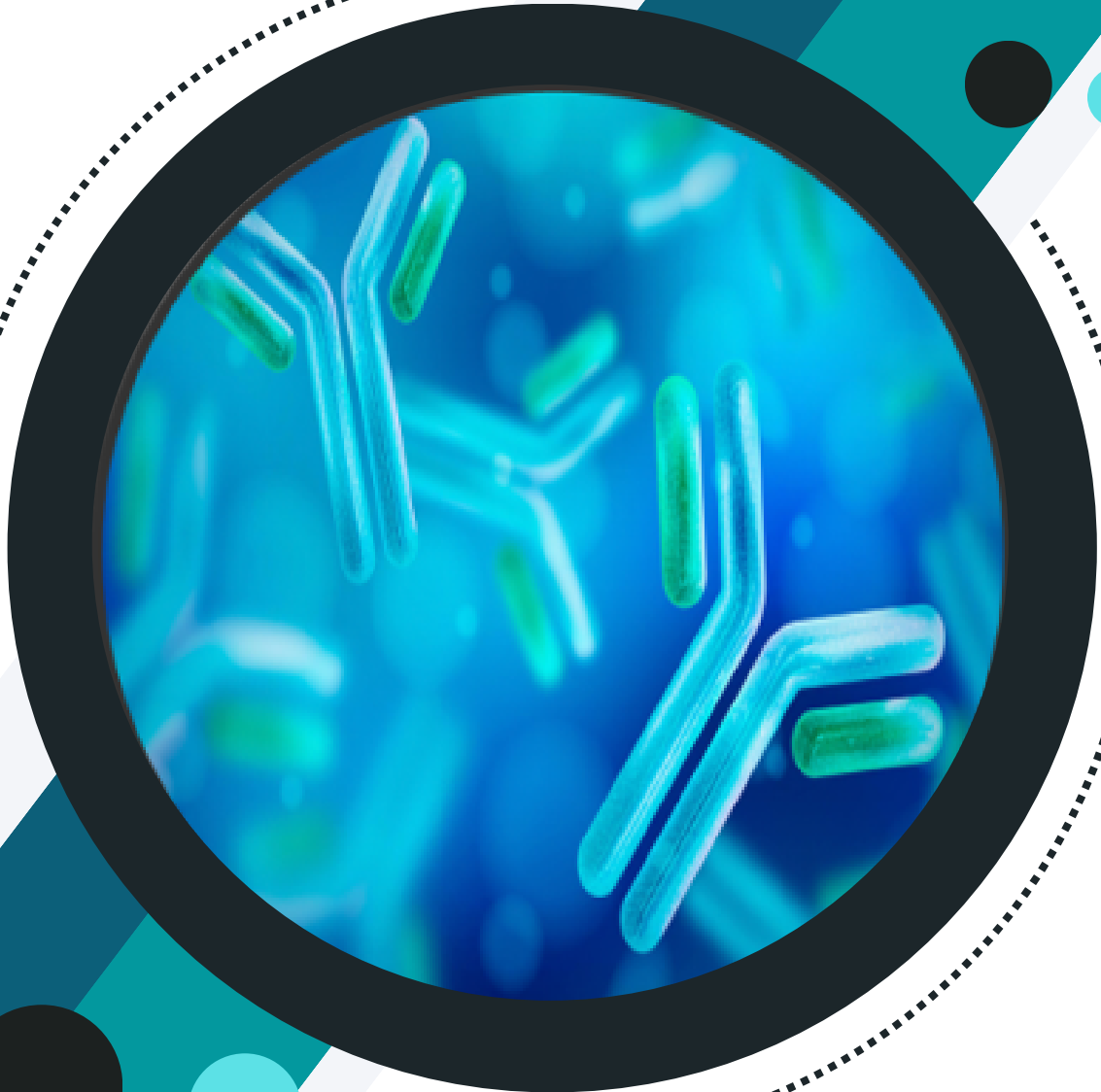


UD 16

Inmunología

BIOLOGÍA



Roberto Amarelle

1 A inmunoloxía e a inmunidade

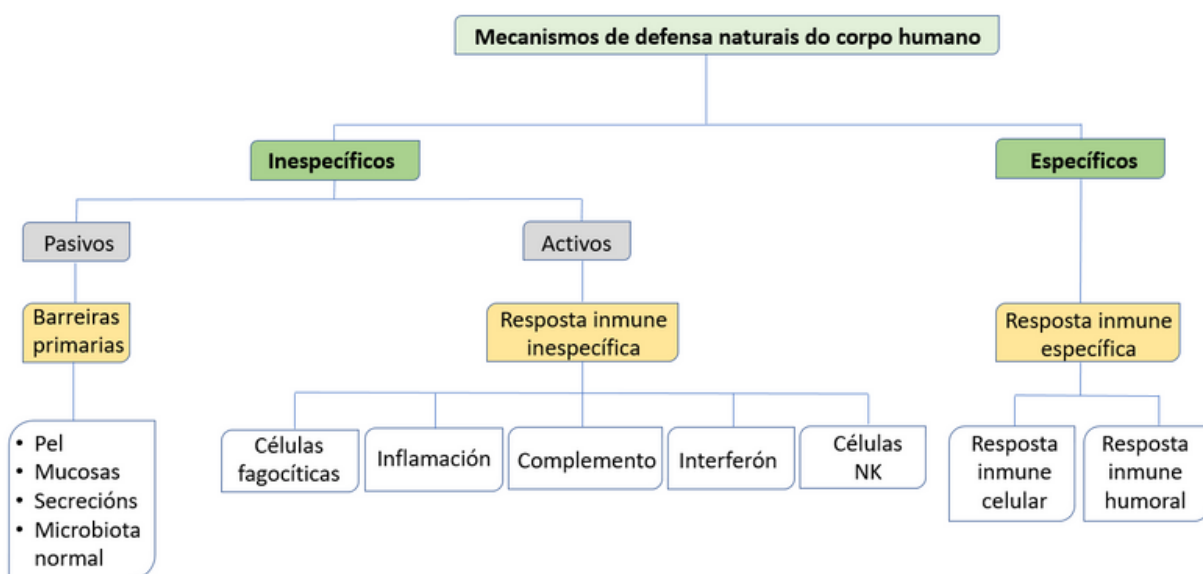
A **inmunoloxía** estuda os mecanismos fisiolóxicos de defensa da integridade biolóxica do organismo. Ditos mecanismos consisten basicamente na identificación e tolerancia ante o que é propio e a destrución do extraño. Coñécese como **inmunidade** o estado de resistencia, natural ou adquirida, do organismo fronte a determinadas accións patolóxicas de microorganismos ou substancias estrañas que reciben o nome de antíxenos.

Un **antíxeno** é calquera molécula que un organismo recoñece como estraña e que desencadea unha resposta inmunitaria; é dicir, son moléculas con inmunoxenicidade (capacidade para activar o sistema inmune).

Segundo a súa orixe, os antíxenos poden clasificarse en:

- **Xenoantíxenos** ou **heteroantíxenos**, se pertencen a outra especie (por exemplo, moléculas da superficie dunha bacteria ou dun virus, toxinas, ...).
- **Aloantíxenos**, se son moléculas pertencentes a moléculas de outro individuo da mesma especie (por exemplo, os antíxenos A e B da membrana dos eritrocitos que determinan o sistema ABO dos grupos sanguíneos, ou as denominadas proteínas CMH presentes nas membranas das nosas células que poden causar o rexeitamento de tecidos e órganos transplantados ao ser recoñecidas como estrañas).
- **Autoantíxenos**, se son moléculas propias que, en estados patolóxicos, o sistema inmune identifica como estrañas, causando deste xeito enfermidades autoinmunes.

Os organismos animais desenvolveron mecanismos de defensa fronte á invasión de axentes patóxenos. Estes mecanismos son de dous tipos: mecanismos de defensa inespecíficos e mecanismos de defensa específicos.



2 Mecanismos de defensa inespecíficos

Denomínanse **mecanismos de defensa inespecíficos** a aqueles que actúan contra axentes patóxenos en xeral (protozoos, bacterias, virus, ...). Estes mecanismos confiren **inmunidade innata**, xa que se atopan presentes dende o nacemento.

Os mecanismos de defensa inespecíficos inclúen as **barreiras primarias** e a **resposta inmune inespecífica**, que podemos denominar **barreiras secundarias** (Figura 1).

■ Defensas inespecíficas pasivas: barreiras primarias

Estas defensas son un conxunto de barreiras físicas, químicas e microbiolóxicas que tratan de impedir que os microorganismos patóxenos alcancen o medio interno. Entre elas destacan (Figura 2):

- A **pel**. En ausencia de feridas a pel actúa como unha barreira mecánica (varias capas de células na epiderme) e química (pH ácido e un ambiente seco que inhibe o crecemento bacteriano).
- As **mucosas** que recobren o interior do tracto respiratorio, dixestivo e xenital. As células que as forman segregan **mucus** que recobre a mucosa e impide que os axentes agresores entren en contacto con ela. Ademais as mucosas adoitan ter **cilios** que favorecen o movemento do mucus que atrapa as partículas estrañas ata eliminalas.
- **Secrecións diversas**, tales como as **bágoas** (posúen lisozima que mata ás bacterias), o **HCl** do estómago, o cerume do oído, o fluxo vaxinal (que mantén o pH ácido no interior da vaxina), etc.
- A **microbiota normal**, que é a poboación de microorganismos simbióticos e comensais que habitan a pel e as mucosas e que forman unha barreira ecolóxica que impide que se instalen outros microorganismos patóxenos. Exercen a súa acción de dous xeitos diferentes:
 - a) competindo polos nutrientes do medio;
 - b) liberando ao medio substancias inhibidoras que impiden o asentamento doutras bacterias ou microorganismos patóxenos.

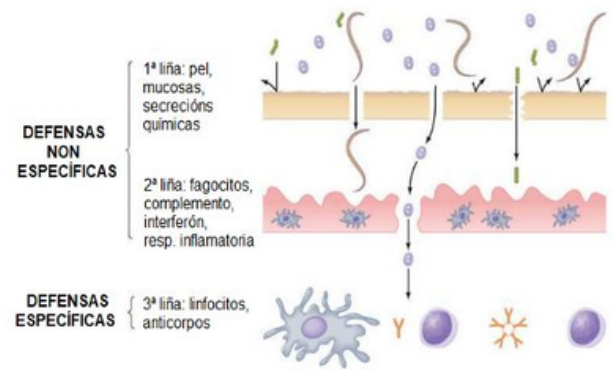


Figura 1. Clasificación dos mecanismos de defensa inespecíficos e específicos.

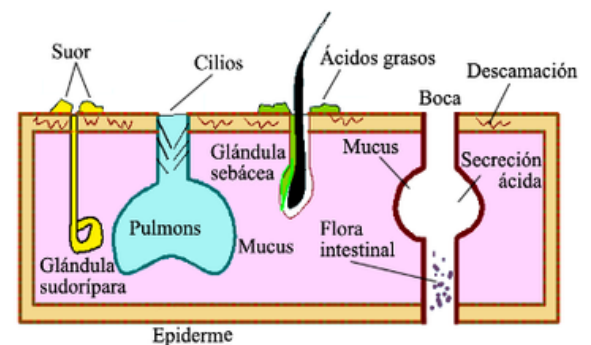


Figura 2. Exemplos de barreiras externas. Estas barreiras constitúen un mecanismo de defensa inespecífico cuxa resposta é sempre a mesma, con independencia do tipo de microorganismos que intenta colonizarnos.

■ Defensas inespecíficas activas: barreiras secundarias

Se os microorganismos patóxenos logran traspasar as barreiras primarias entran en contacto co medio interno. Entón, é cando interveñen as barrerías secundarias, que, ao igual que as primarias, son inespecíficas. Os mecanismos básicos desta resposta inmune inespecífica son: a fagocitose por parte dos fagocitos, a reacción inflamatoria, o sistema do complemento, o interferón e as células NK.

① As células fagocíticas

A fagocitose é un dos mecanismos básicos da resposta inmune inespecífica. Trátase dunha forma de endocitose a través do cal os neutrófilos e os macrófagos (ámbolos dous tipos de leucocitos) captan grandes partículas e incluso microorganismos do entorno. O proceso da fagocitose ten lugar en varias etapas, tal e como se amosa na Figura 3.

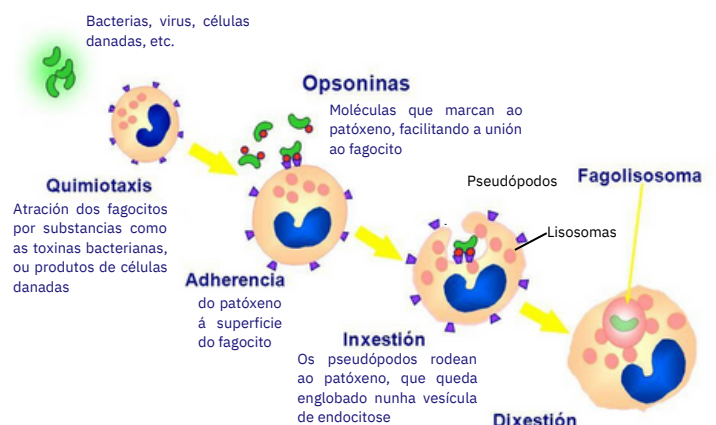


Figura 3. Etapas nas que se desenvolve a actividade dos neutrófilos e macrófagos, ámbalas dúas células fagocíticas (fagocitos) que participan nas defensas inespecíficas activas.

② A inflamación ou resposta inflamatoria

A inflamación é unha resposta inespecífica e de carácter local ante un dano no organismo. Este dano pode ser mecánico (por exemplo, un golpe ou unha fractura), químico (por contacto con algunha substancia agresiva) ou infeccioso (ferida pola que entran microorganismos). O obxectivo da inflamación é en primeiro lugar, detectar, aillar e eliminar o patóxeno e posteriormente, restaurar o tecido danado.

O proceso inflamatorio desencadéase en varias etapas secuenciais (Figura 4):

- O dano e a entrada de microorganismos patóxenos actúan como estímulo. As células danadas dos tecidos liberan unhas substancias químicas denominadas **mediadores da inflamación** (tales como histamina, prostaglandinas, etc.) que actúan mensaxeiros químicos inducendo unha **vasodilatación**.
- Como consecuencia prodúcese diversos efectos como son: un aumento do fluxo sanguíneo local cun incremento dos neutrófilos á zona afectada, o aumento da permeabilidade dos capilares sanguíneos e saída de plasma dos capilares causando un **edema**, así como o paso dos neutrófilos ao tecido afectado a través das paredes dos capilares (proceso que recibe o nome de **diapédese**).
- Fagocitose dos patóxenos e células danadas por parte dos macrófagos e neutrófilos.
- Unha vez que os neutrófilos e macrófagos fagocitaron aos patóxenos morren e como resultado fórmase o **pus** que está formado polos restos dos microorganismos así como os restos dos fagocitos mortos.
- Rexeneración celular na zona para substituír ás células danadas.

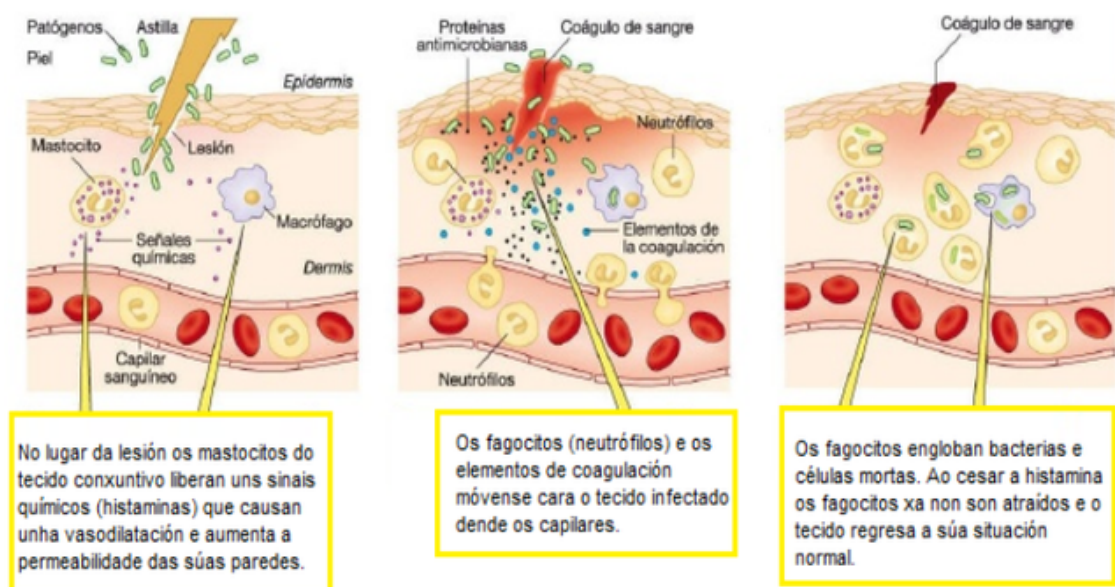


Figura 4. Principais etapas da resposta inflamatoria.

③ O sistema do complemento

O sistema de complemento (ou simplemente, complemento) recibe tal nome porque complementa e amplifica (aumenta) os mecanismos da resposta inmunitaria, en especial a acción dos anticorpos. O sistema de complemento está constituído alomenos por unhas 18 proteínas que se sintetizan fundamentalmente no fígado e que circulan polo sangue. Estas proteínas permanecen inactivas e actívanse en resposta á presenza de compoñentes moleculares de microorganismos patóxenos. Cando se activan poden causar (Figura 5):

- 1) a lise do microorganismo invasor ou da célula infectada, xa que inducen a apertura de grandes poros nas membranas destas células ou microorganismos que alteran o equilibrio osmótico.
- 2) a opsonización dos patóxenos, é dicir, a marcaxe dos patóxenos con opsoninas para favorecer a súa fagocitose por parte dos neutrófilos e macrófagos.
- 3) a estimulación da inflamación.

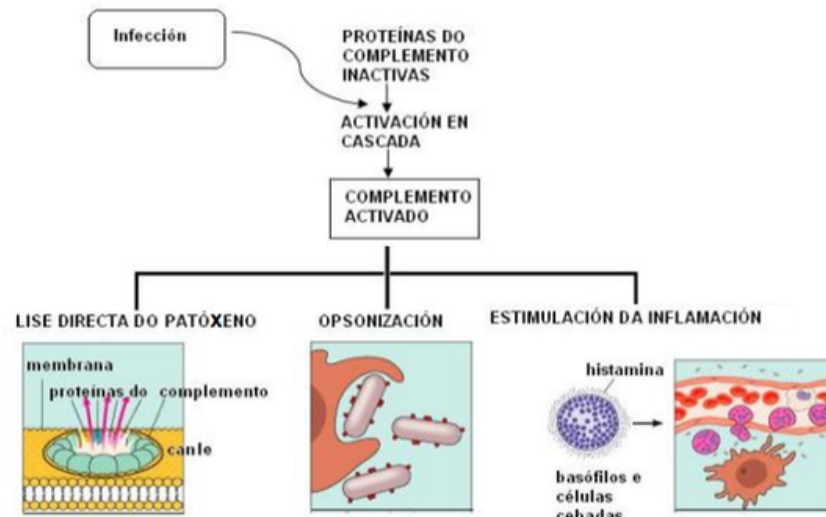


Figura 5. Mecanismo de acción do sistema do complemento.

4 Interferón

Para o organismo o interferón supón tamén un mecanismo de defensa inespecífica. Os interferóns son proteínas sintetizadas e liberadas polas células infectadas por virus (especialmente as células NK e os linfocitos T). Cando se produce unha invasión por virus, as células que son atacadas liberan o interferón que, difundíndose entre as células veciñas, vai ser captado por estas a través dos receptores apropiados. Nas células veciñas, o interferón inducirá (Figura 6):

- 1.- a síntese de encimas antivíricas que impiden a proliferación do virus mediante a inhibición da síntese de proteínas víricas. Así, se outro virus chega e penetra nestas células alteradas polo interferón, non se vai poder multiplicar e a infección cesa.
- 2.- a morte celular programada ou apoptose de aquelas células que xa foron infectadas polo virus.
- 3.- a activación dos fagocitos para que estes dean unha resposta inflamatoria e unha resposta inmunitaria específica que combata a infección vírica.

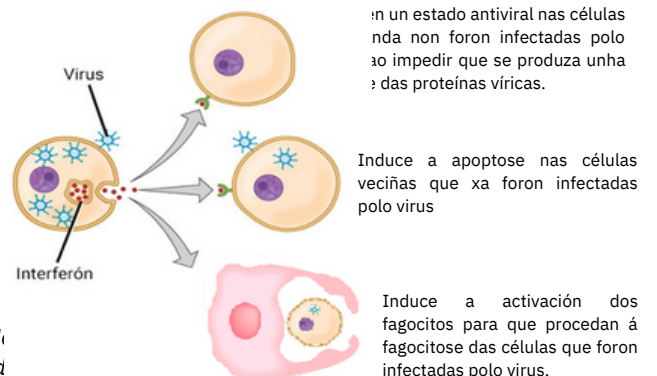


Figura 6. Mecanismo de acción do interferón.

5 Células NK, Natural Killer ou células asasinas naturais

As células NK (natural killer) ou células asasinas naturais son un tipo de linfocitos que se atopan no sangue. Estas células, destrúen de xeito non específico algúns tipos de células tumorais e células infectadas por virus.

As células NK non son células fagocíticas, xa que destrúen as células a través do ataque a súa membrana plasmática causando a súa citólise. Concretamente liberan substancias que se atopan no seu interior como son as perforinas, encimas que forman poros na membrana das células cancerosas ou atacadas por virus inducendo a morte desas células (Figura 7).

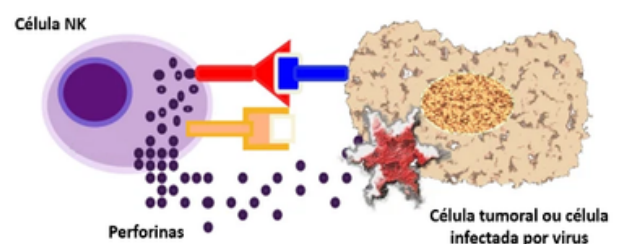


Figura 7. Mecanismo de acción das células NK.

3 Mecanismos de defensa específicos

A resposta inmune específica é a resposta concreta que se dá a un antíxeno particular. Lévana a cabo os linfocitos T e B e os anticorpos e constitúen a terceira liña defensiva do organismo. Esta resposta está condicionada pola identidade ou natureza do axente infeccioso e tan só se activa cando os mecanismos de defensa inespecíficos non son suficientes ou eficaces para controlar a infección.

No seguinte recadro recóllense as principais diferenzas entre os mecanismos de defensa inespecíficos e os específicos.

Os mecanismos de defensa específica son posibles grazas ao sistema inmune ou inmunitario que desenvolveron os vertebrados.

Mecanismo de defensa inespecífica	Mecanismo de defensa específica
Preséntase en contra de calquera material extraño que ataca	Identifica aos tipos de organismos que atacan e presentan defensas específicas para cada un
Presente dende o nacemento (innata)	Adquírese logo do contacto previo co patóxeno
É de resposta inmediata	Tarda días en desenvolverse
Á resposta é de igual intensidade cando se presenta por segunda vez	A resposta por segunda vez é de maior intensidade e rapidez
Primeira e segunda liña de defensa do organismo	Preséntase cando os mecanismos inespecíficos non foron suficientes

O sistema inmune dun individuo está formado por órganos e tecidos linfoides, células específicas (linfocitos B e T) e moléculas (anticorpos).

❶ Órganos e tecidos linfoides

Os órganos e tecidos linfoides son un conxunto de estruturas orgánicas onde se orixinan, maduran e acumulan os linfocitos. Dentro dos órganos linfoides diferéncianse dous tipos: os primarios e os secundarios (Figura 8, 9 e 10).

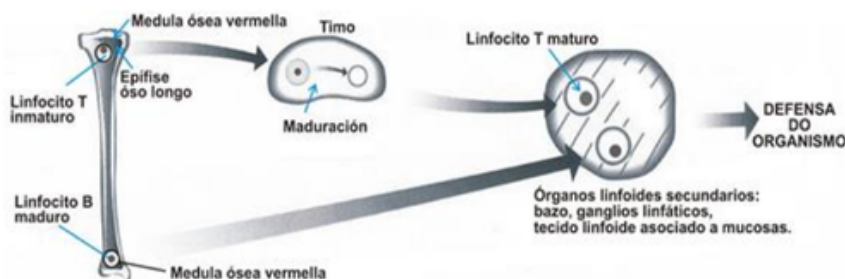


Figura 9. Papel dos órganos linfoides primarios e secundarios na formación e maduración dos linfocitos B e T.

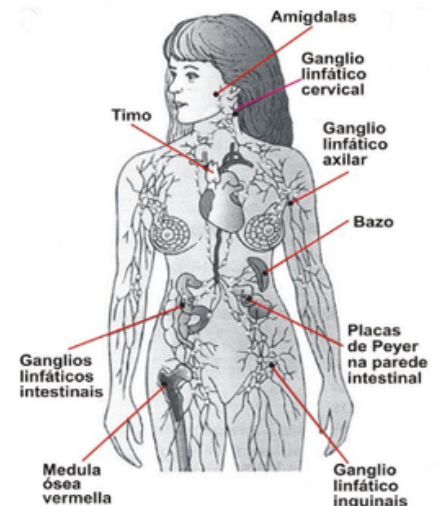


Figura 8. Localización dos principais órganos e tecidos linfoides.

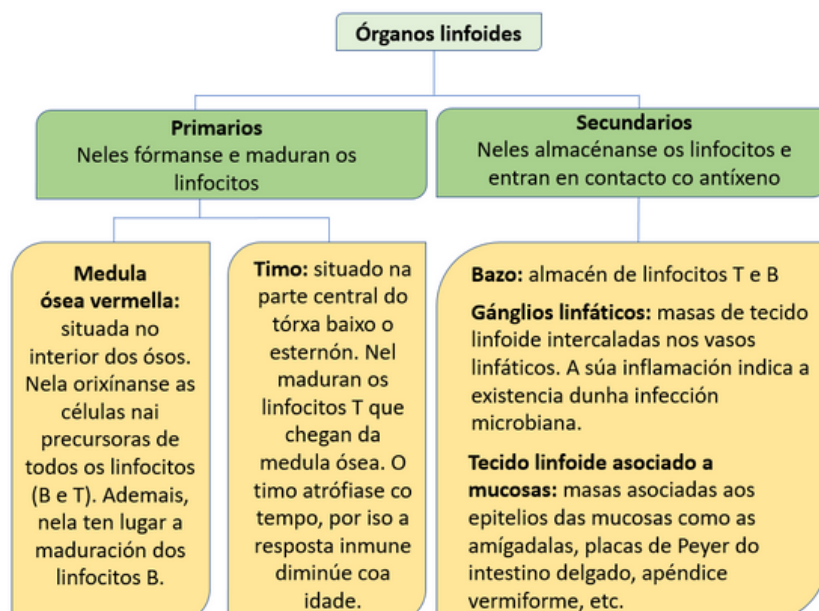


Figura 10. Funcións dos principais órganos e tecidos linfoides.

2 Os linfocitos

Os linfocitos T e B son os leucocitos responsables da resposta inmune específica. Están provistos de receptores para cada antígeno e dan resposta específica a cada un deles (Figura 11). As principais características destes linfocitos aparecen recollidas na táboa da marxe dereita.

TIPOS DE LINFOCITOS		
Linfocitos B	Orixínanse e maduran na medula ósea vermella Producen e liberan anticorpos (inmunoglobulinas) Responsables da denominada resposta inmune humoral	
	Tipos	Células plasmáticas Linfocitos B de memoria
		Producen e liberan os anticorpos Responsables da resposta inmune 2ª
Linfocitos T	Orixínanse na medula ósea vermella, pero maduran no timo Destrúen células infectadas ou producen mediadores (citocinas) Responsables da resposta inmune celular	
	Tipos	T citotóxicos (Tc ou CD8) T colaboradores (Th ou CD4) T supresores (Ts)
		Destrúen células infectadas Activan a proliferación de linfocitos T e B Deteñen a resposta inmune unha vez superada a infección

3 Os anticorpos

Os anticorpos ou inmunoglobulinas (Ig) son glicoproteínas globulares, producidas polas células plasmáticas (linfocitos B) como resposta á presenza dun antígeno. Unha vez que os anticorpos son fabricados poden:

- Quedar ancorados na membrana plasmática do linfocito B, onde actúan como receptores de antígenos.
- Ser segregados ao exterior da célula como anticorpos solubles circulantes no sangue e linfa.

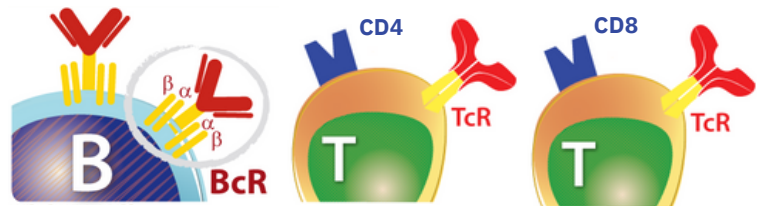


Figura 11. Os linfocitos B e T teñen na súa superficie receptores para os diferentes antígenos. Así mesmo, os linfocitos T colaboradores e citotóxicos amosan diferentes marcadores moleculares que os identifican (CD4 nos linfocitos T colaboradores e CD8 nos citotóxicos).

Os anticorpos constan de catro cadeas polipeptídicas, iguais dúas a dúas, unidas entre si por pontes disulfuro. Posúen dúas **cadeas** longas e **pesadas** (cadeas H) e dúas **cadeas** curtas e **lixerías** (cadeas L). Nelas diferénciase unha **rexión constante** no seu extremo carboxilo (varía segundo a clase de inmunoglobulina) e unha **rexión hipervariable**, ou **paratopo**, que é a zona de recoñecemento e unión específica ao antígeno que se sitúa no extremo amino (Figura 12).

Segundo as rexións constantes das súas cadeas pesadas diferénciase cinco tipos de anticorpos: IgA, IgG, IgM, IgE e IgD (Figura 13).

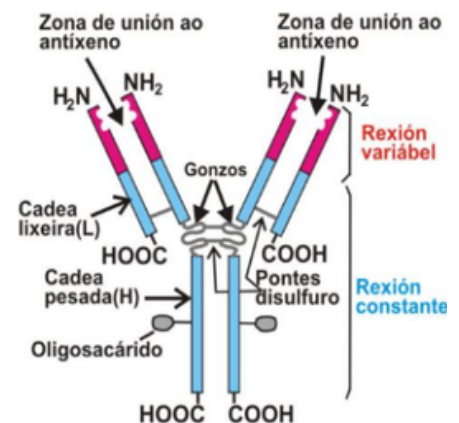


Figura 12. Estrutura dun anticorpo.

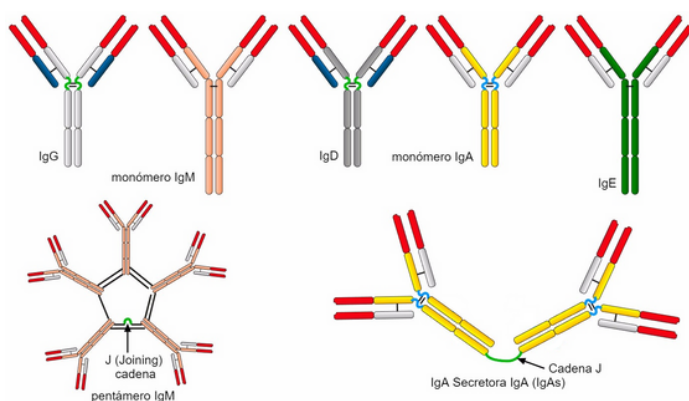


Figura 13. Representación dos cinco tipos de anticorpos en función das súas cadeas pesadas.

Os anticorpos únense aos antígenos mediante unha reacción denominada **reacción antígeno-anticorpo**. Os anticorpos recoñecen os antígenos e únense a eles mediante enlaces non covalentes a través das rexións variables das súas cadeas H e L (parátomos), que contactan cos epítopos dos antígenos. A reacción antígeno-anticorpo é altamente específica: o anticorpo recoñece, entre unha multitude de epítopos do antígeno, só aqueles que lle son complementarios (Figura 14).

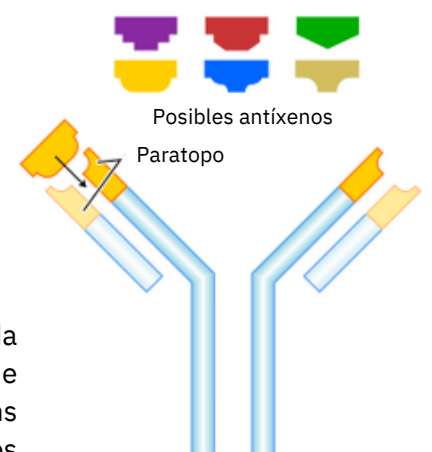


Figura 14. Reacción antígeno-anticorpo. Obsérvase como tan só se pode unir o antígeno específico.

As reaccións antíxeno-anticorpo máis comúns son as seguintes:

- **Neutralización.** Os anticorpos anulan a actividade dos microorganismos (bacterias, virus ou mesmo toxinas bacterianas) mediante o bloqueo dos seus puntos de ancoraxe e unión nas células diana, polo tanto, as células susceptibles de ser atacadas non serán danadas (Figura 15).

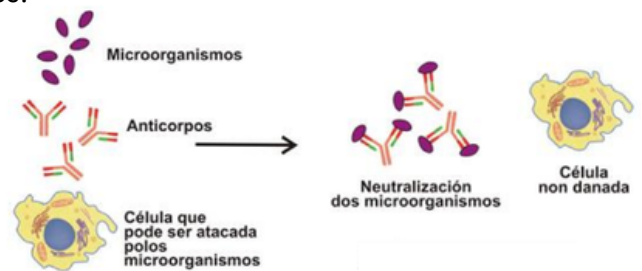


Figura 15. Reacción de neutralización.

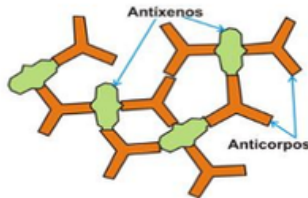


Figura 16. Reacción de precipitación.

- **Aglutinación.** Os anticorpos provocan a aglutinación dos antíxenos que se atopan na superficie de bacterias, virus ou certas células como os glóbulos vermellos. O feito de aglomerarse os microorganismos patóxenos e apegarse entre si facilita a súa destrución polos macrófagos, linfocitos T citotóxicos e as células NK. Esta é a reacción propia que se produce nas transfusións de sangue entre grupos sanguíneos non compatibles (Figura 17).

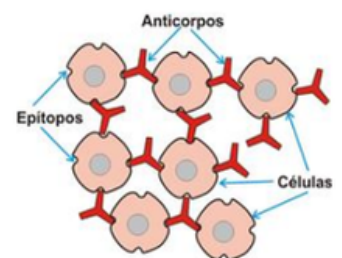


Figura 17. Reacción de aglutinación.

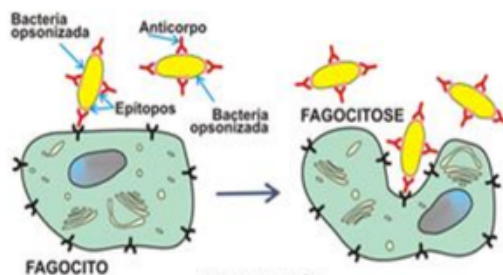


Figura 18. Reacción de opsonización.

- **Opsonización.** Os anticorpos tamén poden recubrir a superficie dos antíxenos ou patóxenos, marcándoos para facilitar a acción dos fagocitos. Deste xeito prodúcese a denominada fagocitose mediada por anticorpos (Figura 18).

4 A resposta inmune

■ A resposta inmune celular e humoral

Cando as barreiras defensivas da resposta non específica non foron suficientes actívase unha resposta inmunitaria específica. Diferéncianse dous tipos de resposta inmunitaria: a celular e a humoral. As dúas respostas realízanse de xeito conxunto aínda que para facilitar o seu estudo se poden analizar por separado (Figura 19).

- A **resposta inmune celular** consiste na proliferación dos linfocitos T contra un antíxeno. Comeza cando un macrófago (**células presentadoras de antíxeno** ou **CPA**) fagocita un microorganismo patóxeno invasor e presenta algún antíxeno aos receptores dos linfocitos T colaboradores e citotóxicos. Esta presentación ten lugar grazas ás **proteínas do complexo maior de histocompatibilidade de tipo II (CMH-II)** que os macrófagos posúen sobre as súas membranas. Unha vez activados, os linfocitos T colaboradores segregan citocinas ou citoquinas que, á súa vez, serven para activar aos linfocitos T citotóxicos e os linfocitos B.

Pola súa parte, os linfocitos T citotóxicos segregan perforinas sobre as células infectadas por virus, favorecendo a súa morte e destrución.

- A **resposta inmune humoral** consiste na produción de anticorpos específicos contra un antíxeno por parte dos linfocitos B. A diferenza do que sucedía cos linfocitos T, os linfocitos B son quen de recoñecer directamente os antíxenos mediante os seus receptores ou anticorpos de membrana, sen que lle sexan presentados por unha célula presentadora de antíxenos. Os linfocitos B tamén se poden activar a través das citocinas liberadas polos linfocitos T colaboradores.

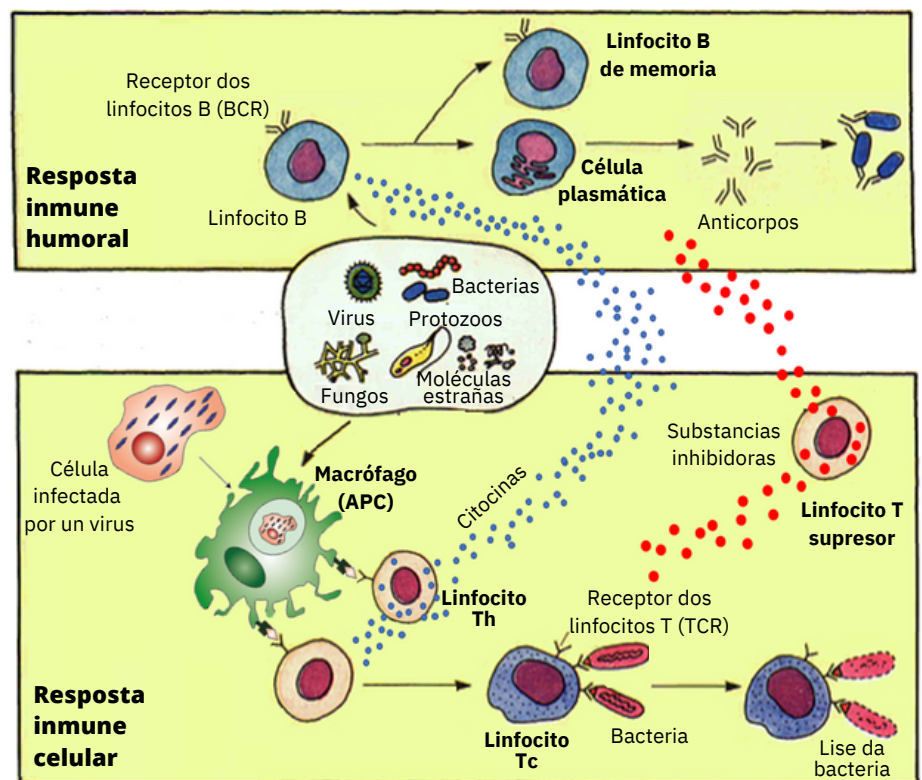
Ao activarse, os linfocitos B diferéncianse en células plasmáticas e nos linfocitos B de memoria.

- As células plasmáticas producen e liberan anticorpos que se unirán aos antíxenos para destruílos.
- Os linfocitos B de memoria serán os responsables de gardar un recordo inmunolóxico dese antíxeno, de tal xeito que se ese mesmo antíxeno volve a presentarse nun futuro, a resposta inmune secundaria será moito máis rápida e intensa.

Ao final, unha vez que os patóxenos ou antíxenos xa foron destruídos e eliminados, os linfocitos T supresores deteñen a resposta inmune, mediante a secreción de substancias inhibitoras da acción dos linfocitos T citotóxicos, T colaboradores e linfocitos B.

Figura 19. Relación entre a resposta inmunitaria humoral e celular. Como se pode comprobar nas dúas respostas diferéncianse tres etapas:

1. Identificación e recoñecemento do antíxeno. O habitual é que actúen as células presentadoras de antíxenos (macrófagos), aínda que os linfocitos B poden recoñecer o antíxeno libre.
2. Activación dos linfocitos, unha vez identificado o antíxeno. Nesta activación os linfocitos Th segregan citocinas, que contribúen a amplificar a activación dos linfocitos.
3. Fase efectora na que se desencadenan as respostas inmune celular e humoral.



A resposta inmune específica posúe as seguintes características:

- > **Especificidade:** xa que a unión do antíxeno establécese unicamente con aquel linfocito ou grupo de linfocitos que posúen na súa membrana os receptores específicos que o recoñecen especificamente.
- > **Diversidade:** a enorme diversidade de linfocitos débese á existencia de varias familias xénicas de receptores que, mediante recombinacións xenéticas, producen certos de millóns de anticorpos e de receptores de linfocitos T diferentes, de xeito que poden recoñecer a practicamente calquera antíxeno que exista.
- > **Clonalidade:** cando un linfocito se activa prolifera formando un clon, un grupo de células xeneticamente idénticas a este.
- > **Memoria:** o sistema inmunitario xera linfocitos de memoria capaces de recordar cada antíxeno tras o seu primeiro contacto con el. A inmunidade vai durar un certo tempo, que poden ser días, meses, anos ou mesmo toda a vida da persoa.

-> **Autotolerancia:** dende os primeiros estadios do desenvolvemento do individuo o sistema inmunitario aprende a diferenciar as moléculas propias das alleas, evitando deste xeito o ataque ás estruturas propias do organismo. Os erros durante esta etapa de discriminación orixina enfermidades autoinmunes.

▪ A resposta inmune primaria e secundaria

Na resposta inmunitaria podemos distinguir dúas fases ou etapas (Figura 20):

- a **resposta inmunitaria primaria**. Prodúcese cando un antíxeno penetra por vez primeira no organismo. Nese momento os linfocitos T e B específicos e virxes, capaces de detectar e neutralizar ese antíxeno, son activados para dar lugar á resposta inmunitaria específica. No sangue do individuo apréciase a aparición de anticorpos específicos que aumentan exponencialmente a súa concentración ata unha fase estacionaria, logo comezan a minguar. Dende a entrada do antíxeno ata a detección do anticorpo no sangue hai unha fase de latencia (tempo que tarda en producirse a resposta) de entre 5 e 14 días. Pasado un tempo os anticorpos formados empezan a minguar ata ser imperceptibles no sangue, pero quedan presentes os linfocitos B de memoria. O individuo padecerá a doenza dende o momento do contacto co patóxeno ata que este, ao final, é eliminado.
- a **resposta inmunitaria secundaria**. Prodúcese cando o organismo entra en contacto por segunda vez con ese mesmo antíxeno. Os linfocitos B de memoria que permaneceron no organismo transfórmanse rapidamente en células plasmáticas e disparan a síntese de anticorpos moito antes (fase de latencia moi curta) e en maiores cantidades. Os linfocitos de memoria circulan continuamente polo sangue e os órganos linfoides secundarios, por iso detectan de contado unha nova entrada do antíxeno e desatan unha rápida formación de anticorpos.

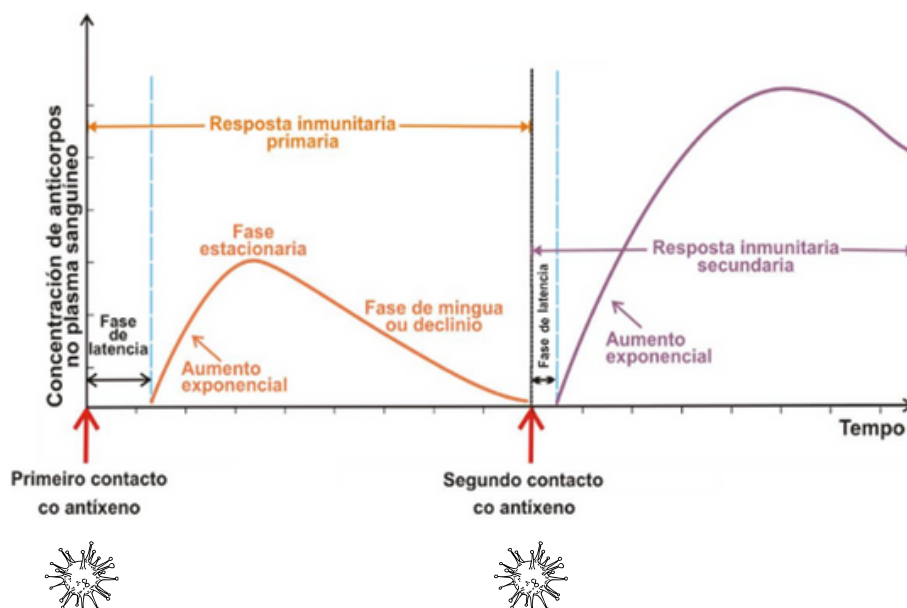


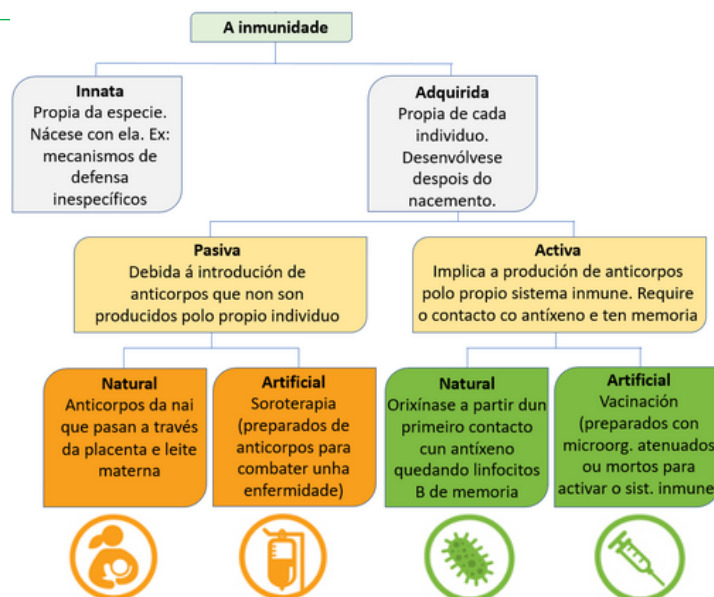
Figura 20. Variación da concentración de anticorpos durante a resposta inmune primaria e secundaria.

Entre ambas respostas hai diferencias notables, posto que na resposta inmune secundaria xa hai linfocitos B de memoria, polo que a fase de latencia é moi corta ou inexistente; o crecemento da produción de anticorpos é moito maior e o decrecemento ou declinio é máis lento e sostido no tempo. Ademais na secundaria predominan as IgG, mentres que na primaria fano as IgM.

5 Tipos de inmunidade

A **inmunidade** é o estado de resistencia, natural ou adquirida, do organismo fronte a determinadas accións patóxenas de microorganismos ou substancias estrañas.

A inmunidade pode presentarse de diversas formas. Falamos así de **inmunidade innata** ou **inmunidade adquirida**, segundo se está presente dende o nacemento ou se desenvolve posteriormente ao entrar en contacto co antíxeno, respectivamente. Tamén podemos establecer a diferenza entre **inmunidade activa** ou **pasiva**, segundo se os anticorpos son producidos ou non polo propio sistema inmune. O esquema da marxe dereita amosa as principais formas de inmunización.



■ A inmunidade innata (conxénita) e adquirida (adaptativa)

Na seguinte táboa aparecen recollidas as diferenzas máis significativas entre os dous tipos de inmunidade.

	Resposta inmunitaria innata	Resposta inmunitaria adquirida
Especificidade	Non é específico	Específico contra patóxenos e antíxenos
Diversidade	Limitada	Ampla
Memoria	Sen memoria inmunitaria	A exposición conleva unha memoria inmunitaria
Célula que interveñen	Fagocitos e células NK	Linfocitos B e T
Outros compoñentes	Sistema do complemento, citocinas e interferón	Anticorpos e citocinas
Presente dende	O nacemento	O contacto cun antíxeno despois do nacemento

■ A inmunidade artificial: soros e vacinas

Tanto os soros como as vacinas, actúan como mecanismos de inmunización artificial. As principais diferenzas entre eles recóllense na táboa inferior. Na Figura 21 pode observarse o efecto das vacinas e o seu papel na memoria inmunolóxica.

	SOROS	VACINAS
Semellanzas	Son métodos de inmunización artificial	
Diferenzas	Son un preparado que contén anticorpos específicos contra os antíxenos causantes dunha determinada doenza.	Son un preparado de microorganismos patóxenos vivos atenuados, mortos ou partes dos mesmos que carece de patoxenicidade pero que ten capacidade inmunoxénica.
	É un método curativo. Úsase para tratar enfermidades en curso.	É un método preventivo xa que se empregan para orixinar un recordo inmunolóxico dese antíxeno e favorecer a resposta inmune 2ª.
	Orixina inmunidade artificial pasiva, que ten a vantaxe de proporcionar protección de forma inmediata.	Orixina inmunidade artificial activa, posto que estimula a produción propia de anticorpos contra o antíxeno.
	A protección que xera é pouco duradeira e sen memoria inmunolóxica.	A protección que xera é duradeira, dende uns meses ata toda a vida, segundo os casos, debido a que orixina memoria inmunolóxica.

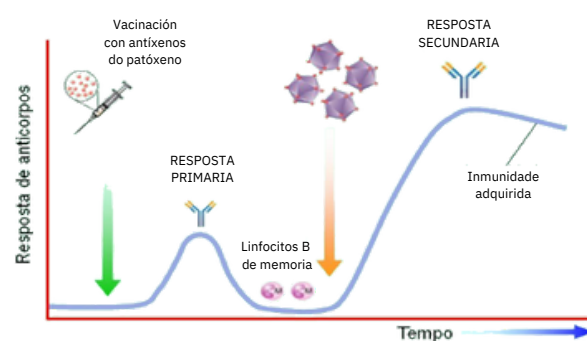


Figura 21. Resposta inmune primaria orixinada como consecuencia da vacinación.

6 Patoloxías do sistema inmune

O sistema inmune é a nosa defensa natural contra as enfermidades infecciosas, pero en ocasións, preséntanse patoloxías que alteran o seu funcionamento. As disfuncións do sistema inmunitario poden deberse tanto a causas intrínsecas (por exemplo, de orixe xenética) como extrínsecas (por exemplo, a infección por VIH).

Entre as alteracións do sistema inmune máis importantes están a hipersensibilidade, a autoinmunidade e as inmunodeficiencias.

■ A hipersensibilidade ou alerxias

A hipersensibilidade consiste na produción dunha resposta inmune inadecuada e esaxerada ante un antíxeno inocuo. Existen varios tipos, aínda que a máis común é a que conduce á **reacción alérxica** ou hipersensibilidade de tipo I.

As substancias que provocan a reacción alérxica coñécense como alérxenos (pole, ácaro do po, veneno de abellas e avespas, medicamentos, etc.)

Os **alérxenos** son moléculas inocuas para as persoas sans, pero que nas persoas alérxicas estimulan a produción dun anticorpo especial: a inmunoglobulina E (IgE).

As IgE posúen a capacidade de activar determinadas células como os mastocitos, que liberan mediadores da inflamación (histaminas).

A reacción alérxica ou alerxia prodúcese en dúas fases (Figura 22):

- A **fase de sensibilización** na que se produce a primeira exposición ao alérxeno que é fagocitado polos macrófagos. Posteriormente estas células preséntanlles os antíxenos aos linfocitos Th que a través de citocinas activan aos linfocitos B para que se diferencien en células plasmáticas. Estas células plasmáticas comezarán a liberar IgE que se acabará unindo á superficie dos mastocitos.

- A **fase de reacción** que se produce nun contacto posterior co alérxeno. Neste caso o alérxeno únese ás IgE dos mastocitos e aos eosinófilos, que se activan e liberan mediadores da inflamación denominadas **histaminas**.

Estas histaminas son as causantes dos síntomas das alerxias, que van dende a calor, rubor, formigueo na boca, eccema vermello e picor, ata mareos, disnea, opresión na gorxa, ansiedade, cambras, vómitos e diarrea. Nos casos máis graves, tamén provoca baixada da presión arterial, perda da conciencia e un **shok anafilático** (fallo multiorgánico que causa a morte). Nestes casos debe tratarse de xeito inmediato con inxección de adrenalina (tamén chamada epinefrina)

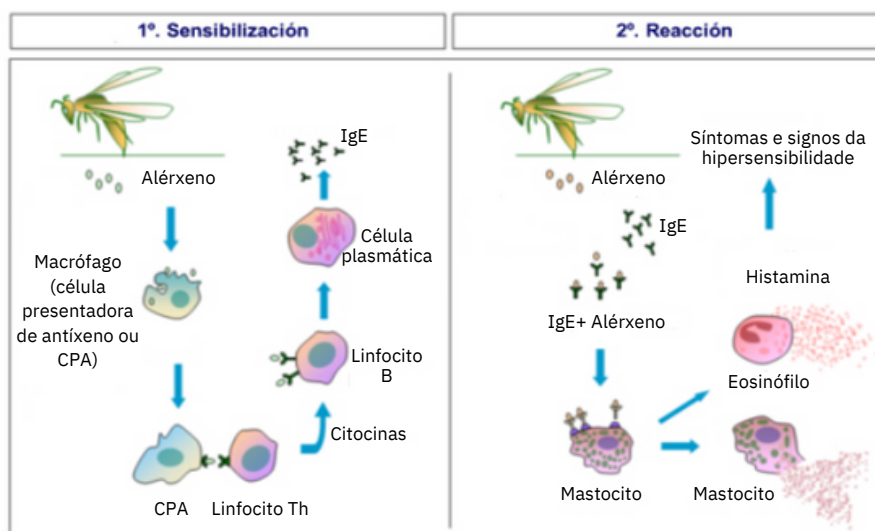


Figura 22. As etapas de sensibilización e reacción dunha alerxia, neste caso ao veneno dun insecto como as abellas ou avespas.

■ A autoinmunidade

Unha característica distintiva do sistema inmune é a capacidade para discriminar entre o propio e o alleo, así como de xerar unha resposta inmune eficaz contra patóxenos e células malignas.

É durante o proceso de maduración, cando os linfocitos B e T desenvolven a autotolerancia. No caso de que non a desenvolvan e amosen **autorreactividade** serán eliminados.

A autoinmunidade xorde cando, baixo certas circunstancias, prodúcese unha perda da autotolerancia ou os linfocitos autorreactivos non son convenientemente eliminados e se multiplican; deste xeito, desencadéanse enfermidades autoinmunes como o lupus, a esclerose múltiple, a artrite reumatoide, a diabetes mellitus infantil, a celiacía, etc. (Figura 23).

As causas aínda se descoñecen, pero relaciónanse con factores xenéticos, hormonais, ambientais e con determinados axentes infecciosos. Os virus, certos produtos químicos e outros elementos no medio ambiente poden desencadear unha enfermidade autoinmune se a persoa posúe os xenes que a predispón a elo.

■ As inmunodeficiencias

Unha inmunodeficiencia consiste na incapacidade do sistema inmune para desenvolver unha resposta inmune ante a presenza dun antíxeno, debido á disfunción de algún dos seus compoñentes.

As persoas cunha inmunodeficiencia presentan unha elevada tendencia a contraer infeccións oportunistas de orixe vírica, bacteriana, fúnxica, etc. Poden presentar infeccións de microorganismos que raramente causan enfermidades e son máis propensas a padecer procesos oncolóxicos.

Segundo as causas que as orixinen, as inmunodeficiencias agrúpanse en:

- **Inmunodeficiencias primarias ou conxénitas**, orixinadas por defectos do sistema inmune de orixe xenética e presentes polo tanto dende o nacemento, por exemplo, a inmunodeficiencia combinada severa dos linfocitos B e T que padecen os denominados “nenos burbulla” Reciben este nome porque deben manterse aillados, evitando calquera contacto co exterior.
- **Inmunodeficiencias secundarias ou adquiridas**, causadas por axentes externos como fármacos usados en quimioterapia, virus como o VIH, irradiación, desnutrición, etc. Son máis frecuentes que as primarias.

O exemplo máis coñecido de inmunodeficiencia adquirida é a **Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida** ou **SIDA**. A SIDA é unha doenza asociada a unha debilitación do sistema inmunitario producida por un gran descenso no número de linfocitos T colaboradores (CD4). Esta enfermidade está causada polo **V.I.H.** ou **Virus da Inmunodeficiencia Humana**, un ARN virus envolto con transcriptasa inversa (retrovirus) (Figura 24).

O ciclo vital do VIH pasa polas seguintes fases (Figura 25):

1. Recoñecemento e adhesión a receptores específicos da membrana celular dos linfocitos CD4 a través da glicoproteína gp120 presente na súa envoltura vírica.
2. Entrada dentro do linfocito CD4 mediante fusión da envoltura vírica coa membrana celular.
3. Decapsidación e liberación do ARN vírico e encimas como a transcriptasa inversa.
4. Transcrición inversa na cal se sintetiza o ADN vírico tomando o ARN do virus como molde.
5. Integración no ADN celular, unha vez sintetizado o ADN vírico de dobre cadea quedando como un provirus en estado latente.
6. Activación da transcrición e a tradución na que se sintetizan as novas moléculas de ARN e proteínas do virus empregando os encimas e ribosomas do linfocito CD4.
7. Ensamblaxe dos novos virus e saída mediante exocitose, na que adquire a envoltura que o rodea. Esta saída supón a morte dos linfocitos CD4.

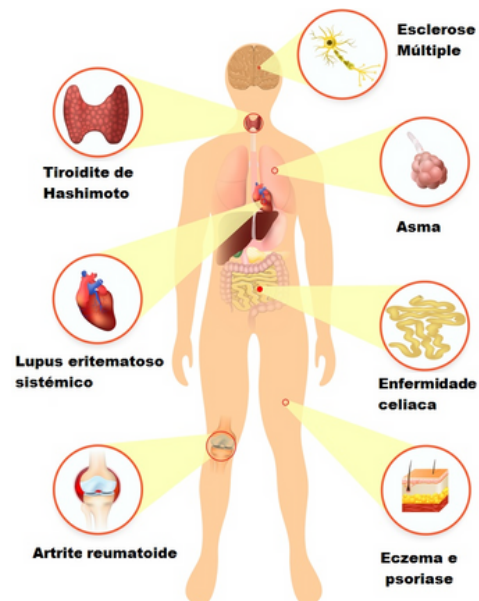


Figura 23. Algunhas das enfermidades autoinmunes.

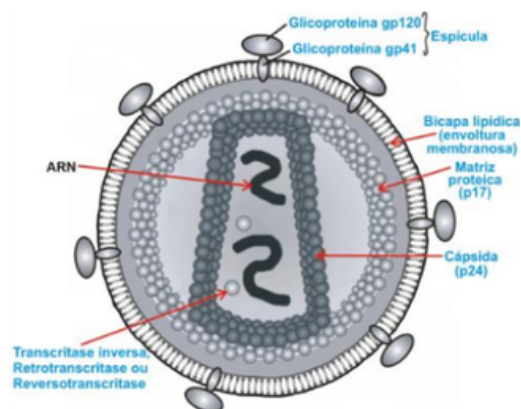


Figura 24. Estrutura do virus da SIDA.

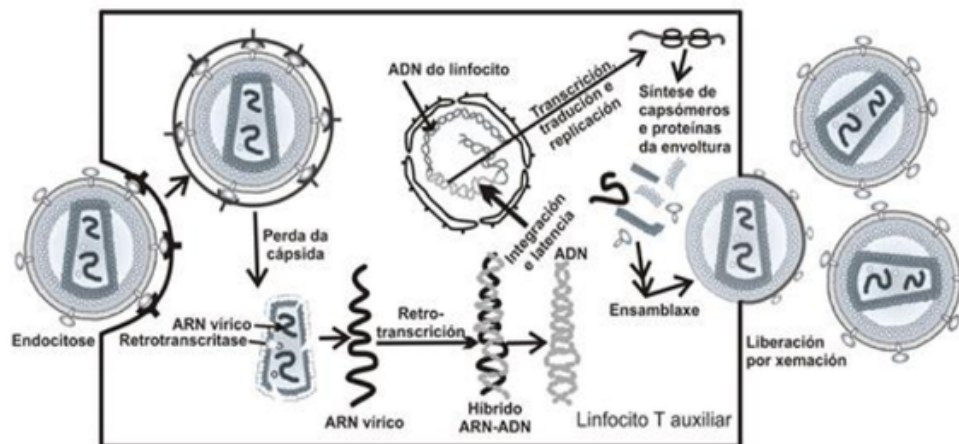


Figura 25. Ciclo de multiplicación do VIH.

Inicialmente, despois do contaxio a enfermidade é asintomática e só se detectan anticorpos contra o VIH (**seropositividade**), porén co tempo o sistema inmune debilítase tanto que serán xeneralizadas as infeccións microbianas e desenvolveranse certos tipos de tumores: é a fase sintomática (inmunodepresión e SIDA).

A SIDA pode adquirirse mediante tres vías de contaxio (Figura 26):

-> **Vía sanguínea.** O sangue da persoa infectada contacta co sangue dunha persoa sa. O contaxio adoita producirse polo uso de xiringas e agullas contaminadas que poden compartir persoas toxicómanas. A día de hoxe o contaxio mediante transfusións de sangue son moi raras.

-> **Vía sexual.** É a máis frecuente. O VIH está presente nas secrecións vaxinais e no sème da persoa infectada, por iso, todo tipo de relación sexual sen preservativo supón un alto risco, que será tanto maior cantos máis contactos sexuais haxa.

-> **Vía materno-fetal.** O VIH pode atravesar a placenta da nai contaxiada e chegar ata o sangue do feto (un 30% de probabilidade). A lactación materna tamén é unha vía de contaxio, xa que a leite materna das nais seropositivas ten grandes cantidades de VIH. Por todo iso, non é recomendable que unha muller seropositiva quede embarazada.

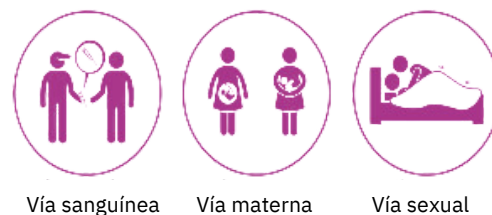


Figura 26. Vías de contaxio da SIDA.

A día de hoxe non existe ningún tratamento para destruír e eliminar o VIH. O que hai son medicamentos que lograron converter esta enfermidade mortal nunha enfermidade crónica alongando e mellorando a vida dos doentes. Os fármacos usados son **antiretrovirais**, compostos que actúan inhibindo a transcrición inversa e freando a reprodución do virus.

7 Sistema inmune e transplantes

Coñécese como transplante a substitución dun órgano ou tecido enfermo dunha persoa receptora por un san aportado por un doante. Segundo a orixe do órgano ou tecido, podemos diferenciar catro tipos (Figura 27):

- **Autotransplante**, se procede do mesmo individuo.
- **Isotransplante**, se procede dun xemelo idéntico (univitelino).
- **Alotransplante**, se procede dun individuo diferente da mesma especie.
- **Xenotransplante**, se procede dun individuo doutra especie.

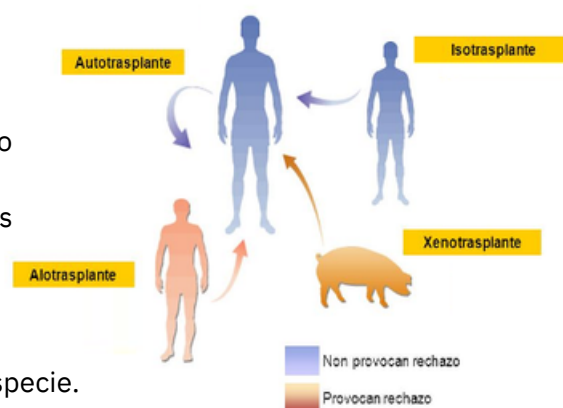


Figura 27. Tipos de transplantes.

O **rexeitamento** consiste nunha resposta inmune do receptor contra moléculas que identifica como estrañas no tecido u órgano transplantado. Os autotransplantes e isotransplantes non presentan rexeitamento, posto que non posúen antíxenos diferentes.

O fenómeno do rexeitamento débese á presenza nas membranas de todas as células do organismo dos **antíxenos do complexo maior de histocompatibilidade de tipo I (CMH-I)**. As moléculas do CMH I das células do órgano transplantado actúan como antíxenos e o receptor desata unha resposta inmune celular da man dos linfocitos T citotóxicos e os macrófagos que irán destruindo as células dese órgano. Ademais da acción dos linfocitos Tc, tamén interveñen no rexeitamento dos órganos transplantados a resposta específica humoral (anticorpos) e a resposta inespecífica (macrófagos) (Figura 28).

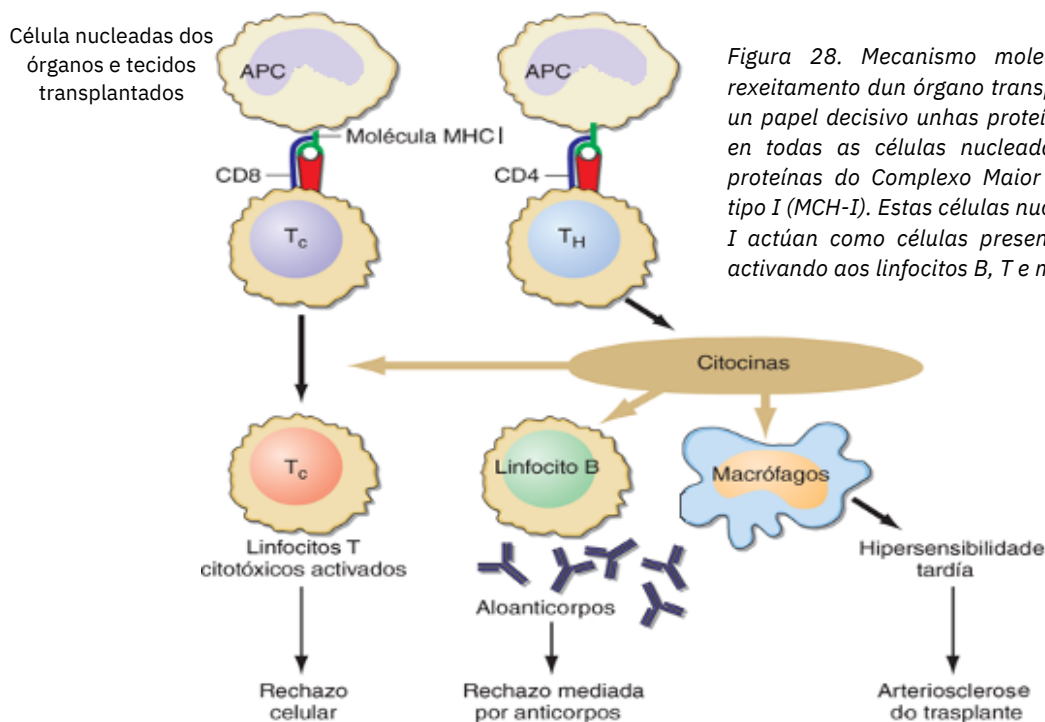


Figura 28. Mecanismo molecular e celular durante o rexeitamento dun órgano transplantado. Neste proceso xoga un papel decisivo unhas proteínas de membrana presentes en todas as células nucleadas que reciben o nome de proteínas do Complexo Maior de Histocompatibilidade de tipo I (MCH-I). Estas células nucleadas a través do seu MCH-I actúan como células presentadoras de antíxenos (APC) activando aos linfocitos B, T e macrófagos.

Para prever o rexeitamento, realízase unha selección de doante e receptor coa maior histocompatibilidade posible; e ademais, subministranselle **fármacos inmunosupresores** (especialmente as **ciclosporinas** obtidas dos fungos) que mitigan a resposta inmunitaria do receptor.

8 As enfermidades infecciosas

As enfermidades infecciosas ou simplemente infección defínense como a presenza e multiplicación dun microorganismo patóxico ou potencialmente patóxico en tecidos, fluídos ou cavidades do organismo.

O desenvolvemento da enfermidade infecciosa dependerá tanto da patoxenicidade ou virulencia do microorganismo (capacidade para causar dano) como da resposta inmune innata e adaptativa do hóspede (persoa infectada) que pode lograr ou non, eliminar a infección.

Os principais axentes causantes das enfermidades infecciosas humanas son:

- os fungos e protozoos, ambos eucariotas unicelulares.
- as bacterias gram positivas e gram negativas, ambas procariotas unicelulares.
- os virus que son parasitos intracelulares obrigados de estrutura acelular formados basicamente por un ácido nucleico (ADN ou ARN) e unha cápside proteica que o protexe que, en conxunto, forman a nucleocápside. Os denominados virus envoltos posúen ademais unha envoltura externa que procede da membrana da célula hóspede infectada (Figura 29).
- os prións que son simples proteínas alteradas do sistema nervioso que adquiriron a capacidade infectiva e que inducen un cambio de conformación da estrutura secundaria das proteínas normais facendo que pasen dunha conformación en alfa hélice a unha nova conformación en lámina beta. Os prións relaciónanse con enfermidades dexenerativas do sistema nervioso como a enfermidade de Creutzfeldt-Jakob.

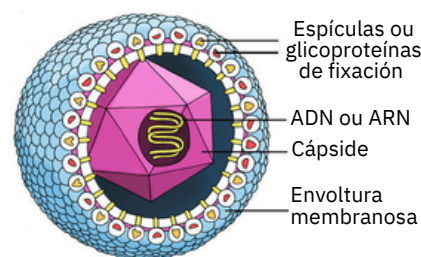


Figura 29. Estrutura dun virus.

A enfermidade infecciosa desenvólvese en varias fases:

❶ Entrada no hóspede

As principais vías de entrada son: por contacto directo coa superficie corporal; por inhalación de microorganismos que están en suspensión no aire (gripe, COVID, pneumonía, etc.); por ingestión de auga ou alimentos contaminados (cólera, salmonelose, etc.); a través de feridas (como o tétano); a través de picaduras de animais vectores como mosquitos, pulgas, carrachas, etc., e que transmiten enfermidade como a malaria, o dengue ou a febre do Nilo Occidental, etc.

❷ Adherencia do microorganismo aos tecidos

O patóxeno únese mediante moléculas propias como poden ser as fimbrias das bacterias ou as espículas de adhesión dos virus que se unen a receptores específicos das células hóspede.

❸ Multiplicación

Os virus necesitan penetrar nas células hóspede para multiplicarse. As bacterias, protozoos e fungos para ter éxito na multiplicación deben atopar un ambiente apropiado no hóspede (nutrientes, pH, temperatura, etc.). Algúns patóxenos poden multiplicarse no sangue e provocar unha infección xeneralizada denominada septicemia.

❹ Evasión da resposta inmunitaria

Moitos microorganismos desenvolveron estratexias para evadir as defensas. Por exemplo:

- Ocultarse do sistema inmunitario, por exemplo, dentro das células. Así, virus como os herpes virus logran permanecer ocultos no interior de células onde poden resistir durante anos, para rexurdir no momento no que as defensas do hóspede baixan.
- Interferir no funcionamento do sistema inmune, por exemplo, mediante sinais de bloqueo. Patóxenos, como o protozoo *Leishmania*, actúan inhibindo a resposta inmunitaria.
- Destruír algúns dos elementos do sistema inmune, por exemplo, o VIH que destrúe os linfocitos CD4.

❺ Invasión tisular e dano celular

O dano no órgano invadido pode producirse por mecanismos diversos, segundo o tipo de axente patóxeno. Algúns virus destrúen as células nas que se multiplican; noutros casos, é a proliferación das bacterias e fungos a que bloquea o funcionamento normal do órgano invadido. Nalgunhas infeccións, prodúcense toxinas, por exemplo, a toxina botulínica (de *Clostridium botulinum*) inhibe a contracción muscular e a toxina colérica (de *Vibrio cholerae*) provoca a secreción activa de auga e ións ao intestino causando diarreas graves.

Dende o punto de vista clínico dos signos e síntomas nas enfermidades infecciosas diferéncianse tres etapas (Figura 30):

❶ Fase de incubación

Esta fase prolóngase dende que se produce a entrada do patóxeno (contaxio) ata que comeza a multiplicarse e a invadir os tecidos e causar dano celular pero sen que se cheguen a evidenciar signos (evidencias obxectivas) e síntomas (evidencias subxectivas).

❷ Fase da enfermidade manifesta

Nesta fase aparecen os signos e síntomas característicos desa enfermidade. Durante esta fase é preciso o tratamento con diferentes fármacos como poden ser os antibióticos (para matar ou inhibir o crecemento das bacterias patóxenas), antivirais (para impedir a multiplicación dos virus) ou os antifúngicos (para causar a morte dos fungos parasitos).

❸ Fase de convalecencia

É a fase que se prolonga dende a finalización da resposta inmune, unha vez que o patóxeno xa foi destruído, ata que se produce a recuperación dos órganos e tecidos afectados pola infección.

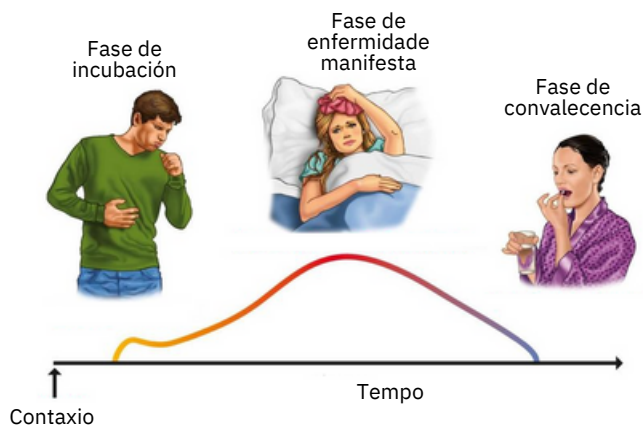


Figura 30. Fases da enfermidades infecciosas segundo o seu cadro clínico de signos e síntomas.