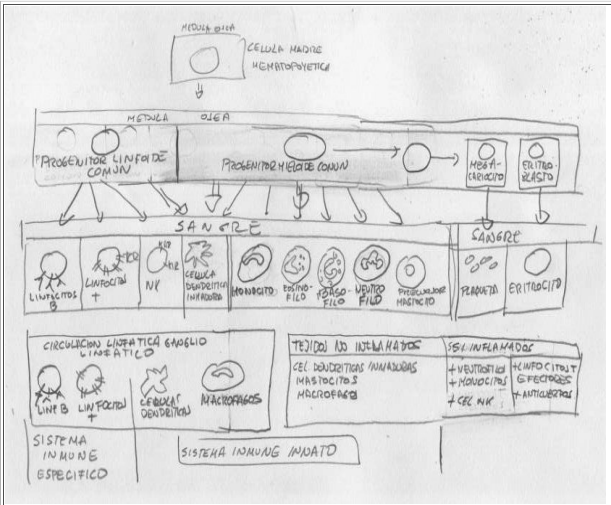
Tema 2 . CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE Y MECANISMOS EFECTORES ANTI-MICROBIANOS DEL SISTEMA INMUNE.
Estrategias de reconocimiento y eliminación por parte de células efectoras del Sistema Inmune. Actividad microbicida intracelular (fagocitosis) o extracelular (complemento, secreción proteínas antimicrobianas). Citotoxicidad frente a células eucariota

- **Células y Mecanismos efectores**
  - **Activación de células del sistema inmune**
- INDICE.
  1. Sistema hematopoyético. Progenitores linfoide y mieloide
  2. Células presentes en sangre y/o tejidos
  3. Organos linfoides secundarios (ganglio linfático)
  4. Funciones de las células del sistema inmune. Evaluación cuantitativa y funcional. Analítica normal.
  5. Respuesta inmune en el tiempo. Cinética respuesta inmune innata y específica.
  6. Funciones efectoras sistema inmune tras activación (contacto con microorganismo y otras
     1. Activación macrófagos. Fagocitosis y aumento poder microbicida. Conversión de algunos monocitos/macrófagos en dendríticas. Tarda horas
     2. Activación células dendríticas. Transporte antígeno a ganglio linfático. Tarda horas
     3. Activación eosinófilos y neutrófilos. Aumento actividad microbicida extracelular. Tarda horas
     4. Activación mastocitos. Aumento permeabilidad vascular. Tarda horas
     5. Actiación linfocitos B. Secreción de anticuerpos. Tarda días
     6. Activación linfocitos T. Aumento poder microbicida macrófagos, cooperación B y citotoxicidad. Tarda días
     7. Activaciónlinfocitos T y B: generación de células memoria. Tarda días.
  7. Respuesta Inmune Humoral y Celular.

Sistema inmunitario ha desarrollado diferentes células y mecanismos efectores cuyo fin es eliminar el microrganismo, tanto en su fase extracelular o intracelular



Las células del Sistema Inmune se localizan en Médula ósea, sangre, ganglios linfático y tejidos. Las células surgidas de médula ósea pasan a sangre, de donde pueden extravasarse (atravesar el endotelio vascular) y localizarse en ganglio linfático o tejidos. Existe una extravasación **homeostática** (sin infección) y otra consecuencia de una infección **(inflamatoria)**. En la figura se representa la situación de las células en condiciones homeostáticas. La mayor parte de las células del sistema inmune tras el contacto con el microorganismo pueden **activarse, ganando funciones efectoras** (pueden hacer cosas que antes no podían, ganacia de función). Las **células activadas** pueden a veces proliferar y extravasarse a través de endotelios donde células activadas no pueden extravasarse. Los monocitos al atravesar el endotelio venoso de tejidos se transforman en macrófagos (figura). En es te enlace se muestran tipos de macrófagos y distribución en organismo.

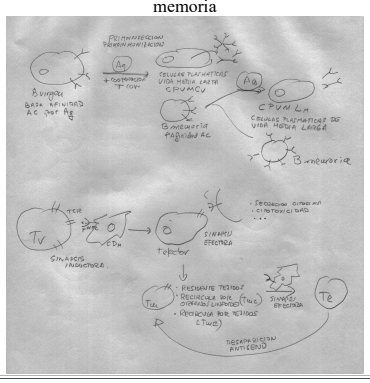
1. **Células del sistema inmunitario provienen** de diferenciación de **célula madre hematopoyética** localizada en médula ósea (Bone marrow)

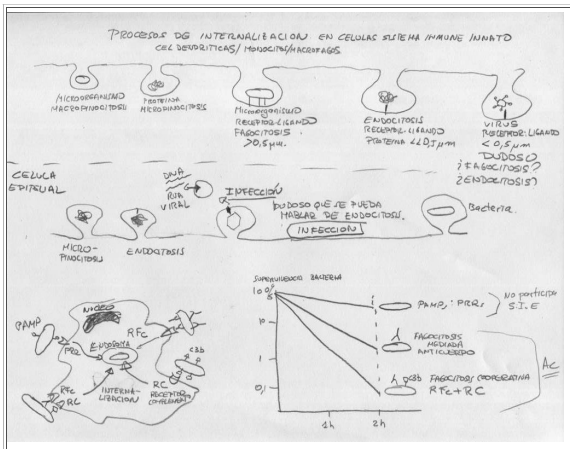
2. **LOCALIZACIÓN Y CARACTERÍSTICAS CÉLULAS PROGENITORAS. Las células madres (stem cell)** prolifera de manera asimétrica dando lugar a dós células progenitoras en médula ósea muy importantes: **Progenitor linfoide común**. En su diferenciación genera las células que constituyen el denominado sistema inmune adaptativo (linfocitos T y B). Además da lugar a dos células del sistema inmune innato (células NK y células dendríticas). **Progenitor granulocito/macrófago**. Da lugar a la denominada **serie mieloide**, denomidos en general leucocitos, constituida por Granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), células dendríticas, monocitos/macrófagos y mastocitos o células cebadas

3. **LOCALIZACIÓN CÉLULAS SISTEMA INMUNE MADURAS. Las células del sistema inmunitario ya diferenciadas y maduras** se forman en médula ósea y salen de este órgano a través de la sangre. A continuación de localizan en :
Sangre: Algunas células quedan en sangre (blood) ya que no son capaces de atravesar el endotelio venoso y entrar en tejidos. Neutrófilos o polimorfonucleares, eosinófilos, basófilos y monocitos. También se encuentran en sangre células dendríticas inmaduras, linfocitos T, linfocitos B y células NK (natural Killer)
Tejidos: Sin embargo hay células que sí son capaces de atravesar este endotelio venoso en reposo (en ausencia de una infección), y por ello se encuentran localizadas en tejidos (tissues). Los **monocitos** al atravesar el endotelio venoso de tejidos se transforman en **macrófagos** (figura). En es te enlace se muestran tipos de macrófagos y distribución en organismo. http://www.roitt.com/core.asp?core=/coretut/flash/I_EM0104NEW
Los progenitores de mastocitos lo atraviesan y se transforman en mastocitos residentes en tejidos.
Las células dendríticas atraviesan en endotelio y se denominan células dendríticas inmaduras tisulares o residentes en tejidos.
Órganos linfocides secundarios (ganglios linfáticos o lymph nodes). Los linfocitos T y linfocitos B que no han tenido contacto con microorganismos se denominan **linfocitos vírgenes** y además de estar en sangre, son capaces de atravesar un único endotelio venoso, el de las venas localizadas en ganglios linfáticos (limph nodes) y otros órganos linfocides secundarios (bazo, Placas de Peyer), acúmulándose allí formando este órgano linfocide secundario. Después de peranecer unas horas en el ganglio linfático salen de él volviendo a sangre. Por ello se dice que los **linfocitos T y B vírgenes recirculan** por sangre y órganos linfocides secundarios (se analizará más adelante) La mayoría de las células NK **NO** se localizan en ganglio linfático. Es un error de la imagen. Las células NK se encuentran en SANGRE.

4. **CONSECUENCIAS DE CONTACTO CON MICROORGANISMO. CÉLULAS EFECTORAS**. Las células cuando **contactan con el microorganismo** se **ACTIVAN** y ganan funciones efectoras (ver más adelante) tas contactar con microorganismos o estar en presencia de INTERLEUCINAS.
Los macrófagos activados ganan poder microbicida y se pueden transformar en células dendríticas.
Las células dendríticas inmaduras se convierten en células dendríticas maduras que migran por circulación linfática a ganglios linfáticos.
Los mastocitos secretan moléculas que aumentan la permabilidad vascular al activar células endoteliales.
Los linfocitos B vírgenes se convierten en células plasmáticas que secretan anticuerpos o en células B memoria
Los linfocitos T vírgenes se convierten en células efectoras
Los linfocitos B y T activados pueden convertirse en células B y T memoria, que no tienen funciones efectoras pero que son capaces de adquirirlas muy rápidamente.

Componentes del sistema inmune innato y específico			
	Fagocitos	No fagocitos	Generación de memoria que permiten rápìda respuesta a reinfecciones
Sistema inmune innato (reconoce común a microorganismo. Acción rápida)	Macrófagos/monocitos Neutrófilos	**Células NK** (secreción citocinas y citotoxicidad). Forman parte de un grupo de células denominadas **ILCs** (células linfoides innnatas) cuya función es la secreción de citocinas **Mastocitos** (aumento permeabilidad vascular) **Células dendríticas** (transporte antígeno a órganos linfoides secundarios) **Basófilos** (aumento permeabilidad vascular, ¿secreción IgE? Eosinófilos (citotoxicidad extracelular)	**No hay generación de memoria**, si bien puede haber excepciones. Células NK, y monocitos pueden adquirir modificaciones epigenéticas que permites reaccionar mejor en re-infecciones (inmunidad entrenada-training immunity). Otro ejemplo es en bacterias con CRISPR, en cuya identificación jugó un papel muy importante un investigador español (Mójica).

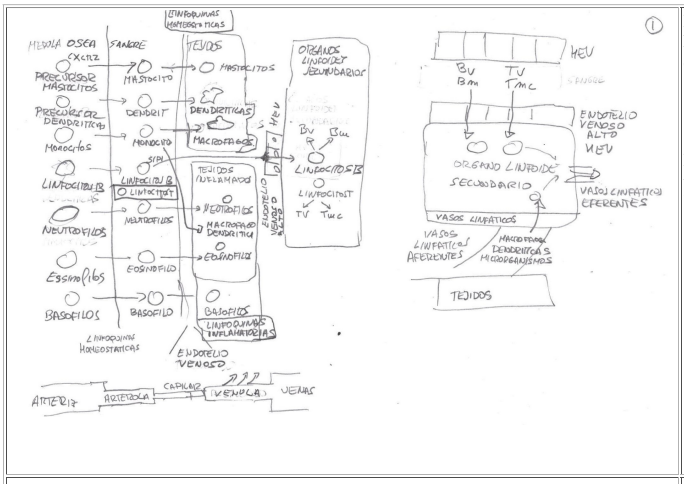
Sistema inmune específico (generan memoria inmunológica)	No hay	Linfocitos B vírgenes / linfocitos B memoria / células plasmáticas
		Linfocitos T vírgenes / linfocitos T efectores / linfocitos T memoria
		 
			Hay generación de memoria inmunología:
			• Linfocitos B.
			  ○ Linfocitos B memoria (no secretan anticuerpos)
			  ○ Células plasmárticas de vida media larga (secretan anticuerpos manteniendo concentraciones de anticuerpo en sangre durante meses o años protectores.)
			• Linfocitos T:
			  ○ Tm central (en ganglios linfáticos)
			  ○ Tm efector (en tejidos y sangre)
			  ○ Tm residente en tejidos



Las proteínas fagocitados (en vesículas) o presentes en citoplasma se pueden transportar en forma de péptidos unidas a unas proteínas denominadas MHC. Ello permite que la membrana refleje lo que ocurre en su interior. (linfocitos T)

Definición de fagocitosis-

El concepto de fagocitosis es fundamental en inmunología. Tal y como aparece en la segunda imagen se denomina fagocitosis a la internalización de partículas de más de 0,5 micras, y es una función que sólo hacen ciertas células del sistema hematopoyético (células fagocíticas y células dendríticas). Por el contrario, la mayor parte de las células del organismo son capaces de internalizar partículas de menor tamaño por dos procesos, denominados endocitosis (tras contactar con un receptor de membrana) o micropinocitosis (ingestión de líquido externo sin contacto previo con receptores de membrana). Las células fagocíticas también pueden endocitar (mediado por receptor) o "beber" (icropinocitosis) partúculas de menor tamaño.

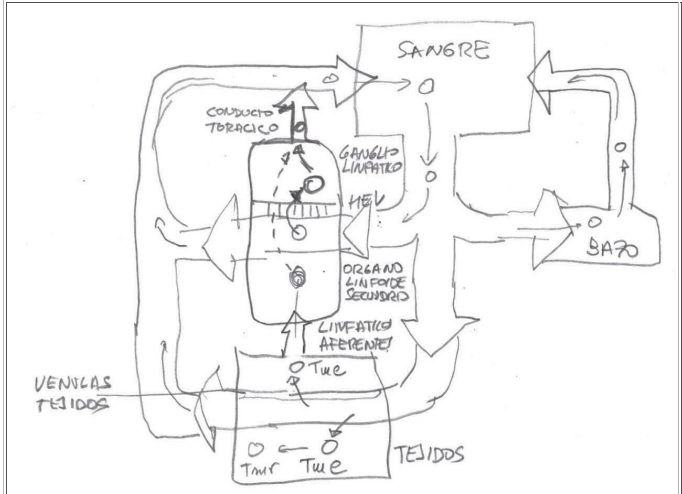


Hay una extravasación denominada homeostática, que hace que las células hematopoyéticas abandonen médula ósea y algunos entren en tejidos sin infección.

- Sangre-tejidos: Mastocitos, dendríticas, monocitos-macrófagos, ILCs

Hay otra extravasación inflamatoria, que tiene lugar en tejidos donde hay inflamación y se produce un aumento de la permeabilidad vascular.

- sangre-tejidos inflamados: neutrófilos, basófilos, eosinófilos, células NK, monocitos, linfocitos T efectores.



Tal y como ya se ha explicado en anatomía, existenunos vasos denominados linfáticos que unen unos ganglios linfáticos con otros. La lcirculación linfática se pone en contacto con la circulación snguínea al desembocar el conducto torácico en vena cava. Las agrupaciones masivas de linfocitos permiten que algún linfocito pueda contactar con su antígeno específico

El sistema circulatorio linfático es más permeable que el sanguíneo a la entrada de macromoléculas. Por ello las células o microorganismos presentes en tejidos pueden entrar en la circulación linfática, moverse por el organismo pasando por ganglios linfáticas y eventualmente llegar a sangre. Algunas células son capaces de salir de sangre a tejidos de manera homeostática (monocitos) o tras la entrada de un microorganismo (inflmación). Las citocinas denominadas quimiocinas juegan un papel muy importante
Los linfocitos T y B son capaces de atravesar unos vasos sanguíneos especiales (HEV) presentes en ganglios linfáticos, bazo y placas de Peyer, permitiendo el acúmulRecirculación en Homeostasis:

- sangre---ganglio linfático----circulación linfática- sangre (linfocitos vírgenes, Tm-central)
- sangre---tejidos---circul linfática---sangre (monocitos-macrófagos, dendríticas?, Tm efector)

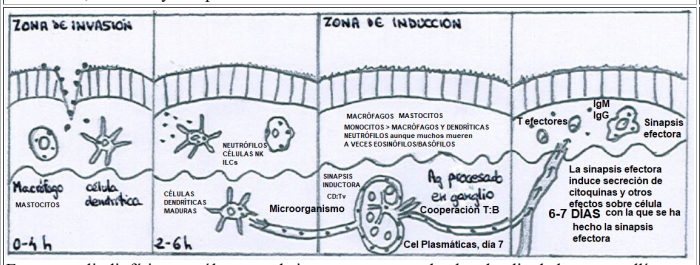
- No recirculación homeostasis
  - sangre-tejidos: Mastocitos
  - sangre-tejidos-ganglio linfático: ¿Células dendríticas?
  - sangre (neutrófilos, eosinófilos, basófilos)
  - Sangre----Tejidos (T memoria residentes)

o de linfocitos en esas localizaciones.

	Llegan a ganglio linfático por extravasación sangre	Llegan a ganglio linfático por circulación linfática
Microorganismos	NO	SÍ
Células dendríticas, macrófagos	NO	SÍ
Linfocitos T o B vírgenes o Tmemoria-central	SÍ	SÍ
Neutrófilos, eosinófilos, basófilos	NO se pueden encontrar en ganglio	NO se pueden encontrar en ganglio

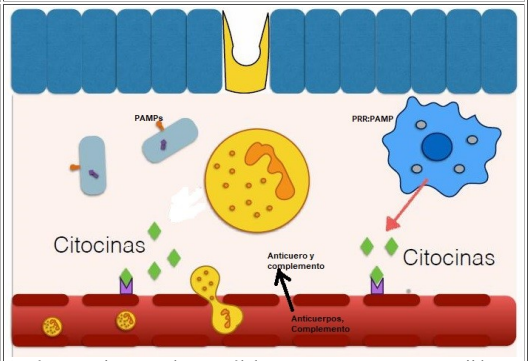
5. **Reclutamiento células localizadas en sangre en tejidos infectados**. Cuando se produce una infección en un tejido, los macrófagos y mastocitos activados secretan hormonas de acción local	

(proteínas) denominadas **citocinas** que **aumentan la permeabilidad vascular** favoreciendo la extravasación de neutrófilos, eosinófilos y basófilos**,** que ahora son capaces de entrar en tejidos inflamados, activarse y cumplir sus funciones efectoras



En un ganglio linfático no sólo se puede ingresar atravesando el endotelio de los vasos allí localizados (HEV) sino también desde tejidos entrando en vasos linfáticos. En esta gráfica se muestra lo que es un ganglio linfático, en donde se acumulan linfocitos T y B y a donde pueden llegar microorganismos y células dendríticas a través de circulación linfática. ANIMACIÓN flash (animación flash más moderna con sonido)

- **ZONA DE INVASIÓN / EFECTORA**. Actúan células del sistema inmune innato y linfocitos T efectores. También los anticuerpos atraviesan el endotelio activado (aumento de permeabilidad vascular)
- **ZONA DE INDUCCIÓN**. Lugar donde los linfocitos T y B se activan tras ser transportado el microorganismo por circulación linfática íntegro o procesado/presentado por parte de células dendríticas. Cada linfocito T y B tiene una secuencia diferente en el receptor de antígeno. Por ello la probabilidad de reconocer a un determinado microorganismo es muy baja. Debe haber millones en la proximidad al microorganismo para que alguno sea capaz de reconocerlo y activarse. Ello explica la existencia de órganos linfoides secundarios (grandes acúmulos de linfocitos) a los que es transportado el antígeno (libre o procesado y presentado por células dendríticas).



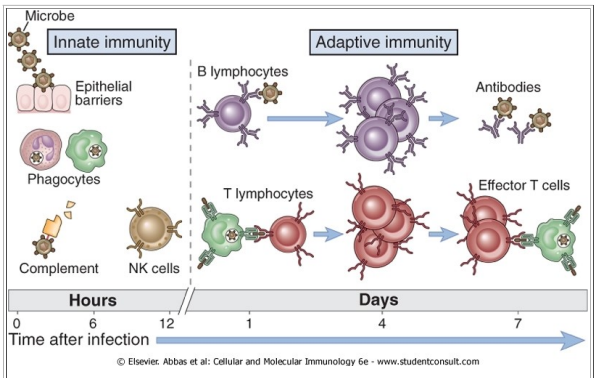
Aquí se aprecia como algunas células que no se encuentran en tejidos en condiciones basales (endotelio en reposo) pueden atravesarlo cuando hay inflamación consecuencia de la infección por microorganismos.

ANIMACIÓN EXTRAVASACIÓN PMN. . Animación flash

. ANIMACIÓN QUIMIOTAXIS IN VITRO Animacion quimiotaxis-fagocitosis

	Macrófagos	Mastocitos	Células dendríticas	linfocitos T o B vírgenes	Linfocitos T efectores	Linfocitos T y B memoria	Células plasmáticas	Neutrófilos o células NK
Tejidos no inflamados	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ (Tresidentes)	NO	NO
Tejidos inflamados (zona de invasión)	SÍ	SÍ	SÍ (menos)	NO	SÍ	SÍ	NO	**SÍ**
Órganos linfoides secundarios	SÍ	NO	SÍ	SÍ	(Se generan allí pero lo abandonan para migrar a tejdos inflamados)	SÍ (Tmc)	SÍ (las de vida media larga en médula ósea o mucosas)	NO

	HORMONAS DE ACCIÓN LOCAL DE NATURALEZA PROTEICA. Sólo responden a ella células con receptores para esa citoquina		
	CITOQUINAS	INTERLEUQUINAS (son cotoquinas)	QUIMIOQUINAS (son citoquinas)
Definición	Hormonas de acción local secretadas por células que pertenecen o no al sistema inmune	Hormonas de acción local secretadas por células del sistema inmune y que actúa sobre células del sistema inmune	Hormonas de acción local que tiene efectos quimiotácticos para células del sistema inmune.
Células que lo secretan	Diferentes células (fibroblastos, células epiteliales, células sistema inmune)	Células del sistema inmune	Diferentes células, incluidas células epiteliales, células del sistema inmue
Células con receptores para estas hormonas	Diversas células que pueden pertenecer o no al sistema inmune	Células del sistema inmune, aunque también pueden ser células que no pertenecen al sistema inmune	Células del sistema inmune que se mueven (monocitos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos, etc)
Pueden actuar a distancia al alcanzar la circulación sanguínea	SÍ (algunas de ellas, por ejemplo interleucinas pro-inflamatorias)	Algunas interleucinas pro-inflamatorias	NO (tal vez sí en circulación linfática)
Ejemplo	Interferón Tipo-I, TNF (tumor necrosis factor)	IL-1, IL-2, etc	IL-8, CCL18, etc.



Mientras que las células fagocíticas actúan inmediatamente (fagocitando o secretando citocinas) los linfocitos T vírgenes tardan días en convertirse en efectores, capaces de secretar anticuerpos (plasmoblastos/células plasmáticas), o secretar citocinas o matar (linfocitos T efectores).

Función	Célula	Cooperación Sistyema inmune innato: Especíco	Complemeto
Fagocitosis en zona de invasión y permanencia allí	Neutrófilos, monocitos, macrófagos	Fagocitosis mediada por anticuerpo	Fagocitosis mediada por complemento (C3b:RC)
Aumento permeabilidad vascular	Mastocitos, macrófagos (por secreción linfoquinas)	Activación de complemento por vía ckásica (Ag:Ac)	Fragmentos de complemento llamados anafilatoxinas

Transporte antígenos a órganos linfoides secundarios para sinapsis inductora linfocitos T	Células dendríticas. Algunas derivadas de monocitos extravasados	Sinapsis inductora T	
Citotoxicidad células infectadas (susceptibles)	Células NK, Linfocitos T citotóxicos	Citotoxicidad mediado por anticuerpos. Si IgG se activan células NK,	Citoxicidad por complejo de ataque o por receptores de complemento (fagocitos)
Citotoxicidad organismos eucariotes multicelulares (extracelular)	Neutrófilos (hifas)	Si IgE eosinófilos matan heñmintos	Citotoxicidad mediada por complemeto
Aumento del poder microbicida de macrófagos	Células NK y linfocitos T cooperadores (moléculas de membrana y citoquinas)		
Secreción de anticuerpos	Células plasmáticas derivadas de linfocitos B		
Memoria inmunológica	Células plasmáticas de vida media larga, linfocitos B memoria y linfocitos T memoria		

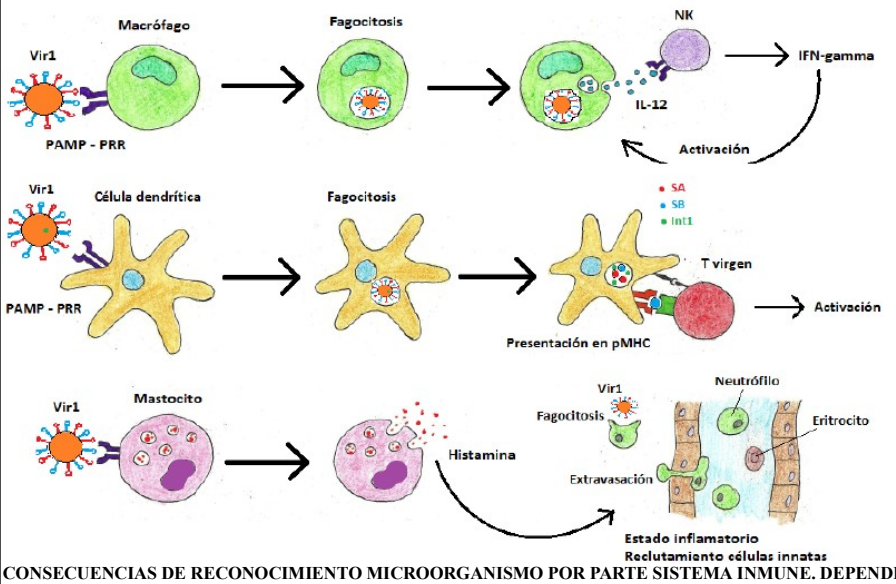
En la analítica de sangre se suele denominar **LEUCOCITOS** a las células que están en sangre y no son hematíes. La fórmula leucocitaria refleja los diferentes subtipos celulares que la constituyen: **Linfocitos, monocitos y los denominados granulocitos o polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).**
Las células del sistema inmune se clasifican en función de su morfología, **pero se puede agrupar de acuerdo a sus funciones efectoras tras el reconocimiento de un microorganismo o toxina:**

- **Células centinela: Secretan citocinas que actúan sobre endotelio y que aumentan permeabilidad vascular:** macrófagos, mastocitos y basófilos.
- **Células que transportan antígeno a zonas de inducción**. Dendríticas.
- **Células efectoras del sistema inmune innato y específico que secretan citocinas que activa macrófagos aumentando su poder microbicida** tras haber fagocitado al microorganismo (linfocitos T activados y células NK).
- **Células fagocíticas:** Neutrófilos (polimorfonucleares) y monocitos/macrófagos. ANIMACIÓN PROYECTOR (animación fagocitosis diapositivas)
- **Células que secretan anticuerpos:** células plasmáticas provenientes de linfocitos B activados
- **Células capaces de matar células eucariotas (citotoxicidad extracelular):** eosinófilos, macrófagos, células NK y linfocitos T citotóxicos (provenientes de linfocitos T activados)
- En español **neutrófilo y polimorfonuclear son sinónimos**. En inglés los polimorfonucleares es un grupo de células que incluye neutrófilos, eosinófilos y basófilos (granulocitos en castellano). Por ello en la figura parece que los eosinófilos y basófilos son células fagocíticas, cuando NO lo son, pero pertenecen a la familia de granulocitos.

CONC.CORP.MEDIA Hb (MCHC)	33.3	g/dl	[31 - 36]
SERIE BLANCA			
LEUCOCITOS recuento		x10^3/uL	[3.6 - 10.8]
NEUTROFILOS		%	[33 - 70]
LINFOCITOS		%	[18 - 51]
MONOCITOS%		%	[1.8 - 14]
EOSINOFILOS%		%	[0 - 8]
BASOFILOS %		%	[0 - 2.8]
NEUTROFILOS-recuento		x10^3/uL	[1.8 - 7.5]
LINFOCITOS-recuento		x10^3/uL	[1.2 - 4.5]
MONOCITOS recueto		x10^3/uL	[0 - 0.9]
EOSINOFILOS-recuento		x10^3/uL	[0 - 0.4]
BASOFILOS%		x10^3/uL	[0 - 0.3]
SERIE PLAQUETAR			
PLAQUETAS-recuento	209	x10^3/uL	[140 - 450]
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	9.30	fl	[6.8 - 11.8]

En la figura inferior se detalla la concentración celular normal. Hay varios datos a destacar:

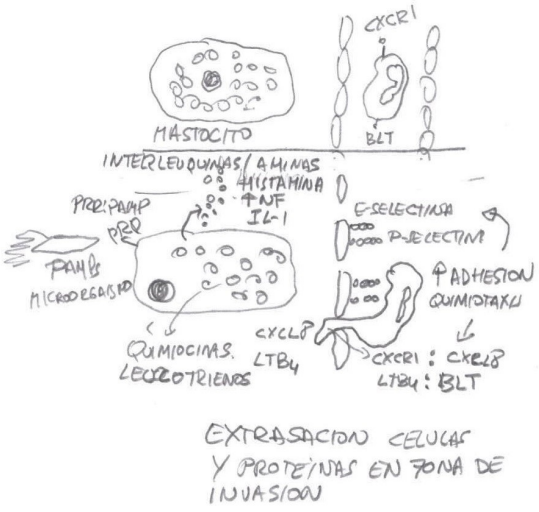
- Se suelen expresar como un rango. No un número único. En ese rango se suele encontrar el 95% de los sujetos
- Además de en concentración (células/microlitro) se proporcionan los datos como porcentaje. Siempre hay que referir a qué población celular nos referimos (en este caso leucocitos)
- Los valores considerados como normales no están acordados de manera internacional, y por ello a veces los valores no coinciden. Por ejemplo el rango de normalidad es de 1500-6000 cel/ul en la figura de arriba y de 1000-4400 en la de abajo. En la Arrixaca los valores considerados como normales también son diferentes (ver esta figura)
- Los datos se proporcionan como concentraciones celulares (número de células/volumen). Se suelen proporcionar los datos en células por milímetro cúbico o por microlitro (es lo mismo). Sin embargo a veces se proporcionan como célula por litro (Figura en color del Janaway). El problema de proporcionar los datos así es que se manejan números de miles de millones por litro, difícil de retener y calcular. La importancia de relacionar concentraciones y porcentajes se tratará en las dos primeras prácticas.
    - En la población **definida como linfocitos incluye a linfocitos T, linfocitos B y células NK**. El aparato utilizado no diferencia estas tres poblaciones leucocitarias.



CONSECUENCIAS DE RECONOCIMIENTO MICROORGANISMO POR PARTE SISTEMA INMUNE. DEPENDE DE ESTIRPE CELULAR

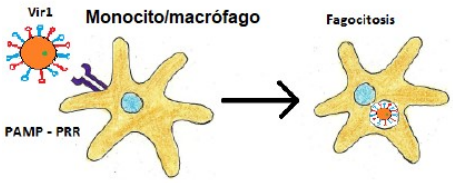
INDUCCIÓN DE UN **AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR** FAVORECIENDO EXTRAVASACIÓN. Los **mastocitos y los macrófagos son las células del sistema inmune que cumplen esta función.**

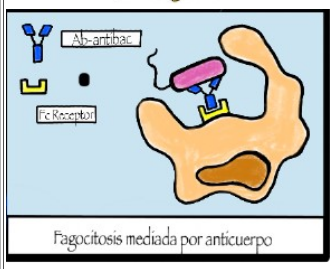
- Los **mastocitos** cuando interaccionan con un microorganismo se activan. Como tampoco tiene capacidad fagocítica ni microbicida intracelular, lo que hacen al activarse es:
  - Secretar moléculas que **actuan sobre el endotelio, convirtiéndolo en ENDOTELIO INFLAMATORIO,** aumentando su permeabilidad y permitiendo la extravasación de neutrófilos, la célula fagocítica más abundante en sangre. ANIMACIÓN EXTRAVASACIÓN PMN. .**Animación flash**
  - Secretando factores quimiotácticos que guian a esos neutrófilos a la zona en donde se encuentra el microorganismos después de haberse extravasado. Estos compuestos son necesarios dado que no es fácilAnimacion quimiotaxis-fagocitosis
  - No hay alteraciones del número de mastocitos o basófilos, pero sí hay pacientes en donde se produce la adhesión de neutrófilos a endotelio activado. Esta enfermedad (LAD) cursa con infecciones bacterianas graves, un aumento de neutrófilos en sangre (neutrofilia) pero ausencia de neutrófilos en tejidos inflamados.
  - Figura Roitt mastocito
  - ANIMACIÓN de función de mastocitos. http://www.roitt.com/core.asp?core=/coretut/flash/I_EM0110NE
  - Los macrófagos además de alterar la permeabilidad vascular y de reclutar células presentes en sangre pueden fagocitar y destruir intracelularmente los microorganismos fagocitados, lo que NO hacen los mastocitos

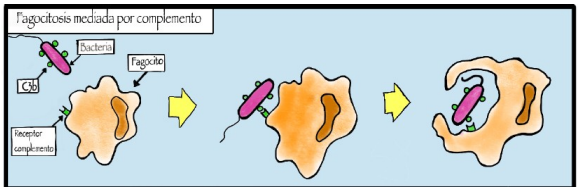


AUMENTO DE PODER MICROBICIDA INTRACELULAR (FAGOCITOSIS) O **EXTRACELULAR** (NET). Los macrófagos residentes en tejidos (provenientes de monocitos que atraviesan el endotelio de tejidos de forma homeostática (sin invasión microbiana) pueden activarse y **mejorar su capacidad microbicida.** Tiene lugar en ZONA DE INVASIÓN.

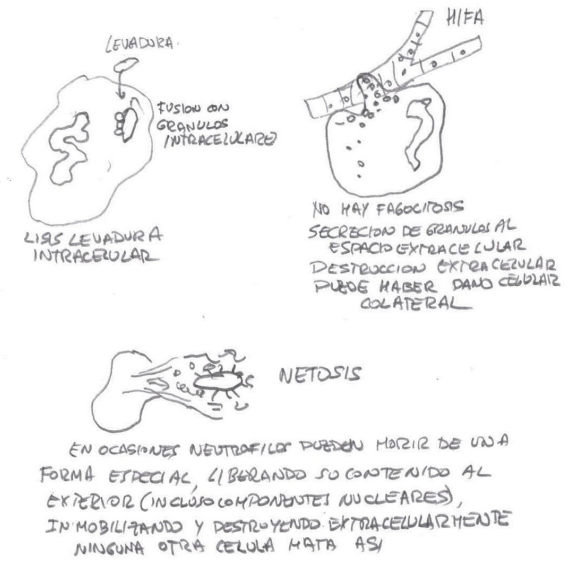
- El reconocimiento del microorganismo induce la síntesis de enzimas que aumentan el poder microbicida de macrófagos o neutrófilos (en menor medida). La función anti-microbiana la ejercen compuestos con oxígeno, óxido nítrico y por otros mecanismos.
- La destrucción de los microorganismos extracelulares se hace a traves de su ingestión en vesículas **(fagocitosis)** (animación fagocitosis en diapositivas) y su destrucción en esas vesículas por la generación de compuestos microbicidas que pueden o no ser derivados del oxígeno (ver en la siguiente lección burst oxidativo de macrófagos. **Destrucción intracelular de microorgaismos. No es fácil** fagocitar bacterias. ANIMACIÓN QUIMIOTAXIS IN VITRO Animacion quimiotaxis-fagocitosis
- Los macrófagos también pueden liberar productos tóxicos al espacio extracelular, por lo que pueden destruir microorganismos que por su tamaño u otras circunstancias (son células infectadas) no puede fagocitar.
- El contacto con el microorganismo induce su fagocitosis que puede mejorarse cuando el organismo está opsonizado por fragmentos de complemento o por anticuerpos.
- Estas funciones microbicidas (con la generación de productos tóxicos) deben estar bajo un estricto control por su capacidad de dañar componentes propios. Por ello este aumento de capacidad destructiva (micobicida)se despierta tras el contacto con el microorganismo y en peldaños:
- **Primer peldaño:** Macrófagos que se han puesto en contacto con microorganismo a través de receptores de membrana. A veces no son capaces de destruir bacterias de crecimiento intravesicular (micobacteria tuberculosa)
- **Macrófagos primados o activados**: Requieren colaboración de linfocitos T efectores que secretan **IFN-gamma** (una hormona de acción local **(citocina)** que también producen células NK). Estos macrófagos activados son capaces de destruir bacterias de crecimiento intravesiculares. Estos macrófagos pueden formar células gigantes multinucleadas y estructuras denomiadas granulomas (presentes en tuberculosis)
- http://www.roitt.com/animationcore.asp?core=coretut/flash/I_EM0107NEW
- Figura Roitt mecanismos bactericidas de macrófago inflamatorio-activado
- La terminología de macrófagos inflamatorios-activados no es universal y se pueden denominados activados a los que han contactado a microorganismos en un ambiente pobre en IFN-gamma (citocina)



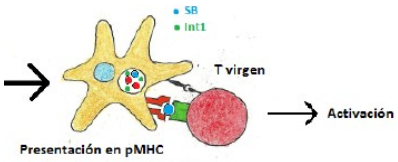




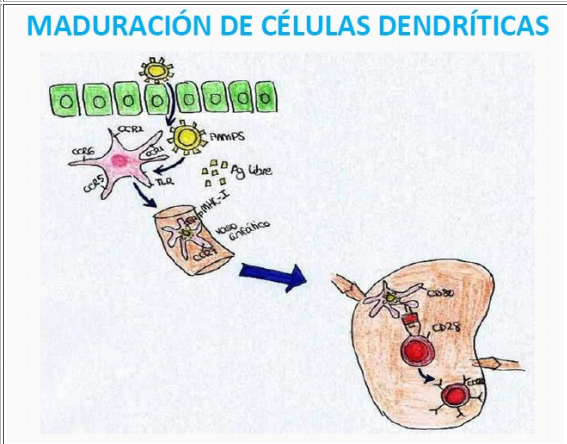
Los neutrófilos también son capaces de secretar productos que contribuyen a la destrucción de microorganismos extracelulares no fagocitados. Si no se generan radicales de oxígeno se produce en humanos una enfermedad denominada **enfermedad granulomatosa crónica** en donde existen infecciones por bacterias extracelulares y hongos.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435331
También son capaces de producir una estructura compleja denominada NET que forman una especie de red que atrapa a las bacterias y gfacilita su destrucción extracelulaar e intracelular tras fagocitosis



MOVILIZACIÓN Y EXTRAVASACIÓN A OTROS TEJIDOS U ÓRGANOS (células dendríticas maduras, tal vez dendríticas inmaduras, monocitos extravasados?). Otras células del sistema inmune innato, como la célula dendrítica inmaduras presentes en tejidos, al reconocer un microorganismos **se activan (**hacen cosas que antes no hacían, ganancia de funciones efectoras**)** convirtiéndose en células dendríticas MADURAS. Sin embargo las células dendríticasmaduras no son células con una alta capacidad microbicida, sino que su función es transportar el microrganismo a ganglio linfático (transporte de ZONA DE INVASIÓN A ZONA DE INDUCCIÓN de la respuesta inmune específica). Además modifica las proteínas de membrana expresando moléculas de activación tales como CD80 y CD86, que no se expresan en células dendríticas inmaduras.

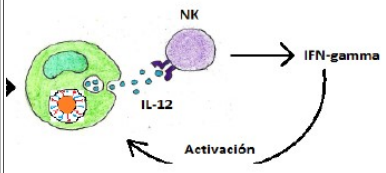


- Animación flash



RESPONDE A CITOQUINAS SECRETANDO OTRAS CITOQUINAS.
Hay muchas células del sistema inmunitario capaces de realizar esta función. Sin embargo destacan entre ellas las células ILC (Células Linfoides Innatas). La mayor parte de ellas se encuentran sólo en tejidos, aunque algunas también se pueden encontrar en sangre y órganos linfocides (Células NK)

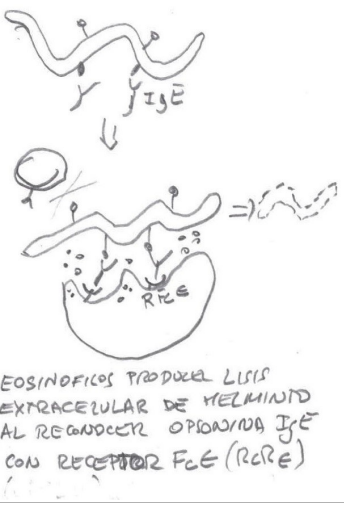
- Las primeras citoquinas son producidas por células epiteliales o células centinela (células dendríticas), que son producidas tras contactar con microorganismos o otros componentes no propios (alergenos).
- Las células ILCs responden a estas citoquinas secretando otras. Según las citoquinas a las que responden y las que secretan se clasifican en ILC1, ILC2 e ILC3. Las células NK son una subclase de ILC1 (ver más adelante)



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121198

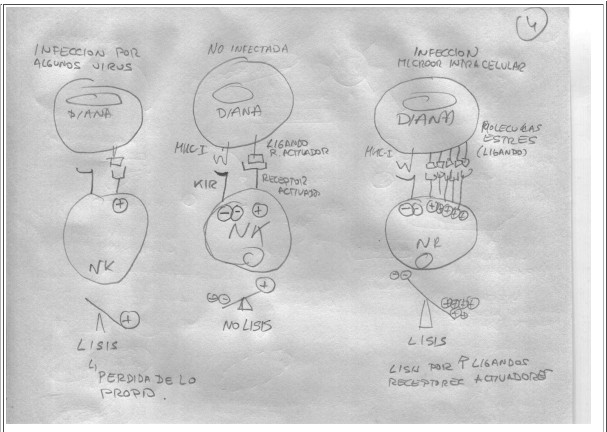
AUMENTO **CITOTOXICIDAD CELULAR** (eosinófilos). Las células mieloides no fagocíticas, como eosinófilos o basófilos, cuando contactan con un microorganismo son capaces de optimizar la secreción de moléculas que colaboran con la destrucción extracelular de células eucariotas (parásitos, hongos, helmintos o células infectadas).

Los eosinófilos son capaces de destruir helmintos de un tamaño que le hace imposible de fagocitarse liberando factores tóxicos al espacio extracelular y destruyendo el eosinófilo. Imagen eosinófilos rodeando helminto.
Normalemente este reconocimiento del helminto es **indirecto**, dado que no se reconoce el helminto sino la EXISTECIA de anticuerpos unidos al helminto (de isotipo IgE). A la destrucción de una célula eucariote a ravés del reconocimiento de la presencia de anticuerpos en su superficie se denomina **citotoxicidad mediada por anticuerpos o ADCC**.



Existen otras células no fagocíticas denominadas **células Natural Killer o células NK**. Al contrario de lo que aparece en la Figura mostrada al comienzo de este Tema NO se encuentran en Ganglio linfático sino en SANGRE. Al igual que los neutrófilos se extravasan en TEJIDOS INFLAMATORIOS, al atravesar endotelio INFLAMATORIO. Tras el reconocimiento de la invasión por un microorganismo son capaces de **matar células infectadas por virus (citotoxicidad) y de secretar citocinas**
Responden a la presencia de una citocina denominada IL-12 secretada por macrófagos inflamatorios secretando otra citocina denominada **IFN-gamma**, que aumenta el poder microbicida de macrófagos.

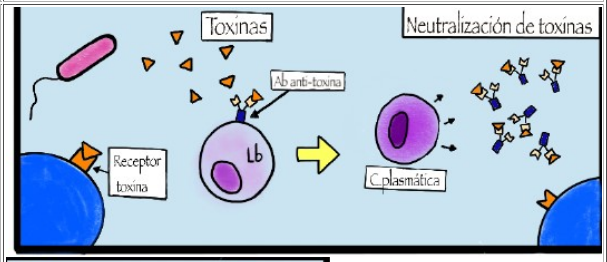
- Tienen receptores que reconocen proteínas virales en la membrana de células infectadas por virus con membrana.
  - Son proteínas virales sintetizadas en ribosomas de retículo endoplásmico, transportadas a membrana citoplásmica de las células infectadas, que sólo existen con virus con envoltura
  - Muchos virus tienen envoltura (membrana). Sin embargo la virulencia d un virus no tiene que ver con la expresión o no de membrana, es una característica del virus.
  - Estas proteínas virales pueden también ser reconocidas por anticuerpos secretados por céulas plasmáticas. Las células NK son capaces de econocer un cambio conformacional de estos anticuerpos y así destruir las células infectadas recubiertas de anticuerpos (Citotoxicidad dependiente de anticuerpos o ADCC)
  - **No hay ADCC en infecciones por bacterias intracelulares, ninguna proteína bacteriana se sintetiza en ribosomas del retículo endoplásmico.**

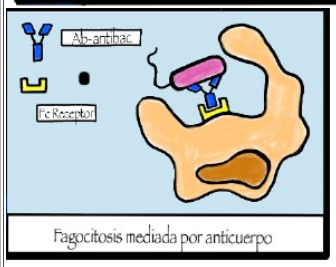


SECRECIÓN DE ANTICUERPOS (inmunoglobulinas solubles). Transformación de linfocitos B en células plasmáticas. Cuando los linfocitos B se activan al interaccionar con un microorganismo, secretan la molécula que utilizan para interaccionar con el microorganismo (inmunoglobulina de membrana o receptor de antígeno de linfocito B) ahora denominad anticuerpo o inmunoglobulina soluble. **Los anticuerpos** secretados llegan a la zona de infección al atravesar el endotelio inflamado. Los anticuerpos no destruyen un microorganismo al unirse a él Normalmente el efecto antimicrobiano depende de mecanismos efectores disparados por unión antígeno:anticuerpo. Las funciones de los anticuerpos son:

- Neutraliza toxinas y microorganismo, impidiendo que interaccionen con receptores de membrana expresadas en células diana (dañadas por la unión a toxina o susceptibles de ser infectadas).
- **Favorece la fagocitosis** de microorganismos en fase extracelular (**fagocitosis mediada por anticuerpos**). Los anticuerpos funcionan como opsoninas (animación flash)
- **Favorecen la destrucción** de **células eucariotes opsonicadas** (hongos, helmintos, parásitos, células infectadas). A este proceso se le denomina **citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC).**
- **Activan el complemen**to. Ello implica la ruptura proteolítica de una serie de moléculas denominada factores de complemento que conducen a la destrucción del microorganismo, a la optimización de la fagocitosis y al aumento de la permeabilidad vascular (inflamación).
  - Activación del complemento por vía clásica (unión Ag:Ac)
  - Activación del complementopor vía alterna (espontánea)
- Las alteraciones en el número o la función de linfocitos B cursan con una **disminución de anticuerpos en sangre e infecciones por bacterias extracelulares.**

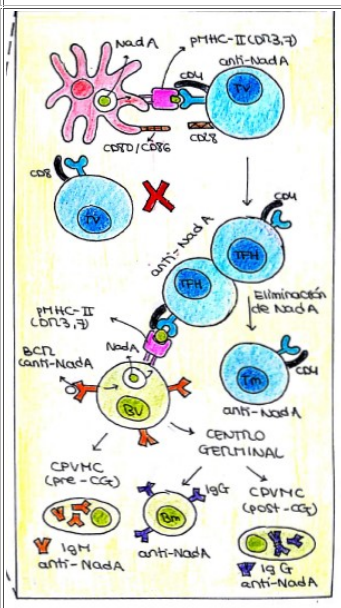
Los anticuerpos (inmunoglobulina soluble) se agrupan en cinco isotipos (IgM, IgD, IgG, IgA y IgE). Las células del sistema inmune innato tienen receptores para sólo algunas de estos isotipos. Además algunos de ellos son capaces de atravesar placente, activar complemento, etc).



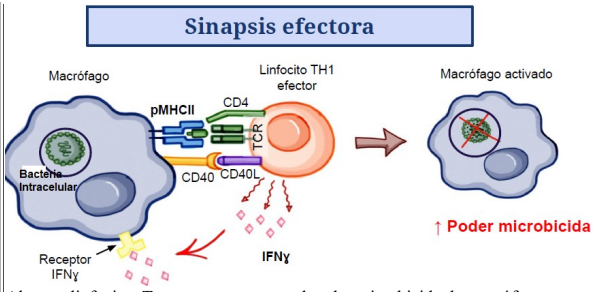


ADQUISICIÓN DE FUNCIONES EFECTORAS POR PARTE DE LINFOCITOS T.
GANANCIA DE FUNCIÓN EFECTORA DE LINFOCITOS T.

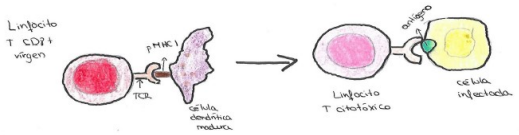
- Cuando los **linfocitos T vírgenes** reconocen un microorganismo **PRESENTADO POR UNA CÉLULA DENDRÍTICA** se convierten en linfocitos T efectores. Hay diferentes linfocitos T efectores que cumplen diferentes funciones:
- Algunos linfocitos T vírgenes, al reconocer la presencia de un microorganismo maduran (se diferencian) a linfocitos T efectores que se denominan **linfocitos T citotóxicos (CTL)** capaces de destruir células infectadas por virus (en ocasiones también por bacterias de crecimiento intracelular)
- Algunos linfocitos T vírgenes tras reconocer la presencia de un microorganismo se convierten en linfocitos T efectores denominados **Linfocitos TH1** que aumentan la capacidad microbicida de macrófagos , activándolos y convirtiéndoles en macrófagos activados.
- Algunos linfocitos T vírgenes tras reconocer la presencia de un microorganismo se convierten en linfocitos T efectores denominados linfocitos Tfh, TH1 y TH2 que son capaces de cooperar en la conversión de linfocitos B activados en células plasmáticas que secretan anticuerpos.
- Las alteraciones en el número o función de linfocitos T producen **infecciones de repetición por virus y hongos**. También la concentración de inmunoglobulinas en suero es baja por falta de cooperación T:B..



Cooperaión T:B



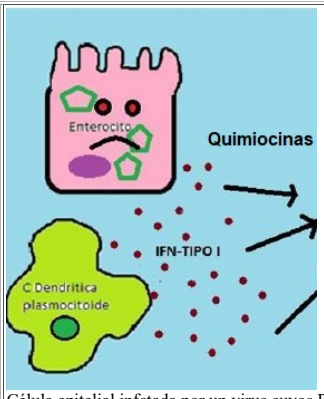
Algunos linfocitos T eectores aumentan el poder microbicida de macrófagos



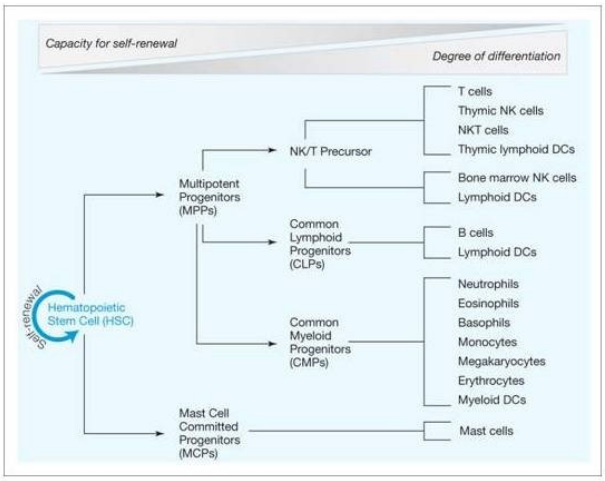
Linfocito T citotóxico que mata célula infectada

FUNCIÓN DE LINFOCITOS T EFECTORES. CÉLULAS MEMORIA. Los linfocitos B y T vírgenes tras reconocer la presencia de un microorganismo se convierten en determinadas circunstancias en linfocitos T efectores y linfocitos B efectores (células plasmáticas o plasmoblastos). En esta imagen se ven las funciones de los linfocitos T EFECTORES. También algunos de estos linfocitos T y B activados **se convierten en células memoria**, que no tienen capacidad efectora (matar, secretar interleucinas), pero que pueden ganar funciones efectoras más rápidamente que los linfocitos vírgenes (Imagen de la derecha).
Hay células efectoras de vida larga, las células plasmáticas de vida larga y los linfocitos T memoria-efectores (Tem) (ver tabla inferior)
LA GENERACIÓN DE CÉLULAS PLASMÁTICAS DE VIDA LARGA Y LA GENERACIÓN DE LINFOCITOS T Y B MEMORIA ES LA BASE DE LA VACUNACIÓN

PLAQUETAS Aunque no son células del sistema inmune son muy importantes en los fenómenos inflamatorios
Células Epitelilaes
Células endoteliales
Las **células epiteliales** también son capaces de secretar citocinas que tienen una enorme trascendencia en por ejemplo la tolerancia a la flora intestinal
Las **células presentes en piel** también son capaces de secretar citoquinas. Es una de las causas por las que la piel es un órgano en donde se genera inflamación con facilidad (alergias/hipersensibilidad)
Aunque no quede reflejado tienen gran importancia como secretoras de quimiocinas y como células expresan moléculas de activación en membrana **CÉLULAS ENDOTELIALES.**



Célula epitelial infctada por un virus cuyos PAMPs han sifo reconocidos por PRRs citoplásmicos



No es todavía evidente el origen de las diferentes células del sistema hematopoyético

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

	Fagocitos	Células NK	Linfocitos B/Ac	Linfocitos T
Superficie de microorganismo	PRRs de membrana reconocen PAMPs	Virus de la membrana viral en membrana célula infectada	Inmunoglobulina de membrana o soluble (secretada)	Reconocen péptidos de proteínas de superficie microorganismo en moléculas MHC (complejos pMHC) en membrana célula infectada o que ha endocitado/fagocitado microorganismo)
Interior de microorganismos	PRRs de vesícula o citoplasma (reconocimiento directo PAMPs)	NO	NO reconocen estructuras del interior del microorganismo en microorganismo íntegro, sólo si NO forman parte del microorganismo (exotoxinas, proteínas virales secretadas o liberadas por células infectadas vivas o muertas)	Reconocen péptidos de proteínas internas del microorganismo en moléculas MHC (complejos pMHC) en membrana célula infectada o que ha endocitado/fagocitado microorganismo)

		Función antimicrobiana	Función antimicrobiana	Secreción de	Favorecer	Transporte antígeno	Aumento poder	Matar células

		directa extracelular	intracelular ***(fagocitosis)***	citoquinas que actúen sobre otras células	extravasación (aumento de permeabilidad vascular)	a órganos linfocides secundarios	microbicida de fagocitos células infectadas	infectada (Citotoxicidad)
Sistema inmune innato	Estirpe celular/ moléculas solubles implicadas	Defensinas Complemento	Neutrófilos Monocitos/macrófagos	Todas	Mastocitos, macrófagos y complemento	células dendríticas	Células NK	Células NK
	Localización	Zona de invasión	Zona de invasión (algunas se reclutan)	Zona de invasión	Zona de Invasión	Zona de Invasión. Migran a zona de inducción	Zona de invasión	Zona de invasión
Sistema inmune específico	Estirpe celular/moléculas solubles implicadas	Anticuerpos+complemento	Anticuerpos favorecen fagocitosis (opsonización)	Todas. Zona de invasión y zona de inducción	Muchas secretan factores quimiotácticos		Linfocitos T CD4+ efectores	Linfocitos T CD8+ efectores
	Localización	Zona de invasión (Las células plasmárticas en zona de inducción o médula ósea)			Zona de invasión		Zona de invasión	Zona de invasión

	Se activan al reconocer por receptores estructuras presentes en microorganismos, integras o procesadas	**Se activan por estar expuestas a citocinas frente a las que tienen receptores específicos (hormoas de acción local)**	**Células se activan al reconocer elementos propios que han sido modificados (cambio conformacional o fragmento) OPSONINAS o sólo presenetes en situaciones de estrés o peligro (DAMPs)**	Ganancia de función.
Células fagocíticas, tales como neutrófilos o monocitos/macrófagos	Tienen varios receptores con estructuras diferentes (PRRs) capaces de reconocer estructuras comunes a microorganismos (PAMPs, patrones asociados a patógenos). Estos receptores pueden estar localizados en membrana celular, vesículas o citoplasma.	Hay varias interleucinas capaces de activar a estas células fagocíticas, tales como Interferón-gamma, etc	Algunas de estas células tienen receptores por fragmentos del complemento o por anticuerpos que han sufrido un cambio conformacional tras reconocer su ligando. **Opsoninas**	• Aumento de su capacidad microbicida (PRR o citocinas) • Auemento de fagocitosis por opsoninas • Secreción de interleucinas (PRR) • Secreción de NETs
ILCs y células NK	**No suelen reconocer estructuras microbianas** (aunque hay ejemplos de que sí lo hacen). Las células NK detectan pérdida de lo propio o moléculas de estrés..	MUY IMPORTANTE	Células NK (Región Fc de inmunoglobulinas y moléculas de estrés presentes en membrana)	• Secreción de citocinas • Citotoxicidad (NK)
Linfocitos B	El receptor utilizado es la inmunoglobulina de membrana. Reconoce estructuras que llegan a ganglio linfático	Poco importante	No	• Secreción de anticuerpos
Linfocitos T	El receptor utilizado es el receptor de linfocito T alfa,beta que reconoce elementos microbianos procesados y presentados por células en forma de complejos pMHC	Dudoso, aunque puede que los linfocitos T memoria o linfocitos T gamma,delta	NO	• Secreción de linfoquinas (citocinas) •

Características de microorganismos y tipo de respuesta inmune efectora generada					
	Virus	Bacterias	Protozoos	hongos	Helmintos
Tamaño en mm	10^{-5}-10^{-3}	10^{-4}-10^{-2}	10^{-1}-10^{-3}	Unicelulares (levadura) o pluricelulares (hifas)	2-2000
Lugar de proliferación	Citoplasma	*Variable según microorganismo:* Extracelular (extracelulares) citoplasma (intracelulares intracitoplasmáticas) Vesículas (intracelulares intravesiculares)	*Variable según microorganismo, pudiendo ser* Extracelular Citoplasma Vesículas	Extracelular	Extracelular
Modo de reproducción.	Síntesis proteínas por célula infectada, ensamblaje y salida de la célula	Fisión	Variada. Fision gametos	Fisión, esporas	Variada. Huevos
Tipo célula	Virus	Procariote	Eucariote	Eucariote	Eucariote
Fase extracelular	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Fase intracelular	**Siempre**	**A veces**	**A veces**	No	NO
Infecta células del huesped	Siempre	A veces (bacterias de crecimiento intracelular)	**A veces**	No	NO
Anticuerpos impiden infección de células (neutralización)	**Sí (muy importante)**	**A veces (si infectan células epiteliales)**	**A veces**	NO	NO
Reconocidas por fagocitos y endocitada por macrófagos y células dendríticas	Sí	Sí	Sí	Sí	No por tamaño.
Aparecen proteínas microorganismo en membrana citoplásmica de células infectadas	**Sólo virus con membrana**	Nunca	Muy poco frecuente	Nunca	Nunca
El sistema inmune destruye el microorganismos por fagocitosis (destrucción intracelular en vesículas de células fagocíticas)	Poco eficaz	**Muy eficaz.** **Hay bacterias que elaboran estrategias de escape**	**Variable**	**Neutrófilos eficaz**	Nunca
El sistema inmune destruye el microorganismo de manera extracelular (citotoxicidad mediadapor anticuerpos)	NO	Poco eficaz	**Variable**	**Dudoso**	**Si. Es el mecanimso efector más importante. Eosinófilos**
El sistema inmune **destruye células infectadas**	**Sí**	**A veces**	**A veces**	No	No

Reconocimiento de microorganimso por elementos del sistema inmune en su fase extracelular e intracelular.			
	Reconocimiento de microorganismos por sistema inmune puede reconocer organismo en su fase extracelular.	**Reconocimiento de células infectadas por un microorganismo ya que se expresan estructuras completas no procesadas (por ejemplo proteínas íntegras del microorganismo) en la membrana de la célula infectada**	**Reconocimiento de que una célula está infectada por un microorganismo ya que expresa proteínas procesadas (complejos pMHC) en la membrana de las células infectadas.**
Virus	SÍ (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	SÓLO VIRUS CON MEMBRANA (células NK y linfocitos B/Ac)	SÍ (linfocitos T)
Bacterias de crecimiento extracelular	SÍ (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO	NO hay céulas infectadas. Sien embargo sí puede reconocer que un macrófago o una célula dendrítica ha fagocitado estas bacterias.
Bacterias que se reproducen en vesículas	SÍ (en su fase extracelular) (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO (no hay proteínas bacterianas que se transportena membrana de célula infectada)	SÍ (Linfocitos T)
Bacterias que se reproducen en citoplasma (Listeria)	SÍ (en su fase extracelular) (Linfocitos B/Ac y Células fagocíticas)	NO (no hay proteínas bacterianas que se transportena membrana de célula infectada)	SÍ (Linfocitos T)

Características y función de las diferentes células hematopoyéticas que constituyen el sistema inmune innato y específico								
	Localización	Función efectora				Consecuencias activación (contacto microorganismo)	Vida media	Capacidad de proliferación tras activación.
		Actividad microbicida intracelular. Fagocitosis. Virus-Procariotas	Actividad Microbicida extracelular.	Citotoxicidad células infectadas o microorganismos eucariotes	Secreción interleucinas o aminas			
Neutrófilos	Sangre. Tejidos inflamados	Basal +++	+ Secreción ON, Defensinas, etc	+	NO	Leve aumento actividad microbicida.	Horas, días	NO
Basófilos	Sangre. Tejidos inflamados	NO	NO	NO	+++	Secreción factores aumentan permeabilidad vascular, Reclutamiento	Días	NO
Mastocitos	Tejidos	NO	NO	NO	+++	Secreción factores aumentan permeabilidad vascular, Reclutamiento	Días	NO
Eosinófilos	Sangre. Tejidos inflamados	NO	+++	+/-	++	Destrucción helmintos. Reclutamiento	Días	NO
Monocitos	Sangre	Basal + Tras activación +++	Basal + Tras activación ++	++	+++	Auemto capacidad microbicida. Reclutamiento	Días, meses, años	NO
Macrófagos	Tejidos	Basal + Tras activación +++	Basal + Tras activación ++	+	+++	Aumento capacidad microbicida. Reclutamiento	Días	NO
Macrófagos inflamatorios o activados	Tejidos inflamados	+++	++	++	+++	Los activados reciben señales de IFN-gamma	¿Días?	Dudoso
Célula Dendrítica Inmadura	Tejidos	NO. Sólo procesamiento de antígen	NO	NO	dudoso	Maduración y mov. ganglio	Días	NO. Movilización a ganglio
Célula dendrítica madura	Ganglio linfático	NO. Sólo procesamiento de antígeno	NO	NO	SÍ	Capacidad accesoria o coestimuladora de linfocitos T CD4 O CD8 vírgenes en varias circunstancias	Días	NO
Células Natural Killer	Sangre. Tejidos inflamados	NO	NO	+++	+++	Aumenta capacidad microbicida fagocitos. Aumento citotoxicidad Proporcina resistencia infección viral	Días	SÍ
Linfocitos B vírgenes	Sangre, órganos linfoides secundarios	NO	NO	NO	NO	Conversión células plasmáticas vida media corta o células B memoria	Días, meses	SÍ
Linfocitos B memoria	Sangre, órganos linfoides secundarios	NO	NO	NO	NO	Conversión células plasmáticas vida media corta o células B memoria	Años	SÍ
Células plasmáticas vida media corta	Organos linfoides secundarios	Anticuerpos secretados facilitan fagocitosis y aumento capacidad microbicida (activación complemento)	Anticuerpos secretados facilitan destrucción microorganismos o neutralizan toxicidad	NO	NO	No se pueden volver a activar	Días-meses	NO
Células plasmáticas vida media larga	Médula ósea, mucosas	Anticuerpos secretados facilitan fagocitosis y aumento capacidad microbicida	Anticuerpos secretados facilitan destrucción microorganismos o neutralizan toxicidad	Anticuerpos secretados facilitan destrucción células infectadas o microorganismos pluricelulares	NO	No se pueden volver a activar	Años	NO
Linfocitos T vírgenes	Sangre, órganos linfoides secundarios	NO	NO	NO	NO	Conversión células T cooperadoras, T citotóxicas o T memoria	Días-meses	SÍ
Linfocitos T memoria	Sangre, órganos linfoides secundarios	NO	NO	NO	NO	Rápida conversión células T cooperadoras, T citotóxicas o T memoria	Años	SÍ
Linfocitos T cooperadores TH1, TH2	Tejidos	Aumentan capacidad microbicida fagocitos. Cooperación T:B	Aumentan capacidad microbicida . Cooperación T:B	Aumentan capacidad citotóxica otras células Cooperación CD4:CD8	++++	Secreción interleucinas	Días-meses	SÍ
Linfocitos T citotóxicos	Tejidos	A veces aumentan capacidad microbicida fagocitos	Dudoso	+++	+	Matar células infectadas por virus	Días-meses	SÍ

		Actividad microbicida intracelular. Fagocitosis. Virus-Procariotas	Actividad Microbicida extracelular.	Citotoxicidad (extracelular). Eucariotas	Secreción interleucinas o aminas			
	Localización	Función efectora				Consecuencias activación	Vida media	Capacidad de proliferación tras activación.