

# **Inmunidad celular: células rencorosas o guerreras**

**Integrantes:** Yago Martínez Balvin

Alejandro Lista López

**Coordinador:** Cecilia Mediavilla

Colegio Zola Villafranca

## Inmunidad celular: células rencorosas o guerreras

Introducción.....	2
1. ¿Qué es el sistema inmunitario?.....	4
1.1 Inmunidad innata o natural.....	4
1.2 Inmunidad adquirida .....	5
1.2.1 Inmunidad humoral.....	6
1.2.2 Inmunidad celular.....	7
1.3 Inmunidad pasiva y activa.....	7
2. Inmunidad celular.....	8
2.1 Células involucradas en la inmunidad celular.....	8
2.2 ¿Qué son los linfocitos?.....	9
2.3 Origen de los linfocitos.....	9
3. ¿Cómo actúa la inmunidad celular?.....	13
3.1 Etapa de reconocimiento.....	14
3.2 Etapa de activación.....	15
3.3 Etapa efectora.....	16
3.4 Etapa de contracción.....	17
4. Memoria celular.....	18
4.1 Células de memoria: guerreras inmortales.....	20
4.2 Base de la eficacia de las vacunas.....	20
4.3 Memoria celular vs anticuerpos.....	21
4.4 Test de inmunidad celular cutáneo.....	22
5. Inmunidad cruzada.....	23
6. Conclusiones.....	25
7. ¿Cómo se hizo?.....	26
8. Documentación consultada.....	29

## Introducción

A lo largo de estos dos años hemos superado algo que nadie imaginaba: una pandemia. Hoy, afortunadamente, estamos saliendo de ella, gracias al esfuerzo que hicieron millones de personas, sanitarios, científicos y todos aquellos que colaboraron con ello.

Una cosa positiva que esta experiencia nos trajo es que nos acercó a conceptos que hasta hace poco no conocíamos, tales como inmunidad específica, inmunidad humoral o inmunidad celular, así como los procesos que se desarrollan en la respuesta inmunitaria y las células que intervienen, y todo esto porque durante estos meses casi todos los medios de comunicación han tocado estos temas.

De allí que nos resultara interesante el investigar sobre la inmunidad celular a la que tanto se han referido los inmunólogos, médicos y científicos durante los últimos meses.

Al inicio de nuestra investigación, vimos lo difícil que es establecer paso a paso cómo se desarrolla la respuesta inmunitaria. Entendíamos el proceso desde una forma muy general y pensábamos que actuaba de manera ordenada, es decir, una acción tras otra, pero al ir leyendo y revisando las diferentes fuentes que hemos consultado, nos dimos cuenta de que la respuesta inmunitaria está muy alejada de esto.

Hemos visto que la respuesta inmunológica depende de una serie de sucesos o reacciones coordinadas que generalmente se dan de manera simultánea, aunque se estudien por separado. Nos dimos cuenta de que están íntimamente relacionados y forman parte de un sistema que debe funcionar sobre la base del trabajo en grupo, en armonía aun cuando sus elementos sean diferentes o correspondan teóricamente a otra respuesta inmune.

Nuestro trabajo aborda aspectos generales de la respuesta inmunitaria, para poder ubicarnos en el tema de la inmunidad celular, y de ahí centrarnos en uno de los aspectos más importantes: la memoria celular, la cual explicaremos de la mejor manera posible.

Y es en esta parte donde centramos la principal pregunta de nuestra investigación: ¿Por qué es importante la memoria celular? Desde hace tiempo ya se conoce que es la base de las vacunas, pero hoy en día su importancia está más resaltada por la inmunidad cruzada, la cual ha cobrado importancia al suponer que es la respuesta al por qué algunas personas son asintomáticas en la pandemia actual.

Y es que esta investigación surgió al preguntarnos ¿Cuál era el verdadero significado de ser inmunes ante una enfermedad?, ¿Por qué razón algunas personas no presentaban síntomas al ser infectados? y por último ¿Qué tiene que ver la memoria celular en todo esto? Durante esta investigación dimos respuesta a cada una de nuestras preguntas, además decidimos hacer un experimento para comprobar una de las hipótesis de la inmunidad cruzada.

## 1. ¿Qué es el sistema inmunitario?

Nuestro organismo presenta una serie de entidades que tienen la función de protegernos contra enfermedades infecciosas. A esta respuesta organizada de nuestro organismo se le llama sistema inmunitario y agrupa desde órganos, tejidos, proteínas y células hasta moléculas, que actúan de manera coordinada con un sólo propósito: la defensa del organismo.

Así, el sistema inmunitario primero se encarga de identificar organismos ajenos al nuestro, ya que estos mayoritariamente representan una amenaza, para luego de una manera muy compleja, detener a este patógeno y con ello el daño que causa. Y no sólo protege al organismo de un patógeno extracelular sino también de intracelulares y en algunos casos de tumores, enfermedades autoinmunes y alérgicas. (22)

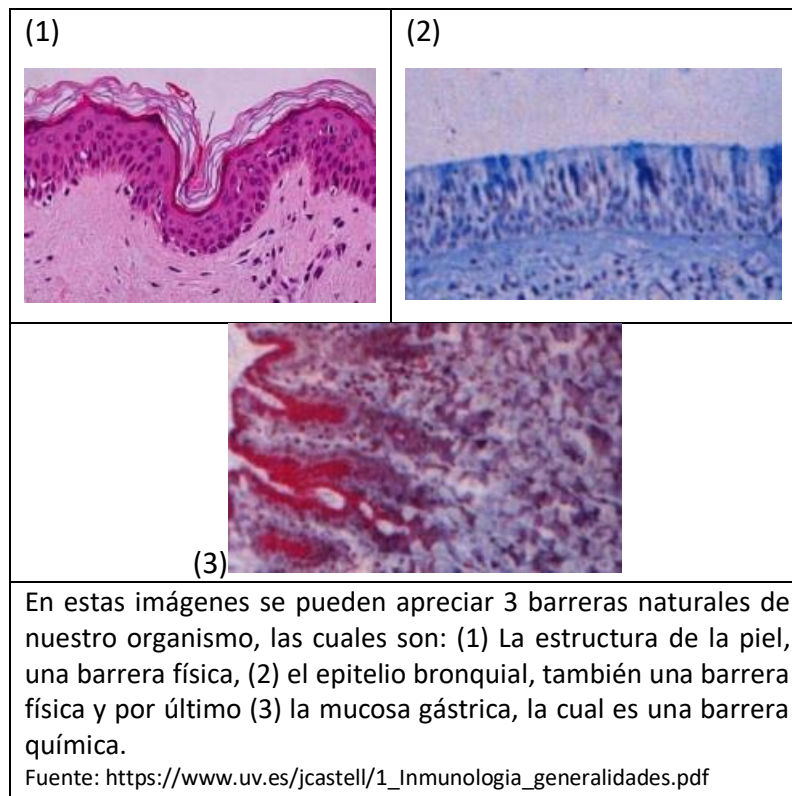
Ahora bien, este sistema inmunitario presenta en todo organismo un equilibrio entre dos tipos de inmunidad: la inmunidad innata y la inmunidad específica o adquirida, aunque existen áreas en común entre ambas.

### 1.1 Inmunidad innata

La respuesta inmune innata, como su nombre indica, es la inmunidad con la que nacemos; no es aprendida, está establecida en nuestro ADN ofreciéndonos protección de por vida. (26)

Es la primera línea de defensa de nuestro organismo, en esta respuesta están las barreras fisiológicas o anatómicas, como la piel, las lágrimas o las mucosas, que se denominan componentes externos. Por otro lado, están varios tipos de leucocitos (como las natural killer, fagocitos, neutrófilos, etc.), patrones de reconocimiento molecular y muchos más, que serían los componentes internos. (23)

Este tipo de inmunidad, para un correcto funcionamiento, se ve afectado por factores internos como la edad, el sexo, el grado de nutrición o externos como la temperatura, la contaminación, las radiaciones entre otras. (11)



## 1.2 Inmunidad adquirida

La segunda línea de defensa del sistema inmunológico es la respuesta inmune adquirida, no es congénita, sino que se aprende. Se da cuando el sistema inmunológico percibe sustancias no reconocibles (antígenos) y sus componentes aprenden la mejor forma de atacar y eliminarlo, desarrollando una memoria respecto de ese antígeno. (7)

Este tipo de inmunidad tiene características propias (31):

- **Especificidad:** Hay una respuesta inmunitaria específica para cada microorganismo, en función de las proteínas específicas que presentan los distintos patógenos.
- **Memoria.** Exponer al sistema inmunológico a un agente extraño mejora la capacidad de respuesta ante una segunda exposición y a las sucesivas.
- **Autolimitación:** En la medida que el antígeno se va eliminando el sistema inmune disminuye su intensidad.

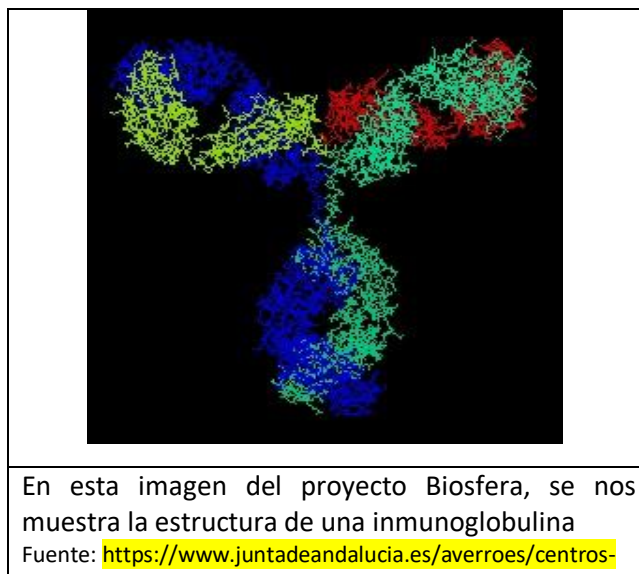
- **Ausencia de autorreactividad:** El sistema inmune es capaz de reconocer lo propio de lo extraño.

En la inmunidad adquirida existen dos tipos de respuesta: la inmunidad humoral y la inmunidad celular, en las que intervienen componentes diferentes del sistema inmunitario, pero esa separación es solo esquemática o académica, es decir, sirve exclusivamente para su estudio, ya que coexisten de manera constante, porque dependerá del agente extraño para que actúe uno u otro, por ejemplo, los procesos donde participan las células fagocíticas. (27)

Este tipo de inmunidad es la que nos interesa, vamos a desarrollar sus dos tipos de respuesta, para luego centrarnos en la inmunidad celular.

### 1.2.1 Inmunidad humoral

La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra microbios extracelulares y contra sus respectivas toxinas. Este tipo de inmunidad está compuesto por distintas moléculas y proteínas, algunas de las cuales son anticuerpos o moléculas, que circulan dentro del flujo sanguíneo. El sistema del complemento, por ejemplo, que está formado por proteínas es parte de este tipo de inmunidad, y es justamente por estar conformado por estas y por anticuerpos que recibe el nombre de humoral. (32) (8)



En este tipo de inmunidad actúan los linfocitos B, que producen anticuerpos (proteínas liberadas que actúan contra los antígenos). Los anticuerpos neutralizan la capacidad infecciosa de los microbios uniéndose a sus receptores; pueden contribuir a su destrucción e inmovilizarlos.

### **1.2.2 Inmunidad celular**

Es el principal mecanismo de defensa del sistema inmunitario contra microorganismo intracelulares, tanto virus como algunas bacterias, destruyéndolas mediante la activación de fagocitos o eliminando directamente las células infectadas.

La inmunidad celular recibe su nombre porque sus mediadores son células o linfocitos T, a diferencia de la inmunidad humoral, cuyos mediadores son proteínas llamadas inmunoglobulinas, más conocidas como anticuerpos.

Los linfocitos T son los principales efectores de la inmunidad celular, siendo una de sus principales funciones la de eliminar los microorganismos intracelulares y recordarlos, (32) y es esa capacidad de recordar, la que ha motivado nuestra investigación.

### **1.3 Inmunidad pasiva y activa**

Antes de desarrollar la inmunidad celular y sus elementos, es importante señalar que dentro de la inmunidad adaptativa existen además una clasificación según la forma de adquirirla, que es importante mencionar y que distingue entre inmunidad pasiva y activa:

#### **a) Inmunidad pasiva**

La inmunidad pasiva se da cuando un organismo recibe, de manera natural o artificial, anticuerpos externos que le protegen frente a una enfermedad infecciosa. Los anticuerpos activan el sistema inmunitario, esta acción puede ocurrir en varios casos, como cuando de



madre a hijo, dentro de la placenta, se pasan los anticuerpos, o mediante una inyección de suero en la que el receptor se vuelve inmune frente a la enfermedad (12) (8).

b) Inmunidad activa

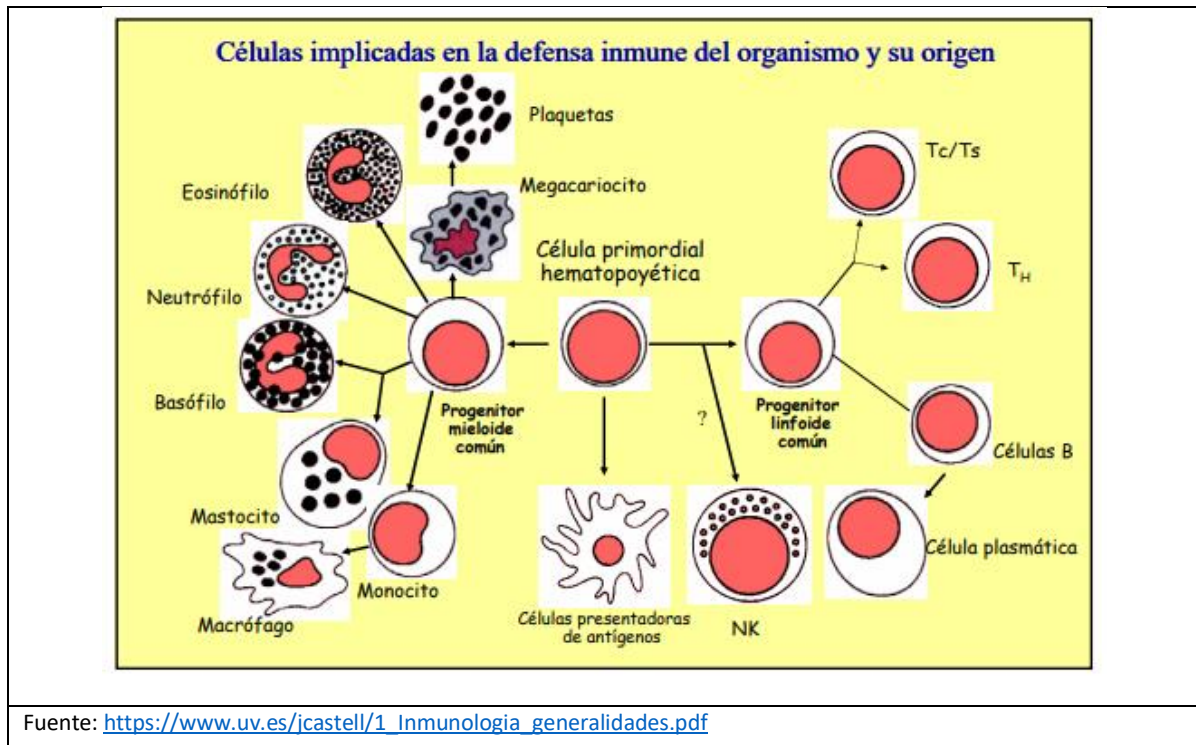
La inmunidad activa es la que adquiere un organismo frente a un agente extraño. Se inicia cuando el sistema inmunológico, ante la aparición de un patógeno, comienza la producción de anticuerpos y activa las células inmunológicas para curar la infección. Si la persona se encuentra con el antígeno nuevamente las células inmunológicas estarán preparadas para combatirlo. Es una inmunidad de larga duración (33).

## 2.- Inmunidad celular

### 2.1 Células involucradas en la inmunidad celular

El sistema inmunitario está compuesto por un grupo diverso de células con un origen común en las células hematopoyéticas (estas son células que se pueden transformar en cualquier tipo de célula sanguínea, también son conocidas como células madre sanguíneas pluripotenciales: stem cells). Estas células precursoras pueden dar lugar a células progenitoras mieloides y linfoides que darán origen a las células que actúan en el sistema inmunitario:

- a) Células linfoides
- b) Linfocitos B
- c) Linfocitos T
- d) Células asesinas naturales (Natural Killer)
- e) Fagocitos mononucleares
- f) Células granulocíticas
- g) Células cebadas
- h) Células dendríticas
- i) Células dendríticas foliculares



Ahora bien, las principales células de la inmunidad adquirida son los linfocitos y las células presentadoras de antígenos. Los linfocitos son las células que reconocen los antígenos extraños de manera específica, mediante los receptores que tiene cada uno en su membrana plasmática (cada uno tiene su propio receptor) y tienen la capacidad de responder contra ellos, por lo que constituyen los mediadores de la inmunidad humoral y celular. Existen distintas subpoblaciones suyas que difieren en la forma de reconocer los antígenos y en sus funciones. (8)

## 2.2 ¿Qué son los linfocitos?

Los linfocitos son las células del sistema inmune encargadas de regular la respuesta inmunitaria adquirida. La función de los linfocitos varía desde la producción de anticuerpos a la destrucción de células defectuosas o infectadas, según el tipo de linfocito del cual estemos hablando.

## 2.3 Origen de los linfocitos?

El origen de los linfocitos se da en la médula ósea de los huesos planos que es donde se generan células madres pluripotenciales (stem cells) que migran a los órganos. De estas

células se generan la estirpe eritroide, megacariocítica, granulocítica, monocítica y linfocítica. (34) La última es la que nos interesa.

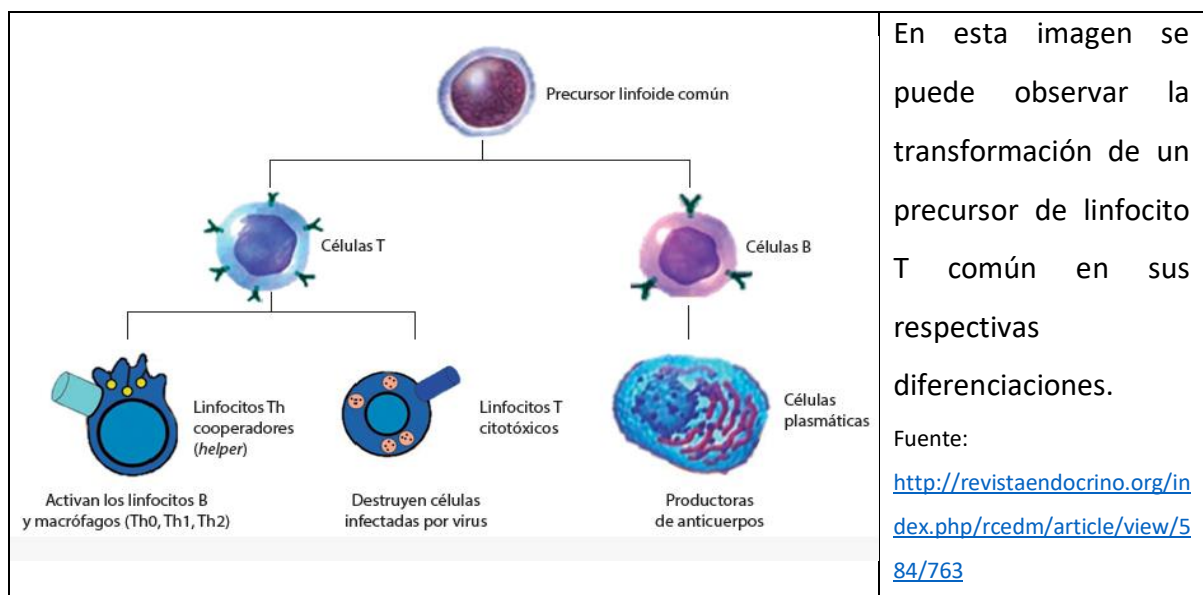
Las células linfocíticas migran al timo, que es un órgano central donde se desarrollarán, mediante el reordenamiento de genes de los receptores de los linfocitos T y de los genes de las inmunoglobulinas en los linfocitos B.

Los linfocitos representan entre el 20 y el 40% de los glóbulos blancos de nuestro organismo y el 99% de las células de la linfa. Contamos con alrededor de un billón de linfocitos en nuestro cuerpo, que circulan continuamente en la sangre y la linfa, y son capaces de migrar hacia espacios tisulares y órganos linfoides. (31)

En términos generales, los linfocitos pueden subdividirse en tres poblaciones principales:

- Células B
- Células T
- Células asesinas naturales (Natural Killers)

Los linfocitos B y T, que son las células fundamentales en la inmunidad adquirida, cada uno muestra receptores específicos, como pasamos a desarrollar:



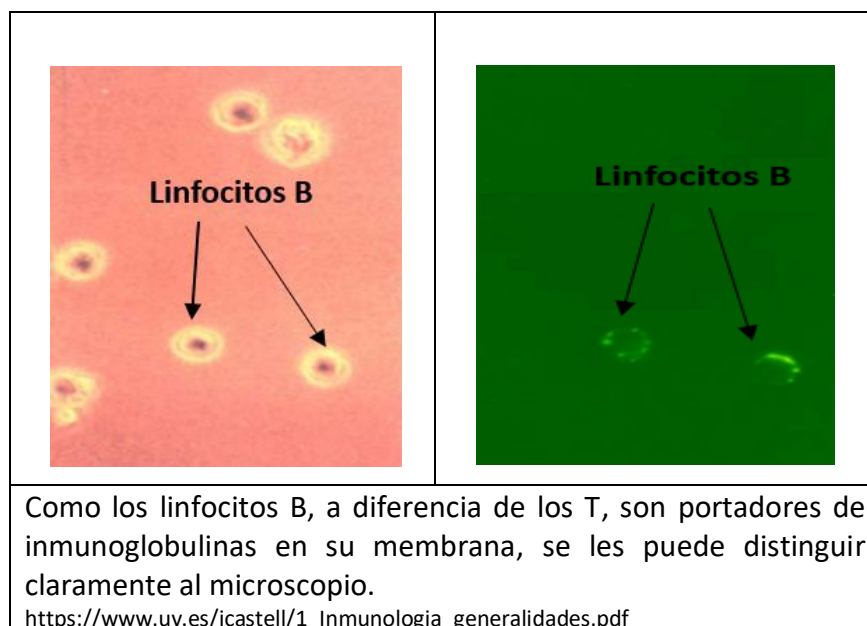
**a) Los linfocitos B (células B)**

Los linfocitos B son las únicas células capaces de producir anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas. Estas proteínas, entre otros procesos, son capaces de anclarse a los receptores de los patógenos invasores extracelulares para inhabilitar su capacidad infecciosa.

Los linfocitos B están programados para producir un anticuerpo específico para un antígeno determinado, en la medida que se corresponde el antígeno con el anticuerpo este se destruye. (18)

Estas células reciben el nombre de linfocito B porque en un principio fueron observadas en el órgano de los pájaros llamado bolsa de Fabricio, pero que los mamíferos no tienen y como su primera fase madurativa se da en la médula ósea la letra “B” identifica a los linfocitos derivados de la bolsa o de la médula ósea en inglés “bone marrow” (8)

Los linfocitos B no pueden penetrar en las células, por lo que actúan únicamente frente a microorganismos patógenos extracelulares.



**b) Los linfocitos T (células T)**

Los linfocitos T, llevan ese nombre porque sus precursores, como hemos señalado, nacen en la médula ósea y migran hacia el timo donde maduran (T= timo).

Los linfocitos T tienen por objetivo eliminar células infectadas por patógenos intracelulares, como los virus. Son células programadas para reconocer, responder y recordar antígenos. (18) Además, regulan la defensa inmunitaria, activando a los fagocitos y linfocitos B, específicos para el patógeno que está invadiendo el organismo.

Los linfocitos T expresan un receptor diferente a los de los linfocitos B. Este receptor específico determina su función dentro de la inmunidad celular y decide como actuará frente a células infectadas, generalmente por virus que las invaden para duplicarse en ellas. En esta situación los anticuerpos no dan resultado, y es cuando los linfocitos T entran en acción.

Los linfocitos T reconocen al agente extraño siempre que esté se encuentre expresado en la superficie de una célula, no puede reconocer al antígeno por sí solo, requiere la colaboración de una célula para que presente el antígeno en su superficie celular, de esta forma al presentarlo le dice al linfocito T que está en contacto con una célula enferma (2)

De allí que la activación de los linfocitos T corresponda a las células presentadoras de antígenos, en la medida que estas presentan en su superficie péptidos del patógeno, que deben estar unidos a una molécula proteica especial, la MHC (del inglés Major Histocompatibility Complex) o CPH (Complejo Principal de Histocompatibilidad). Esta molécula es la que tiene la capacidad de permitir que se dé la activación de ciertos procesos en el momento en el que el péptido patógeno es reconocido por un linfocito T. (2)

Cuando un linfocito T reconoce un antígeno, en circunstancias apropiadas el linfocito prolifera y se diferencia en:

1.- Linfocito T cooperador también llamado "T-helper", TH, T4 o CD4

2.- Linfocito T citotóxicos, denominado también Tc, T8 o CD8

3.- Linfocito T regulador, conocido como Treg o célula T supresora o Ts



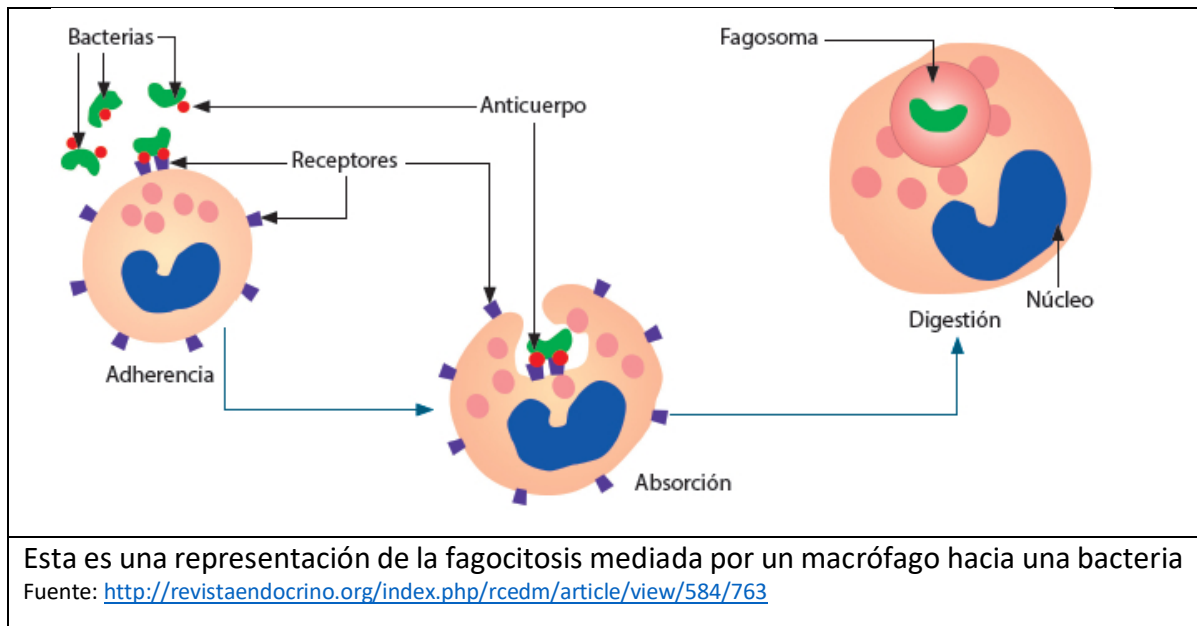
### 3. ¿Cómo actúa la inmunidad celular?

Habiendo expuesto la parte conceptual de la inmunidad adquirida vamos a describir como actúa:

Todo comienza con una infección, que se da cuando el patógeno (viral o bacteriano) entra en nuestro organismo, activando así nuestra primera línea de defensa contra la agresión biológica, la respuesta inmune innata.

Entran en acción los macrófagos que acuden al campo de batalla siendo atraídos por las citoquinas que han liberado las células que están siendo atacadas por el patógeno. Estos comienzan a arrasar a los microbios patógenos invasores, mientras que una célula presentadora de antígeno (que puede ser un macrófago o célula dendrítica u otro) mediante el proceso de endocitosis absorbe la bacteria dentro de su estructura celular y la fagocita.

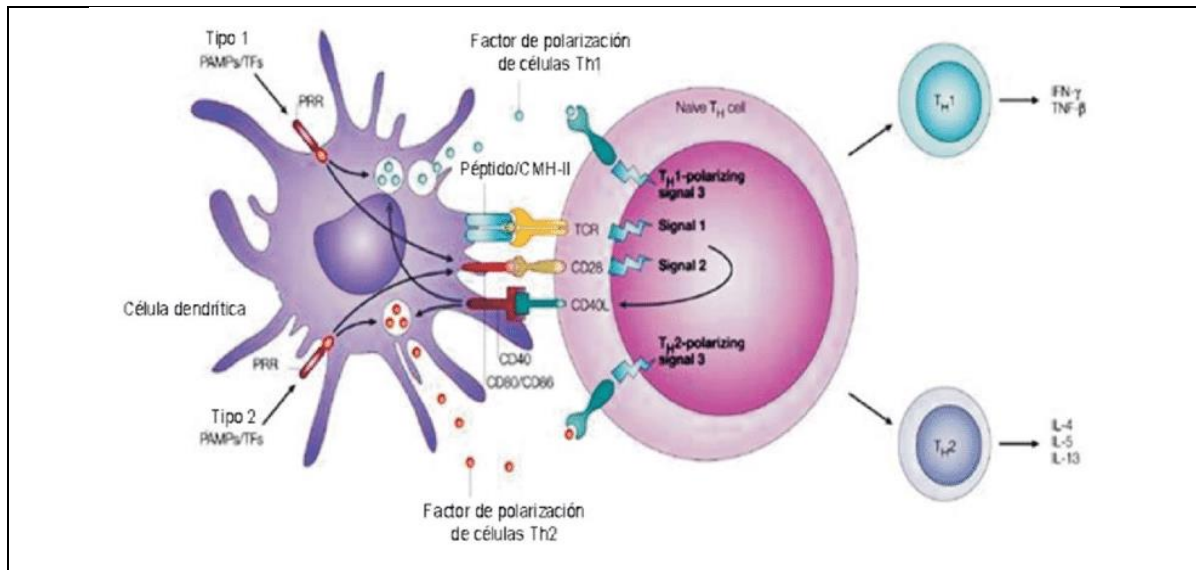
De esta manera expone los antígenos en su membrana plasmática sobre las estructuras del MHC (Major Histocompatibility System) para luego dirigirse al nódulo linfático más cercano.



### 3.1 Etapa de reconocimiento

En el nódulo linfático la célula presentadora de antígeno busca al linfocito T naive cuyo receptor TCR (receptor de células T) encaje con el antígeno del patógeno invasor que expone en su membrana celular. Cuando el antígeno expuesto es reconocido por un linfocito T, este es activado. Es en este momento cuando el linfocito comienza el proceso de policlonación en el cual la célula linfocito T, se divide múltiples veces. La proliferación de linfocitos T se logra porque este libera un potente factor de crecimiento celular llamado interleucina. (34)

Esta etapa es importante, ya que la base de la respuesta inmunitaria es el reconocimiento y de allí que los linfocitos tengan receptores específicos, de esta forma identifican antígenos y reaccionan contra ellos.



En esta imagen se muestra el reconocimiento de un linfocito T y su futura diferenciación.

Fuente: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Senales-requeridas-para-la-activacion-de-linfocitos-T-y-polarizacion-Th1-y-Th2\\_fig2\\_228757488](https://www.researchgate.net/figure/Figura-2-Senales-requeridas-para-la-activacion-de-linfocitos-T-y-polarizacion-Th1-y-Th2_fig2_228757488)

### 3.2 Etapa de activación

Una vez activado el linfocito T naive y terminado el proceso de policlonación ocurren las respectivas diferenciaciones en linfocitos T-colaboradores o CD4, linfocitos T-citotóxicos o CD8 y linfocitos T-reguladores.

Por un lado, los linfocitos T-colaboradores, tendrán como principal función la secreción de una enzima llamada citoquina, mediante la cual se estimula la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B.

Los linfocitos T-citotóxicos se encargarán de lisar, es decir, destruir la membrana celular de cualquier célula que presente un antígeno extraño en su membrana plasmática. Son especialmente útiles cuando una célula ha sido infectada por virus o bacterias.

La función de los linfocitos T-reguladores es de suprimir a los linfocitos T-citotóxicos, regular las respuestas inmunitarias y mantener la autotolerancia.

Aquí hay que resaltar, que una vez que se han diferenciado los linfocitos T-colaboradores o CD4, se diferencian en dos subtipos los TH1 y TH2, y toman distintos caminos.



Por un lado, los linfocitos TH1 son diferenciados por las citoquinas que producen y emiten, y su función es activar a los macrófagos, mediante la secreción de citoquinas solubles. De esta forma los macrófagos realizan funciones internas como la fusión de fagosomas con lisosomas de forma más eficaz, y dándoles nuevas armas como la capacidad de producir radicales de oxígeno y expulsarlos de manera extracelular. Además, este tipo de linfocito T estimula la respuesta de los linfocitos T citotóxicos o CD8, es decir los activa, con lo cual se inicia la defensa celular. (35)

Por otro lado, los linfocitos TH2 estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos. Esto nos muestra la complejidad del sistema inmunológico pues en teoría estamos en el campo de la inmunidad celular pero también activamos la inmunidad humoral.

### **3.3 Etapa efectora**

Activados y diferenciados los linfocitos T, el linfocito T- citotóxico CD8 o linfocito T-Killer que ha sido activado por el linfocito TH1 entra en acción y tiene tres caminos posibles (36):

- El primer camino sería producir citocinas, las cuales son un tipo de proteínas y glucoproteínas, que tienen función antimicrobiana e incluso antitumoral.
- El segundo camino es producir y liberar gránulos citotóxicos (estos son liberados solamente en dirección de la célula infectada para evitar daños colaterales), que mediante unas proteínas llamadas perforinas y granzimas (que tienen actividad enzimática) perforan la membrana de la célula infectada y bloquean la producción de proteínas virales provocando la apoptosis de la célula. Una vez que ha eliminado una célula el linfocito T citotóxico prosigue con la siguiente célula repitiendo el proceso múltiples veces, lo que se denomina eliminación seriada.
- El tercer y último camino es producir apoptosis por la interacción de Fas/FasL o receptor de la muerte, es decir, induce el linfocito T citotóxico a producir una glicoproteína en su membrana (FasL) que encaja con el receptor (Fas) de la célula infectada, generando la

muerte inducida por activación o AICD (del inglés “Activation Induced Cell Death”), (37) es decir se producen una serie de procesos que lleva a la apoptosis de la célula.

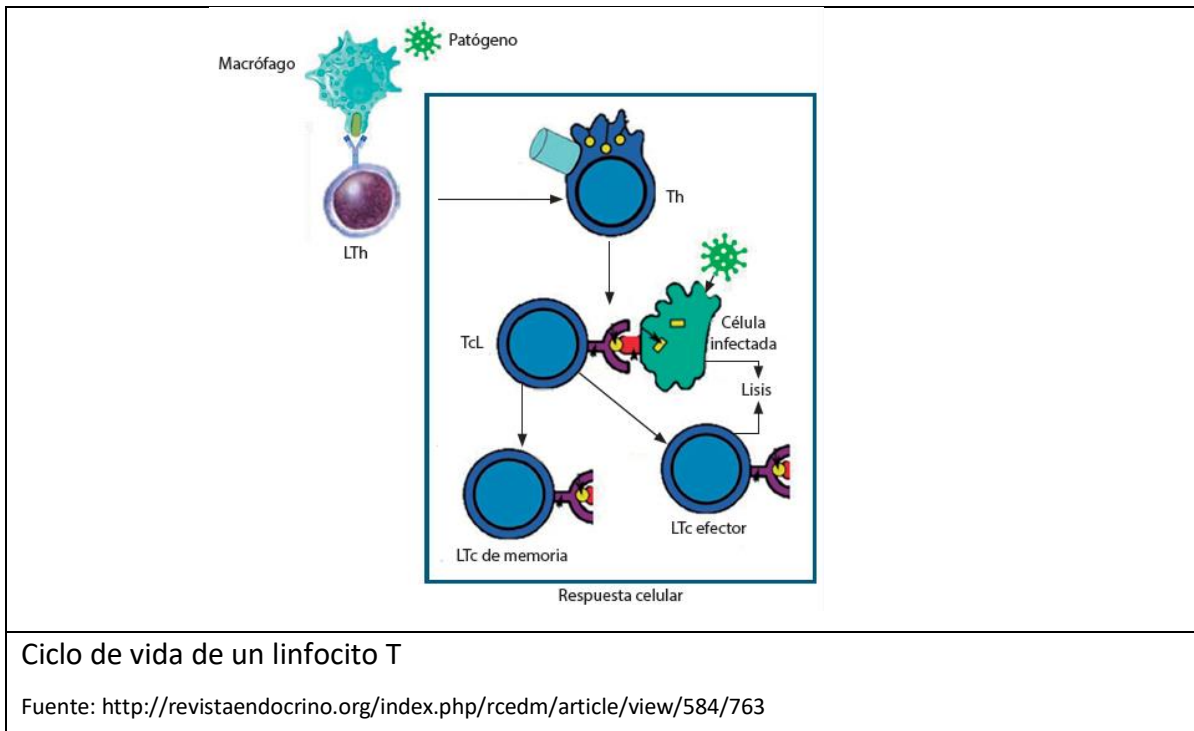
### **3.4 Etapa de contracción**

Finalizado el ataque de los linfocitos T citotóxicos, y eliminadas en su totalidad las células infectadas, entra en acción el linfocito T supresor que hace que los linfocitos T colaboradores y los linfocitos T citotóxicos paren su actividad.

Una gran parte de las células que han detenido la respuesta inmune se autoeliminan, así como los linfocitos T citotóxicos, que ayudarán eliminándose unos a los otros gracias a su capacidad de expresar los dos receptores: Fas y FasL, proceso que se llama fratricidio, favoreciendo así la eliminación de células efectoras durante la fase de contracción en la etapa final de la respuesta inmunitaria.

Mientras que una parte de los linfocitos T sobrevive, que son los que presentaron mayor afinidad con el antígeno, y pasan a ser linfocitos T de memoria (células de memoria) que circularán por el organismo durante incluso décadas, viajando entre los ganglios linfáticos, el intestino y la piel, listas para entrar en acción cuando el patógeno al que eliminaron vuelva a atacar.

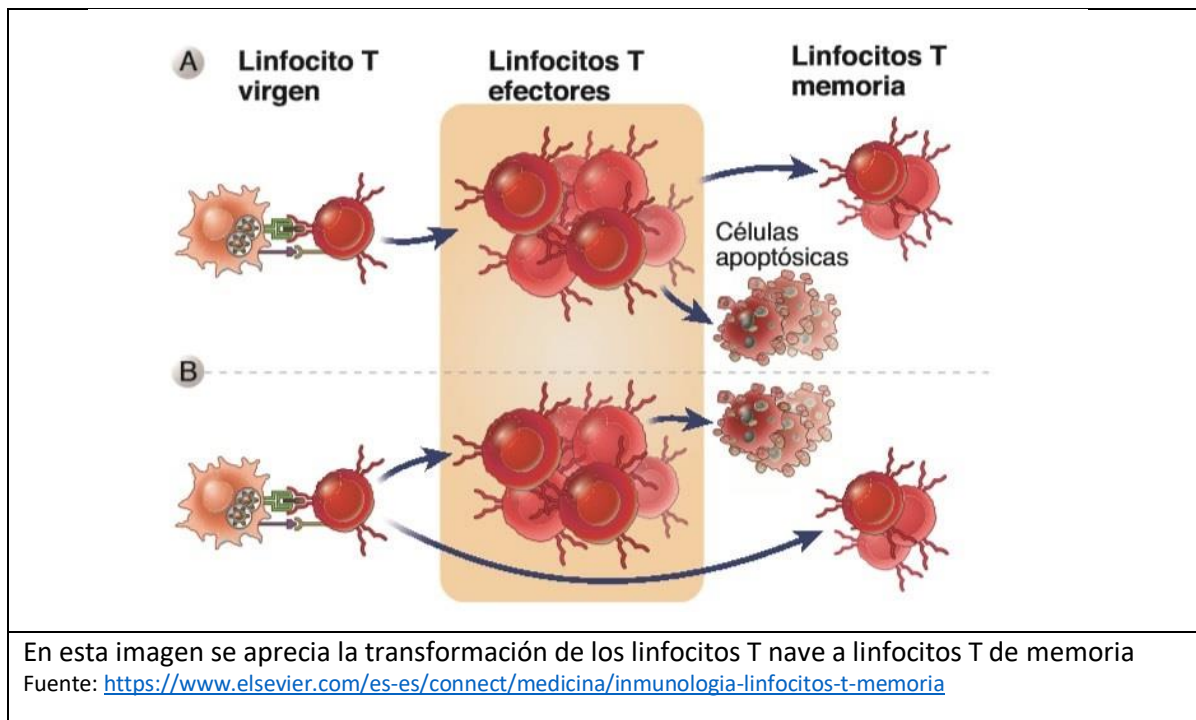
Estos linfocitos T de memoria, perdurarán en el tiempo, vigilantes, recordando el antígeno que eliminaron.



#### 4. La memoria celular

La memoria celular está medida por los linfocitos T de memoria porque, como hemos explicado, son estos los que tienen la capacidad de reconocer a un antígeno al que han sido expuestos con anterioridad y al que eliminaron.

De allí que se defina a la memoria celular como la capacidad que tiene nuestro organismo de no contraer la misma enfermedad dos veces, porque básicamente recuerda al antígeno y lo elimina de una forma rápida, organizada y eficaz.



¿Qué quiere decir que la célula tiene memoria? los linfocitos T de memoria son células que han destruido un antígeno y están programadas para volver a hacerlo nuevamente si vuelven a tener contacto con él, es decir, lo recuerdan incluso por décadas sin ser destruidas.

¿De dónde viene esa capacidad de sobrevivir décadas? Ocurre que estas células tienen una cantidad mayor de proteínas antiapoptóticas, lo cual hace que eviten la muerte celular programada. De esta forma llegan a vivir durante décadas.

La muerte celular programada se da cuando la célula recibe unos estímulos que le indican que debe realizar la apoptosis; si la célula tiene proteínas antiapoptóticas esto permite que tenga un periodo de vida increíblemente más grande.

Otra característica de los linfocitos T de memoria es la rapidez de activación en la reinfección, que se cree ocurre porque las moléculas efectoras están fijadas en un estado accesible de la cromatina en los linfocitos T de memoria, por eso adquieren sus funciones en 1 a 3 días.

La rapidez en la actuación de los linfocitos T de memoria también se debe a que han sufrido el proceso de expansión clonal, por lo que su población, finalizada la etapa de la contracción,

es considerable más numerosa, suelen ser de 10 a 100 veces más que los linfocitos T naive antes del antígeno. (15)

En suma, los linfocitos T de memoria son una defensa increíblemente fiable, siendo incluso, en nuestra opinión, más importantes que los linfocitos B de memoria. Los linfocitos T de memoria, son únicos, por su cualidad de recordar a un patógeno, de no olvidar en otras palabras son únicas por ser “rencorosas” y por increíble que parezca, que sean “rencorosas”, hace que en múltiples ocasiones nos salven la vida.

#### **4.1 Células de memoria: guerreras inmortales**

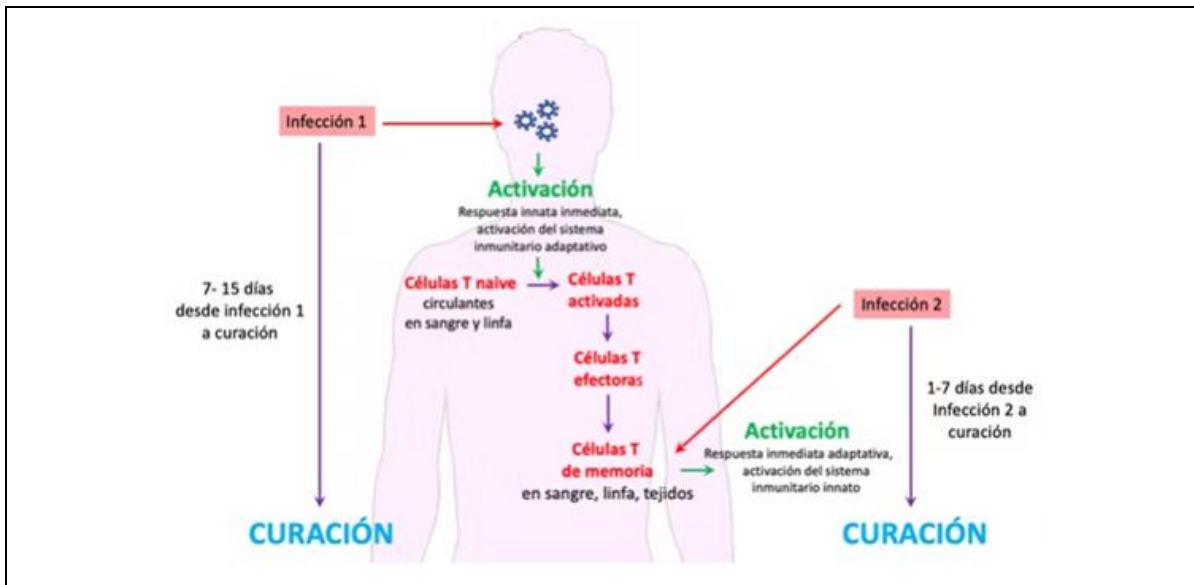
Hemos explicado que la memoria celular es la capacidad que tiene el sistema inmunológico adaptativo, específicamente los linfocitos T de memoria, para responder rápidamente y de manera puntual a un antígeno intracelular con el que se encuentra por segunda vez.

También tenemos claro que los linfocitos T de memoria son células que han sido activadas para responder a un antígeno en particular y que se ha multiplicado (clonado) para generar una respuesta inmunitaria que acabe con dicho antígeno generando procesos que lleven a la apoptosis de la célula infectada.

Por ende, su importancia está en que esos linfocitos T de memoria van a permanecer en el tiempo, circulando en la sangre y en los tejidos, programados para enfrentar al antígeno que ya conocen, sea por infección natural o por vacunación, y cuando ocurra ese contacto actuarán como guerreras de forma rápida y potente; de esta forma el organismo será inmune.

#### **4.2 Base de la eficacia de las vacunas**

Como hemos explicado los linfocitos T de memoria reconocen el antígeno con el que estuvieron en contacto de manera previa y actúan de manera enérgica para destruirlo rápidamente. Esta habilidad de los linfocitos T de memoria, es la que se denomina memoria celular, y es la base de las vacunas contra enfermedades infecciosas.



Esquema de activación de las células T

Fuente: <https://theconversation.com/celulas-t-al-rescate-mucho-mas-que-anticuerpos-en-la-inmunidad-contra-covid-19-143774>

Las vacunas se valen de esa capacidad de recordar de los linfocitos T de memoria para protegernos, presentando, por lo general, fragmentos derivados del patógeno (para esto hay muchos medios o métodos de vacunación). El sistema inmune lo reconoce e inicia el mecanismo de la inmunidad específica tanto humoral como celular y se prepara para cuando tenga que enfrentarse nuevamente a él. De esta manera nuestro organismo contará con herramientas de defensa, células guerreras, para superar enfermedades infecciosas.

En el libro de inmunología de Kuby se menciona la importancia de la vacunación de una forma que nos ha parecido increíblemente acertada: “La vacunación *educa* al sistema inmunitario adaptativo, preparándolo para enfrentar de manera eficaz y rápida a patógenos que no son eliminados fácilmente por la inmunidad innata”. ( 31)

### 4.3 Memoria celular vs anticuerpos

Como hemos visto los anticuerpos son células de defensa muy útiles, son la primera línea de defensa de la inmunidad específica-humoral. Son proteínas especializadas que eliminan antígenos específicos, pero que tienen un tiempo de duración en el organismo corto y esa

condición es la que la pone en desventaja frente a la memoria celular (linfocitos T de memoria), que se quedan en nuestro organismo circulando en la sangre y los tejidos esperando el antígeno para el que se han especializado.

Los linfocitos T de memoria son duraderos en el tiempo, esa es la protección que ofrecen, al acompañarnos su protección es más completa.

Esa característica de duración es la base de las vacunas, porque es más efectiva, ya que no debe producir únicamente anticuerpos, sino que debe provocar memoria celular.

Entonces debemos preocuparnos por tener inmunidad celular, es decir tener linfocitos T de memoria de un tipo específico, para poder tener una defensa completa contra un patógeno. Surge la interrogante y ¿cómo podemos saber si tenemos esa inmunidad celular? ¿Cómo medimos la inmunidad celular?

#### **4.4 Test de inmunidad celular cutáneo**

Desde hace décadas se ha medido la inmunidad celular con un propósito sanitario, y para ello se realiza una extracción de sangre del sujeto y se somete a un procedimiento que requiere varios días para poder confirmar la existencia de células T de memoria en dicha muestra, ya que estos son aislados en suero y congelados. Después de unos días son descongelados, contados y se verifica su viabilidad. Es una prueba que toma tiempo y es costosa por lo que no puede realizarse de manera masiva y así verificar si necesitamos el refuerzo de una vacuna.

Sin embargo, durante nuestra investigación nos encontramos con el test cutáneo, creado en el año 2021, por el equipo de la doctora Yvelise Barrios, especialista en inmunología de la Clínica del Hospital Universitario de Canarias. Ellos se basaron en el test de hipersensibilidad retardada, que puede determinar si hay una respuesta de los linfocitos T. (38)

Este test se desarrolló en específico para el virus del Covid-19 y consiste en colocar sobre la piel de una persona la proteína del virus y esperar unos, dos o tres días para ver el resultado,

es decir si la piel ha tenido reacción, ya que es el tiempo que se demora en llegar el linfocito T desde el ganglio linfático a la piel.



La doctora Barrios ha comparado los resultados del test cutáneo con el test in vitro y estos tienen correlación, es decir, que arrojan resultados similares. Este tipo de test cutáneo al ser de bajo coste podrá realizarse masivamente en poblaciones de riesgo.

El único inconveniente es que no puede medir cantidades, es decir, no se puede determinar si la protección celular es alta o baja. Sin embargo, al ser un test cutáneo, como ya hemos mencionado, tiene un bajo coste que permite realizarlo masivamente en poblaciones de riesgo y eso puede ayudar mucho en las medidas a tomar para protegerlas. (39)

## 5. Inmunidad cruzada

A lo largo de nuestra investigación, nos preguntamos por qué ciertas personas, mayoritariamente menores de 16 años, no enfermaron de Covid-19, a pesar de haber estado expuestos al virus de alguna forma (parientes positivos o compañeros positivos).

La explicación que hemos encontrado, a lo largo de nuestra investigación, es que estas personas se han visto protegidas por la inmunidad cruzada o reactividad cruzada, que ocurre cuando un epítipo de un patógeno, es decir, una parte de la molécula del patógeno que es

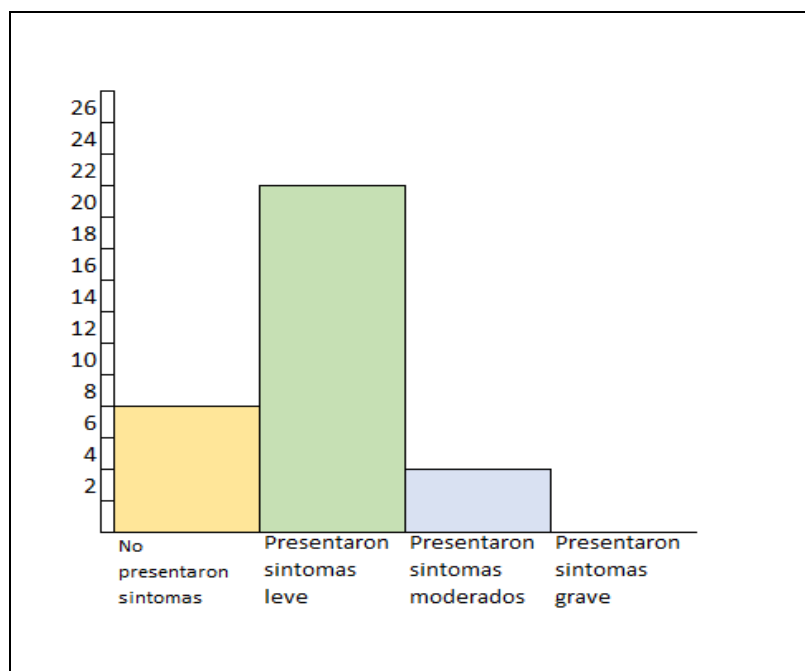


recocida por los receptores de las células T o B, comparte características similares con otro, (31) lo que hace que los anticuerpos puedan reconocer a ese epítipo y acoplarse a él, inutilizando así la capacidad infecciosa del virus o que los linfocitos T pueden reconocer al epítipo activándose así la parte de mayor importancia de la inmunidad celular.

Hay dos teorías para establecer la inmunidad cruzada en el caso del Covid-19:

- Primera teoría: Se vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina (DTP) a los niños en tres etapas distintas: las dosis del primer año de vida, luego entre los 4 y 6 años y la tercera dosis entre los 9 y 14 años. Se plantea que esta vacuna es fuente de posible inmunidad cruzada al SARS-CoV-2, es decir, los linfocitos B y T reaccionan ante los epítipos del virus. Por lo que los niños podrían estar protegidos a través de la inmunidad cruzada provocada por las vacunas DTP, ya que se observa una fuerte memoria inmunitaria (40).

Esta teoría nos resulta interesante y aunque aún no se ha comprobado, hemos decidido hacer un experimento en nuestra clase. Decidimos plantear un cuestionario para determinar el impacto del SARS-CoV-2 y que porcentaje de nosotros ha recibido la vacuna DTP, siendo los resultados los siguientes:



En nuestra muestra todas las personas tenían 14 años y habían recibido la última dosis que corresponde a la vacuna del TDP. De un total de 28 alumnos 6 no presentaron síntomas, 20 presentaron síntomas leves y 2 presentaron síntomas moderados. De estos resultados se podría entender que existe inmunidad cruzada, que nos ha protegido con el SARS-Cov-2.

· Segunda teoría: Se plantea que las personas que tienen varios linfocitos T de memoria específicos hacia distintos coronavirus que provocan resfriados comunes, tienen una alta probabilidad de no contagiarse frente al SARS-Cov-2, gracias a la inmunidad cruzada, ya que identificaron un epítipo, denominado S816-830, específico para coronavirus y parece común a otros virus de ese tipo endémicos. Por lo tanto, concluyen que la reacción cruzada puede explicar porque algunas personas no enferman. (27)

## 6. Conclusiones

1. La inmunidad celular es el principal mecanismo de defensa del sistema inmunitario contra microorganismo intracelulares, tanto virus como algunas bacterias. Los linfocitos T son los principales efectores de la inmunidad celular, siendo una de sus principales funciones la de eliminar los microorganismos intracelulares y recordarlos.
2. La importancia de los linfocitos T de memoria radica en que van a permanecer en el tiempo, circulando en la sangre y en los tejidos, programados para enfrentar al antígeno que ya conocen, sea por infección natural o por vacunación, y cuando ocurra ese contacto actuarán como células guerreras de forma rápida y potente.
3. Si bien los anticuerpos son importantes para una respuesta inmunitaria, contar con linfocitos T de memoria es esencial para poder responder de manera eficaz frente a una infección.
4. La capacidad de ser inmune de un organismo no debe ser medida en función de los anticuerpos sino en función de los linfocitos T de memoria, por ello resulta fundamental promover test como el del tipo cutáneo para su identificación en el organismo.
5. De confirmarse la protección que nos estaría dando la inmunidad cruzada, se estarían presentando nos nuevos caminos para explorar, descubrir como un linfocito de memoria

puede actuar contra antígenos que en principio no debería reconocer, constituye un misterio y una bendición.

## 7. ¿Cómo se hizo?

Nuestro tema de investigación surgió al preguntarnos ¿Cuál era el verdadero significado de ser inmunes ante una enfermedad? Interrogante que se originó a raíz de los diversos artículos periódicos sobre inmunidad celular que se publicaron en el último año.

Nos inquietaba saber ¿Por qué razón algunas personas no presentaban síntomas al ser infectados por un virus? ¿Qué tipo de protección es esa? y ¿Por qué unos la poseen y otros no?

Comenzamos revisando artículos periodísticos por internet, luego revistas científicas y terminamos con libros especializados sobre el tema, requeríamos tener conocimientos muy especializados para poder entender lo complejo de este tema. Nos tomó tiempo entenderlo.

Nos fue útil esquematizar todo con dibujos para poder procesar toda la información y plasmarla en el trabajo de una manera que se pueda entender, lo que nos ayudó retener los nombres de los elementos que participan en todo el sistema inmunitario, los tipos de linfocitos, sus receptores que los vuelven diferentes y las moléculas que trabajan con ellos.

Pensamos poner un glosario, pero creemos que definir o aclarar un término en el mismo texto, permite entender mejor nuestra investigación, ya que es un tema complejo.

En el desarrollo de nuestra investigación, un aspecto complicado fue poder explicar los temas una manera sencilla y claro, pero nos ayudó mucho el material de apoyo que encontramos en las universidades, los artículos científicos e informativos desarrollados para entender la situación de pandemia que hemos pasado.

Lo más curioso es que iniciamos el trabajo planteando que el sistema inmunitario era un mecanismo que funcionaba de una fase a otra, pero hemos concluido lo contrario: el sistema

inmunitario es una serie de sucesos o reacciones coordinadas que muchas veces actúan en paralelo y de manera simultánea, en la que una célula puede participar en un tipo de inmunidad y en otro activando diferentes procesos.

Hemos dado respuesta a nuestras interrogantes y hemos podido establecer que la capacidad de ser inmune hacia un organismo no debe ser medida en función de los anticuerpos sino en función de los linfocitos T de memoria.

Los pasos que seguimos fueron:

1ª: Primero comenzamos a investigar y recopilamos toda la información posible que encontramos sobre el sistema inmunitario, todo fue por internet, después comenzamos a profundizar en los tipos de inmunidad natural y específica para poder introducirnos en la humoral y celular.

2ª: Comenzamos a tratar de definir los elementos que integraban el sistema inmunitario y como actuaban, lo que fue difícil porque nos percatamos de que varias células tienen la capacidad de poder actuar en diferentes tipos de inmunidad de manera simultánea. En paralelo seguíamos buscando información porque muchos términos eran nuevos y los procesos que se planteaban eran complejos, sin embargo, encontramos dos libros de inmunidad que fueron de gran ayuda y proporcionaron información sumamente importante para nuestro trabajo.

3ª: Intercambiamos ideas y comenzamos a redactar un primer índice, el cual modificamos varias veces al comenzar a entender nuevos aspectos de la inmunidad. Seguimos investigando sobre la memoria celular y la inmunidad cruzada, para un mayor entendimiento de estas.

4ª Plantemos hacer la encuesta en nuestra clase y todos nos apoyaron, los resultados confirmaban una de las teorías de la inmunidad cruzada planteadas con relación al SARS-CoV-2.

5ª Redactar el trabajo nos costó mucho, en ocasiones pensábamos que faltaba información y la incluíamos y se volvía todo muy complejo y difícil de entender, por lo que eliminamos varios puntos ya desarrollados cómo el origen de las teorías de la inmunidad celular y la humoral, porque nos llevaba a tocar temas que no resultaban útiles para nuestra investigación.

7ª. Luego de trabajar cada uno distintos apartados y de seleccionar las imágenes que habíamos escogido al ir investigando, le dimos forma al trabajo final, que costó lo suyo, pero al ver el resultado final estamos satisfechos.

## 8. Documentación consultada

1. LEDFORD, H. "COVID immunity in face of new variants". Nature, 2021  
[https://www.nature.com/articles/d41586-021-00367-7?utm\\_source=Nature+Briefing&utm\\_campaign=4dbe30e317-briefing-dy-20210215&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c9dfd39373-4dbe30e317-45246642](https://www.nature.com/articles/d41586-021-00367-7?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=4dbe30e317-briefing-dy-20210215&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-4dbe30e317-45246642)  
 Consultada el 21 de febrero de 2022
2. IAÑEZ, E. "CURSO DE INMUNOLOGÍA GENERAL: 13. Inmunidad celular". Departamento de microbiología, Universidad de Granada, España.  
[https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap\\_13.htm](https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_13.htm) Consultada el 20 de diciembre 2021
3. OCHO, A R. "Los linfocitos Th1 no son exclusivos de la inmunidad celular/Lymphocytes are not exclusive of cellular immunity" Departamento de inmunología. Universidad médica de La Habana. 2014.  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/vaccimonitor/vcm-2014/vcm142a.pdf> Consultada el 30 de noviembre de 2021
4. CASTELLANOS, R. "La respuesta comunitaria". En  
<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/584/763> Consultada el 17 de diciembre de 2021
5. C. GALLASTEGUI, B. BERNÁRDEZ, A. REGUEIRA, C. DÁVILA, B. LEBOREIRO Inmunología. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf> Consultada el 13 de diciembre de 2021
6. [Inmunidad celular https://es.wikipedia.org/wiki/Inmunidad\\_celular](https://es.wikipedia.org/wiki/Inmunidad_celular) Consultada el 28 de diciembre de 2021.
7. DELVES P. "Inmunidad adquirida". Manual MSD  
<https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/inmunidad-adquirida>  
 Consultada el 21 de febrero 2022.
8. ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. Inmunología celular y molecular. Sexta edición España. Elsevier, 2008.
9. CASTELL, J. "La respuesta inmune innata (natural) y la adaptativa (adquirida)"  
[https://www.uv.es/jcastell/1\\_Inmunologia\\_generalidades.pdf](https://www.uv.es/jcastell/1_Inmunologia_generalidades.pdf) Consultado el 1 de enero 2022.
10. Inmunidad adaptativa: celular y humoral. 2021. Consultado el 21 de diciembre  
<https://www.misistemaimune.es/inmunologia/componentes/inmunidad-adaptativa-celular-y-humoral>
11. "Bases del funcionamiento del sistema inmune". Consultada el 14 de enero de 2022.  
[https://www.cibnor.gob.mx/revista-rns/pdfs/vol6num1/5\\_BASES\\_FUNCIONAMIENTO.pdf](https://www.cibnor.gob.mx/revista-rns/pdfs/vol6num1/5_BASES_FUNCIONAMIENTO.pdf)
12. ZERON, A. "Inmunización e inmunidad. Regreso a clases de inmunología". Revista ADM, 2021, nº 78.  
<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/06/1254119/admod213a.pdf> Consultada el 18 de enero de 2022
13. GARCIA, M. "La Inmunidad, el Sistema Biológico de la Defensa".  
[http://www.educa.jcyl.es/educacyl/cm/gallery/recursos\\_jcyl/am/6\\_1inmunidad/archivos/ayuda\\_alumno.pdf](http://www.educa.jcyl.es/educacyl/cm/gallery/recursos_jcyl/am/6_1inmunidad/archivos/ayuda_alumno.pdf) Consultada el 19 de diciembre de 2022
14. [Conceptos y principios generales de inmunización. http://www.bvs.hn/Honduras/PAI/ManualNormasyProcedimientos/MNPPAIH1-7.pdf](http://www.bvs.hn/Honduras/PAI/ManualNormasyProcedimientos/MNPPAIH1-7.pdf)  
 Consultada el 13 de diciembre de 2022.

15. TOCHE, P. "Visión panorámica del sistema inmune". Revista Médica Clínica Las Condes. Vol. 23, 2012. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864012703358> Consultado el 2 de marzo de 2022.
16. SAEZ, C. ¿Qué es la inmunidad celular? 2020 <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20200720/482444738118/covid-vacuna-coronavirus-inmunidad.html>. Consultada el 29 de marzo de 2022
17. COSTAS, G. La respuesta inmune. <https://cienciaybiologia.com/la-respuesta-inmune/> Consultada el 30 de marzo de 2022
18. <https://chemocare.com/es/chemotherapy/what-is-chemotherapy/el-sistema-inmunitario.aspx> Consultada el 30 de marzo de 2022.
19. <https://www.ucm.es/catedra-ucm-clas/inmunidad> Consultada el 30 de marzo de 2022
20. <https://farmacosalud.com/creada-una-prueba-de-bajo-coste-que-permite-verificar-de-forma-masiva-si-hay-respuesta-inmune-celular-frente-al-covid-19/> Consultada el 01 de abril de 2022
21. CAÑELLES, M; JIMENEZ, M. "Células T al rescate: mucho más que anticuerpos en la inmunidad contra COVID19". <https://theconversation.com/celulas-t-al-rescate-mucho-mas-que-anticuerpos-en-la-inmunidad-contra-covid-19-143774> Consultada el 31 de marzo de 2022
22. CHULUYAN, E. "Inmunidad Innata". <https://cdn1.redemc.net/campus/wp-content/uploads/2015/03/Inmunidad-innata-Chuluy%C3%A1n-ESP.pdf> Consultada el 22 de marzo de 2022.
23. GLEICHMANN, N. "Inmunidad innata vs inmunidad adaptativa". <https://www.news-courier.com/immunology/articles/innate-vs-adaptive-immunity-335116> Consultada el 22 de marzo de 2022.
24. LEIVA, L. "Breve historia de la inmunología". <https://www.universidad.com.ar/incomplementaria-breve-historia-de-la-inmunologia> Consultada el 23 de marzo de 2022.
25. VEGA, G. "La respuesta inmune". Rev Fac. Med. UNAM, 2008; nº 51. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2008/un083j.pdf> Consultada el 15 de enero de 2022.
26. OCHO, R. "Los linfocitos Th1 no son exclusivos de la inmunidad celular/Lymphocytes Th1 are not exclusive of cellular immunity". <https://www.medigraphic.com/pdfs/vaccimonitor/vcm-2014/vcm142a.pdf> Consultada el 21 de febrero de 2022
27. MALDONADO, G. Un estudio muestra la reactividad cruzada de las células T frente al SARS-CoV-2 y su menor capacidad en personas mayores. <https://isanidad.com/194648/estudio-muestra-reactividad-cruzada-celulas-t-frente-sars-cov-2-menor-capacidad-personas-mayores/> Consultada el 01 de abril de 2022.
28. <https://isanidad.com/205237/gomez-rial-son-necesarios-estudios-de-inmunidad-celular-para-los-booster/> Consultada el 31 de marzo de 2022.
29. <https://isanidad.com/194907/dra-barrios-nuestro-test-cutaneo-va-a-revolucionar-los-datos-de-inmunidad-celular/> Consultada el 31 de marzo de 2022
30. LEDFORD, H. Los linfocitos T reaccionan ante la vacuna ómicron. <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/los-linfocitos-t-reaccionan-ante-la-variante-micron-20608> Consultada el 30 de marzo de 2022.

31. KINDT, T.; GOLDSBY, R.; OSBORNE, B. Inmunología de Kuby. Sexta Edición. Mc Graw Hill, 2007. México.
32. BRANDA, N.; AQUINO, J.; CODUTTI, A. "Respuesta inmunitaria". 2007. <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/inmunitaria.pdf> Consultada el 24 de enero de 2022.
33. "Inmunidad pasiva". <https://www.historyofvaccines.org/index.php/es/contenido/articulos/inmunizaci%C3%B3n-pasiva> Consultada el 4 de marzo de 2022.
34. ROITT, I; DELVES, P. Inmunología Fundamentos. 10 edición. Editorial Medica Panamericana, 2003.
35. Helper T cell. <https://www.britannica.com/science/helper-T-cell> Consultada el 19 de enero de 2022.
36. Células T CD8+. <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/c%C3%A9lulas-t-cd8>. Consultada el 3 de abril de 2022.
37. GIL, A. Regulación de la muerte celular inducida por activación en linfocitos T papel de la Diacilglicerol Quinasa alfa. Breve resumen de la tesis. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=2339#:~:text=El%20receptor%20de%20muerte%20Fas,neutr%C3%B3filos%20y%20c%C3%A9lulas%20NK%20activadas>
38. El test para saber si necesitamos otra dosis. <https://www.larazon.es/salud/20220125/a6ikgbfwejcsfawlqwfzpz2lkq.html> Consultada el 25 de marzo de 2022.
39. Creada una prueba de bajo coste que permite verificar de forma masiva si hay respuesta inmune-celular frente al Covid-19. <https://farmacosalud.com/creada-una-prueba-de-bajo-coste-que-permite-verificar-de-forma-masiva-si-hay-respuesta-inmune-celular-frente-al-covid-19/>. Consultada el 1 de abril de 2022.
40. RECHE, P. "Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 from common Human Pathogens and Vaccines." Rev. Frontiers nº 16. 2020 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.586984/full> Consultada el 13 de abril de 2022.