

INMUNOLOGÍA

LAS DEFENSAS NATURALES CONTRA LAS INFECCIONES

INTRODUCCIÓN

- Los seres pluricelulares han desarrollado un medio interno adecuado para el mantenimiento y desarrollo de sus células.
- Este medio es igualmente favorable para el desarrollo de microorganismos.
- Algunos microorganismos se han especializado en la explotación de este medio tan favorable.
- Estos microorganismos provocan alteraciones de diversa índole: son **patógenos**.
- Para evitar la entrada de microorganismos parásitos, los animales pluricelulares han desarrollado una serie de barreras protectoras.
- Cuando un microorganismo consigue “saltarse” estas barreras decimos que se ha producido una **infección**.

EXISTEN TRES BARRERAS FRENTE A LAS INFECCIONES

- El primer nivel de defensa lo constituyen las **barreras externas**.
- Si el primer nivel es superado, actúan las **defensas internas inespecíficas**. Esta inmunidad inespecífica actúa igual ante cualquier agente agresor y no varía la intensidad de su respuesta aunque se repita la agresión más de una vez.
- Si el segundo nivel es también insuficiente para detener la infección, entra en acción un tercer nivel consistente en una **defensa interna específica** conocida como **respuesta inmune**. La respuesta inmune es específica porque provoca la formación de un efector contra cada patógeno en particular.

LA RESPUESTA FRENTE A LAS INFECCIONES PUEDE SER INNATA O ADAPTATIVA

- Las respuestas inespecíficas, externas e internas, son **innatas**.
- La respuesta inmune específica es **adaptativa**, puesto que se desarrolla durante el tiempo de vida de un individuo como adaptación a las infecciones por patógenos.
- La inmunidad innata desempeña una importante función en la fase inicial de las infecciones; actúa inmediatamente que los agentes patógenos se ponen en contacto con el organismo, sin variar su forma de proceder e intensidad y no confiere protección a la reinfección.
- La inmunidad adaptativa constituye una protección efectiva del huésped contra los microorganismos patógenos cuando éstos han evadido los mecanismos innatos de defensa y, además de eliminar al agente infeccioso, confiere protección al huésped contra la reinfección por el mismo agente.

LAS BARRERAS EXTERNAS PUEDEN SER MECÁNICAS, QUÍMICAS O BIOLÓGICAS

- La piel, los pelos de la nariz o de los conductos auditivos, el mucus que recubre las vías digestivas y respiratorias o los cilios que aparecen en estas últimas son **barreras mecánicas** que impiden la entrada de los microorganismos.
- El sudor, la lisozima presente en la saliva y en las lágrimas y las secreciones ácidas del estómago y de la vagina son **barreras químicas** que destruyen los microorganismos.
- Las bacterias que constituyen la flora intestinal y la flora vaginal normales son **barreras biológicas**, puesto que compiten con los microorganismos patógenos por el espacio y por los nutrientes, dificultando su multiplicación.

LAS DEFENSAS INTERNAS INESPECÍFICAS IMPLICAN PROCESOS QUÍMICOS, CELULARES Y COORDINADOS

- Los microorganismos que consiguen atravesar las barreras externas encuentran otra serie de defensas inespecíficas que implican **procesos químicos** (secreción de diversas proteínas), **celulares** (fagocitosis) y **coordinados** (que implican al sistema nervioso).
- Estos procesos incluyen:
 - El sistema de complemento
 - Los interferones
 - La fagocitosis y otras defensas celulares
 - La respuesta inflamatoria
 - La tos y el estornudo
 - La fiebre

LAS PROTEÍNAS DEL COMPLEMENTO EJERCEN UNA ACCIÓN ANTIMICROBIANA INESPECÍFICA

- El complemento está formado por una serie de **proteínas plasmáticas** que ejercen un efecto antimicrobiano.
- Estas proteínas proporcionan **tres mecanismos de defensa**:
 - Se fijan a los microorganismos y favorecen su fagocitosis.
 - Activan la respuesta inflamatoria y atraen a los fagocitos.
 - Se unen a la membrana de la célula invasora y provocan su lisis
- La activación del complemento se puede producir de dos maneras: por la **vía clásica** y por la **vía alternativa**. En la primera es activada por la presencia de complejos antígeno-anticuerpo, mientras que en la segunda es activado directamente por las células patógenas.

LOS INTERFERONES SON PROTEÍNAS QUE NOS DEFENDEN DE LAS INFECCIONES POR VIRUS

- Los interferones son **glucoproteínas** segregadas por células infectadas por virus que son capaces de proteger de la infección viral a otras células.
- Los interferones estimulan en las células no infectadas la producción de proteínas que **inhiben la replicación** de diferentes tipos de virus y activan las defensas específicas.
- Los interferones incrementan la resistencia de las células a la infección por el virus que ha provocado su secreción y por cualquier otro. Forman parte, por tanto, de la **inmunidad inespecífica**.

LOS FAGOCITOS CONSTITUYEN UNA IMPORTANTE DEFENSA INESPECÍFICA CONTRA LOS PATÓGENOS

- Los patógenos consistentes en grandes moléculas, células o virus se fijan a la membrana del fagocito y éste los engulle por endocitosis. En su interior son degradados por los enzimas de los lisosomas.
- La fijación al fagocito se ve favorecida por la presencia de unas moléculas, denominadas opsoninas (principalmente anticuerpos y algunos componentes del complemento), en la superficie de la partícula que va a ser fagocitada.
- Los fagocitos pueden viajar por el sistema circulatorio o salir de él (diapédesis) y moverse entre las células de ciertos tejidos.

LOS NEUTRÓFILOS Y LOS MACRÓFAGOS SON LOS PRINCIPALES TIPOS DE FAGOCITOS

- Los **neutrófilos** son los fagocitos más abundantes (50 – 70 % de los leucocitos). Reconocen y atacan a los patógenos de los tejidos infectados.
- Los monocitos madurados como **macrófagos** son mucho menos abundantes. Algunos “rastrear” el cuerpo, pero otros residen permanentemente en los ganglios linfáticos, el bazo u otros órganos linfoides e “inspeccio-

nan" la linfa en busca de patógenos.

- Los **eosinófilos** tienen un escaso papel como fagocitos. Su función principal es la de eliminar parásitos que han sido cubiertos de anticuerpos.

LAS CÉLULAS NK INTERVIENEN EN LA INMUNIDAD NATURAL O INNATA

- Las células NK (del inglés *natural killer*, asesinas naturales) son una variedad de linfocitos T que actúan como defensas inespecíficas.
- Las células NK presentan una **actividad citotóxica** (destruye o lesiona las células de los tejidos) frente a células infectadas por virus y células tumorales, aunque no las reconocen por un estímulo antigénico específico.

LA INFLAMACIÓN ES UNA RESPUESTA QUE SE PRODUCE CUANDO SE PRODUCE UNA LESIÓN EN ALGÚN TEJIDO

- La inflamación es una respuesta del cuerpo ante una infección o cualquier otro proceso que provoque una lesión en los tejidos, tanto superficiales como del interior.
- Las células dañadas liberan una serie de sustancias que son las que desencadenan la respuesta inflamatoria.
- La reacción de inflamación provoca la hinchazón acompañada de enrojecimiento, calor y dolor.

LA RESPUESTA INMUNE ES UN MECANISMO DE DEFENSA ESPECÍFICO

- Cuando los mecanismos de defensa inespecíficos son insuficientes para controlar la infección se activa la respuesta inmune.
- La respuesta inmunitaria se basa en la capacidad de **distinguir lo propio de lo extraño**.
- Sus características, a diferencia de la inmunidad innata son:
 - **Especificidad:** va dirigida específicamente a una determinada molécula antigénica
 - **Memoria:** después de una primera respuesta a un antígeno aumenta su capacidad de respuesta futura frente al mismo antígeno.
 - **Diversidad:** el sistema inmune es capaz de reconocer 10⁹ tipos de moléculas.
 - **Autolimitación:** la respuesta está programada para detenerse cuando desaparece el estímulo antigénico.

LOS LINFOCITOS SON LAS CÉLULAS RESPONSABLES DE LA RESPUESTA INMUNE

- Los linfocitos, igual que el resto de las células sanguíneas, se originan a partir de células madre indiferenciadas en la médula ósea roja.
- Los **linfocitos T** maduran en el timo y son los principales responsables de la respuesta inmune celular, atacando las células alteradas o infectadas.
- Los **linfocitos B** maduran en la médula ósea (*bone marrow* en inglés) y son responsables de la respuesta inmune humoral. Las células B activadas constituyen las células plasmáticas que segregan anticuerpos específicos.

EL SISTEMA INMUNE ESTÁ FORMADO POR LOS ÓRGANOS EN LOS QUE SE ORIGINAN Y ALMACENAN LOS LINFOCITOS

- Los órganos en los que se produce la maduración de los linfocitos son los **órganos linfoides primarios**:
 - El **timo**, donde maduran los linfocitos T
 - La **médula ósea**, que produce linfocitos B

- Al abandonar estos órganos, los linfocitos se desplazan por la sangre o la linfa hasta los órganos en los que se acumulan, denominados **órganos linfoides secundarios**. Los principales son:
 - **Los ganglios linfáticos**
 - **El bazo**
 - **Las amígdalas**

LOS ANTÍGENOS SON SUSTANCIAS QUE INDUCEN LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS

- Los **antígenos** son moléculas, bien localizadas en la superficie de un agente patógeno, o bien sustancias producidas por éste, que inducen la producción de anticuerpos.
- Pueden ser proteínas, polisacáridos, lipoproteínas, ...
- En los antígenos existen zonas concretas que son reconocidas por anticuerpos específicos y que se conocen como **determinantes antigénicos**. Los antígenos suelen tener entre 5 y 10 determinantes, aunque alguno puede llegar a tener hasta 200.

LOS ANTÍGENOS SON SUSTANCIAS QUE INDUCEN LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS

- Los **antígenos** son moléculas, bien localizadas en la superficie de un agente patógeno, o bien sustancias producidas por éste, que inducen la producción de anticuerpos.
- Pueden ser proteínas, polisacáridos, lipoproteínas, ...
- En los antígenos existen zonas concretas que son reconocidas por anticuerpos específicos y que se conocen como **determinantes antigénicos**. Los antígenos suelen tener entre 5 y 10 determinantes, aunque alguno puede llegar a tener hasta 200.

LOS ANTICUERPOS SON UNA FAMILIA DE PROTEÍNAS DENOMINADAS INMUNOGLOBULINAS (Ig)

- Los anticuerpos o **inmunoglobulinas** son glucoproteínas sintetizadas como respuesta a un antígeno específico que se encuentran en la sangre, en la linfa y en las secreciones corporales.
- Cada anticuerpo está constituido por **cuatro cadenas polipeptídicas** iguales dos a dos: dos cadenas pesadas y otras dos ligeras. Las cadenas están unidas entre sí mediante puentes disulfuro.
- Cada una de las cuatro cadenas posee una región constante y otra variable. Las regiones variables de las cadenas ligeras y pesadas constituyen los **sitios de unión** con los antígenos.

EXISTEN CINCO TIPOS DE INMUNOGLOBULINAS, LAS MÁS ABUNDANTES SON DEL TIPO IgG

- Existen **cinco tipos** de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgD, IgA e IgE. Se diferencian en su estructura (pueden ser monómeros, dímeros o pentámeros)*, en su localización y en sus funciones.
- El 80% de los anticuerpos circulantes corresponde a la clase **IgG** y aparecen tanto en la superficie de los linfocitos B como libres en el plasma.
- Las IgG sustituyen a las IgM en el transcurso de la respuesta inmune, favorecen la activación del complemento (junto a las IgM), favorecen la fagocitosis y son las únicas capaces de atravesar la placenta, proporcionando una inmunización pasiva al feto.

LOS ANTÍGENOS REACCIONAN CON LOS ANTICUERPOS DE DIVERSAS MANERAS

- Cuando los antígenos reaccionan con los anticuerpos forman **complejos antígeno-anticuerpo**. La unión se produce mediante enlaces débiles (fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, ...) y es, por lo tanto reversible.

- Existen diferentes tipos de reacción antígeno anticuerpo:
 - Reacción de **precipitación**: se forman complejos antígeno-anticuerpo insolubles por la reacción entre antígenos y anticuerpos solubles (denominados precipitinas).
 - Reacción de **aglutinación**: agregación o agrupación de células como resultado de su interacción con anticuerpos específicos denominados aglutininas (antígenos = aglutinógenos, en este caso).
 - Reacción de **neutralización**: la unión antígeno-anticuerpo bloquea la actividad del agente patógeno. Ocurre principalmente en virus, que pierden así la capacidad de fijarse a la célula huésped.
 - Reacción de **opsonización**: la unión de los anticuerpos (opsoninas) a la superficie del patógeno favorece la fagocitosis.

LA RESPUESTA HUMORAL CONSISTE BÁSICAMENTE EN LA SÍNTESIS DE ANTICUERPOS POR LINFOCITOS B

- La respuesta humoral se conoce también como **inmunidad mediada por anticuerpos** y consiste básicamente en la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B.
- Existe una inmensa variedad de linfocitos B, cada uno de los cuales tiene en su superficie un anticuerpo diferente. Cuando un antígeno extraño penetra en el organismo acaba encontrando un linfocito que posee el anticuerpo capaz de reaccionar con él.
- La unión con el antígeno provoca la división y diferenciación de los linfocitos B en dos clases de células:
 - Las **células plasmáticas**: son los linfocitos B activos; tienen el retículo endoplasmático rugoso muy desarrollado y sintetizan y segregan grandes cantidades de anticuerpos.
 - Las **células de memoria**: no se transforman en células plasmáticas y permanecen en circulación, sintetizando pequeñas cantidades de anticuerpo, incluso cuando la infección ha desaparecido. Estas células permiten reaccionar con más rapidez si se produce una nueva infección con el mismo antígeno.

LOS LINFOCITOS T SON LOS PRINCIPALES RESPONSABLES DE LA RESPUESTA CELULAR

- Los linfocitos T maduran en el timo y no son capaces de sintetizar anticuerpos. A cambio disponen en su superficie de unos **receptores específicos** capaces de reconocer fragmentos de antígenos expuestos en la superficie de los macrófagos.
 - Los **linfocitos T citotóxicos** (TC) destruyen las células infectadas por virus.
 - Los **linfocitos T colaboradores** o auxiliares (TH) activan a los linfocitos B (respuesta humoral) y provocan la proliferación de los linfocitos T mediante la secreción de unas moléculas llamadas interleucinas.
 - Los **linfocitos T supresores** (TS) inhiben la actividad de los TH e indirectamente provocan que cese la producción de anticuerpos.

EN LA RESPUESTA CELULAR LOS MACRÓFAGOS PRESENTAN LOS ANTÍGENOS A LOS LINFOCITOS T

- Denominada también **inmunidad mediada por células**, se basa en la actividad de los linfocitos T y los macrófagos.
- Cuando un antígeno invade el organismo, los macrófagos lo fagocitan y digieren. En su interior algunos fragmentos del antígeno se unen a un complejo de proteínas sintetizadas por el macrófago, denominado **complejo principal de histocompatibilidad** (MHC, del inglés *Major Histocompatibility Complex*) que los expone en la superficie celular.
- También las células infectadas por virus sintetizan proteínas MHC que se unen a péptidos del virus y se sitúan en la superficie celular.
- Las células T_H detectan los fragmentos antigénicos unidos al MHC y se activan, provocando una selección clonal y la formación de células de memoria de una forma análoga a la descrita para los linfocitos B.

TANTO EN LA RESPUESTA HUMORAL COMO EN LA CELULAR PODEMOS DISTINGUIR TRES ETAPAS

- Hemos visto como la respuesta inmune adaptativa se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales: respuesta inmune humoral, dirigida por los linfocitos B; y respuesta inmune celular, en la que los linfocitos T son las células fundamentales.
- Ambas respuestas comienzan con la activación de los linfocitos causada por las células presentadoras de antígenos (macrófagos y otras) y en ellas se pueden diferenciar tres fases:
 - La **fase de reconocimiento**: consiste en la unión del antígeno extraño a los receptores específicos existentes en la membrana de los linfocitos maduros.
 - La **fase de activación**: incluye la serie de acontecimientos que tiene lugar en los linfocitos como consecuencia del reconocimiento antigénico específico. Los fundamentales son: **proliferación** de los clones específicos del antígeno y **diferenciación** de las células efectoras y las de memoria.
 - La **fase efectora**: en la que los linfocitos T migran hacia los sitios de la agresión y desarrollan su actividad de eliminación de patógenos, mientras que los linfocitos B actúan desde los órganos periféricos. Estas acciones promueven además la participación de otras células y mecanismos de inmunidad innata.

LA RESPUESTA INMUNE SECUNDARIA ES MÁS RÁPIDA E INTENSA QUE LA PRIMARIA

- La formación de células de memoria de todos los tipos de linfocitos que intervienen en la respuesta inmunitaria tras un primer contacto con el antígeno (**respuesta primaria**), permite que la reacción inmunológica sea mucho más rápida e intensa en un segundo contacto (**respuesta secundaria**), incluso varios años después del primero.
- Las principales diferencias entre ambas respuestas son:

| Respuesta primaria | Respuesta secundaria |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Periodo de latencia variable | Periodo de latencia acortado |
| Producción de anticuerpos escasa | Producción de anticuerpos elevada |
| Predominio de IgM | Predominio de IgG |
| Duración corta | Duración prolongada |

EN LA INMUNIDAD ACTIVA EL CUERPO FABRICA ANTICUERPOS, EN LA PASIVA LOS RECIBE DE OTRO ORGANISMO

- La inmunidad es la capacidad de no verse afectado por una determinada enfermedad o proceso infeccioso.
- La **inmunidad activa** es una forma de inmunidad adquirida a largo plazo, que protege el cuerpo de una nueva infección, como resultado de la aparición de anticuerpos que se desarrollan de forma **natural** tras una infección previa o de forma **artificial** después de una vacunación.
- La **inmunidad pasiva** es una forma de inmunidad que se consigue por medio de los anticuerpos transmitidos de forma **natural** al feto a través de la placenta, a través del calostro a un lactante o **artificialmente** mediante la inyección de suero para tratamiento o profilaxis.

LA VACUNACIÓN Y LA SUEROTERAPIA SON FORMAS DE INMUNIDAD ARTIFICIAL

- La **vacunación** consiste en la inoculación de un preparado artificial (vacuna) que contiene el microorganismo patógeno (muerto o atenuado) o su toxina, de tal forma que, aunque ha perdido su carácter patógeno, conserva su capacidad antigénica.
- La **sueroterapia** consiste en la inyección de un suero que contiene los anticuerpos específicos contra determinada enfermedad formados por otro organismo.
- La vacunación se utiliza como medida profiláctica, mientras que la sueroterapia se emplea como medida curativa y tiene un efecto poco duradero, ya que no ha entrado en funcionamiento el sistema inmunológico y no se han formado, por lo tanto, células de memoria.

EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES EL ORGANISMO NO RECONOCE SUS PROPIAS MOLÉCULAS Y LAS ATACA

- La respuesta inmunitaria se basa en la capacidad de distinguir lo propio de lo extraño. La capacidad de distinguir los antígenos propios y de no reaccionar contra ellos se conoce como **autotolerancia**.
- Cuando la autotolerancia falla, el cuerpo sintetiza anticuerpos contra moléculas propias (autoanticuerpos). Esta situación anómala da lugar a la aparición de cuadros clínicos conocidos como **enfermedades autoinmunes**.
- La esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus y el lupus eritematoso sistémico son ejemplos de enfermedades autoinmunes.

LAS ALERGIAS SON RESPUESTAS EXAGERADAS DEL SISTEMA INMUNITARIO A SUSTANCIAS NO NOCIVAS

- Las reacciones de **hipersensibilidad** son respuestas inapropiadas y excesivas del sistema inmune ante un antígeno sensibilizante.
- Las **alergias** consisten en una reacción de hipersensibilidad frente a antígenos intrínsecamente no nocivos, la mayoría de los cuales son ambientales. Algunos síntomas frecuentes de la alergia son congestión bronquial, conjuntivitis, edema, fiebre, urticaria y vómitos.
- Las sustancias que pueden producir reacciones alérgicas se denominan **alérgenos**. Algunos alérgenos comunes son los pólenes, la caspa de los animales, el polvo doméstico, las plumas, ciertos medicamentos y diversos alimentos.

EN LAS INMUNODEFICIENCIAS EL SISTEMA INMUNE ES INCAPAZ DE REACCIONAR CONTRA LOS PATÓGENOS

- La **inmunodeficiencia** consiste en la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada ante la presencia de antígenos extraños.
- Las personas afectadas presentan una **mayor predisposición a contraer infecciones**, más o menos graves según el grado de su deficiencia inmunitaria, producidas incluso por organismos que, en condiciones normales, tienen una escasa capacidad patogénica.
- Las inmunodeficiencias pueden ser **congénitas**, es decir, hereditarias, o **adquiridas** como consecuencia de diversos factores, como pueden ser la malnutrición, las infecciones en las células del sistema inmunitario, el tratamiento prolongado con fármacos inmunosupresores, etc.
- Como ejemplos de inmunodeficiencias congénitas podemos citar: la agammaglobulinemia, el síndrome de George, ...

EL SIDA ES UN EJEMPLO DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA PROVOCADA POR UN VIRUS

- El **SIDA** (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) es una inmunodeficiencia provocada por el virus **VIH** (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Se trata de un retrovirus que infecta a los macrófagos y, especialmente, a algunos linfocitos T.
- El SIDA anula la capacidad del sistema inmunitario para defender al organismo frente a los patógenos al destruir a los linfocitos y deja al organismo expuesto a la infección por los microorganismos oportunistas.
- En la actualidad se están estudiando todos los pasos del ciclo del VIH buscando posibles blancos para los fármacos.

EL COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD ES EL RESPONSABLE DE LOS RECHAZOS DE LOS TRASPLANTES

- Los **trasplantes** consisten en la transferencia de un órgano o tejido de un individuo, denominado donante, a otro individuo, denominado receptor.

- Según el origen del órgano trasplantado podemos distinguir:
 - **Autotrasplante**, cuando procede de la misma persona.
 - **Isotrasplante**, cuando procede de otra persona, pero de la misma constitución genética.
 - **Alotrasplante**, si procede de otra persona de diferente constitución genética.
 - **Xenotrasplante**, si procede de un individuo de otra especie.
- Todas nuestras células presentan en su superficie los llamados antígenos de histocompatibilidad (HLA), responsables de la identificación de las células como propias.
 Cuando el sistema inmunitario reconoce como extraños los HLA del órgano trasplantado reacciona contra él, produciéndose lo que se conoce como rechazo.
 Para evitar el rechazo se recurre a tratamientos con fármacos inmunosupresores

LAS CÉLULAS CANCEROSAS PIERDEN LA INHIBICIÓN POR CONTACTO Y CRECEN DESCONTROLADAMENTE

- Las células normales de los tejidos detienen su crecimiento cuando entran en contacto con una célula vecina (**inhibición por contacto**). Las células cancerosas pierden esta propiedad y crecen indefinida y descontroladamente, formando un **tumor**.
- Las células tumorales pueden desplazarse por el torrente sanguíneo, llegar a otros tejidos y provocar allí la aparición de un nuevo tumor. Este fenómeno se denomina **metástasis**.
- Las células transformadas que originan los tumores tienen en su superficie antígenos diferentes que los de las células normales, por lo que son reconocidas por el sistema inmunitario y atacadas. Sin embargo, este sistema de vigilancia inmunitaria falla y se produce un cáncer.

SE ESTÁN DESARROLLANDO TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER BASADAS EN LA ACCIÓN INMUNITARIA

- Las principales técnicas que se utilizan hoy en día para el tratamiento del cáncer son:
 - Extirpación quirúrgica
 - Radioterapia, tratamiento con radiaciones que dañan a las células tumorales.
 - Quimioterapia, consistente en la administración de fármacos que destruyen las células que se dividen rápidamente.
 - Administración de interferón contra algunas leucemias.
 - Extracción de linfocitos para su activación artificial y su posterior reintroducción.
 - En la actualidad se están investigando terapias genéticas y la aplicación de la biotecnología a la inmunoterapia.