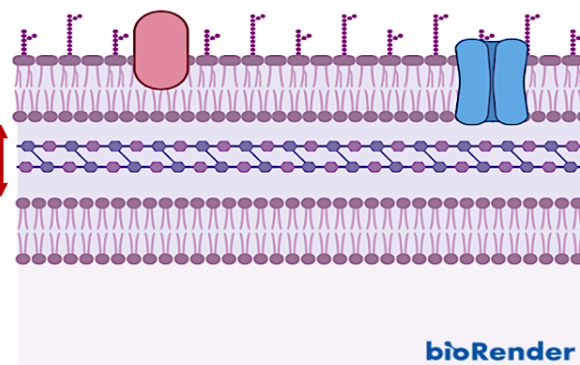
- **Gram-positivas:** pared gruesa debido a su **alto % de peptidoglucano** y, en algunos casos, la presencia de ácidos teicoicos. Se tiñen de color **violeta** con la tinción de Gram.
- **Gram-negativas:** pared más fina por su menor % de peptidoglucano. Además, tienen una membrana externa formada por lipoproteínas y **lipopolisacárido**. Aparecen teñidas de **rosa**.

## PARED CELULAR BACTERIAS GRAM +



PEPTIDOGUCANO

## PARED CELULAR BACTERIAS GRAM -



MEMBRANA EXTERNA  
CON LIPOLISACÁRIDO

bioRender

\* En la tinción de Gram, 1º se tiñe con un colorante violeta, que teñirá la parte más externa de la bacteria: en el caso de las **Gram+** el peptidoglucano y en el caso de las **Gram-** la membrana externa de lipopolisacárido. Luego se pone alcohol que desintegrará la membrana externa de las **Gram-** y quedarán incolores (el peptidoglucano de las **Gram+** seguirá violeta) y por último se tiñe con colorante rosa de contraste.

- ◆ **MEMBRANA PLASMÁTICA:** Membrana lipoproteica con estructura similar a la membrana eucariota, pero sin colesterol ni otros esteroides. Gracias a su permeabilidad selectiva, mantiene constante el medio interno. Posee numerosos enzimas que intervienen en diversos procesos metabólicos. A veces se observan invaginaciones en la membrana, los **mesosomas**, que aunque en el pasado se les atribuyeron numerosas funciones, actualmente se consideran simples artefactos causados por las técnicas de microscopía. No obstante, todavía existe algo de controversia respecto a su posible función.
- ◆ **CROMOSOMA BACTERIANO:** Las bacterias son haploides y contienen la información genética en ADN bicatenario que se condensa en una región denominada **nucleoide**. La mayoría contienen un único cromosoma circular, constituido por una doble cadena circular de ADN, como es el caso de la famosa *Escherichia coli*. Sin embargo, existen bacterias con cromosoma lineal como la bacteria *Agrobacterium tumefaciens*, utilizada en ingeniería genética de plantas. Por otro lado, otras bacterias, como *Vibrio cholerae*, agente causal del cólera, poseen dos cromosomas circulares en vez de solamente uno.

Aparte del cromosoma, algunas bacterias (e incluso algunas levaduras eucariotas) también poseen **plásmidos**. Los plásmidos son pequeñas moléculas de ADN circular bicatenario extracromosómico que se replican independientemente del cromosoma. Su número es variable: puede haber muchas copias, hasta 40 en plásmidos pequeños, o si son muy grandes solo 1-2 por bacteria. También se han descrito casos poco comunes de plásmidos lineales en ciertas bacterias. A pesar de que la información genética que contienen no es esencial para el crecimiento ni la reproducción, pueden contener genes que aporten alguna ventaja selectiva a la bacteria que los porta, como p.ej. la resistencia a antibióticos.

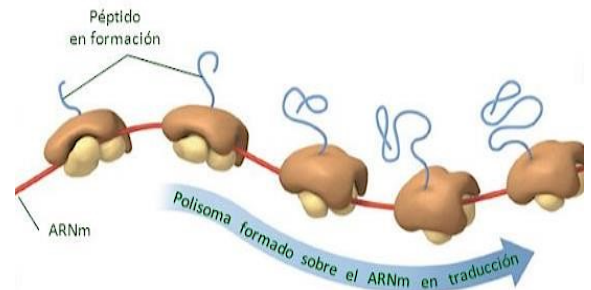
Algunos de estos plásmidos son capaces de integrarse, de forma reversible, en el cromosoma bacteriano y entonces pasan a llamarse **episomas** que se replican al mismo tiempo que el cromosoma bacteriano. Por otro lado, los **plásmidos conjugativos** son aquellos que contienen genes que codifican *pili* sexuales que permiten a la bacteria acercarse, interactuar y transferir copias del plásmido a otra bacteria a través de un proceso llamado conjugación. Son plásmidos conjugativos p.ej. el *factor R* que transfiere resistencia a antibióticos o el *factor F* o *de fertilidad* que fue clave para dilucidar el proceso de conjugación y que es también un episoma, puesto que además se integra en el cromosoma bacteriano.

\* En ingeniería genética, se utilizan los plásmidos como vectores de clonación, es decir, moléculas transportadoras que transfieren y replican fragmentos de ADN que llevan insertados mediante técnicas de ADN recombinante. Para

poder introducir un gen determinado en un plásmido, se realiza una digestión con los mismos enzimas de restricción tanto del plásmido como del fragmento de ADN con el gen de interés.

Posteriormente se lleva a cabo una ligación con ADN ligasas para unirlos entre sí, ya que el plásmido abierto y los extremos del gen de interés presentarán extremos compatibles (normalmente cohesivos). Los plásmidos suelen contener marcadores como resistencias a antibióticos para diferenciar aquellos plásmidos que se han cerrado otra vez vacíos de aquellos que sí que contienen el gen de interés insertado.

- ◆ **RIBOSOMAS 70S:** formados por ARNr y proteínas que constituyen una subunidad mayor de 50S y otra menor de 30S, ambas más pequeñas que en eucariotas. Los ribosomas realizan la traducción, es decir, sintetizan proteínas, bien de forma libre en el citosol o bien formando largas cadenas denominadas **polisomas** o **polirribosomas** que no son más que un conjunto de ribosomas asociados a una misma molécula de ARNm y que la traducen, de principio a fin, de forma simultánea.



- ◆ **INCLUSIONES:** gránulos de sustancias de reserva fabricadas por la bacteria que no se rodean de membrana. Ej: gotas lipídicas, gránulos de almidón, de polifosfatos, etc.
- ◆ **OTRAS ESTRUCTURAS:** como **vacuolas de gas** (que les permite flotar en el agua), **carboxisomas** (con la enzima RuBisCO que fija el CO<sub>2</sub> en la fase oscura de la fotosíntesis, presentes en cianobacterias y otras bacterias fotosintéticas), **clorosomas** (con un pigmento especial, la bacterioclorofila, presente en bacterias verdes y púrpuras del S que realizan la fotosíntesis anoxigénica), **magnetosomas** (con cristales de magnetita que les permite orientarse en campos magnéticos: "magnetotaxia"), etc.
- ◆ **FLAGELOS:** apéndices filiformes de gran longitud que otorgan movilidad a la bacteria y permiten su locomoción. Tienen una estructura diferente a los flagelos eucariotas, puesto que están formados básicamente por una proteína llamada **flagelina**. Se presentan en número y disposición variable, unidos por un corpúsculo basal a la membrana y pared de la bacteria.
- ◆ **PILI:** apéndices más cortos que los flagelos que aparecen en muchas bacterias. Se distinguen las **fimbrias** (sirven para unirse a sustratos o crear corrientes para alimentarse) y los **pelos sexuales** (más largos y que intervienen en la conjugación bacteriana). *\*¡OJO!: ¡Los cilios son exclusivamente eucariotas y tienen otra estructura interna completamente distinta con 9+2 pares de microtúbulos!*

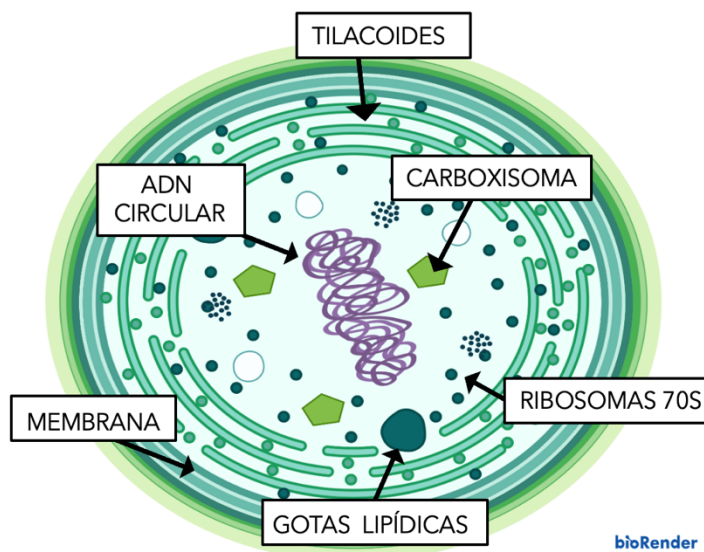
*\* Las bacterias también poseen citoesqueleto constituido por proteínas homólogas a la actina y a la tubulina que forman el citoesqueleto de células eucariotas. El citoesqueleto ayuda a las bacterias a empujar cada cromosoma a los polos tras la replicación y a formar el septo de separación entre células durante la bipartición.*

## 1.2. CLASIFICACIÓN: GRUPOS IMPORTANTES EN BACTERIAS

La clasificación de las bacterias es muy compleja y va variando constantemente a medida que se avanza en el conocimiento de los distintos grupos de bacterias. No se realiza únicamente en base a características morfológicas o si tienen pared **Gram +** o **Gram -** sino también teniendo en cuenta los análisis bioquímicos, genéticos y moleculares. Algunos de los grupos de bacterias más importantes son:

- **bacterias entéricas o enterobacterias:** forman parte de la microbiota intestinal, contribuyendo a la formación de excrementos y la digestión/absorción de ciertos nutrientes como la vitamina K. La más importante es el bacilo **Gram-** *Escherichia coli*, habitante normal del colon humano y que, aun siendo una bacteria mutualista, presenta ciertas cepas patógenas que pueden causar la *diarrea del viajero*.

- **bacterias fijadoras de N<sub>2</sub> atmosférico y bacterias nitrificantes:** participan en el ciclo biogeoquímico del nitrógeno y son muy importantes para los ecosistemas. Destaca *Rhizobium*, bacteria simbiótica presente en las raíces de algunas plantas (leguminosas) y que fija el N<sub>2</sub> atmosférico, reduciéndolo a nitrógeno orgánico, que ya puede ser asimilado por las plantas.
- **bacterias del ácido láctico:** son bacterias **Gram+** que realizan la fermentación láctica. Algunas especies viven en los conductos urogenitales humanos y otras como *Lactobacillus* se utilizan en la elaboración de queso, yogur y otros productos fermentados.
- **cianobacterias (cianofíceas):** comprenden un grupo heterogéneo de microorganismos autótrofos que antiguamente se conocían como algas verdeazuladas, pero son procariontes. Pueden vivir aisladas o formando colonias y se reproducen por gemación, fisión binaria o fragmentación. Son fotoautótrofos oxigénicos ya que en su citoplasma poseen tilacoides, llenos de pigmentos fotosintéticos, y carboxisomas que les permiten realizar la fotosíntesis. Además, poseen vesículas de gas en su citoplasma que les permiten flotar y situarse siempre en las zonas más iluminadas. Han sido de vital importancia en la historia de la Tierra, pues fueron las responsables de incorporar el O<sub>2</sub> a la atmósfera primitiva. Existen cianobacterias especializadas que forman heterocistes, estructuras capaces de fijar el N<sub>2</sub> atmosférico, como las cianobacterias del género *Anabaena* que pueden vivir en simbiosis con ciertas plantas como por ejemplo algunos helechos flotantes. En la actualidad, algunas cianobacterias p.ej. *Spirulina* se usa como fuente de alimento.



### 1.3. FUNCIÓN DE NUTRICIÓN EN BACTERIAS

Las bacterias pueden presentar todos los tipos de metabolismo conocidos. Ciertas bacterias incluso pueden cambiar su tipo de metabolismo dependiendo de las características del medio. En la tabla se resumen los principales tipos de bacterias atendiendo a la fuente de carbono y de energía:

|  | <i>f</i> uente de Carbono: CO <sub>2</sub> (inorgánico)   | <i>f</i> uente de Carbono: compuestos orgánicos  |
|--|---|--|
| <i>f</i> uente de energía:<br>luz solar                                      | <b>FOTOAUTÓTROFOS</b><br><i>L</i> as <b>cianobacterias</b> (realizan <b>FOTOSÍNTESIS OXIGÉNICA</b> : tienen H <sub>2</sub> O como fuente de electrones por lo que liberan O <sub>2</sub> ).<br><i>L</i> as <b>bacterias verdes y púrpuras del azufre</b> (realizan la <b>FOTOSÍNTESIS ANOXIGÉNICA</b> : tienen el H <sub>2</sub> S como fuente de electrones por lo que liberan S que forma precipitados) | <b>FOTOHETERÓTROFOS</b><br><i>S</i> on las <b>bacterias púrpuras no sulfuradas</b> (utilizan compuestos orgánicos o el H <sub>2</sub> como donadores de electrones, pero nunca S. Viven en ambientes acuáticos ricos en materia orgánica y con bajos niveles de sulfuros). |
|  | <b>QUIMIOAUTÓTROFOS</b><br><i>S</i> on las <b>bacterias nitrificantes</b> , las <b>bacterias incoloras del azufre</b> y otras bacterias (realizan la <b>QUIMIOSÍNTESIS</b> : usan la energía liberada en reacciones químicas: redox)  | <b>QUIMIOHETERÓTROFOS</b><br><i>S</i> on la <b>mayoría de las bacterias</b> (obtienen materia orgánica al alimentarse de otros seres vivos y obtienen la energía de reacciones de oxidación de compuestos orgánicos)   |
| <i>f</i> uente de energía:<br>reacciones de oxidación de compuestos químicos |   |  |

→ El cuadro de la página anterior se puede extender a todos los microorganismos, no solamente a las bacterias, añadiendo los eucariotas. Las algas microscópicas son fotoautótrofas pues realizan la fotosíntesis oxigénica. Los protozoos y los hongos microscópicos, como las levaduras y los mohos, son quimio heterótrofos.



Además, en función de su tolerancia al O<sub>2</sub> las bacterias (y los microorganismos en general) se clasifican en:

- ◆ **Aerobios:** realizan la respiración celular (en procariotas las enzimas respiratorias están en la membrana, no en las mitocondrias obviamente). Sin O<sub>2</sub> mueren.
- ◆ **Anaerobios:** el O<sub>2</sub> les resulta tóxico así que necesitan ambientes sin O<sub>2</sub> para poder crecer. Un ejemplo de bacterias anaerobias son las pertenecientes al género *Clostridium* al que pertenecen las especies causantes del tétanos y del botulismo (latas de conserva sin O<sub>2</sub> que se abomban).
- ◆ **Anaerobios facultativos:** Algunas bacterias pueden vivir tanto en condiciones aerobias como anaerobias. Otras bacterias (y algunas levaduras), en cambio, en presencia de O<sub>2</sub> realizan la respiración celular y cuando el O<sub>2</sub> escasea pues entonces fermentan para obtener energía.

*\*¡OJO!: Ser aerobio o anaerobio es una clasificación diferente e independiente de la del cuadro de los cuatro tipos de microorganismos según su metabolismo. P.ej., en los organismos quimioheterótrofos, aunque la mayoría son aerobios estrictos como los animales, hay anaerobios facultativos como las levaduras e incluso algunas bacterias con respiración anaerobia (en la que el aceptor final de e<sup>-</sup> de la cadena respiratoria no es el O<sub>2</sub>) o que simplemente no tienen cadena de transporte de e<sup>-</sup> y únicamente fermentan como p.ej. Clostridium.*

#### 1.4. FUNCIÓN DE RELACIÓN EN BACTERIAS

Las bacterias pueden desplazarse a través de flagelos pero también mediante movimientos de contracción-dilatación o incluso reptando por sustratos sólidos. Además, algunas bacterias reaccionan frente a estímulos ambientales con desplazamientos llamados **taxias**, p.ej. como respuesta a la luz (**fototaxia**) o a sustancias químicas (**quimiotaxia**), moviéndose hacia el estímulo o en dirección contraria.

Ante unas condiciones adversas en el medio, algunas bacterias ralentizan su metabolismo (entran en estado latente) y forman esporas de resistencia, que, al ser intracelulares, se denominan **endosporas**. Las endosporas bacterianas son estructuras destinadas a proteger el ADN, de hecho, pueden resistir altas temperaturas (hasta 80°C), la desecación, la acción de sustancias químicas, las radiaciones, etc. Además, si vuelven las condiciones favorables, pueden recuperar su actividad muy rápidamente, dando lugar a la forma vegetativa de la bacteria.



endosporas de *Clostridium tetani*, agente causal del tétanos

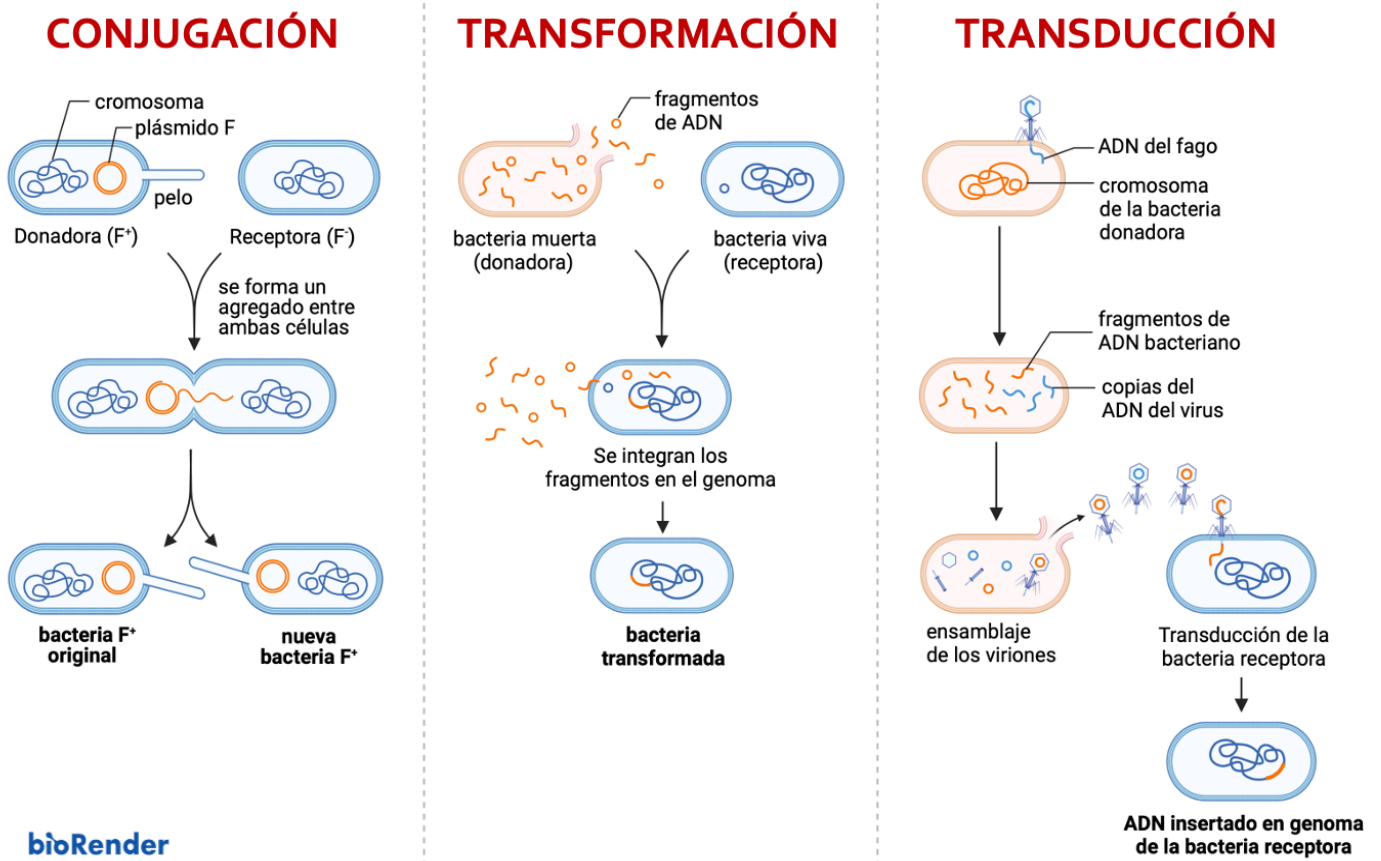
*\*¡Las endosporas en bacterias son formas de resistencia y no de reproducción como lo son en hongos o plantas!*

#### 1.5. FUNCIÓN DE REPRODUCCIÓN EN BACTERIAS

La reproducción asexual por bipartición o fisión binaria es el modo más habitual de reproducción bacteriana. Como paso previo se produce la replicación del ADN bacteriano y, luego se separan los cromosomas bacterianos equitativamente en las dos nuevas bacterias. Sin embargo, las bacterias poseen **mecanismos de transferencia horizontal de genes** para poder transferirse fragmentos de ADN de una a otra. Antiguamente se hablaba de mecanismos parasexuales o de intercambio de información genética pero esa terminología es incorrecta. Al no haber meiosis ni generarse un cigoto no se puede hablar de sexualidad. Asimismo, no existe ningún intercambio recíproco de material genético sino únicamente una transferencia unidireccional de una bacteria donadora a otra bacteria receptora.

Al no tener reproducción sexual, estos mecanismos juegan un papel clave en la evolución de las bacterias. De hecho, la transferencia horizontal de genes es la razón principal de la propagación entre bacterias de resistencias a antibióticos y de que ciertas bacterias consigan adaptarse y comenzar a degradar compuestos nuevos como algunos pesticidas creados por los humanos.

Los mecanismos conocidos de transferencia horizontal de información genética entre bacterias son:



bioRender

\* **CONJUGACIÓN:** los investigadores que descubrieron la conjugación hablaban de un factor de fertilidad que poseían solo algunas bacterias que las hacía capaces de transferir material genético a otras bacterias receptoras. Posteriormente, se descubrió que ese factor de fertilidad era en realidad un plásmido al que se le denominó plásmido F (de *Fertilidad*). La conjugación es el mecanismo mediante el cual una bacteria donadora con un plásmido F (llamada F<sup>+</sup>) transmite dicho plásmido F a otra bacteria receptora F<sup>-</sup> (que no tenía antes el plásmido F). Para ello, previamente duplicará el plásmido F para no perderlo. La bacteria F<sup>-</sup> se transformará en F<sup>+</sup> al tener ya el plásmido F y podrá transferírselo a otras bacterias receptoras F<sup>-</sup>. Esto es posible porque el plásmido F posee genes que codifican para la emisión en las bacterias donadoras F<sup>+</sup> de **un pelo sexual o conjugativo** que interacciona con la bacteria receptora F<sup>-</sup>. Es importante recalcar que la transferencia de material genético no se da a través de un canal interno del pelo sexual ni nada parecido, sino que el pelo solo sirve para aproximar las superficies de ambas bacterias y que se forme agreguen entre ellas. El pelo sexual aparece en bacterias **Gram-** pero no en bacterias **Gram+**, en las que el contacto necesario para que se produzca la conjugación no necesita el pelo sexual.

Hay veces que el plásmido F consigue insertarse en el cromosoma bacteriano (se dice que entonces está en forma de **episoma**), por lo que cuando se libere para duplicarse y transferirse puede llevarse por error los genes que tenga al lado. En este caso, la bacteria F<sup>-</sup> adquirirá también los genes de la bacteria donadora que hayan pasado junto al plásmido F. Por eso, las bacterias con el plásmido F insertado en el cromosoma se llaman células **Hfr** del inglés: *high frequency recombination* ya que pueden transferir parte de su cromosoma a otras bacterias receptoras ("recombinarse").

*\*Es importante destacar que hay muchos más tipos de plásmidos conjugativos, no solo el plásmido F.*

🔬 **TRANSFORMACIÓN:** transferencia de material genético que se produce cuando una bacteria capta fragmentos de ADN de otra bacteria que se encuentran dispersos en el medio (normalmente tras su lisis). El ADN de la bacteria muerta penetra en la bacteria viva y, tras evitar la digestión en el citoplasma,

se incorpora al ADN de la bacteria viva, transformándola. No todas las bacterias pueden ser transformadas, las que sí son capaces de captar fragmentos de ADN se llaman **competentes**. La transformación es básica en ingeniería genética, pues se recurre a técnicas como la electroporación para convertir a las bacterias en competentes e introducir en su interior vectores de clonación como plásmidos con insertos de genes.

- ★ **TRANSDUCCIÓN**: transferencia de material genético de una bacteria a otra en la que interviene un virus **bacteriófago**, que actúa como el agente transmisor. Un bacteriófago o fago es un tipo de virus que infecta a bacterias. El fago inserta su genoma en la bacteria y emplea la maquinaria biosintética de la bacteria para hacer copias de sí mismo. En el citosol, una vez todas las partes de las partículas víricas están ya sintetizadas, se autoensamblan y forman nuevos fagos. Algunos de estos bacteriófagos pueden quedarse por azar con un trozo del genoma de la bacteria a la que infectan. Después, al continuar su ciclo lítico y producirse la lisis de la bacteria, se liberan los nuevos fagos al medio. Cuando uno de esos viriones infecta a otra bacteria, le puede transmitir parte del genoma de la bacteria anteriormente infectada, comportándose como un vector intermediario que le transfiere material genético.

## 2. PARTÍCULAS ACELULARES

### 2.1. VIRUS

Los virus son **estructuras acelulares** muy pequeñas que solamente son visibles a través del microscopio electrónico. Los virus no se nutren ni relacionan y carecen de metabolismo propio por lo que no pueden considerarse como seres vivos propiamente dichos. Gracias a sus formas geométricas precisas, **crystalizan** como la materia mineral, pero, por otro lado, son también capaces de reproducirse utilizando la maquinaria biosintética de la célula a la que parasitan. Los virus marcan, por tanto, la barrera entre lo vivo y lo inerte. De hecho, hay mucha controversia al respecto.

Los virus son **parásitos intracelulares obligados**, ya que necesitan infectar e introducirse en una célula para utilizar su maquinaria enzimática y replicarse. Pueden afectar tanto a bacterias (en este caso se llaman **bacteriófagos** o **fagos**) como a cualquier célula eucariota (animales, vegetales, fúngicas...).

En los virus puede diferenciarse una **fase intracelular** activa en la que se replican dentro de la célula hospedadora y una **fase extracelular** en la que son totalmente inertes y donde reciben el nombre de **viriones** o **partículas víricas**. Por tanto, un **virión** es la forma extracelular del virus, una partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa, compuesta por el ácido nucleico, la cubierta proteica o cápside y, según el tipo de virus del que se trate, también una cubierta lipídica o membranosa.

#### 2.3.1. Estructura y composición del virión o partícula vírica

Las partículas víricas están formadas por un **genoma vírico** (ADN o ARN) rodeado de una **cápsida** proteica y, en algunas ocasiones, una envoltura o **cubierta membranosa** (lipídica/proteica):

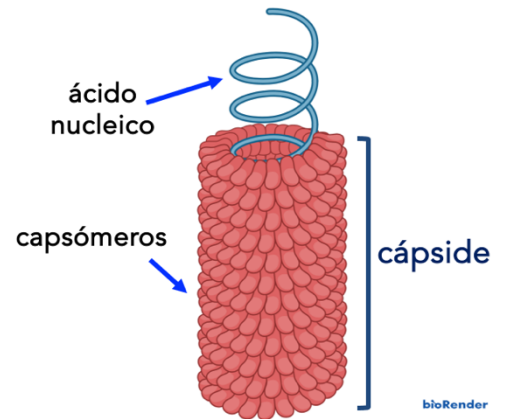
- **GENOMA VÍRICO**: Se compone de una o más moléculas de ácido nucleico, que puede ser ARN o ADN (aunque nunca los dos a la vez), monocatenario o bicatenario y lineal o circular. Lo más frecuente es ADN bicatenario, lineal o circular, o bien ARN monocatenario, siempre lineal.
- **CÁPSIDA o CÁPSIDE**: Rodea al ácido nucleico y está constituida por **capsómeros**. Cada capsómero puede estar formado por una o más subunidades proteicas. Al conjunto del ácido nucleico y la cápsida se le llama **nucleocápsida**. Según la cápsida, los virus se clasifican en: virus helicoidales, virus poliédricos o icosaédricos y virus complejos que combinan estructuras de los dos anteriores.

## CLASIFICACIÓN DE LOS VIRUS SEGÚN SU TIPO DE CÁPSIDE

### VIRUS HELICOIDALES:

Estos virus poseen una cápsida alargada formada por solo un tipo de capsómero. Los **capsómeros idénticos** se disponen de **forma helicoidal** alrededor del ácido nucleico.

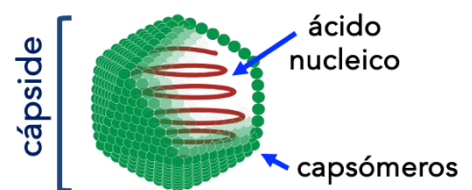
*Ej.: Virus de la rabia y virus del mosaico del tabaco.*



### VIRUS POLIÉDRICOS o ICOSAÉDRICOS:

Los más simples son los virus icosaédricos que poseen **dos tipos de capsómeros** distintos que forman una estructura poliédrica que tiene veinte caras triangulares (un **icosaedro**).

*Ej: el virus de la polio y virus del resfriado común.*

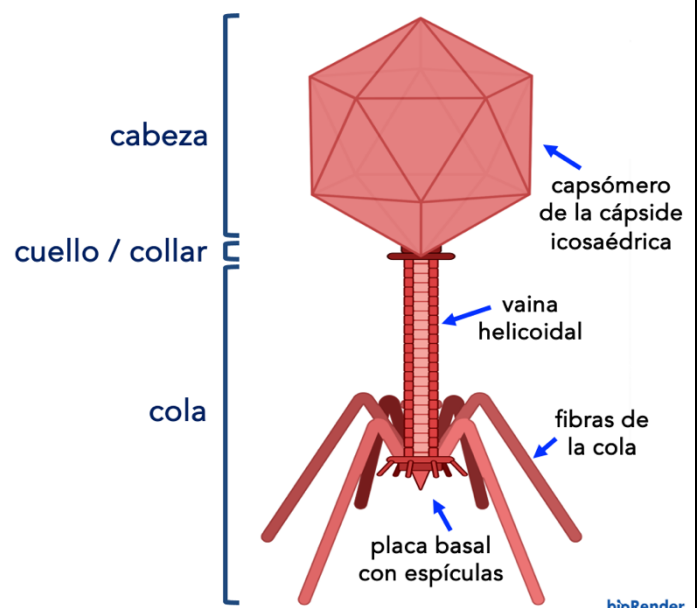


### VIRUS COMPLEJOS:

Poseen una **cabeza icosaédrica** con sus capsómeros, que contiene el ácido nucleico (en bacteriófagos suele ser ADN de doble cadena como las bacterias) que está unida a través de un **cuello o collar** a una **cola o vaina helicoidal** hueca.

En la parte de abajo, tienen una **placa basal** con unas **espículas o espinas basales** y unas **fibras de la cola** o **fibras caudales** que sirven al virus para adherirse a la pared de la célula e inyectarle el ácido nucleico.

*Es la estructura característica de los bacteriófagos* (virus que infectan bacterias).



- **ENVOLTURA O CUBIERTA MEMBRANOSA:** Suele derivar de la membrana lipídica de la célula parasitada. Esta bicapa lipídica posee unas **glucoproteínas codificadas por el virus**, dispuestas hacia el exterior a modo de espículas. Son muy importantes desde el punto de vista inmunológico, pues constituyen el sistema de anclaje del virus en los receptores de membrana de las células hospedadoras. Muchos virus patógenos poseen envoltura como el de la gripe, el herpes o el VIH.

*\*¡OJO!: Los virus tienen CÁPSIDA (o CÁPSIDE) y ciertas bacterias presentan CÁPSULA. ¡No es lo mismo!*

→ El sistema inmunitario suele reaccionar frente a moléculas de la superficie de los agentes infecciosos (antígenos) generando anticuerpos frente a ellos. Las estructuras más internas serán menos accesibles y no generarán tanta respuesta inmunitaria. Por ello, si vas a sintetizar una vacuna para un virus que posee cubierta membranosa, será más efectiva si genera anticuerpos frente a moléculas de dicha cubierta lipídica que frente a proteínas de la cápsida que están debajo, no en la capa más superficial.



### 2.3.2. Ciclos infectivos de los virus

Los virus no poseen metabolismo propio así que infectan células con el fin de producir copias y copias de sí mismos, dirigiendo el metabolismo de las células en su propio beneficio. Una vez han introducido su ácido nucleico en la célula hospedadora, pueden seguir dos caminos: o multiplicarse y originar nuevos virus rápidamente lisando la célula (**ciclo lítico**) o bien integrar su ácido nucleico en el genoma de la célula hospedadora y adoptar entonces la forma de **profago (ciclo lisogénico)**.

★ **CICLO LÍTICO:** Conduce a la lisis de la célula, liberándose al exterior copias y copias de viriones. Por esta razón, a los bacteriófagos que desencadenan un ciclo lítico se les llama **virulentos**. Veremos como ejemplo las fases en las que un bacteriófago con ciclo lítico infecta y lisa una bacteria:

1. **Fase de fijación o adsorción.** La cola del fago se fija a receptores específicos de la pared bacteriana. La enzima *endolisina* que hay en la placa basal del virus debilita la pared bacteriana.
2. **Fase de inyección del ácido nucleico:** Se contrae la vaina helicoidal, lo que provoca la inyección del ácido nucleico que atraviesa la pared celular de la bacteria.
3. **Fase de eclipse (síntesis):** el ADN del virus utilizando ARN-polimerasas y nucleótidos de la bacteria, transcribe gran cantidad de ARNm viral que sirve de base para la síntesis de las proteínas del virus (capsómeros, endolisina, glucoproteínas de membrana, etc.). Además, el ADN vírico, usando los complejos enzimáticos de la bacteria, se replica muchas veces. Para conseguir todo esto, el virus interrumpe el metabolismo bacteriano e incluso degrada el ADN bacteriano para que no interfiera en su objetivo final: fabricar múltiples copias de sí mismo.
4. **Fase de ensamblaje y maduración:** Los nuevos capsómeros sintetizados se ensamblan alrededor de las moléculas del ácido nucleico, dando lugar a nuevos virus.
5. **Fase de lisis y liberación:** Enzimas como la endolisina rompen la pared bacteriana (la bacteria muere) y los virus son liberados para así infectar nuevas células.

★ **CICLO LÍSOGENICO:** En este tipo de ciclo, tanto el reconocimiento de los receptores como la inyección del ácido nucleico ocurre de igual forma que en el ciclo lítico. Por tanto, al principio se dará:

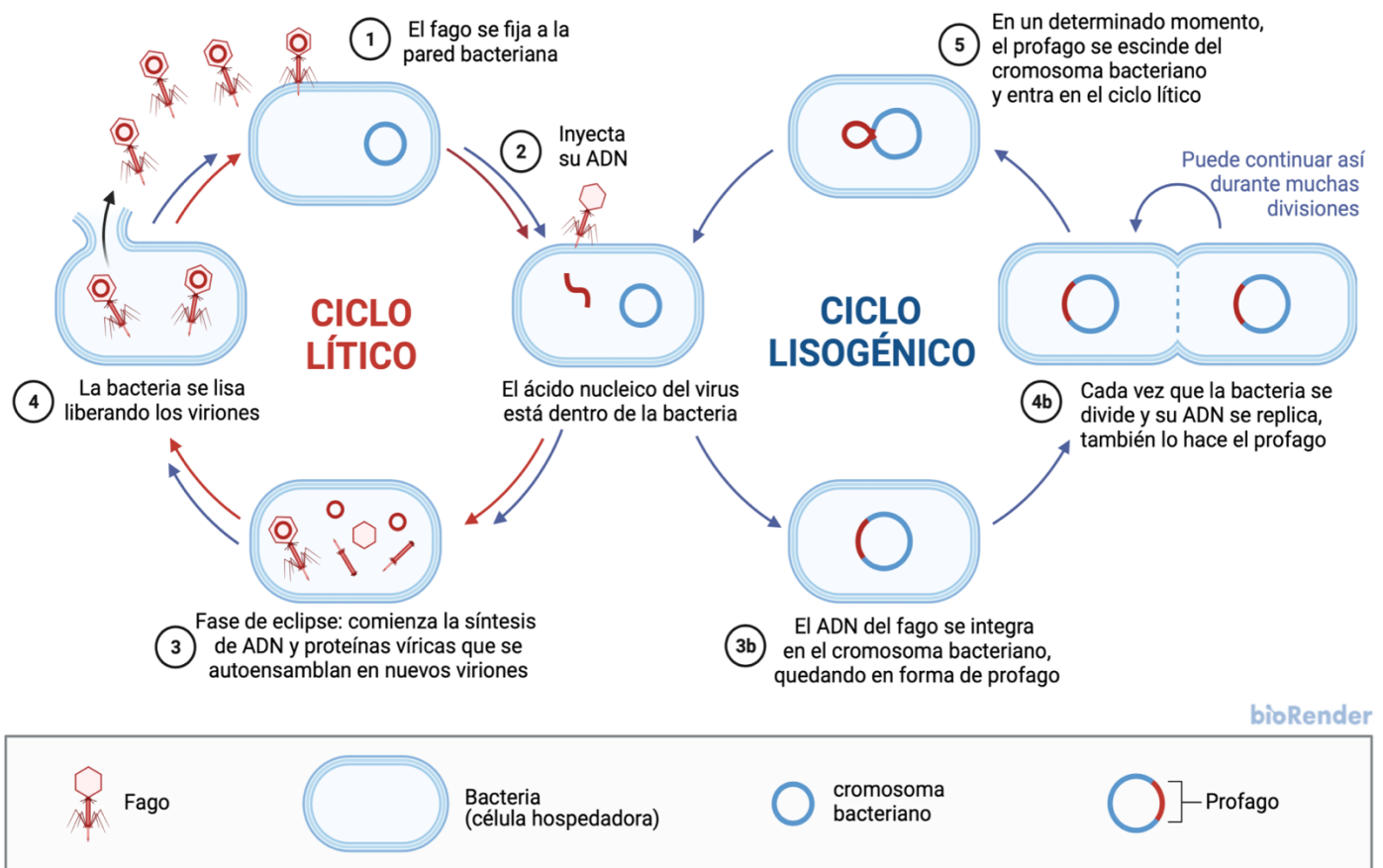
1. **Fase de fijación o adsorción.** La cola del fago se fija a receptores específicos de la pared bacteriana. La enzima *endolisina* que hay en la placa basal del virus debilita la pared bacteriana.
2. **Fase de inyección del ácido nucleico:** Se contrae la vaina helicoidal, lo que provoca la inyección del ácido nucleico que atraviesa la pared celular de la bacteria.

Sin embargo, llegados a este punto, existen ciertos **fagos atemperados** o atenuados que en vez de entrar en la fase de eclipse y comenzar a duplicarse de forma masiva, se integran en el ADN bacteriano por entrecruzamiento de regiones idénticas entre el fago y la bacteria.

3. **Integración en el genoma bacteriano:** Los fagos integrados en el cromosoma bacteriano pasan a denominarse **profagos** (en el caso de virus lisogénicos que infectan a células eucariotas se denominan **provirus** o **virus atemperados**). Los profagos se replican cada vez que se duplica el ADN de la bacteria en cada división celular. Las bacterias con un profago insertado en su genoma se denominan bacterias lisogénicas. La célula infectada sigue una vida normal, pero es inmune al fago.

En ciertas condiciones, se escinde el profago del genoma bacteriano y se desencadena un ciclo lítico:

4. **Liberación del ADN del fago al citosol y entrada en ciclo lítico:** Una vez el ADN del fago se libera otra vez al citosol de la bacteria, comienza la **fase de eclipse, maduración y ensamblaje** hasta llegar a la **lisis** de la bacteria y **liberación de nuevos viriones** que infectarán a las bacterias adyacentes.



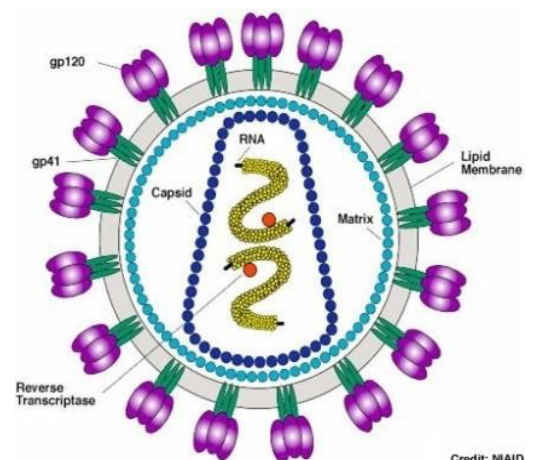
bioRender

\* El ciclo lítico está representado con las flechas de color rojo a la izquierda de la imagen (1 -> 2 -> 3 -> 4 -> y vuelta a comenzar). Los bacteriófagos atemperados con ciclo lisogénico que en algún momento entren en ciclo lítico están representados con las flechas azules y describirán un recorrido como el símbolo del infinito (1 -> 2 -> 3b -> 4b -> 5 -> 3 -> 4 -> y vuelta a comenzar).

\*En virus que infectan eucariotas, la cosa se complica un poco más. Entre otras cosas porque, p.ej. las células animales carecemos de pared celular y los virus que nos infectan suelen poseer envoltura membranosa. Aunque cada virus es diferente en cuanto al tipo de ácido nucleico y cápsida, las fases del ciclo lítico y lisogénico coinciden bastante.

#### - CICLO DE UN RETROVIRUS EN UNA CÉLULA EUCARIOTA:

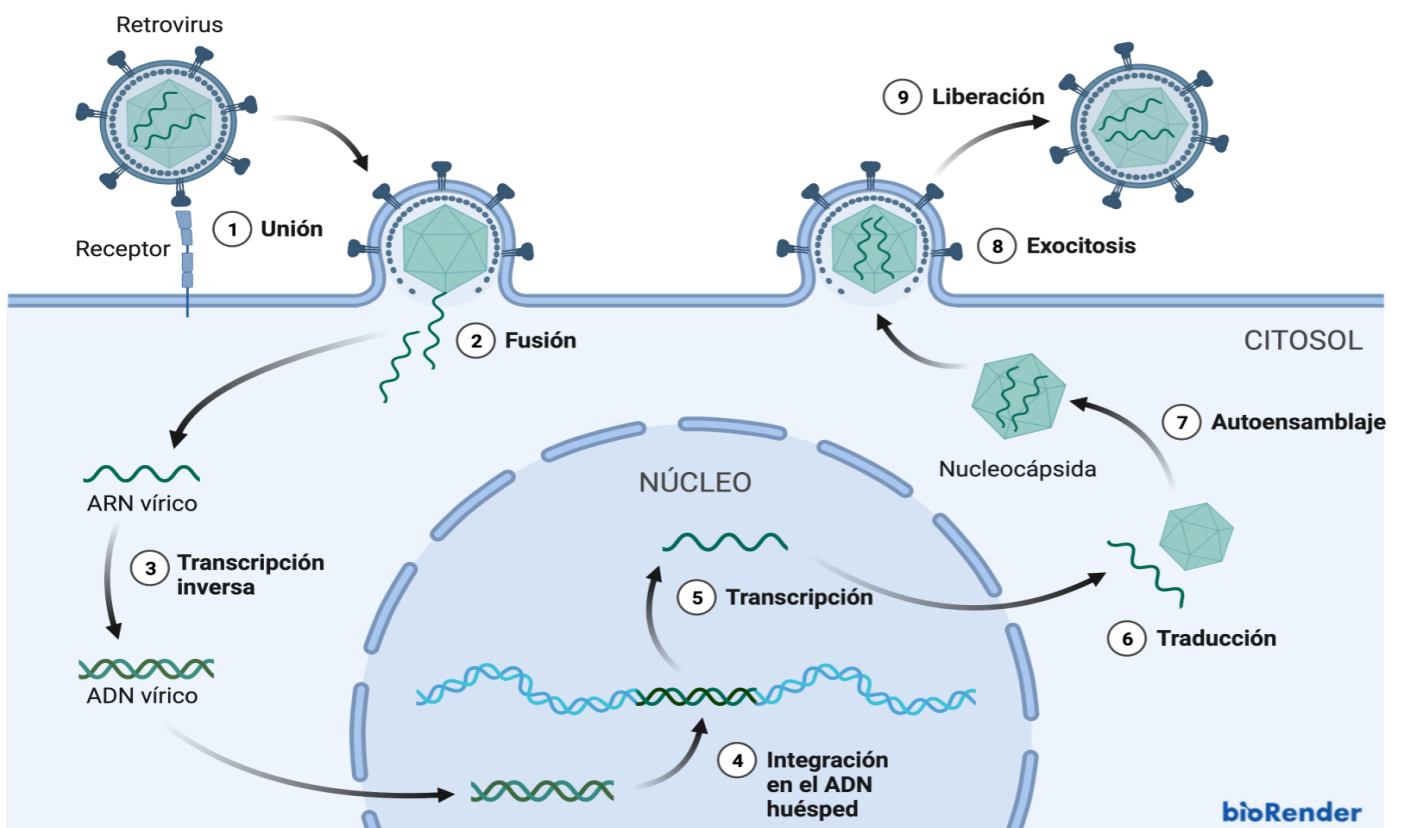
Los retrovirus como el VIH tienen ARN como ácido nucleico, cápsida y envoltura lipídica con glucoproteínas dispuestas hacia el exterior a modo de espinas. Además, poseen la enzima **transcriptasa inversa** o **retrotranscriptasa**, capaz de sintetizar ADN a partir del ARN. La importancia de esta enzima en el ciclo de los retrovirus es vital. Sin la enzima transcriptasa inversa, el material genético del virus, al ser ARN, nunca podría insertarse en el ADN de la célula huésped y el retrovirus no podría replicarse.



Credit: NIAID

1. En 1º lugar se produce el **contacto** entre las glucoproteínas de la envoltura membranosa y los **receptores de la célula eucariota** hospedadora. Por ejemplo, las glucoproteínas del VIH reconocen los receptores de membrana de los linfocitos T CD4. *Una mutación en dichos receptores de los linfocitos TCD4 es la causa de la curación del paciente Londres, del paciente Berlín y del paciente Düsseldorf tras un trasplante de médula ósea.*

2. Se fusionan las membranas y, una vez dentro, el virus se despoja de su cápsida proteica y quedan libres las hebras de ARN y la enzima **transcriptasa inversa** (también denominada *retrotranscriptasa* o *transcriptasa reversa*). Esta enzima hace una copia del ARN (formando un híbrido ARN-ADN) y luego sintetiza la doble hélice de ADN (se invierte el proceso normal de transcripción). Este proceso es fundamental ya que el ADN sintetizado por retrotranscripción podrá insertarse en el paso siguiente en el ADN de la célula infectada entrando en la fase lisogénica.
3. Este ADN se adentra en el núcleo y se integra en el cromosoma celular, donde puede permanecer en estado latente en forma de **provirus** durante un tiempo más o menos prolongado.
4. En cierto momento, comenzará la fase lítica en la que el ADN comienza a transcribirse a ARNm para fabricar nuevas copias de ARN vírico, transcriptasa inversa, proteínas de la cápsida y de la envoltura.
5. Los componentes se ensamblan y los viriones abandonan la célula mediante un proceso de *gemación* que les permite adquirir de nuevo su cubierta membranosa.



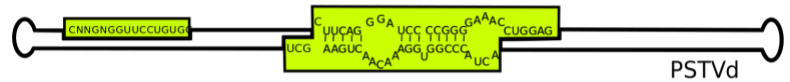
#### - CICLO DEL CORONAVIRUS SARS-CoV-2 EN UNA CÉLULA EUCARIOTA:

El virus causante de la Covid-19, el coronavirus SARS-CoV-2, es un virus de ARN monocatenario positivo, es decir, ARN idéntico al ARNm y que, por tanto, puede ser inmediatamente traducido. Este ARN posee los genes que codifican para las proteínas que forman la nucleocápsida y la envoltura proteica del virus, entre ellas las proteínas S o espículas que le dan al virión la forma característica de "corona".

1. La proteína S (glucoproteína que forma las espículas o "*spike proteins*") se une a un receptor celular específico presente en las células del hospedador (llamado ACE-2) que abre la entrada del coronavirus a la célula.
2. Se internaliza el virus, pierde su envoltura y el ARN vírico es liberado dentro de la célula.
3. El ARN se dirige a los ribosomas de la célula hospedadora que directamente traducen y sintetizan las proteínas virales, poniéndose "al servicio" del virus.

4. Entre las proteínas virales sintetizadas hay una enzima, la ARN polimerasa viral, que replica el ARN del virus (es una ARN polimerasa ARN dependiente, es decir, capaz de sintetizar ARN a partir de otro ARN y no de ADN como sería lo normal en células eucariotas y procariotas).
5. Se ensamblan nuevos virus con el material recién sintetizado, tanto las copias de ARN que se han replicado como el resto de componentes de su envoltura proteica.
6. Los virus producidos por la célula infectada se propagan para comenzar un nuevo ciclo de infección en las células vecinas (salen de la célula mediante exocitosis).

## 2.2. VIROIDES



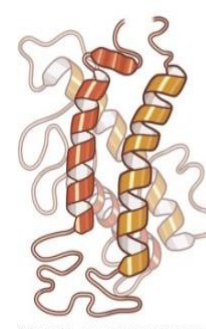
Son extremadamente sencillos y su tamaño es hasta mil veces menor que los virus más pequeños. No poseen ni proteínas ni lípidos, únicamente una cadena corta de ARN, circular o con forma de varilla, que carece de cápsida. Por tanto, un **viroide** es simplemente **ARN desnudo** tanto en su forma extracelular como cuando invade a la célula hospedadora y utiliza sus enzimas para replicarse (forma intracelular). Solo se han detectado en plantas, a las que causan varias enfermedades como "la enfermedad del tubérculo fusiforme de la patata" cuyo agente causal fue el 1º viroide descubierto.

*\*;OJO!: Un viroide NO es un virión. Un virión es una partícula vírica completa que ya se ha autoensamblado.*

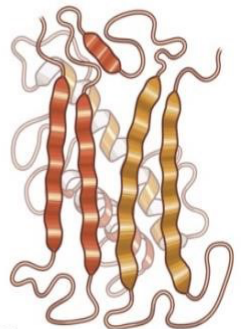
## 2.3. PRIONES

Son agentes infecciosos constituidos por pequeñas partículas proteicas (sin ningún ácido nucleico, solo una proteína anómala) que afectan al sistema nervioso, provocando encefalopatías espongiformes transmisibles en mamíferos (caracterizadas por la presencia de huecos o cavidades en el cerebro que lo dejan como una esponja). Un prion tiene la misma secuencia de aa que una proteína normal, pero presenta una estructura 3ª diferente. El problema es que la presencia de esta proteína anómala induce, por un mecanismo aún desconocido, la transformación de proteínas normales en anómalas.

Configuración normal:



Configuración alterada:



© Classe Osl - www.enciopediasalud.com - V.Barceló

Desgraciadamente, este cambio de estructura afecta al funcionamiento de la proteína, que comienza a acumularse en las células del tejido nervioso y provoca su muerte. Ejemplos de encefalopatías espongiformes son por ejemplo el mal de las vacas locas, el *scrapie* de las ovejas o en humanos la enfermedad de *Creutzfeldt-Jakob* (muy grave y con pronóstico mortal).

## 3. MICROORGANISMOS Y ENFERMEDADES: AGENTES INFECCIOSOS

Una enfermedad se define como un estado caracterizado por una alteración en la salud de la persona. Las enfermedades causadas por microorganismos se denominan **enfermedades infecciosas**.

Una **infección** es el proceso en el que un microorganismo invade y coloniza a otro, independientemente de si le causa un daño o alteración o no lo hace (infecciones asintomáticas). En cambio, se habla de enfermedad infecciosa solamente si existe necesariamente un perjuicio en el huésped. A pesar de la existencia de infecciones asintomáticas, frecuentemente una infección se manifiesta con un cuadro clínico característico en el hospedador o huésped (enfermedad infecciosa). El microorganismo puede localizarse cerca del punto de entrada (**foco de infección**) o bien, si es una **infección sistémica**, extenderse a todo el cuerpo.

Se habla de **EPIDEMIA** cuando al mismo tiempo se dan muchos casos de la misma enfermedad infecciosa en una determinada comunidad o un área geográfica determinada (p.ej. el brote de ébola en África Occidental en 2014) pero no significa que esa enfermedad solo ocurra en esa zona. En cambio, una **PANDEMIA** es una




enfermedad infecciosa distribuida por una zona extremadamente amplia de la Tierra (como la COVID-19 o el SIDA en la actualidad). Si una enfermedad infecciosa afecta de manera constante a una determinada comunidad, pero con una incidencia no muy alta, se dice que es una **ENDEMI**A (la fiebre amarilla es endémica en zonas de África).

#### \*CONCEPTOS IMPORTANTES RELACIONADOS CON LOS MICROORGANISMOS Y LA ENFERMEDAD:

- 🔬 **Hospedador o huésped:** aquel organismo que alberga a otro ya sea estableciendo una relación de parasitismo (+,-), de comensalismo (+,0) o de mutualismo/simbiosis (+,+). Los microorganismos comensales viven en el hospedador, beneficiándose de él, pero sin causarle ningún daño. En cambio, los organismos parásitos obtienen beneficios de su hospedador, pero en su ciclo de vida le causan algún daño o perjuicio. En el caso de las enfermedades infecciosas, los hospedadores son los animales o plantas a los que un microorganismo infecta y en los que se reproduce, produciéndoles alguna alteración. En algunas enfermedades, existe un hospedador intermediario (que puede no sufrir la enfermedad) y otro definitivo.
- 🔬 **Agentes infecciosos:** Son los microorganismos patógenos, es decir aquellos capaces de causar enfermedades infecciosas en otros organismos cuando se encuentran en su interior. Otros microorganismos, denominados oportunistas, forman parte de la microbiota normal y normalmente son inocuos y no causan daño, pero aprovechan ciertas condiciones (p.ej. cuando disminuyen las defensas del hospedador) para proliferar y causar alguna enfermedad.
- 🔬 **Patogenicidad:** capacidad de un microorganismo parásito para producir una enfermedad.
- 🔬 **Factores de virulencia:** Son los mecanismos por los que un microorganismo es patógeno. La virulencia es la capacidad de un microorganismo patógeno para producir alteraciones en el hospedador. Cuánto más virulenta sea una cepa, más capacidad tendrá para infectar a su hospedador. Algunos factores de virulencia son: la presencia de cápsula en bacterias, la producción de enzimas (p.ej. hemolisinas que lisan glóbulos rojos), la liberación de toxinas, modificación de sus características antigénicas para evitar ser reconocidos por el sistema inmunitario, etc. En definitiva, los factores de virulencia son los que determinan la patogenicidad o capacidad de producir enfermedad de un microorganismo determinado. Para fabricar vacunas, muchas veces se utilizan microorganismos atenuados, a los que se ha inhibido su virulencia.
- 🔬 **Resistencia:** es la susceptibilidad del huésped a la acción del parásito que puede estar influida por diversos factores como el estado del sistema inmunitario, predisposición genética, condiciones ambientales, etc.
- 🔬 **Toxinas:** Son sustancias nocivas de naturaleza química muy diversa (las hay proteicas, lipídicas, etc.) liberadas por microorganismos patógenos y consideradas uno de los factores de virulencia más relevante pues son capaces de causar daño en el hospedador. Existen toxinas de dos tipos:
  - **Exotoxinas:** proteínas solubles que fabrica la bacteria y libera al medio. Se caracterizan por ser muy tóxicas incluso a dosis muy bajas (a menudo mortales). Destacan las neurotoxinas que atacan al sistema nervioso (p.ej. la toxina botulínica o la toxina tetánica), las enterotoxinas (como la toxina del cólera) que atacan al aparato digestivo, etc.
  - **Endotoxinas:** moléculas presentes en la propia membrana externa de bacterias Gram- que se caracterizan por ser poco tóxicas (raramente mortales). Destaca el lipopolisacárido bacteriano de la membrana externa que puede causar fiebre pero solo se libera si se lisa la bacteria. Otro ejemplo son las endotoxinas de *Salmonella typhi* que causan la fiebre tifoidea.
- 🔬 **Reservorio:** Lugar (agua, suelo, platos sucios, animales, etc.) donde los microorganismos patógenos pueden subsistir (fuera del hospedador) y desde donde inician la infección.
- 🔬 **Vector:** Seres vivos (mosquitos, chinches, pulgas, etc.) imprescindibles para la transmisión del microorganismo patógeno hasta el hospedador definitivo. P.ej. transmisión del protozoo (*Plasmodium*) que causa la malaria a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles*.
- 🔬 **Vía de contagio o de transmisión:** Medio por el que el microorganismo patógeno consigue introducirse en el hospedador o huésped. Las enfermedades pueden transmitirse por contacto directo (por la piel o heridas), por el aire, por la sangre, por transmisión sexual o por ingesta de agua o alimentos contaminados.

También pueden transmitirse por contacto con animales (zoonosis), bien por medio de otros seres vivos que actúan como vectores o simplemente por contacto directo con el animal enfermo.

 **Zoonosis:** cuando la enfermedad se transmite de un animal vertebrado al ser humano (ej. la rabia).

### 3.1. MICROORGANISMOS CAUSANTES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En la siguiente tabla se enumeran ejemplos de enfermedades infecciosas según el tipo de microorganismo que las causa: virus bacterias u otros agentes infecciosos.

| ENFERMEDADES INFECCIOSAS CAUSADAS POR VIRUS |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Enfermedad                                  | Tipo de virus   | Vía de trasmisión   | Sintomatología  |
| SARS-CoV-2                                  | ARN, cápsida y envoltura  | Secreciones respiratorias y aerosoles                         | Causa COVID-19. Los síntomas son fiebre, tos, pérdida de gusto y olfato. En casos graves neumonía bilateral.    |
| VIH   | ARN, transcriptasa inversa, cápsida y envoltura ( <b>retrovirus</b> ) | transmisión sexual / sangre                                   | Causa SIDA. Disminución de las defensas inmunológicas por el ataque del virus a los linfocitos T CD4            |
| GRIPE                                       | ARN, cápsida y envoltura  | trasmitido por el aire  | Afecta a vías respiratorias superiores. Cursa con tos, dolor muscular, etc.                                     |
| RABIA                                       | ARN, cápsida helicoidal (no icosaédrica)                              | mordedura de perros, gatos o murciélagos                      | Existe vacuna. Cursa con fiebre, hidrofobia, alucinaciones, muerte...   |
| HEPATITIS A                                 | ADN bicatenario, cápsida y envoltura                                  | alimentos o aguas contaminadas                                | Infecta a las células del hígado. No es crónica como la hepatitis B o la C. Es menos grave, cursa con ictericia |
| HERPES                                      | ADN bicatenario, cápsida y envoltura                                  | Por contacto directo/<br>Transmisión sexual en herpes genital | Causa las "calenturas", vesículas o úlceras dolorosas. Es una infección latente. Reaparece de por vida.         |
| PAPILOMA                                    | ADN bicatenario y cápsida ( <b>oncovirus</b> )                        | transmisión sexual  | Provoca verrugas en los órganos genitales. Ciertas cepas aumentan el riesgo de cáncer de cuello de útero        |

| ENFERMEDADES INFECCIOSAS CAUSADAS POR BACTERIAS |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Enfermedad                                      | Bacteria  | Vía de trasmisión                               | Sintomatología  |
| DIARREA DEL VIAJERO                             | Ciertas cepas patógenas de <i>Escherichia coli</i>            | Agua o comida contaminada con restos fecales    | Aparición de diarrea con deposiciones líquidas, muy frecuentes, calambres abdominales, hinchazón...                                     |
| BOTULISMO                                       | <i>Clostridium botulinum</i> (bacilo anaerobio con endospora) | alimentos contaminados (conservas hinchadas)    | La bacteria libera una neurotoxina que impide al sistema nervioso poder controlar la contracción muscular. Se trata con una antitoxina. |
| TÉTANOS   | <i>Clostridium tetani</i> (bacilo anaerobio con endospora)    | contacto directo en heridas de la piel          | Hay vacuna. La toxina afecta al sist. nervioso y provoca una contracción muscular violenta y generalizada.                              |
| SALMONELOSIS                                    | especies de <i>Salmonella</i> (bacilo <b>Gram -</b> )         | alimentos contaminados (huevos, leche y deriv.) | Gastroenteritis provocada por la proliferación de la bacteria en el intestino. Diarrea, vómitos, etc.                                   |
| SÍFILIS   | <i>Treponema pallidum</i> (espiroqueta)                       | transmisión sexual                              | Lesiones en genitales llamadas <i>chancros</i> . Puede generalizarse y llegar a la piel y al sistema nervioso.                          |
| CÓLERA  | <i>Vibrio cholerae</i> (forma de coma)                        | alimentos o aguas contaminadas                  | Diarrea acuosa muy intensa que lleva a la deshidratación del organismo.   |

|                     |  |                                       |   |
|---------------------|--|---------------------------------------|---|
| <b>MENINGITIS</b>   | <i>Neisseria meningitidis</i><br>(también hay víricas) | aerosoles y secreciones respiratorias | Inflamación de las meninges que puede cursar con edema cerebral y muerte.       |
| <b>TUBERCULOSIS</b> | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                      | aerosoles y secreciones respiratorias | Fiebre, fatiga, tos, esputo con sangre. Puede extenderse fuera de los pulmones. |
| <b>NEUMONÍA</b>     | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                        | aerosoles y secreciones respiratorias | Fiebre, tos, dificultad para respirar... Mayor riesgo en niños y en ancianos.   |

| <b>ENFERMEDADES INFECCIOSAS CAUSADAS POR OTROS AGENTES INFECCIOSOS</b> |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <i>Enfermedad</i>  | <i>Agente causal</i>                          | <i>Vía de transmisión</i>                           | <i>Sintomatología</i>   |
| <b>ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA</b>                               | PRIÓN   | consumo de tejidos nerviosos de animales infectados | Proteína anómala que precipita en el sistema nervioso y causa el mal de las vacas locas. Pronóstico mortal. |
| <b>CANDIDIASIS VAGINAL</b>   | <i>Candida albicans</i><br>(HONGOS)           | No suele haber, es un hongo <i>oportunist</i> a     | Inflamación de los genitales femeninos con flujo vaginal espeso.  |
| <b>PIE DE ATLETA</b>   | Dermatofitos<br>(HONGOS)                      | contacto directo (piscinas, duchas, etc.)           | Enrojecimiento, picor constante y aparición de grietas en las plantas y entre los dedos de los pies.        |
| <b>MALARIA</b>   | <i>Plasmodium</i><br>(PROTOZOOS)              | vector (picadura de la mosquito <i>Anopheles</i> )  | Cursa con fiebre, escalofríos, dolor de cabeza. Puede ser mortal (niños).                                   |
| <b>ENFERMEDAD DEL SUEÑO</b>  | especies de <i>Trypanosoma</i><br>(PROTOZOOS) | vector (picadura de la mosca tse-tse)               | Empieza con una úlcera cutánea para luego afectar al sistema nervioso con cambios de humor, somnolencia...  |
| <b>TOXOPLASMOSIS</b>   | <i>Toxoplasma gondii</i><br>(PROTOZOOS)       | Carne contaminada, heces de gato                    | Se puede transmitir al feto en embarazo y provocar abortos.   |

La **microbiota** (se prefiere no denominarla flora porque no son plantas) es el conjunto de todos los microorganismos residentes en el cuerpo humano. Según el órgano donde se alojen encontramos microbiota intestinal, epidérmica, vaginal, etc.

La microbiota puede protegernos de la invasión de microorganismos patógenos y bloquear el proceso infeccioso, p.ej., la microbiota intestinal no solo disminuye el pH dificultando el crecimiento de otras bacterias sino que, además, secreta pequeños péptidos con capacidad antibacteriana y antifúngica que interfieren en el desarrollo de los "intrusos". No obstante, la bajada de defensas o en el caso de sufrir inmunodeficiencia, puede hacer que algunos microorganismos de la microbiota normal proliferen más de lo normal y se transformen en patógenos (oportunistas). ¡OJO! No confundir con el **microbioma** que es el conjunto de genes de la microbiota, es decir, todos los genes de todos los microorganismos existentes en nuestro cuerpo.

### 3.2. MÉTODOS PARA ELIMINAR MICROORGANISMOS

Tanto en la industria alimentaria como en el sector sanitario y farmacéutico resulta imprescindible evitar la contaminación o el crecimiento de microorganismos no deseados. Obviamente, se desea eliminar aquellos que son patógenos para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas, pero también acabar con microorganismos no patógenos cuyo crecimiento pueda alterar las características del producto.

- \* **ESTERILIZACIÓN:** elimina completamente cualquier microorganismo presente y sus formas de resistencia (esporas). Es el método elegido cuando quieres asegurarte de que no haya ni microorganismos ni esporas.
- \* **PASTEURIZACIÓN:** proceso utilizado sobre todo en la industria alimentaria en líquidos como la leche que pueden deteriorarse si se someten a temperaturas muy elevadas, para eliminar la mayoría de microorganismos, pero no acaba con algunas formas de resistencia o esporas.
- \* **DESINFECCIÓN:** destruye o desactiva los microorganismos que hay en una superficie o en un objeto no vivo. Es un método no tan extremo como la esterilización ya que no destruye todas las esporas. Cuando las

sustancias antimicrobianas se aplican a un tejido vivo o sobre la piel para reducir la posibilidad de infección se habla de **antisépticos**.

Existen varios métodos de eliminación de microorganismos dependiendo del agente empleado:

- **Agentes físicos:** El calor es uno de los métodos más utilizados para esterilizar ya que la exposición a altas temperaturas tiene un efecto letal sobre los microorganismos. Generalmente, en los laboratorios de Microbiología se utiliza un aparato llamado autoclave. Durante el *autoclavado*, se trabaja a altas presiones y se esteriliza con vapor de H<sub>2</sub>O (calor húmedo). También la exposición a radiaciones (ionizantes y no ionizantes como la radiación UV) puede eliminar microorganismos de las superficies e incluso de alimentos como las fresas. También puede esterilizarse una muestra generalmente líquida por filtración, separando los microorganismos de una muestra por su tamaño.
- **Agentes químicos:** La mayoría de productos químicos son desinfectantes como el agua oxigenada, la lejía, el alcohol o incluso el ozono. Muchos de ellos deben utilizarse con precaución porque pueden ser tóxicos tanto para el ser humano como para medio ambiente.

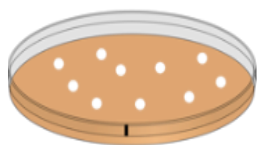
\* En la industria alimentaria, es necesario evitar la proliferación de los microorganismos en muchos alimentos susceptibles de contaminarse que puedan servir como medio de cultivo para el crecimiento de microorganismos. La **conservación de los alimentos** es esencial pues los microorganismos no deseados pueden alterar las características organolépticas del alimento o incluso causar intoxicaciones alimentarias en la población. Los métodos de conservación más utilizados son:

- la **esterilización por calor** p.ej. en latas de conservas.
- la **desecación** como p.ej. en alimentos deshidratados ya que sin agua se dificulta la vida.
- las **bajas temperaturas** que proporciona la **refrigeración** o la **congelación** disminuyen la velocidad de las reacciones químicas y enlentecen el metabolismo de los microorganismos y, por tanto, su crecimiento.
- la **acidificación** ya que la disminución del pH dificulta el crecimiento de microorganismos.
- las **altas concentraciones de azúcar** (como en la miel o mermeladas) **o de sal** (como en las salazones o el jamón serrano) conservan los alimentos debido a fenómenos osmóticos (el medio hipertónico hace que el agua tienda a salir de las células dándose la plasmólisis del microorganismo).
- adición de productos conservantes, ahumado, etc.

#### **4. MICROORGANISMOS EN BIOTECNOLOGÍA: APLICACIONES**

La **biotecnología** consiste en el uso y aprovechamiento de organismos vivos (o compuestos obtenidos de organismos vivos) para obtener productos de interés para los seres humanos o para el medio natural.

Se han empleado microorganismos para fabricar pan, vino o cerveza desde la antigüedad. No obstante, con las mejoras tecnológicas a nivel industrial y la aparición de la ingeniería genética, las aplicaciones de la biotecnología se han disparado en las últimas décadas.

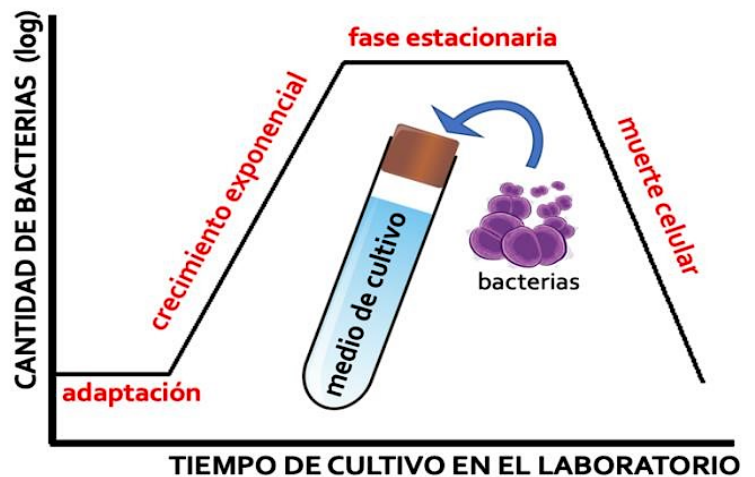


Para poder cultivar microorganismos en el laboratorio, es necesario contar con **medios de cultivo** que contengan todos los nutrientes necesarios para el crecimiento del microorganismo. Estos medios pueden ser líquidos (se mide la cantidad de crecimiento del microorganismo a partir de la densidad óptica) o medios de cultivo sólidos (p.ej. *placas Petri* que contienen agar y en el que los microorganismos forman colonias). Todo medio debe mantenerse a la T<sup>a</sup> adecuada (en estufas a T<sup>a</sup> constante).

Hay que tener en cuenta que no todos los microorganismos se pueden cultivar fácilmente en el laboratorio. Para cultivar un microorganismo determinado hay que introducir en el medio sus requerimientos nutricionales y mantenerlo en las condiciones óptimas de T<sup>a</sup>, pH y disponibilidad de O<sub>2</sub> (p.ej. anaerobiosis).



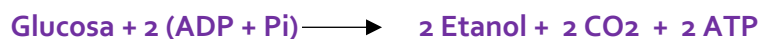
Cuando se inoculan los microorganismos en un medio de cultivo, existe una pequeña fase inicial de latencia o adaptación al medio y posteriormente, los microorganismos ya comienzan a crecer de forma exponencial hasta estabilizarse en la llamada fase estacionaria. Pasado un tiempo, cuando los nutrientes comienzan a escasear y se acumulan desechos en el medio, los microorganismos mueren. En la industria, se cultivan microorganismos a gran escala en **grandes fermentadores o biorreactores** con el medio de cultivo ideal y con todos los parámetros bajo control (pH, T<sup>a</sup>, O<sub>2</sub>, nutrientes, etc.).



Los microorganismos escogidos para aplicaciones biotecnológicas deben ser inocuos, no tener excesivas exigencias nutricionales y, en el caso de que se utilicen técnicas de ADN recombinante, ser fácilmente manipulados genéticamente. Además, interesa que los microorganismos produzcan grandes cantidades de las sustancias de interés en poco tiempo. Por ello, es necesario que crezcan rápidamente y puedan mantenerse estables en los medios de cultivo líquidos utilizados normalmente en la industria.

#### 4.1. APLICACIONES EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

- ★ **Fermentación alcohólica:** Proceso por el que, a partir del piruvato obtenido en la glucólisis a partir de la glucosa, se obtiene etanol, liberándose además CO<sub>2</sub> (*la reacción regenera el poder reductor NAD<sup>+</sup>*). No necesita presencia de O<sub>2</sub> (metabolismo anaerobio).



Es realizada principalmente por levaduras anaerobias facultativas, entre las que destaca *Saccharomyces cerevisiae*, que se emplea en la fabricación de vino, cerveza, alcoholes industriales y pan.

- El **vino** se obtiene de la fermentación alcohólica de los azúcares del zumo de uva.
- La **cerveza** se elabora a partir de cereales (principalmente cebada) cuyos granos se hacen germinar para que se degrade el almidón a glucosa (del proceso se obtiene malta). La glucosa es fermentada por *Saccharomyces*, que la transforma en etanol.
- Las **bebidas alcohólicas de mayor graduación** se obtienen mediante la destilación del alcohol obtenido por fermentación de diversos productos.
- En el **pan**, *Saccharomyces* fermenta los azúcares de la harina de trigo, generando etanol y CO<sub>2</sub>. El CO<sub>2</sub> liberado aumenta el volumen de la masa y le proporciona el aspecto esponjoso al pan. La cocción evapora el alcohol y destruye las levaduras.

- ★ **Fermentación láctica:** Proceso por el que el piruvato obtenido en la glucólisis a partir de la glucosa, se reduce a ácido láctico (*la reacción es catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa y se regenera el poder reductor NAD<sup>+</sup>*). Para la fermentación, no es necesaria la presencia de O<sub>2</sub>. La leche contiene el disacárido lactosa que se hidroliza a galactosa y glucosa. Posteriormente, la galactosa se isomeriza dando glucosa gracias a una enzima isomerasa. Estas 2 glucosas entrarán en la vía de la glucólisis (generando 2 ATP cada una) y posteriormente es cuando se produce la fermentación láctica:



La realizan principalmente las bacterias ácido-lácticas, principalmente del género *Lactobacillus* (y también del género *Streptococcus*), presentes de forma natural en la leche. El sustrato es la glucosa obtenida a partir de la lactosa de la leche, que es fermentada a ácido láctico. La formación de ácido láctico disminuye el pH, precipita las proteínas de la leche y protege al alimento de que otras bacterias lo deterioren (el aumento de acidez actúa como *conservante*). La fermentación láctica se utiliza en la elaboración de derivados lácteos (**queso, yogur, cuajada, kéfir**, etc.).

- ★ **Fermentación acética:** Ciertas bacterias aeróbicas (p.ej. *Acetobacter*) transforman el etanol en ácido acético, proceso que se aprovecha en la elaboración del vinagre. La formación del vinagre durante la fermentación del vino es un proceso no deseado que degrada las cualidades del vino, un fallo debido a un exceso de oxígeno que hace proliferar a *Acetobacter*, que transforma el etanol en ácido acético.

#### 4.2. APLICACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

- ★ **Producción de ANTIBIÓTICOS:** Los antibióticos son sustancias químicas, producidas de forma natural por ciertos microorganismos como ciertos hongos y bacterias del suelo, que matan (bactericidas) o inhiben el crecimiento (bacteriostáticos) de otros microorganismos (nunca de virus). Tienen como objetivo aumentar la supervivencia de las especies que los producen en situaciones de competencia con otros microorganismos de su entorno, debido a la falta de nutrientes. De forma natural, los antibióticos se pueden obtener a través del cultivo de hongos (p.ej. *Penicillium* produce la penicilina) y también de algunas bacterias (p.ej. actinomicetos como *Streptomyces* producen la estreptomycin). En la industria farmacéutica también se utilizan como antibióticos derivados sintéticos fabricados en el laboratorio (agentes quimioterápicos). Incluso también se están utilizando fagos contra infecciones bacterianas. Normalmente la diana de un antibiótico es algún componente bacteriano que las células humanas no posean (y así no se vean afectadas) como p.ej. la pared celular. También pueden alterar la síntesis proteica o replicación del ADN bacteriano. La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias mutan en respuesta a su exposición a estos, de manera que se hacen insensibles a futuros tratamientos con esos antibióticos. Las bacterias pueden transferirse genes que confieran resistencia a antibióticos por ejemplo mediante plásmidos. En la actualidad, existe un gran problema con las *superbacterias*, microorganismos que se han hecho resistentes a prácticamente todos los antibióticos que suelen utilizarse en clínica y que suelen causar infecciones nosocomiales (infecciones que se dan en pacientes ingresados en el hospital).
- ★ **Producción industrial de vacunas y sueros:** para intentar evitar la inoculación de virus o bacterias atenuadas, se investigan varias vacunas en las que se inyectan únicamente las proteínas que desencadenan la respuesta inmunológica, obtenidas por medio de ingeniería genética.
- ★ **Producción de hormonas, factores de coagulación, vitaminas y otros fármacos:** Se obtienen a partir de cultivos de microorganismos en los que se ha insertado el gen que codifica para la sustancia mediante ingeniería genética. Ej: síntesis de insulina con cultivos de *E. coli* en la industria farmacéutica.

#### 4.3. APLICACIONES EN BIOTECNOLOGÍA Y MEDIO AMBIENTE: BIORREMEDIACIÓN

- ★ **Tratamiento de residuos:** En las plantas depuradoras de aguas residuales (EDAR), se utilizan **bacterias biodegradantes**, que en el medio natural intervienen en los procesos de autodepuración de ríos y lagos, y se combinan con diversos tratamientos fisicoquímicos para eliminar la materia orgánica y las sustancias tóxicas antes de devolver el agua a la naturaleza. En estos tratamientos se generan fangos que pueden ser reutilizados como abonos o para originar metano (en digestores anaerobios). Otras bacterias biodegradantes degradan residuos (p.ej. papel) y se utilizan en la mejora del medio ambiente. También

se utilizan bacterias y hongos descomponedores en el **compostaje** o fabricación de *compost* (= especie de abono) a partir de restos orgánicos (agrícolas o urbanos).

La **BIORREMEDIACIÓN** se basa en la utilización de organismos vivos - o enzimas derivadas de ellos - para retornar un medio ambiente que se ha contaminado a su estado natural.

- **Eliminación de mareas negras:** Bacterias como *Pseudomonas* son capaces de degradar el petróleo por lo que pueden ser empleadas para ayudar a eliminar vertidos en el mar.
- **Eliminación de metales pesados:** existen microorganismos capaces de transformar metales pesados en otras formas químicas menos tóxicas. P.ej. en residuos líquidos de la minería.

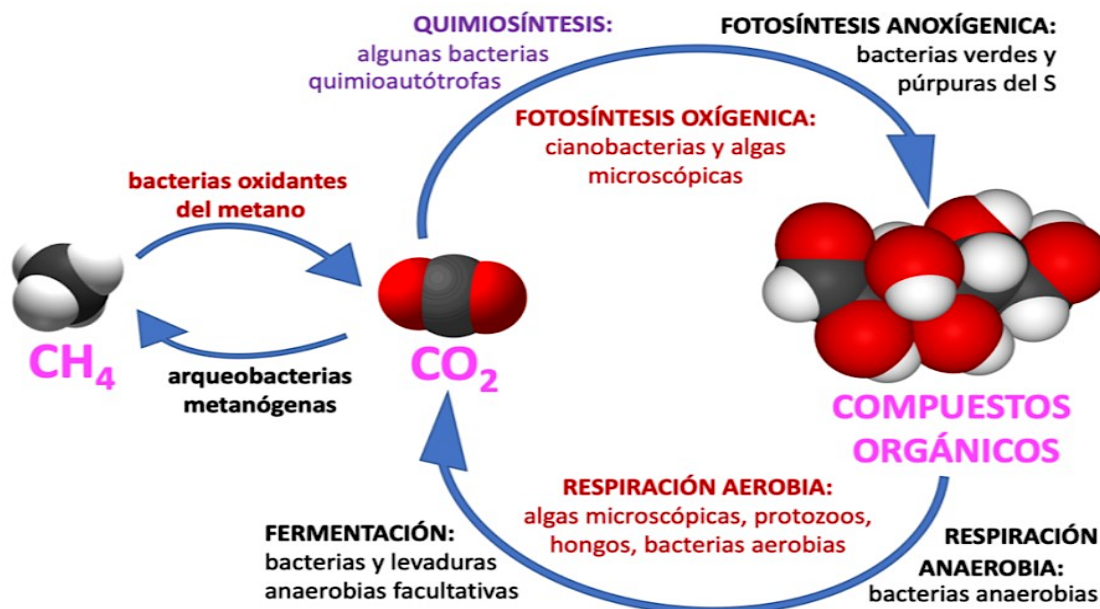
Además, existen microorganismos capaces de producir plásticos de origen natural (biodegradables).

## 5. MICROORGANISMOS EN ECOLOGÍA Y EN LOS CICLOS BIOGEOQUÍMICOS

Sin la intervención de microorganismos como las bacterias y los hongos, no podría cerrarse el ciclo de la materia en la biosfera. Descomponen la materia orgánica procedente de restos vegetales y animales (excrementos y cadáveres), transformándola en materia inorgánica que es reutilizada por los productores. Por tanto, la acción de los **descomponedores** es la que permite que la materia se recicle. Si la materia no se recicla, los nutrientes se agotarían y sería imposible el mantenimiento de la vida en la Tierra. Algunos microorganismos son los únicos capaces de reciclar ciertos bioelementos, por lo que juegan un rol esencial en los ciclos biogeoquímicos.

Un **ciclo biogeoquímico** es el movimiento cíclico de un elemento químico (C, N, O, S, P), en sus diversas formas, entre los seres vivos y la atmósfera, geosfera e hidrosfera.

### 5.1. CICLO DEL CARBONO



La fijación del  $\text{CO}_2$  atmosférico se lleva a cabo por organismos autótrofos, en su mayoría algas y cianobacterias del fitoplancton, con fotosíntesis oxigénica.

Otras bacterias fijan  $\text{CO}_2$  a través de la fotosíntesis anoxigénica (bacterias verdes y púrpuras del S) o de la quimiosíntesis (quimioautótrofas).

El C pasa a formar parte de sus estructuras (materia orgánica) y vuelve a la atmósfera por la respiración (aerobia y anaerobia). Además, las bacterias y hongos descomponedores liberan  $\text{CO}_2$  a la atmósfera al degradar los restos de materia orgánica muerta.

Con transformaciones anaeróbicas, ciertos microorganismos pueden dar lugar también a combustibles fósiles cuando actúan sobre grandes acumulaciones de restos vegetales (carbón) o de plancton (petróleo) que quedan enterrados. Por último, las arqueas metanógenas sintetizan  $\text{CH}_4$  (metano) a partir del  $\text{CO}_2$ . El proceso inverso se lleva a cabo por bacterias oxidantes que pasan de nuevo el  $\text{CH}_4$  a  $\text{CO}_2$ , cerrando el ciclo.

*\* Aunque también participan en los ciclos, no se citarán animales ni plantas por no tratarse de microorganismos.*

## 5.2. CICLO DEL NITRÓGENO

El principal reservorio de N es el  $\text{N}_2$  presente en la atmósfera (78%). Sin embargo, la mayoría de seres vivos no pueden utilizar  $\text{N}_2$  directamente, deben intervenir las bacterias  **fijadoras de  $\text{N}_2$  atmosférico** (p.ej. *Rhizobium* presente en las raíces de leguminosas) que lo transforman en amoníaco ( $\text{NH}_3$ ). *Rhizobium* es un ejemplo de bacteria simbiote (= mutualista) por la relación que establece con las raíces de las plantas.

Las  **bacterias nitrificantes** presentes en el suelo son capaces de oxidar ese  $\text{NH}_3$ , en 1º lugar a nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) y luego a nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ). Los nitratos pueden ser ya asimilados por las raíces de las plantas, entrando a formar parte de la cadena trófica. El  **N** en los seres vivos se presenta en forma de compuestos orgánicos nitrogenados como proteínas y ácidos nucleicos. Cuando los seres vivos mueren, las bacterias y hongos  **descomponedores** son capaces de transformar ese N orgánico en inorgánico, en forma de  $\text{NH}_3$ . El ciclo se cierra por las  **bacterias desnitrificantes** que, degradando  $\text{NO}_3^-$ , liberan el  $\text{N}_2$  a la atmósfera.



*\* En los esquemas de los ciclos del C y del N, los procesos aerobios aparecen en rojo y los anaerobios en negro.*

*En violeta, se representan los procesos en los que intervienen tanto bacterias aerobias como anaerobias.*

## 5.3. CICLO DEL AZUFRE

Los organismos utilizan el  **S** para incorporarlo a sus proteínas. El  **S** llega a la cadena trófica al absorberse del suelo por las raíces de las plantas en forma de sulfatos ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), procedente normalmente de las erupciones volcánicas y posterior deposición con la lluvia.

Tras la muerte, las bacterias responsables del proceso de putrefacción liberan ácido sulfhídrico ( $\text{H}_2\text{S}$ ), devolviendo  **S** a la atmósfera. En las fuentes hidrotermales de las dorsales oceánicas, hay bacterias verdes y púrpuras de  **S** que oxidan  $\text{H}_2\text{S}$  y utilizan la energía liberada para fijar el  $\text{CO}_2$  (fotosíntesis anoxigénica). A estas bacterias que oxidan los sulfuros a sulfatos también se les puede llamar  **sulfobacterias**.

# TEMA 16: INMUNOLOGÍA: EL SISTEMA INMUNITARIO Y SUS TRASTORNOS

Existen microorganismos patógenos capaces de invadir, instalarse y crecer en el hospedador, provocando enfermedades. Por esta razón, los seres vivos han ido desarrollando mecanismos de defensa que les permiten *diferenciar las células ajenas de las suyas propias* (y también células de su propio organismo que no funcionen correctamente como las cancerosas) para así luchar contra ellas.

La **inmunidad** es el conjunto de mecanismos de defensa que un individuo posee para enfrentarse a la invasión de cualquier cuerpo extraño y para hacer frente a la aparición de tumores.

★ La **inmunidad innata** (también llamada **congénita o inespecífica**) se obtiene desde el momento del nacimiento y actúa contra cualquier tipo de microorganismo. P.ej. barreras primarias como la piel o mucosas y barreras secundarias como las células fagocíticas.

★ La **inmunidad adquirida (adaptativa o específica)** se adquiere solo tras un 1º contacto con el microorganismo cuando este ha conseguido superar las barreras anteriores. En este caso, las células del sistema inmunitario reconocen moléculas específicas del microorganismo llamadas antígenos. P.ej. respuesta desencadenada por linfocitos B y T.

| Inmunidad innata o inespecífica   | Inmunidad adaptativa, adquirida o específica   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- No es específica para cada patógeno</li><li>- Está siempre presente</li><li>- Es una respuesta rápida / inmediata</li><li>- No genera memoria inmunológica</li><li>- Llevada a cabo por fagocitos (neutrófilos, macrófagos y células dendríticas)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Es específica para cada patógeno concreto</li><li>- Se activa solo en presencia del patógeno</li><li>- Es una respuesta mucho más lenta (tarda entre 3 y 4 días en ser efectiva)</li><li>- Genera memoria inmunológica</li><li>- Llevada a cabo por linfocitos (respuesta humoral por linfocitos B y respuesta celular por linfocitos T)</li></ul> |

## 1. INMUNIDAD INNATA: DEFENSAS INESPECÍFICAS

Son el conjunto de mecanismos o barreras defensivas que tienden a evitar la invasión de los microorganismos. Si el microorganismo se salta estas barreras, independientemente de que el hospedador sea dañado o no, se dice que se ha producido una **infección**. Se habla ya de **enfermedad infecciosa** cuando la infección produce necesariamente un perjuicio en el hospedador. La inmunidad innata es de vital importancia en la fase inicial de las infecciones por su inmediatez. Es **inespecífica** (para cualquier patógeno en general) y **natural** (presente desde el nacimiento). Se distinguen 2 tipos de barreras inespecíficas frente a infecciones:

★ **Barreras primarias** --> impiden la entrada del agente invasor.

★ **Barreras secundarias** --> combaten al agente invasor una vez que ha penetrado.

### 1.1. BARRERAS PRIMARIAS

Son la primera línea defensiva frente a la entrada de agentes infecciosos y se clasifican en:

★ **Barreras físicas o mecánicas:** La **piel** es una barrera casi infranqueable (excepto si hay heridas) pues su grosor y las continuas descamaciones que sufre la capa de queratina evitan que penetren y proliferen los microorganismos. Los **pelos** de la nariz y de los conductos auditivos, el **mucus** que recubre las vías digestivas y respiratorias, así como los **cilios del epitelio respiratorio** también impiden mecánicamente la entrada de invasores.

*\*Aumentar la temperatura corporal mediante la fiebre dificulta la multiplicación de ciertos virus y bacterias y estimula la respuesta inmunitaria inespecífica, adaptativa, o adquirida.*



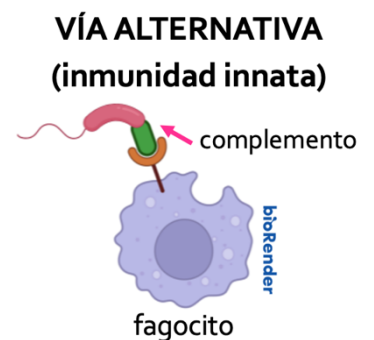
- ★ **Barreras químicas:** Destacan el **sudor**, la **lisozima** (enzima capaz de destruir la pared bacteriana que está presente en la **saliva** y en las **lágrimas**) y las **secreciones ácidas** del estómago y de la vagina que al bajar el pH dificultan la supervivencia de los microorganismos. Existen otras proteínas antimicrobianas como las **defensinas** que atrapan a los microbios o partículas extrañas y facilitan su expulsión por el movimiento ciliar, la tos o los estornudos.
- ★ **Barreras biológicas:** Las bacterias que, de forma natural, forman parte de la **microbiota normal** compiten con los microorganismos patógenos por el espacio y por los nutrientes, impidiendo que los patógenos se instalen y se multipliquen.

## 1.2. BARRERAS SECUNDARIAS

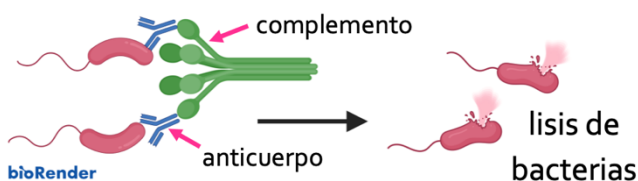
Cuando el agente extraño consigue atravesar las barreras primarias, encuentra otras barreras innatas e inespecíficas que incluyen tanto la acción de células (fagocitos o células NK) como la secreción de proteínas defensivas (sistema de complemento e interferón).

- ★ **Proteínas defensivas:** son principalmente el complemento y los interferones:

- **Sistema de complemento:** Conjunto de unas 30 proteínas plasmáticas (C1, C2, C3, ...) que circulan por la sangre y en ausencia de antígenos están inactivas. En presencia de antígenos, como los de la superficie bacteriana, se van activando de forma secuencial, en cascada, favoreciendo la respuesta inflamatoria, la fagocitosis, la activación de los macrófagos y la lisis celular. Reconocen componentes básicos de los **microorganismos**, fijándose a ellos y favoreciendo su fagocitosis. Esta vía se conoce como la "vía alternativa" de activación del complemento y por ello, a veces, se conoce también al sistema de complemento como "**inmunidad innata humoral**".



### VÍA CLÁSICA (inmunidad adquirida)



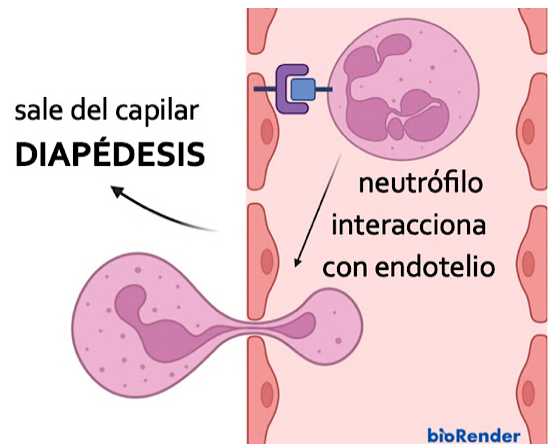
Sin embargo, además de intervenir en la respuesta inmunitaria innata o inespecífica, las proteínas del complemento también reconocen una zona de la región constante de las anticuerpos (vía clásica de activación) participando en la respuesta inmune adquirida o específica. En este caso, reaccionan frente a los complejos antígeno-anticuerpo posibilitando la

formación de poros en el microorganismo y su posterior lisis (atacan la membrana y hacen que por esos poros entre agua y sustancias iónicas provocando finalmente la citólisis).

- **Interferón:** son pequeñas glucoproteínas segregadas por células infectadas por **virus**, generalmente leucocitos o fibroblastos, capaces de proteger de la infección viral a las células adyacentes. Ello se debe a que interfieren en la replicación de los virus en el interior de las células. En humanos, hay 3 tipos de interferones: interferón alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e interferón gamma ( $\gamma$ ).

→ Las **citocinas** o **citoquinas** son pequeños péptidos secretados por células del sistema inmunitario como los macrófagos, linfocitos Th (colaboradores) o linfocitos Ts (reguladores o supresores) que actúan como mensajeros químicos y constituyen el lenguaje de comunicación entre las células del sistema inmunitario. Las citocinas controlan procesos como la inflamación, **quimiotaxis** (atraen a macrófagos, neutrófilos y linfocitos al lugar de la infección), la apoptosis, etc. Existen distintos tipos de citocinas como p.ej. las **interleucinas** que actúan como mensajeros entre leucocitos o el **interferón**, producido por células infectadas por virus o presencia de células cancerosas (se utilizan en terapéutica contra virus o contra el cáncer).

- ★ **Células asesinas o Natural Killers (NK):** son la primera defensa frente a virus y algunos tumores, pues ralentizan las infecciones mientras la respuesta inmunitaria se desarrolla por completo. Son parte de la respuesta inmunitaria innata, ya que no tienen especificidad por un antígeno, específico, simplemente detectan cambios en la membrana plasmática de las células infectadas o cancerosas. Presentan una actividad citotóxica, es decir, cuando detectan estos cambios en la membrana de células infectadas por virus y de células cancerosas, provocan su lisis, a través de perforinas y otras sustancias citotóxicas que crean poros en la membrana, destruyendo las células por lisis directa o induciendo la apoptosis. También participan en la destrucción de células tras un rechazo a un trasplante de órganos.
- ★ **Leucocitos con capacidad fagocítica:** son glóbulos blancos capaces de engullir por endocitosis y digerir en su interior las partículas fagocitadas o microorganismos gracias a la acción de sus lisosomas. Como curiosidad, el pus es un líquido espeso de color amarillento que está formado por una mezcla de suero sanguíneo, bacterias muertas y glóbulos blancos, muertos después de fagocitar grandes cantidades de bacterias, células dañadas y sustancias extrañas. Los fagocitos más abundantes son un tipo de granulocito: los **neutrófilos**, que pueden viajar por la sangre y salir de los capilares por **diapédesis** moviéndose hacia los tejidos.



Otros fagocitos importantes son las **células dendríticas**, que actúan como vigilantes en tejidos especialmente expuestos a los antígenos, como son las mucosas y los pulmones. Cuando detectan algún patógeno, lo fagocitan y se dirigen a los ganglios linfáticos o al bazo (órganos linfoides secundarios) para enseñárselo a los linfocitos Th y así activarlos. Es allí, en los órganos linfoides <sup>2</sup> <sup>arios</sup> donde adquieren su forma ramificada característica "con dendritas". Se les llama células presentadoras de antígenos (CPA).

Otro tipo de fagocitos menos abundantes son los **monocitos**, fagocitos sanguíneos que migran a los tejidos, aumentando de tamaño, y transformándose en **macrófagos**. Los **macrófagos** son de vital importancia pues intervienen tanto en la respuesta inmunitaria innata o inespecífica fagocitando partículas extrañas y células propias dañadas como en la respuesta específica interviniendo como células presentadoras de antígenos. Además, tienen función secretora y producen **citocinas** que activan a otras células del sistema inmunitario. Los macrófagos se encuentran repartidos por todo el organismo y acuden al foco de infección atraídos por quimiotaxis, donde llevan a cabo la destrucción de los patógenos por fagocitosis (parte de la respuesta inmunitaria innata). También alertan de la presencia de "intrusos" ya que al actuar como células presentadoras de antígeno, estimulan a otras células del sistema inmunitario para que lleven a cabo la respuesta inmunitaria específica, adaptativa o adquirida.

- ★ **Respuesta inflamatoria:** Cuando se lesiona un tejido, se liberan sustancias químicas que dilatan los vasos sanguíneos y aumentan la permeabilidad vascular. P.ej. las prostaglandinas o la **histamina** liberada por unas células llamadas **mastocitos** o células cebadas. Con la vasodilatación y el aumento de permeabilidad vascular, llega más sangre a la zona, y viajando en ella más leucocitos con capacidad fagocítica y proteínas defensivas que entran al foco de infección por diapédesis. La inflamación cursa con **calor**, **tumor** (hinchazón debido a que se acumula líquido en el medio extracelular), **rubor** (enrojecimiento por el aumento del flujo sanguíneo) y **dolor**. En definitiva, la reacción inflamatoria intenta impedir que los patógenos se diseminen por la sangre y los obliga a dirigirse por el sistema linfático a los ganglios, donde les esperan los linfocitos para dar lugar a la respuesta inmunitaria específica, adaptativa o adquirida.

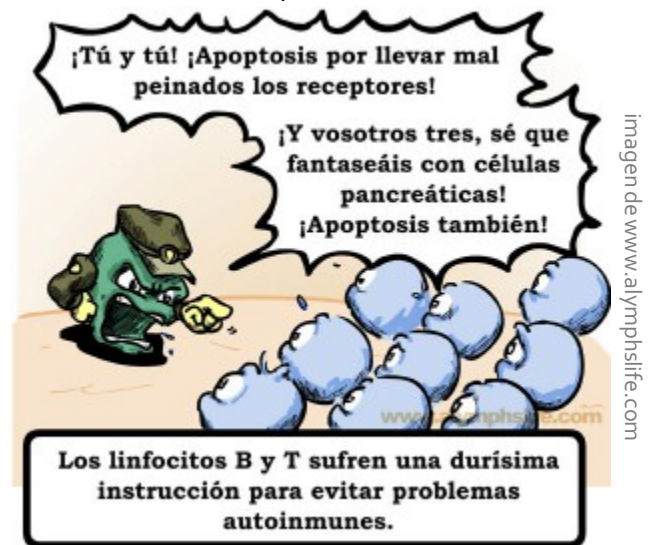
\* Hay más células implicadas en la respuesta inmunitaria, p.ej. los neutrófilos son un tipo de leucocitos llamados **granulocitos** que presentan un núcleo lobulado (polimorfonucleares) y granulaciones en su citoplasma. Hay 3 tipos de granulocitos cuyo nombre depende de su afinidad por los colorantes: neutrófilos (fagocitos que se tiñen con

colorantes neutros), basófilos (se tiñen con colorantes básicos y secretan citocinas que contribuyen a la inflamación) y los eosinófilos (se tiñen con colorantes ácidos, tienen importancia en alergias y frente a parásitos como la Tenia).

## 2. INMUNIDAD ADQUIRIDA o ADAPTATIVA: DEFENSAS ESPECÍFICAS

Si los microorganismos consiguen superar la barrera fagocítica se activa la respuesta inmunitaria específica. A diferencia de la inmunidad innata, la inmunidad adquirida se caracteriza por:

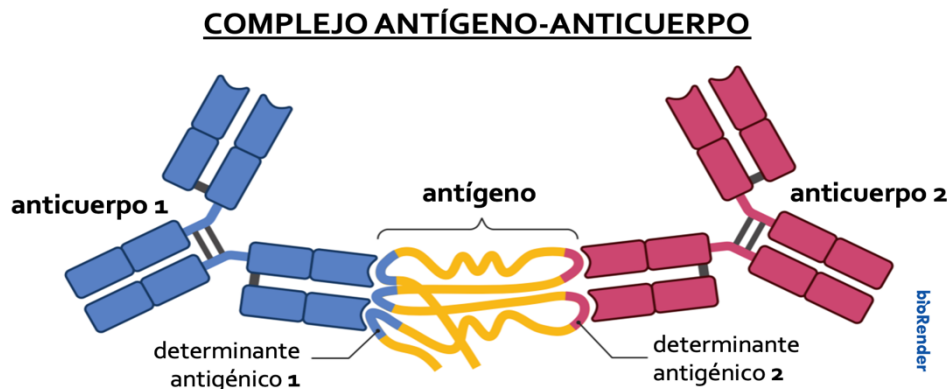
- ★ **Especificidad:** los linfocitos reconocen específicamente determinadas moléculas llamadas antígenos y fabrican anticuerpos, capaces de unirse a un antígeno concreto y no a otros.
- ★ **Memoria:** Tras entrar en contacto por primera vez con un antígeno, el sistema inmunitario “recuerda” ese antígeno de forma que, ante una segunda infección por ese mismo antígeno en el futuro, la respuesta es más rápida, más potente y eficaz. Mientras que los mecanismos inespecíficos siempre están presentes, la respuesta específica o adquirida solo se desarrolla como respuesta a la invasión por un agente extraño concreto y se detiene cuando desaparece el antígeno y se supera la infección.
- ★ **Selección clonal:** Existen cientos de millones de clones de linfocitos, ya preformados, cada uno con un receptor de membrana distinto y específico contra un antígeno concretos. Estos receptores se llaman TCR “T-Cell-Receptor” en los linfocitos T y BCR “B-Cell-Receptor” en los linfocitos B. Cuando un agente invasor penetra en el organismo, debe presentarse a los linfocitos generalmente a través de una célula presentadora de antígenos (un macrófago o una célula dendrítica). Este 1º encuentro de los linfocitos con el antígeno tiene lugar en órganos linfoides secundarios como los ganglios linfáticos o el bazo. Allí, estarán esperándole un elevado número de linfocitos distintos, cada uno con un receptor de membrana (BCR o TCR) diferente. No obstante, el antígeno presentado solo será reconocido por el linfocito que tenga los receptores de membrana específicos para ese antígeno. Por tanto, cuando un linfocito tiene el receptor de membrana específico para un antígeno, se activa, se selecciona y se multiplica, generando numerosas copias y originando un clon o línea celular. Todos los linfocitos de esa línea celular poseerán los mismos receptores de membrana (ejércitos “clónicos” iguales genéticamente de linfocitos T con el mismo TCR o de linfocitos B con el mismo BCR) que reconocerán y combatirán al mismo antígeno. Este proceso se llama **selección clonal** y suele darse en los órganos linfoides 2<sup>arios</sup> (donde se da el 1º contacto con el antígeno).
- ★ **Tolerancia inmunológica o autotolerancia:** El sistema inmunitario tiene la capacidad de diferenciar los componentes de su propio organismo de los elementos extraños o no propios. Por tanto, las células del sistema inmune (tanto los linfocitos T como los B) tienen que aprender a distinguir las células propias y no destruirlas, si no se corre el riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. La tolerancia inmunológica es un proceso de selección negativa que elimina todos los linfocitos cuyos receptores antigénicos se pueden unir a los receptores de membrana de las células propias. Esto ocurre durante la etapa embrionaria y como resultado, se eliminan todos los posibles linfocitos que podrían producir anticuerpos frente a los antígenos propios. Es decir, si un linfocito es autorreactivo sufrirá apoptosis (muerte celular programada). Cuando esta propiedad del sistema inmunitario falla, se originan enfermedades autoinmunes. Este mecanismo también tiene gran importancia en rechazos a trasplantes.



## 2.1. Antígenos

Un **ANTÍGENO** es una molécula, generalmente una proteína o un polisacárido, que el sistema inmunitario adquirido reconoce como extraña por lo que se desencadena una respuesta inmunitaria específica.

Generalmente, **los antígenos están localizados en la superficie de los patógenos** e inducen la formación de anticuerpos frente a ellos. Los antígenos poseen regiones concretas, constituidas por un nº reducido de aminoácidos o de monosacáridos, que son las reconocidas por anticuerpos específicos y a las que se denomina **epítipo** o **determinante antigénico**. Un mismo antígeno puede tener varios determinantes antigénicos. La región del anticuerpo que se une al antígeno (interacciona con el epítipo) se llama parátipo.



## 2.2. Linfocitos

Los linfocitos son el tipo de leucocitos (=glóbulos blancos) responsables de la especificidad inmunitaria. Los linfocitos se originan a partir de células madre indiferenciadas (hematopoyéticas) en la médula ósea roja (línea linfoide) como el resto de células sanguíneas. A continuación, deben completar su diferenciación y maduración en los **órganos linfoides primarios** (los linfocitos T en el **timo** y los linfocitos B en la propia **médula ósea**). Es en estos órganos linfoides primarios, el timo y la médula ósea, donde se dan procesos tan relevantes como el desarrollo de la tolerancia inmunológica (distinguir lo propio de lo ajeno y no atacar a los tejidos propios). El timo se encuentra en la zona superior del tórax y reduce mucho su tamaño después de los primeros años de vida. Por ello, la respuesta inmunitaria frente a la infección disminuye su eficacia con la edad.

Una vez los linfocitos han completado la diferenciación celular y su maduración, abandonan estos órganos linfoides primarios y se desplazan a través del sistema linfático (sistema secundario de transporte formado por vasos linfáticos en los que circula la linfa) hasta los **órganos linfoides secundarios** (como los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas, tejidos linfoides asociados a mucosas: MALT, etc.) en los que los linfocitos se van acumulando. Estos órganos linfoides secundarios, p.ej. los ganglios linfáticos, presentan el entorno adecuado para que los linfocitos B y T interactúen entre sí y se pongan en contacto por 1ª vez con el antígeno mostrado por las células presentadoras de antígenos (como los macrófagos o las células dendríticas) y se de la selección clonal. Existen 2 clases principales de linfocitos:

- ★ **Linfocitos B:** Se originan y maduran en la médula ósea, excepto en aves, en las que maduran en la llamada *Bolsa de Fabricio*. Son responsables de la llamada **respuesta inmune humoral o inmunidad mediada por anticuerpos**. Existe una inmensa variedad de linfocitos B, cada uno de los cuales tiene en su superficie un anticuerpo diferente. Cuando un antígeno extraño penetra en el organismo acaba encontrando un linfocito que posee el anticuerpo capaz de reaccionar con él. Para que un linfocito B pueda producir anticuerpos es absolutamente necesaria la intervención y colaboración de los linfocitos Th (que veremos a continuación).

La **unión con el antígeno** provoca la división y **diferenciación** de linfocitos B en 2 clases de células:

- **Células plasmáticas:** son los linfocitos B activos; han aumentado de tamaño y tienen el RER muy desarrollado. Sintetizan y segregan grandes cantidades de anticuerpos.



- **Células de memoria:** no se transforman en células plasmáticas y permanecen en circulación, incluso cuando la infección ha desaparecido. Permiten reaccionar más rápido si se produce una 2ª infección por el mismo antígeno.
- ★ **Linfocitos T:** maduran en el timo y son los responsables de la **respuesta inmune celular**, atacando las células alteradas o infectadas. Cada linfocito T puede reaccionar a un antígeno específico, aumentando de volumen, dividiéndose activamente y creando un clon de linfocitos T frente a ese antígeno. Existen 4 tipos:
  - **Linfocitos T8, T CD8+, Tc o citotóxicos:** actúan directamente destruyendo células del propio organismo, o bien infectadas o cancerosas, aunque también actúan frente a células eucariotas no propias (trasplantes). Saben que las células son peligrosas pues reconocen antígenos en su superficie (presentados por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, MHC tipo I). Las células T8 o Tc activas secretan **perforinas**, que son unas proteínas que inducen la formación de poros en la membrana de la célula infectada.
  - **Linfocitos T4, T CD4+, Th o colaboradores:** responsables de la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria, ayudan a la proliferación de linfocitos T8 citotóxicos y también activan a los macrófagos y la producción de anticuerpos por los linfocitos B. Son los principales afectados por el VIH.
  - **Linfocitos Ts supresores o reguladores:** inhiben la respuesta inmune cuando esta ya no es necesaria. Lo hacen p.ej. secretando citocinas que suprimen la respuesta inmune.



\* Existen también linfocitos T o células T de memoria. Una pequeña parte de cada clon de linfocitos Th y Tc (al igual que ocurría con los linfocitos B) permanece alerta durante varios años o toda la vida como linfocitos de memoria, dispuestos a desencadenar una respuesta inmune secundaria, más rápida y eficaz, ante la presencia del mismo antígeno por segunda vez.

- ★ **Células asesinas naturales o NK (natural killer):** A veces se llaman linfocitos NK aunque no son linfocitos como tal, ya que, como hemos visto, pertenecen a la inmunidad innata o inespecífica. Se diferencian a partir de los linfocitos T inmaduros, sin haber madurado en el timo. Presentan actividad citotóxica. Cuando detectan cambios en la membrana de células infectadas por virus y de células cancerosas, provocan su lisis, a través de perforinas y otras sustancias citotóxicas. Son las mayores responsables de eliminar células cancerosas y también en el rechazo a trasplantes, junto a los linfocitos Tc.



### 2.3. Células presentadoras de antígenos: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

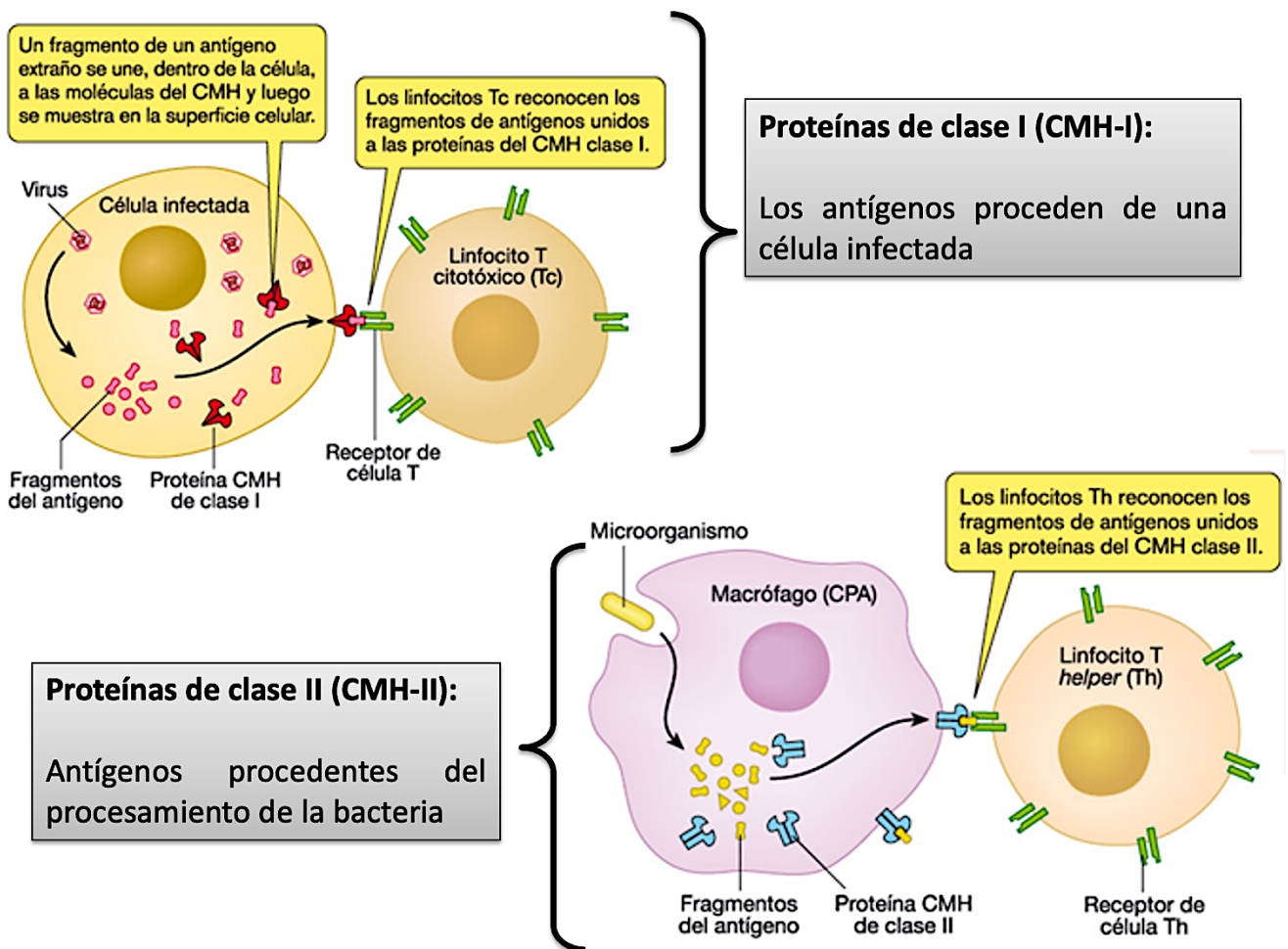
Son células capaces de activar los linfocitos T al "presentarles" moléculas de antígenos unidas a unas macromoléculas de su membrana, llamadas el **Complejo Mayor de Histocompatibilidad** (CMH o MHC del



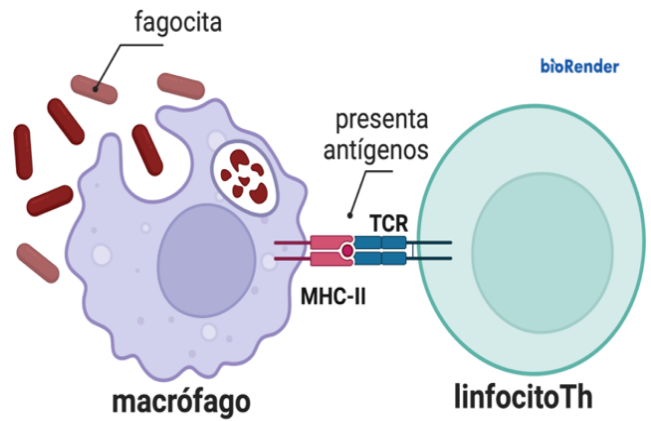
inglés). Se trata de un conjunto de proteínas de membrana que funcionan como un carnet de identidad celular pues cada individuo presenta una combinación de proteínas única y distinta.

En humanos, existen 2 tipos de complejo mayor de histocompatibilidad: el MHC-I y el MHC-II. Ambos se diferencian en el tipo de células en las que se encuentran y en el tipo de linfocitos que los reconocen (Tc o Th).

- **MHC-I:** presentes en prácticamente *todas las células*, juegan un gran papel en la tolerancia inmunológica y el rechazo a trasplantes. Cuando una *célula es infectada por virus* o se convierte en *cancerosa*, expone antígenos "peligrosos" a través de las proteínas de membrana del MHC-I. En este caso, los reconocerán linfocitos T8 citotóxicos (Tc) que atacarán la célula, provocando su lisis.
- **MHC-II:** solo en células especializadas del sistema inmunitario, especialmente células fagocíticas como los *macrófagos* y las *células dendríticas*. Estas *células presentadoras de antígenos* fagocitan agentes extraños (p.ej. *bacterias*) en una vacuola fagocítica o *fagosoma* que se une al lisosoma primario, formando el *fagolisosoma* o lisosoma secundario. Las enzimas hidrolíticas del lisosoma degradan entonces la bacteria o el agente extraño en pequeños fragmentos peptídicos. Parte de esos fragmentos van a parar a la membrana y son expuestos, mediante proteínas de membrana del MHC-II a los linfocitos T4 colaboradores (Th o *T helpers*) que segregarán *interleucinas*, citocinas que activarán tanto a los linfocitos B como a los propios linfocitos T, haciendo que proliferen.



\* Por tanto, una deficiencia en macrófagos va a afectar a las defensas innata y adquirida de una persona. Un déficit de macrófagos hará que la persona afectada sufra infecciones frecuentes, debido a la baja respuesta innata (fagocitosis disminuida) y también debido a una escasa respuesta adquirida, ya que los macrófagos son los encargados de la presentación de antígenos a los linfocitos T<sub>4</sub> colaboradores. Por tanto, la baja presencia de macrófagos disminuirá, a su vez, la activación de estos linfocitos T<sub>4</sub> colaboradores o Th en la síntesis de citoquinas y en la estimulación de otros tipos de linfocitos (p.ej. no activarán a los linfocitos B que no secretarán anticuerpos).



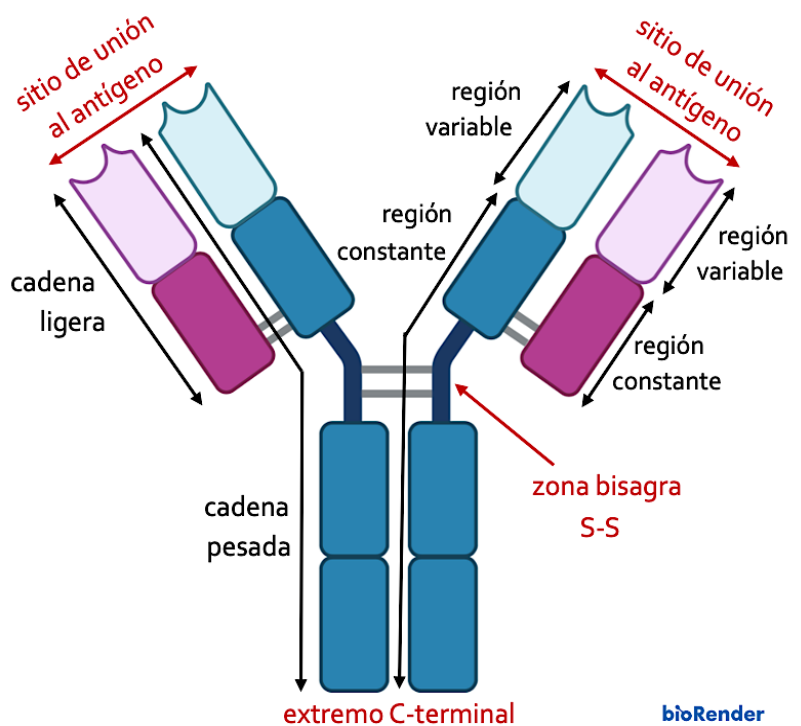
## 2.4. Anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig)

Son glucoproteínas globulares, en forma de Y, formadas por cuatro cadenas polipeptídicas a las que se unen glúcidos mediante enlaces O-glucosídicos o N-glucosídicos. Se encuentran en el plasma sanguíneo, la linfa y en secreciones corporales. Son fabricadas por las células plasmáticas (linfocitos B activados) como respuesta a la entrada de un antígeno específico en el organismo, para destruirlo o neutralizarlo.

### \* Estructura de una inmunoglobulina:

Cada anticuerpo está constituido por 4 cadenas polipeptídicas iguales dos a dos: 2 cadenas pesadas (más largas) y otras 2 cadenas ligeras. Las **cadenas pesadas (H)** están unidas entre sí mediante una **zona bisagra** con enlaces disulfuro (S-S). Las **cadenas ligeras (L)** se unen a los brazos de las cadenas pesadas también mediante enlaces disulfuro.

Cada una de las 4 cadenas posee una **región** o dominio **constante** en el extremo carboxi-terminal (-COOH) y otra **variable** en el extremo amino-terminal (-NH<sub>2</sub>). Las **regiones variables** de las cadenas ligeras y pesadas se localizan en la misma zona y constituyen los sitios de unión al antígeno. Los anticuerpos son bivalentes pues tienen dos zonas de unión a antígenos.



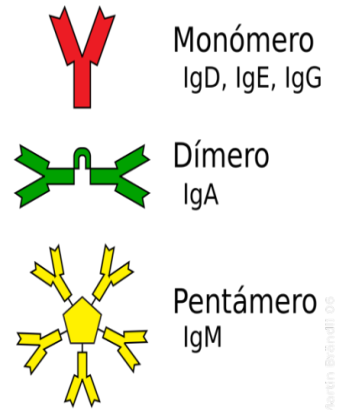
\*La extensa población y diversidad de anticuerpos se genera por combinaciones al azar de un juego de segmentos génicos que codifican esas regiones variables diferentes que se unen al antígeno (parátipo). Además, dichos segmentos sufren mutaciones aleatorias, lo cual origina una diversidad aún mayor.

Los anticuerpos son glucoproteínas que deben secretarse al exterior celular por lo que siguen la vía de secreción de proteínas, desde el RER (donde comenzarán a glucosilarse) al aparato de Golgi (donde se acaban de glucosilar y empaquetar) y luego se envían mediante vesículas de secreción a la membrana plasmática para su exocitosis.

### \* Tipos de inmunoglobulinas:

Existen 5 tipos de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgD, IgA e IgE. Se diferencian en su estructura, en su localización y en sus funciones. Pueden ser:

- **monómeros** (1): las inmunoglobulinas G (**IgG**) son las más abundantes que circulan libres en el plasma. Las **IgG** son las únicas que atraviesan la placenta y que participan en la memoria inmunológica. También son monómeros las **IgE** implicadas en las reacciones alérgicas y las **IgD** que aparecen en la superficie de los linfocitos B que no han sido expuestos todavía a los antígenos.
- **dímeros** (2): las inmunoglobulinas A (**IgA**) están presentes en secreciones como la saliva, lágrimas y en la leche materna.
- **pentámeros** (5): la inmunoglobulina M (**IgM**) se produce en la 1ª exposición al antígeno por tanto está vinculada a la respuesta primaria.



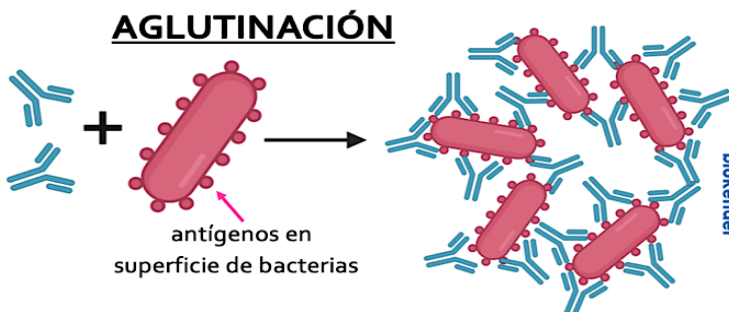
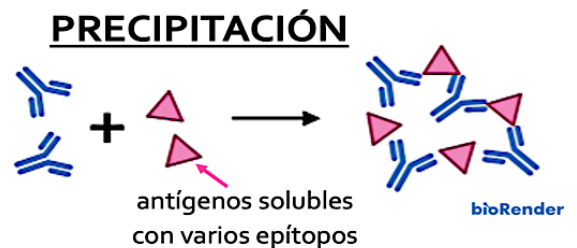
### \* Reacción antígeno-anticuerpo:

Cuando los antígenos reaccionan con los anticuerpos forman complejos antígeno-anticuerpo. La unión es rápida, específica y también reversible porque se trata de enlaces débiles (enlaces de H, fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas, hidrofóbicas...). La afinidad de un anticuerpo por un antígeno depende de las interacciones que se establezcan entre el **epítipo** del antígeno y el **parátipo** del anticuerpo.

*\* La mayoría de antígenos poseen muchos epítipos o determinantes antigénicos distintos. Sin embargo, un linfocito B produce anticuerpos que reconocen solamente un único epítipo o determinante antigénico. Por esa razón, un antígeno suele activar a muchos linfocitos B distintos y conduce a la producción de una gran variedad de anticuerpos contra los diversos determinantes antigénicos que presenta el antígeno.*

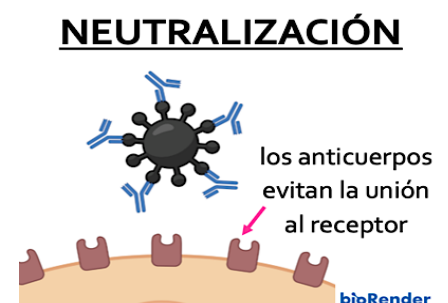
Hay varios tipos de reacción antígeno-anticuerpo o **funciones efectoras de los anticuerpos**:

\* **Reacción de precipitación**: cuando los antígenos son solubles y tienen varios determinantes antigénicos (varios sitios de unión Ag-Ab) al reaccionar con los anticuerpos se forman grandes complejos antígeno-anticuerpo que son insolubles y que precipitan.



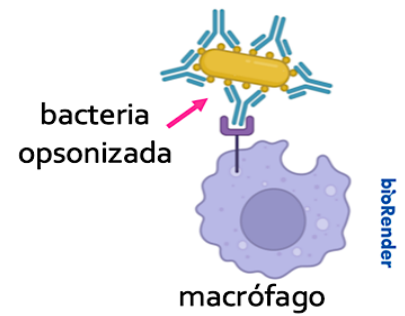
\* **Reacción de aglutinación**: los antígenos que están situados en la superficie de bacterias u otras células, pueden ser aglutinógenos, es decir que al reaccionar con los anticuerpos (en este caso llamados también aglutininas) forman agregados o agrupaciones de células.

\* **Reacción de neutralización**: ocurre principalmente con toxinas, que son reconocidas por los anticuerpos que se unen a ellas bloqueando su acción y sus efectos tóxicos al no dejarlas actuar. También se da la neutralización p.ej. en infecciones por virus en los que el anticuerpo se une a los antígenos de la cápsida vírica haciendo que los virus pierdan su capacidad de fijarse a la célula hospedadora.

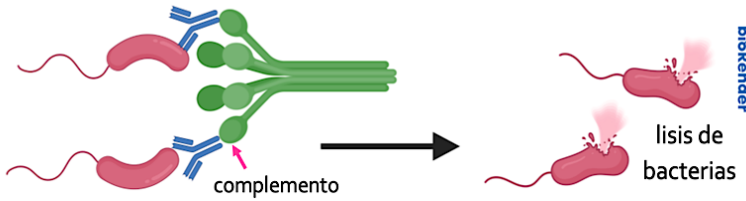


## OPSONIZACIÓN

\* **Reacción de opsonización:** la unión de los anticuerpos (opsoninas) a la superficie del patógeno favorece la fagocitosis. Los microorganismos o partículas antigénicas opsonizados son más fácilmente fagocitados porque los complejos antígeno-anticuerpo aumentan la adherencia a la superficie de los macrófagos. Al tener adheridos anticuerpos en su superficie serán reconocidos rápidamente como diana y atacadas de forma más eficaz por los fagocitos.



## ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO



\* **Activación del complemento:** Una región de las inmunoglobulinas (IgG e IgM) activa el sistema de complemento (vía clásica de activación), lo que inicia una cascada de acontecimientos que acaban con la destrucción de los microorganismos (por poros en su membrana y citólisis).

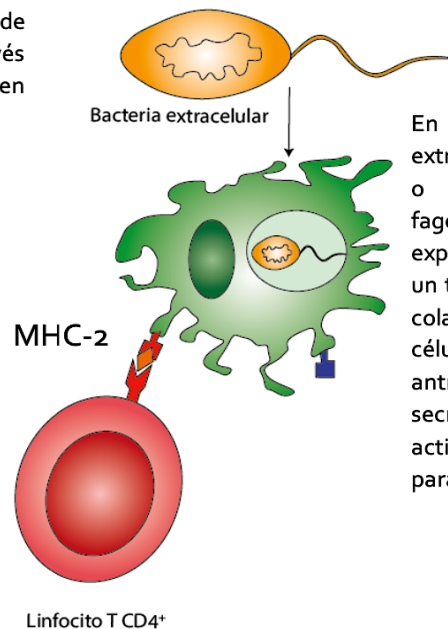
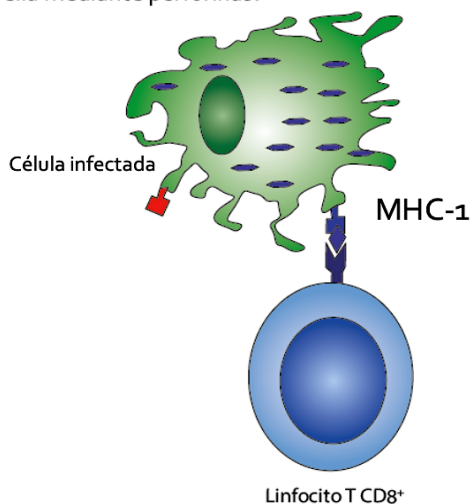
### \* **Producción de anticuerpos monoclonales:**

Para obtener anticuerpos monoclonales (procedentes de un mismo clon de linfocito B que produce un único tipo de anticuerpo frente a solo uno de los epítopos o determinantes antigénicos que presenta un antígeno) se utiliza una técnica en la que el antígeno se inyecta a un ratón o animal de laboratorio. Algunos de sus linfocitos B se transformarán en células plasmáticas y comenzarán a producir anticuerpos específicos contra ese antígeno. Se extraen estas células plasmáticas del suero y se hibridan con células tumorales para que se dividan incesantemente en cultivos de laboratorio, produciendo grandes cantidades de un solo tipo de anticuerpo. Estos anticuerpos monoclonales se utilizan en sueros frente a venenos de serpiente, en sueros antitoxinas, en tratamientos contra ciertos tipos de cáncer y en pruebas diagnósticas.

## 2.5. Respuesta humoral y celular frente a los patógenos

Como hemos visto, el sistema inmunitario no reacciona igual dependiendo de si el patógeno es extracelular (como una bacteria, un parásito o una toxina) o si se trata de un patógeno intracelular (como las células infectadas por virus) o una célula cancerosa.

En el caso de los patógenos intracelulares, la célula no puede sobrevivir. Es la propia célula infectada o cancerosa la que a través del MHC-1 activa a los linfocitos Tc citotóxicos para que acaben con ella mediante perforinas.



En el caso de los patógenos extracelulares, un macrófago o célula dendrítica debe fagocitar la bacteria y luego exponer a través del MHC-2 un trocito a un linfocito Th o colaborador (actúa como una célula presentadora de antígeno). Ese linfocito Th secretará interleucinas que activarán a los linfocitos B para secretar anticuerpos.

Frente a invasores fuera de las células, predomina la **inmunidad humoral**, es decir la mediada por las células plasmáticas (linfocitos B activados y productores de anticuerpos) aunque en ella también participan otras células del sistema inmunitario como los macrófagos o los linfocitos T<sub>4</sub>, Th o colaboradores.

Frente a invasores intracelulares, la estrategia es diferente ya que en este caso se debe atacar y destruir la propia célula infectada para acabar con la amenaza. En este caso predomina la llamada **inmunidad celular** mediada por los linfocitos T<sub>c</sub>, T<sub>8</sub> o citotóxicos.

### 2.5.1. Inmunidad humoral: linfocitos B y anticuerpos frente a patógenos extracelulares

1. Un fagocito o célula fagocítica, p.ej. un **macrófago**, reconoce a un microorganismo (cualquier patógeno extracelular p.ej. una bacteria o una toxina) y lo fagocita, presentando sus antígenos a través del **MHC-II** a un determinado linfocito Th, T<sub>4</sub> o colaborador que se activa. La unión se lleva a cabo por las proteínas CD<sub>4</sub> de los linfocitos T<sub>4</sub>.
2. Este **linfocito Th, T<sub>4</sub> o colaborador activado**, al reconocer al linfocito B que presenta ese mismo antígeno en su membrana, liberará **interleucinas** (un tipo de mensajeros químicos que actúan sobre células inmunológicas) que lo activarán.
3. El **linfocito B** activado se multiplicará y se diferenciará en un gran número de **células plasmáticas** (producirán abundantes **anticuerpos** contra ese antígeno) y un pequeño número de **células de memoria**.
4. Las células plasmáticas liberarán grandes cantidades de anticuerpo específico, que provocará la opsonización del antígeno (lo marcan para que pueda ser localizado, identificado y fagocitado por los macrófagos y otras células fagocitarias) y la fijación del sistema del complemento con la posterior citólisis (vía clásica de activación del complemento).
5. Después de haber destruido al agente patógeno, la mayor parte de los linfocitos Th y las células plasmáticas desaparecen quedando solo las llamadas células B de memoria y linfocitos Th de memoria que pueden permanecer durante largo tiempo, incluso años, para responder de inmediato a futuras entradas del agente invasor (memoria inmunológica).

### 2.5.2. Inmunidad celular: linfocitos T citotóxicos frente a células infectadas o cancerosas

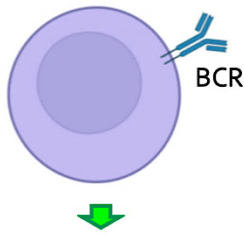
1. La **célula diana** (infectada por virus, cancerosa o de un tejido trasplantado) expone mediante las proteínas **MHC-I** un antígeno específico en su membrana que es reconocido por un **linfocito T<sub>8</sub> citotóxico** específico (a través de las proteínas CD<sub>8</sub> que tienen en la superficie los linfocitos T citotóxicos).
2. El linfocito T citotóxico prolifera, generando más linfocitos T<sub>8</sub> que se unen a otras células afectadas. Además, liberan **perforinas** que originan poros en la membrana y acaban lisando las células diana y acabando con ellas.
3. Una vez eliminada la amenaza, algunos linfocitos T se quedan como células de memoria.

\* **Por último, y en ambos casos**, harán su aparición los **linfocitos T<sub>s</sub> supresores o reguladores** que detienen la respuesta inmunitaria y eliminan el exceso de linfocitos que ya no hacen falta.

En resumen, el papel de los tres tipos de linfocitos en la respuesta inmunitaria es el siguiente:



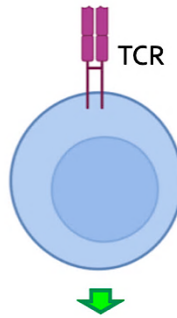
### Células plasmáticas (linfocitos B activados)



Liberan anticuerpos frente a patógenos extracelulares como p.ej. bacterias. Pero los anticuerpos pueden también precipitar antígenos solubles, aglutinarlos (bacterias), neutralizarlos (viriones, toxinas) o "etiquetarlos" para que sean fagocitados (opsonización) o que se active el complemento y los lise.



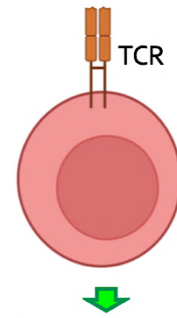
### Linfocitos Tc



Tras interactuar con su MHC-I atacan e inducen la apoptosis de células huésped infectadas con patógenos intracelulares (generalmente son virus) y de otras células dañadas o células cancerosas.



### Linfocitos Th



Son células necesarias para coordinar ambas respuestas. Interaccionan con el MHC-II de células presentadoras de antígenos y liberan citocinas que maximizan la acción de fagocitos, activan a linfocitos B para que secreten anticuerpos (respuesta humoral) y también a los linfocitos Tc para que proliferen (respuesta celular)

bioRender

## 2.6. Respuesta inmune primaria y secundaria: fundamento de las vacunas

Existe una inmensa variedad en la población de linfocitos B (respuesta humoral), cada uno de los cuales tiene en su superficie un anticuerpo diferente (los receptores de membrana de los linfocitos B, llamados BCR, tienen en su estructura un determinado anticuerpo o inmunoglobulina, como p.ej. una IgD, que reaccionará y reconocerá a un antígeno específico). Cuando un antígeno extraño penetra en el organismo acaba encontrando un linfocito B de toda la población existente que posee el anticuerpo en su superficie celular capaz de reaccionar con él. Es decir, los receptores (BCR) ya están preformados y a la entrada de un determinado antígeno se seleccionará aquel que reaccione contra el antígeno específico de entre todo el inmenso repertorio de linfocitos B con receptores diferentes que posee el sistema inmunitario. La unión con el antígeno, junto a la participación de un linfocito *Helper*, provoca la división (teoría de la **selección clonal**) y diferenciación del linfocito B seleccionado en **células plasmáticas** (linfocitos B activos que sintetizan y segregan grandes cantidades de anticuerpos) y en un pequeño número de **células de memoria** (que permanecerán en circulación y permitirán reaccionar más rápido si se produce la misma infección por 2ª vez).

Lo mismo ocurre con los linfocitos T, durante el 1º contacto con el antígeno, de la inmensa variedad de linfocitos T con receptores diferentes (TCR) preformados solo se selecciona y multiplica aquel linfocito T con el receptor que reconozca al antígeno específico. Esto genera un ejército de clones genéticamente iguales que es específico contra ese determinado antígeno. Una vez eliminada la amenaza, también queda una pequeña parte de linfocitos T como células de memoria.

Todos estos procesos de selección clonal tras el primer contacto con el antígeno se engloban en la denominada **respuesta inmune primaria** y llevan su tiempo (es una respuesta más lenta).

La formación de células de memoria tras ese primer contacto con el antígeno (respuesta primaria), permite que la reacción del sistema inmune sea mucho más rápida e intensa en un segundo contacto (**respuesta inmune secundaria**), incluso varios años después.

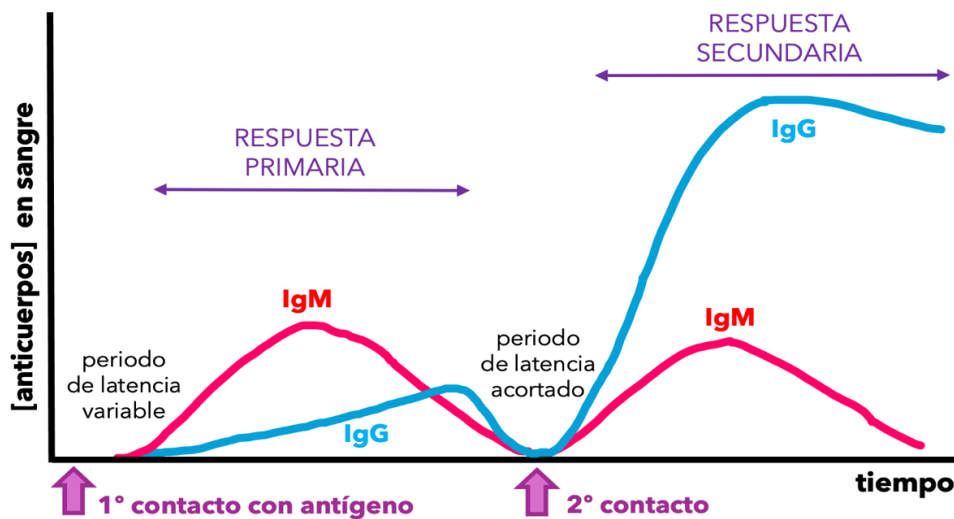
Veamos lo que ocurre en ambas respuestas en lo que respecta a la cantidad y tipo de anticuerpos:

★ **RESPUESTA INMUNE PRIMARIA:**

Se produce tras el 1º contacto con el antígeno. Este contacto provoca la proliferación de linfocitos y la formación de células de memoria (responsables de la memoria inmunológica). Existe entonces un pequeño periodo de latencia y, al cabo de varios días del contacto, empiezan a aparecer anticuerpos en sangre, especialmente **IgM** (pentámeros) cuya producción va aumentando de forma exponencial, luego se estabiliza y finalmente empieza a declinar. Posteriormente también empieza a aparecer **IgG**, aunque como veremos, las **IgG** cobrarán especial relevancia en el 2º contacto con el antígeno. La disminución de la concentración de anticuerpos, tanto **IgM** como **IgG**, indica que la infección ha sido eliminada. Eso sí, una parte de linfocitos B se ha diferenciado en células de memoria y a partir de ese momento, va a permanecer circulando en sangre.

★ **RESPUESTA INMUNE SECUNDARIA:**

Se produce cuando un antígeno accede por segunda vez al organismo. Su fase de latencia es mucho más corta que en la respuesta primaria. Las células de memoria reconocen enseguida al antígeno y proliferan rápidamente. Se generan **IgG** de forma más rápida y con mucha mayor intensidad. Además, las **IgG** pueden perdurar largo tiempo en la sangre.



Este tipo de respuesta inmune indica que existe una **memoria inmunológica** y es la base del funcionamiento de las vacunas. Con la administración de una **vacuna** (inmunización artificial activa) a una persona que no ha entrado antes en contacto con un antígeno determinado se consigue desencadenar una respuesta inmune primaria. Cuando el verdadero patógeno real nos infecte, tendremos ya células de memoria circulando en sangre y se desencadenará una respuesta secundaria mucho más potente y rápida.

El antígeno administrado mediante la vacunación hace que, mediante los linfocitos Th o colaboradores, se activen los linfocitos B con el receptor específico para luchar contra ese antígeno y que se transformen en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Algunos de estos linfocitos B activados quedarán como células de memoria, de forma que la persona vacunada adquiere memoria inmunológica y podrá generar con rapidez y gran eficacia una respuesta secundaria en caso de nueva entrada del antígeno (en una infección "real"). Por tanto, las vacunas son un métodos preventivo y no curativo como p.ej. los sueros.

En resumen, las principales diferencias entre ambas respuestas son:

| RESPUESTA PRIMARIA                  | RESPUESTA SECUNDARIA              |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Periodo de latencia variable        | Periodo de latencia acortado      |
| Producción escasa de anticuerpos    | Producción de anticuerpos elevada |
| Predominio de IgM                   | Predominio de IgG                 |
| De duración variable y menos eficaz | Eficaz y rápida                   |

La duración de la memoria inmunológica originada por una infección natural o gracias a la vacunación es variable dependiendo de la enfermedad que se trate. Hay casos, como el del virus de la varicela, en los que la inmunidad adquirida suele durar toda la vida del individuo. Una vez que te vacunas de la varicela o la padeces en la niñez, el organismo genera células de memoria que mantienes toda la vida. Si vuelves a entrar en contacto con el virus, estas células de memoria lo reconocerán rápidamente, activando inmediatamente la respuesta secundaria y produciendo una gran cantidad de anticuerpos específicos contra él.

No obstante, en otras enfermedades, la inmunidad adquirida puede no perdurar para siempre y sí que importa cuánto tiempo hace de la primera exposición. La memoria inmunológica puede durar desde muchos años hasta periodos muy cortos de tiempo, dependiendo de la permanencia de las células de memoria o bien porque se produzcan variaciones en el microorganismo que la causa. Este es el caso de virus como el de la gripe o del VIH que mutan con bastante frecuencia (tienen un gran "fondo de armario" por lo que dejan de exhibir los mismos antígenos en su capa más superficial, sea la cápsida o la cubierta membranosa según el tipo de virus). Por ejemplo, el virus de la gripe muta con mucha frecuencia y además existen muchas variantes distintas que se van alternando cada año. Es por ello que la vacuna de la gripe debe repetirse cada año, ya que la variante del virus en circulación puede ser diferente a la del año anterior y los anticuerpos producidos contra él en el pasado no sirven frente a los antígenos de los nuevos virus.

*\* Como bien sabemos tras la pandemia, existen numerosas estrategias para producir vacunas:*

- Existen vacunas con bacterias o virus muertos o inactivados (generalmente por calor) y también hay vacunas con microorganismos atenuados que han perdido su virulencia.*
- Actualmente, también se pueden obtener vacunas por tecnología del ADN recombinante p.ej. purificando las proteínas antigénicas del patógeno que se han fabricado en microorganismos inocuos como las levaduras, o haciendo que virus inocuos expresen cierta proteína antigénica en su superficie capaz de desencadenar la respuesta inmunitaria y generar anticuerpos.*
- Otra alternativa que se ha mostrado eficaz frente al SARS-Cov2 son las vacunas de ARNm, en las que se introduce dentro de partículas lipídicas, moléculas de ARNm modificadas que producen alguna proteína antigénica del virus al ser traducidos por los ribosomas de nuestras células.*

*En todos los casos, las vacunas deben ser capaces de crear una respuesta inmunitaria y generar anticuerpos (células B de memoria pero también linfocitos T de memoria) frente a antígenos que se encuentren en la superficie de los patógenos (la parte más accesible). Por ejemplo anticuerpos frente a antígenos de la envoltura o cubierta membranosa de un virus con envoltura serán más efectivos que anticuerpos frente a antígenos de su nucleocápsida (que se encuentra por debajo de la envoltura y no en la superficie expuesta).*

### **3. TIPOS DE INMUNIZACIÓN**

Un organismo se considera **inmune** a un antígeno determinado cuando tiene la capacidad de anularlo o desactivarlo sin que se produzca una reacción patológica.

La adquisición o desarrollo de inmunidad adaptativa o adquirida se conoce con el nombre de **inmunización** y puede ser:

- NATURAL** si la realiza el propio organismo / **ARTIFICIAL** si hay intervención con alguna técnica médica.
- ACTIVA** si la genera el propio organismo / **PASIVA** si es generada por otros y luego transferida.

*\*En la tabla de la página siguiente se resumen los tipos de inmunización pero en la PAU a veces se refieren a ellos como tipos de inmunidad (¡leed bien las preguntas antes de contestar!).*

| Tipos de INMUNIZACIÓN o INMUNIDAD                                |   |   |
|--|---|---|
|  | ACTIVA<br>(generada por el propio organismo)  | PASIVA<br>(generada por otros)  |
| NATURAL<br>(se consigue sin ninguna intervención médica)         | <p>Son los propios mecanismos inmunológicos del organismo los que logran la inmunidad. Tras una infección, el sistema inmunitario genera células de memoria frente al microorganismo invasor. Si se vence la invasión se está inmunizado frente a ese patógeno durante el tiempo que permanezcan las células de memoria en sangre. En el segundo contacto con el antígeno, la respuesta secundaria será más rápida y eficaz (por la memoria inmunológica).</p>  | <p>Los anticuerpos no los produce el propio individuo, sino que los toma del exterior. El <b>feto</b> de los mamíferos adquiere inmunidad natural pasiva <b>a través de la placenta</b> puesto que recibe anticuerpos (IgG) de la sangre materna. Con la <b>lactancia materna</b> la madre también transfiere anticuerpos al bebé y, por eso, es tan importante en los primeros meses (los recién nacidos todavía no tienen su sistema inmune totalmente desarrollado). No induce memoria y funciona solo mientras se amamanta.</p>   |
| ARTIFICIAL<br>(se obtiene mediante técnicas ajenas al organismo) | <p><b>VACUNACIÓN:</b> Es un <b>método preventivo</b> que consiste en inyectar <b>virus, bacterias muertas o atenuadas o cualquier otro método que contenga antígenos</b> de la enfermedad que se quiere prevenir para activar el sistema inmunitario. Administrando la vacuna, se desencadena una <b>respuesta inmune primaria</b> que acaba <b>generando células de memoria</b> (tanto de linfocitos B activados productores de anticuerpos como de linfocitos T) para que, si llega el patógeno real, se desencadene una respuesta secundaria mucho más rápida y potente. No es un método curativo, solo una medida profiláctica ya que el organismo tarda unos días en desencadenar los procesos propios de la inmunidad adquirida y en generar células de memoria (fase de latencia). Sus efectos son bastante duraderos. La vacunación generalizada proporciona <b>inmunidad de grupo</b>, cuanto más gente haya vacunada en una sociedad, menor probabilidad de aquellos que no pueden vacunarse (p.ej. inmunodeprimidos o recién nacidos) de contraer la enfermedad. Ej: vacuna del sarampión, papiloma, tétanos, rabia, vacunas de ARNm frente al COVID, etc.</p> | <p><b>SUEROTERAPIA:</b> administración de sueros con anticuerpos específicos para los antígenos que producen la enfermedad. Es un <b>tratamiento curativo</b> pues es administrado cuando el paciente ya está enfermo. La sueroterapia tiene una duración limitada pues <b>no induce memoria</b> (solo funciona mientras se administre el suero). Esto se debe a que los anticuerpos administrados actúan de forma inmediata contra el patógeno pero, transcurrido un tiempo, se degradan. Al no ser sintetizados por el propio sistema inmunitario del individuo, no se generan células de memoria y, si se interrumpe el tratamiento, el individuo vuelve a quedar tan desprotegido como al principio ya que no ha generado sus propias células de memoria. Ej: suero contra la toxina botulínica, contra veneno de serpiente, suero con anticuerpos frente al ébola... Los anticuerpos utilizados en la sueroterapia se obtienen mediante técnicas de clonación a partir de linfocitos capaces de producirlos (anticuerpos monoclonales) o a partir de suero de animales o personas que han estado en contacto con el antígeno y han generado anticuerpos específicos contra él.</p> |

## 4. ANOMALÍAS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Si el sistema inmunitario no funciona adecuadamente, se producen diversas anomalías entre las que destacan: las enfermedades autoinmunes, la hipersensibilidad en alergias, las inmunodeficiencias innatas o adquiridas, el rechazo a trasplantes o el desarrollo de cánceres.

### 4.1. Enfermedades autoinmunes

La capacidad de distinguir los antígenos propios y de no reaccionar contra ellos se conoce como **autotolerancia** o **tolerancia inmunológica** y se da gracias a la selección negativa de los linfocitos, que elimina todos aquellos linfocitos cuyos receptores antigénicos se pueden unir a los receptores de membrana de las células propias. Cuando este mecanismo falla, el organismo sintetiza anticuerpos contra moléculas propias, denominados **autoanticuerpos**, que acaban por dañar diferentes tejidos. Por tanto, en las enfermedades autoinmunes, existen clones de **linfocitos autorreactivos** que no han sido eliminados que lesionan los tejidos.

La esclerosis múltiple (autoanticuerpos que atacan la mielina que recubre los axones de las neuronas), la artritis reumatoide y el lupus son ejemplos típicos de enfermedades autoinmunes.

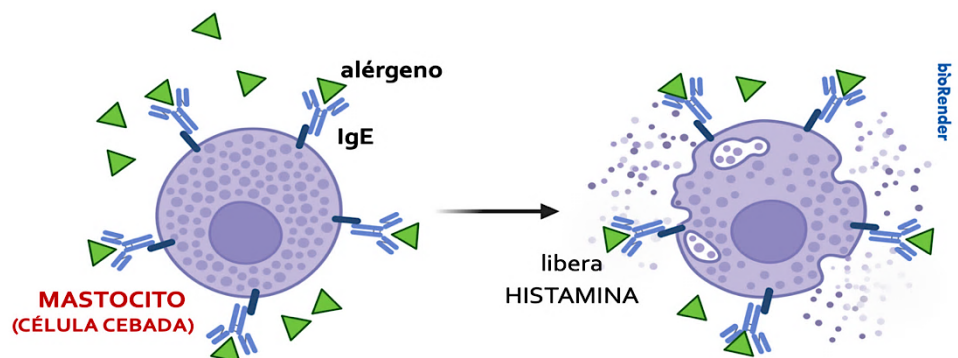
Las enfermedades autoinmunes suelen tratarse con fármacos inmunosupresores o inmunodepresores que disminuyen la capacidad de respuesta del sistema inmunitario y así se evita el ataque a antígenos propios.

### 4.2. Reacciones de hipersensibilidad: alergias y shock anafiláctico

Las reacciones de **hipersensibilidad** son respuestas inapropiadas y exageradas del sistema inmune ante un antígeno que normalmente es inofensivo. Las alergias consisten en una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos que generalmente son inocuos, la mayoría de los cuales son ambientales. Las sustancias que pueden producir reacciones alérgicas suelen tener naturaleza proteica y se denominan **alérgenos** como p.ej. el polen, la caspa de los animales, el polvo, el veneno de abejas, antibióticos como la penicilina y diversos alimentos. Algunos síntomas frecuentes son la rinitis, conjuntivitis, edema, urticaria, etc.

En algunos casos, se llega a dar un **shock anafiláctico**, la reacción alérgica más grave, en la que si no se actúa a tiempo la vida del individuo corre peligro al verse comprometidos los aparatos respiratorio y cardiovascular. Es necesario un primer contacto con el alérgeno en el que se produce la **sensibilización**, y ya en el segundo contacto es cuando se desencadena la reacción alérgica. Este proceso empieza cuando los macrófagos degradan el alérgeno y, como buenas células presentadoras de antígenos, muestran los fragmentos resultantes a los linfocitos T. Estos segregan citocinas (interleucinas porque son "entre linfocitos") que hacen que los linfocitos B se transformen en células plasmáticas que secretan inmunoglobulinas.

En este caso son **IgE**, capaces de unirse a los **mastocitos** y hacer que liberen **histamina**, la molécula responsable de los síntomas de la alergia. Por eso, para evitar las alergias, se recetan antihistamínicos.



### 4.3. Inmunodeficiencias congénitas y adquiridas

La **inmunodeficiencia** consiste en la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada ante la presencia de antígenos extraños. Las personas afectadas tienen mayor predisposición a contraer infecciones, incluso algunas debidas a organismos que, en condiciones normales, no son patógenos.

Las inmunodeficiencias pueden ser de dos tipos:



- **Primarias o congénitas:** son debidas a un defecto genético, presente desde el nacimiento. P.ej. la enfermedad de los niños burbuja.
- **Secundarias o adquiridas:** son consecuencia de diversos factores, como el tratamiento prolongado con fármacos inmunosupresores o con quimioterapia, infecciones por virus como el VIH, etc.

El **SIDA** (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) es una inmunodeficiencia secundaria o adquirida provocada por el ataque del retrovirus VIH principalmente a los linfocitos T<sub>4</sub>, Th o colaboradores (el virus se une a las proteínas CD<sub>4</sub> de su superficie). La enfermedad se transmite por sangre, semen o fluido vaginal y en el contacto madre-hijo. En las primeras semanas tras haberse producido la infección, aumenta rápidamente el nº de virus presentes en la sangre, al tiempo que disminuye el nº de linfocitos Th<sub>4</sub>. En esta etapa, los linfocitos B activados por los T<sub>4</sub> colaboradores producen anticuerpos en respuesta a los antígenos del virus. Estos anticuerpos permiten detectar las personas seropositivas, es decir, infectados por el VIH. No hay que confundir ser seropositivo con ser enfermo de SIDA. Tras una fase de latencia clínica (sin síntomas, pero con capacidad infectiva) que puede durar años, la fase de SIDA se produce cuando el número de linfocitos T<sub>4</sub> desciende por debajo de un valor crítico y deja al organismo expuesto a la infección por microorganismos oportunistas y cánceres como el sarcoma de Kaposi. Actualmente, en los países desarrollados, existe tratamiento con antirretrovirales y ser VIH positivo se considera como una especie de enfermedad crónica.

#### 4.4. Rechazo de trasplantes

Un **trasplante** es una técnica quirúrgica en la que se implanta un tejido u órgano procedente de un donante a un receptor con el fin de curar una enfermedad grave o sustituir el propio que ha dejado de ser funcional. A los trasplantes se les denomina también **injertos**. Tanto en los trasplantes como en las transfusiones sanguíneas, el sistema inmune del receptor puede reconocer glucoproteínas de la membrana celular del donante como no propias (a través del MHC o Complejo Mayor de Histocompatibilidad) y atacarlas provocando el rechazo al órgano o tejido trasplantado. En el rechazo, por tanto, se genera una respuesta inmunitaria celular específica producida por los linfocitos T que no reconocen el MHC tipo I como propio e intentan eliminar las células extrañas porque no las reconocen como propias y son “una amenaza”.

Con tal de evitar el rechazo se realiza un *test* de compatibilidad y se dan tratamientos con fármacos inmunosupresores (inmunodepresores) precisamente para inhibir esta respuesta inmunitaria específica.

Existen varios tipos de trasplantes dependiendo del donante: los **autotrasplantes** o **autoinjertos** (de una parte, del cuerpo a otra) e **isotrasplantes** o **isoinjertos** (entre gemelos univitelinos o clones) no causan rechazo, mientras que los **alotrasplantes** o **aloinjertos** (entre 2 individuos diferentes de la misma especie) y los **xenotrasplantes** o **xenoinjertos** (entre individuos de distinta especie) sí pueden producir rechazo.

#### 4.5. El sistema inmunitario y el cáncer

El **cáncer** es una enfermedad que en que las células se dividen sin control, originando tumores, que son masas de células anormales que destruyen los tejidos sanos. Si alguna de esas células cancerosas se desprende del tumor y pasa al torrente sanguíneo puede invadir y extenderse a otras zonas del cuerpo, proceso conocido como **metástasis**.

El sistema inmunitario está siempre en alerta y evita la aparición de tumores, ya que las células cancerosas presentan antígenos especiales en su superficie (a través del MHC-1) que pueden ser detectados como extraños por los linfocitos T<sub>c</sub>, T<sub>8</sub> o citotóxicos que las eliminan. Las células NK que, aunque derivan de los linfocitos pertenecen al sistema inmunitario innato, también detectan células cancerosas por reconocimiento del glucocálix anómalo y las eliminan por citólisis. Además, varias células del sistema inmunitario liberan sustancias antitumorales como p.ej. el factor de necrosis tumoral.

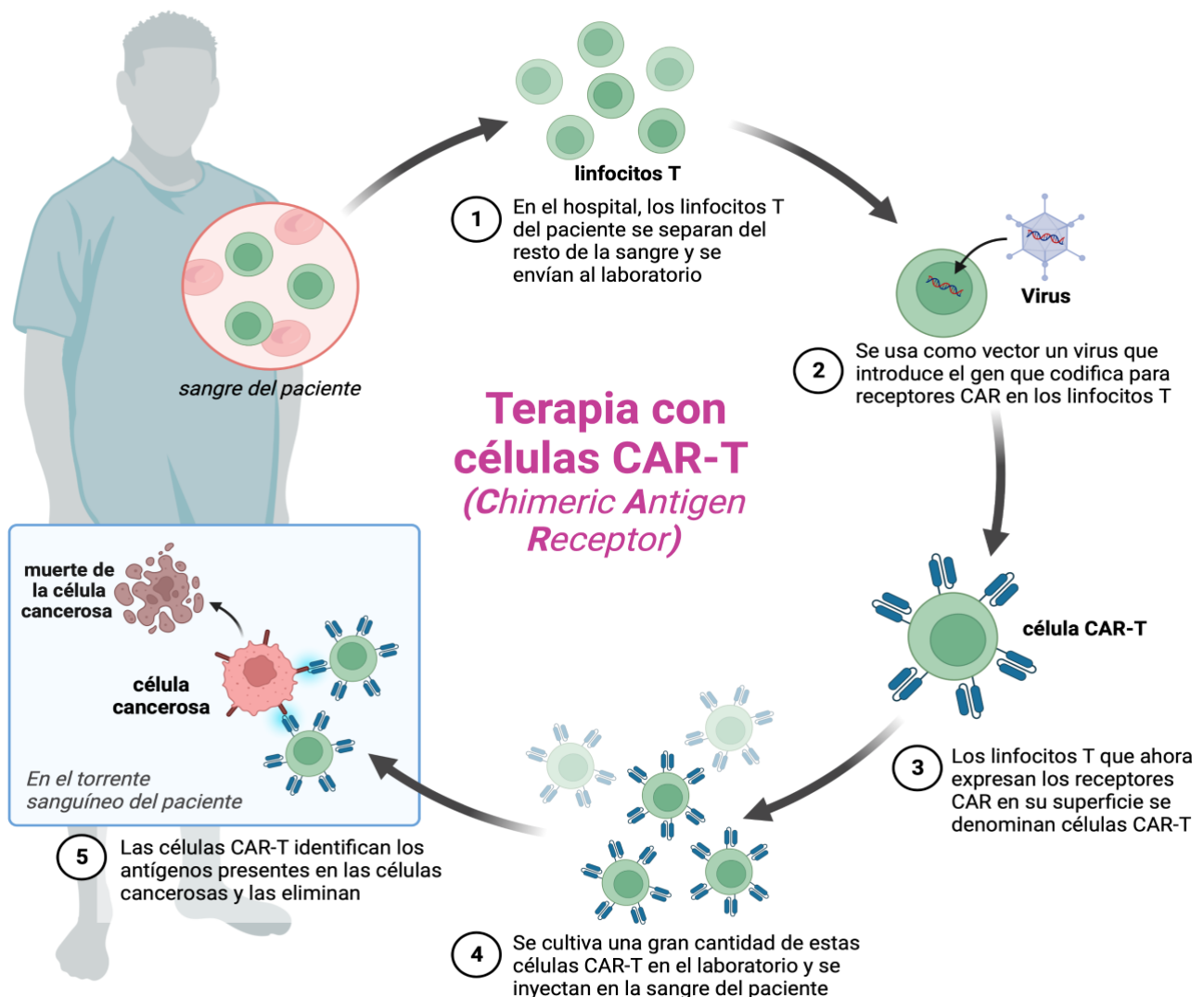
Normalmente los antígenos tumorales son consecuencia de la expresión de ciertos genes anómalos y aparecen solamente en las células cancerosas o en una cantidad mucho mayor a la normal por lo que pueden utilizarse para el diagnóstico temprano del cáncer (**marcadores tumorales**).

No obstante, a veces las células cancerosas interfieren en las defensas, desactivando linfocitos T citotóxicos, activando linfocitos T supresores o dificultando la identificación de los antígenos tumorales. Por ello, especialmente en casos de inmunodeficiencia o edad avanzada, el sistema inmunitario no puede acabar con las células cancerosas y entonces se produce el cáncer.

El cáncer puede tratarse con la extirpación quirúrgica del tumor, con quimioterapia (fármacos que destruyen las células que se están dividiendo más de lo normal) y con radioterapia.

Una de las terapias con más potencial en la lucha contra el cáncer es la **inmunoterapia**, que se basa en potenciar las propias defensas del paciente, p.ej. mediante la administración de interferón, de anticuerpos purificados específicos frente a antígenos tumorales, extracción y activación o modificación de linfocitos T como la terapia con células CAR-T, desarrollo de vacunas contra antígenos tumorales, etc.

### Ejemplo terapia génica en linfocitos T: tratamiento de cánceres de sangre con células CAR-T



**CAR (receptor de antígeno quimérico):** receptor especial elaborado en el laboratorio y diseñado para unirse a ciertas proteínas en las células cancerosas.