

INMUNOLOXÍA (tema 16) (1)

Imunoloxía: rama da bioloxía que estuda tódolos mecanismos fisiolóxicos de defensa dos animais fronte á invasión de axentes externos estraños (patóxenos). Consisten basicamente en identificar e eliminar o estraño, diferenciándoo do alleo.

DEFENSAS

INESPECÍFICAS: actúan da mesma forma fronte a calquera patóxeno. Inmunidade innata ou natural.

- **Barreiras primarias/externas/pasivas:** son a primeira liña defensiva.
 - Mecánicas (físicas): pel (capa impermeable, infranqueable) e escamas. Células ciliadas nos “orificios”.
 - Químicas: nas partes non recubertas por pel (ollos, intestino, vías respiratorias, urinarias, sexuais) hai glándulas secretoras: pH, enzimas antimicrobianos.
 - Biolóxicas: microbiota bacteriana intestinal, cutánea e da boca ocupan espazos e producen substancias que impiden ou dificultan o crecemento de microorganismos.
- **Barreiras secundarias ou defensas activas:** actúan cando son superadas as barreiras primarias. Células fagocíticas, resposta inflamatoria, sistema complemento, interferón e células asasinas.

ESPECÍFICAS: sistema inmunitario. Resposta concreta para cada patóxeno. Inmunidade adquirida. Barreiras terciarias:

- **Resposta humoral:** linfocitos B, portan anticorpos na membrana e sintetizan anticorpos libres.
 - **Resposta celular:** linfocitos T, eliminan células infectadas ou microorganismos (patóxenos).
- Esta defensa ten **MEMORIA:** respostas primaria e secundaria.

1. DEFENSA INESPECÍFICA. Barreiras secundarias.

Fagocitos: glóbulos brancos (leucocitos) que teñen a capacidade de fagocitar (pseudópodos). Todos proceden da maduración de células nai (*stem*) creadas na medula ósea. Son monocitos, macrófagos e neutrófilos.

Resposta inflamatoria: reacción local provocada pola entrada de patóxenos no organismo.

1. Células afectadas liberan substancias que provocan incremento de fluxo sanguíneo e da permeabilidade.
2. Os leucocitos son atraídos, atravesan os vasos, acumúlanse e fagocitan. Fórmase o pus.
3. Aumenta a temperatura local para evitar multiplicación xermes.

INFLAMACIÓN, ARRUBIAMENTO, CALOR LOCAR, DOR.

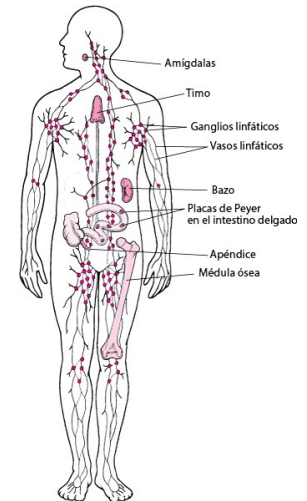
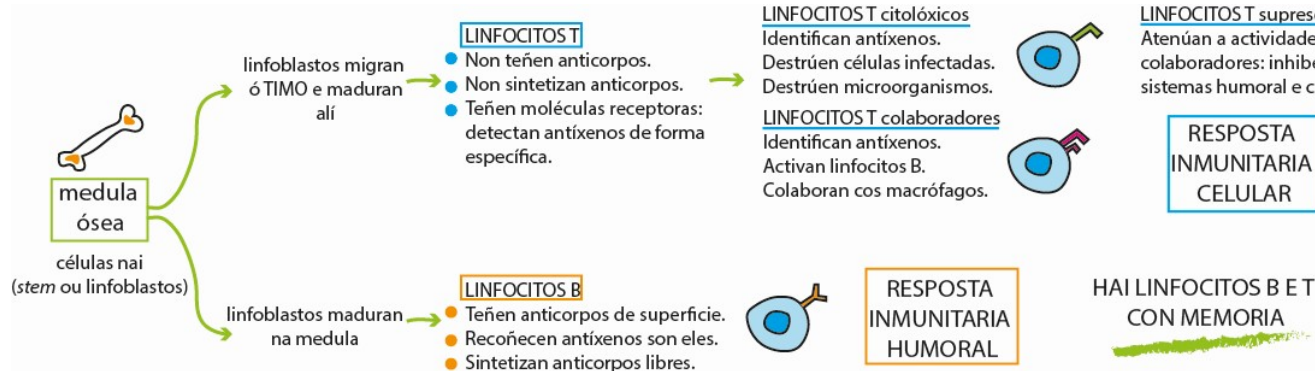
2. DEFENSAS ESPECÍFICAS: SISTEMA INMUNITARIO

Organización: sistema inmunitario está formado polo conxunto de moléculas, células, tecidos e órganos implicados na resposta inmunitaria.

- **Órganos linfoides primarios:** medula ósea, timo e bolsa de Fabricio (aves). Síntese e maduración de linfocitos.
- **Órganos linfoides secundarios:** ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, apéndice, placas de Peyer. Almacenaxe de linfocitos e zona de “loita”.
- **Linfocitos T e B:** son células (leucocitos) que se encargan de detectar e eliminar axentes patóxenos (antíxenos).
- **Anticorpos:** moléculas producidas polos linfocitos B como resposta á presenza dun antíxeno, co que se unirán de forma específica.

Antíxenos: calquera axente estraño, alleo ó organismo, capaz de desencadear a resposta inmunitaria. Proteínas, polisacáridos ou lípidos complexos que van na parede ou cápsula bacteriana ou na cápside vírica.

Resposta inmunitaria: actuación coordinada dos diferentes mecanismos de defensa contra substancias e axentes estraños (antíxenos).



INMUNOLOXÍA (2). Respostas inmunitarias HUMORAL e CELULAR

- Se os patóxenos superan as barreiras inespecíficas, póñense en marcha as defensas específicas. Linfocitos T e B identifican de forma selectiva os antíxenos (**epítomos**) e inician a resposta inmunitaria: **RESPOSTAS CELULAR E HUMORAL**, actúan de **FORMA COORDINADA**, xunto con **fagocitos**.
- Cada linfocito está especializado na detección e unión a **UN ÚNICO TIPO DE ANTÍXENO**. Fálase de **CLONS** de linfocitos para referirse a cada un dos linfocitos que porta na súa membrana un receptor concreto para detectar un antíxeno concreto (non hai un único clon, se non múltiples copias del).
- O sistema inmunitario está formado por miles de clons de linfocitos que se van obtendo ó longo da vida.

RESPOSTA CELULAR: mediada polos linfocitos T, que destrúen ós microorganismos portadores do antíxeno ou as células infectadas.

RESPOSTA HUMORAL: mediada polos linfocitos B, que sintetizan anticorpos e os liberan á circulación sanguínea. Únense co antíxeno que provocou a súa síntese (reacción antíxeno-anticorpo).

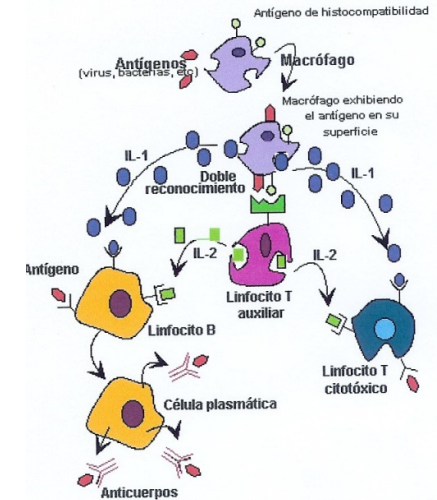
Complejo Maior de Histocompatibilidade (CMH): conxunto de moléculas de carácter antixénico que se localizan na membrana de toda célula, constituíndo o seu sistema de identidade. Permite recoñecer células como propias ou alleas.

CÉLULAS DE MEMORIA

Durante a resposta inmune tanto linfocitos B como T convértese en células de memoria. Linfocitos B se manteñen no sangue e seguen fabricando pequenas cantidades de anticorpos. Linfocitos T permanecen no tecido linfático e continúan dividíndose durante anos. Todos eles son os responsables da resposta INMUNE SECUNDARIA xa que gardan o recordo do antíxeno.

RESPOSTA INMUNITARIA PASO A PASO (COLABORACIÓN)

- Macrófagos detectan patóxenos e os fagocitan. Deixan sen dixerir moléculas que expoñen na súa membrana (antíxenos), xunto co propio CMH.
- **Linfocitos T colaboradores (T_h)** empregan os seus receptores de membrana e recoñecen o CMH como propio e os antíxenos como alleos. Actúa un clon concreto. Empeza a resposta inmune.
- O macrófago secreta citoquina (interleucina 1, IL1).
- Tralo recoñecemento e debido a IL1, o linfocito Th prolifera. Libera outra citoquina (IL2).
- IL1 e IL2 provocan a síntese de linfocitos T citotóxicos e supresores.
- Linfocitos T citotóxicos fíxanse sobre células infectadas e destrúen a súa membrana. Tamén impiden réplica virus.
- IL1 e IL2 provocan a proliferación de linfocitos B.
- Linfocitos B transfórmanse en células plasmáticas que sintetizan anticorpos e os liberan á circulación sanguínea.
- Anticorpos únense de forma concreta (clons) a antíxenos: **REACCIÓN ANTÍXENO-ANTICORPO (complexos antíxeno-anticorpo)**.



Cando o antíxeno accede por 2ª vez sucede a **resposta inmune secundaria**:
Fase latencia: moito máis curta grazas ás células de memoria.
Produción de anticorpos: máis rápida e de maior intensidade.

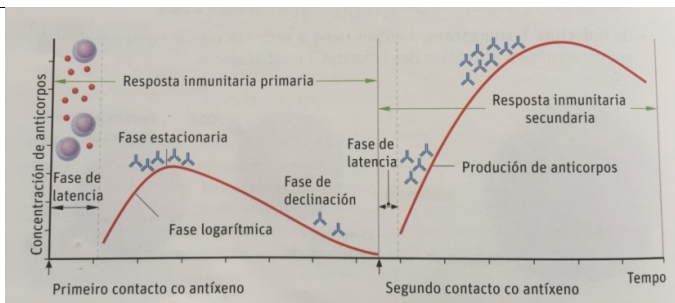
RESPOSTA INMUNE PRIMARIA E SECUNDARIA

Nun primeiro contacto cun antíxeno ten lugar a **resposta inmune primaria**:

Fase de latencia: 1-2 semanas, o antíxeno é identificado e proliferan os linfocitos B e T.

Fase logarítmica: varios días. Máxima produción de anticorpos.

Fase de declinación: diminúe a produción de anticorpos. Infección superada.



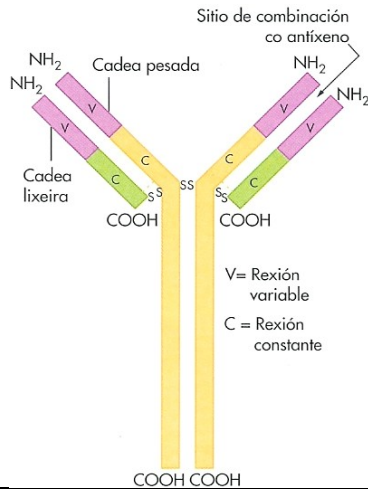
O antíxeno é eliminado sen que chegue a haber síntomas da enfermidade. A memoria inmunitaria incrementase cos anos, a medida que os organismos van sufrindo novas invasións.

INMUNOLOXÍA (3). ANTICORPOS E REACCIÓN ANTÍXENO-ANTICORPO.

Os **ANTICORPOS** son as moléculas producidas polos linfocitos B en resposta á presenza dun antíxeno. Cada anticorpo únese en exclusividade a un antíxeno.

Dende un punto de vista bioquímico son proteínas globulares complexas, chamadas **inmunoglobulinas Ig**. Hai diversos tipos de inmunoglobulinas.

ESTRUTURA:



Son 4 cadeas polipeptídicas unidas entre si mediante pontes disulfuro:

- 2 curtas, idénticas e lixeiras: cadeas L (*light*).
- 2 longas, idénticas e pesadas: cadeas H (*heavy*).
- Cada tipo de cadea ten unha rexión constante (C_L e C_H) e unha variable (V_L e V_H).
- A rexión variable é o sitio de unión co antíxeno e se denomina **parátopo**. (A parte do antíxeno coa que se une é o **epítopo**).

3. OUTROS MECANISMOS INESPECÍFICOS : O SISTEMA COMPLEMENTO e INTERFENÓN

É un mecanismo **inespecífico** pero **completa e amplifica a acción da resposta inmune**. Está formado por 20 proteínas que se atopan no plasma sanguíneo como proenzimas (inactivas ata que determinados factores as poñen en marcha). Cumpren tres funcións:

- Provocan a lise de bacterias, células estrañas ou propias modificadas ou lesionadas, por ruptura da membrana.
- Interven na opsonización: sinalan células estrañas.
- Atraen ós fagocitos durante a resposta inflamatoria.

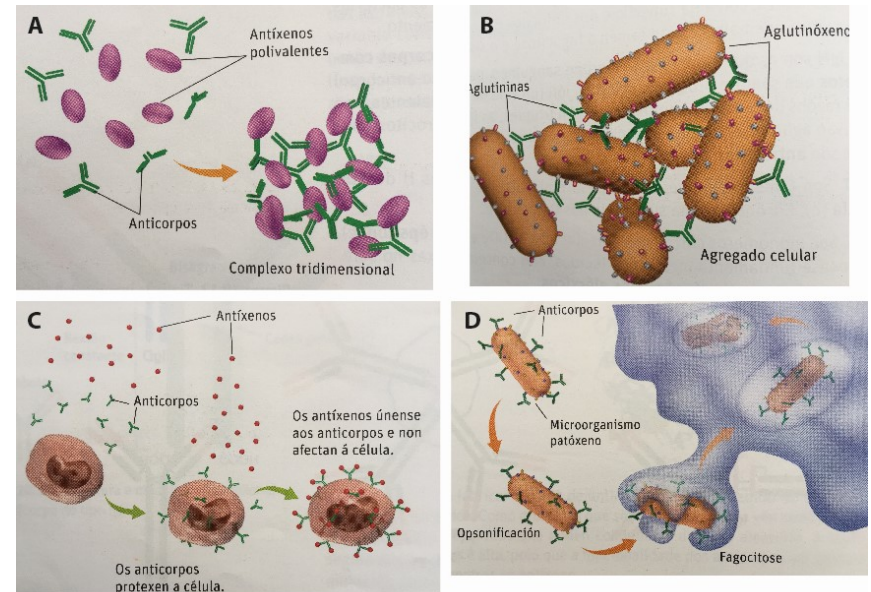
Necesitan ser activadas:

- **Vía clásica:** a partir da aparición de anticorpos unidos ós antíxenos correspondentes.
- **Vía alternativa:** non é necesaria a presenza de anticorpos, só unión dalgúns compoñentes do complemento ós polisacáridos da parede bacteriana.

INTERFENÓN: substancia química liberada polas células atacadas por un virus que ten a propiedade de protexer do mesmo virus a células sans.

QUE PASA CANDO UN ANTICORPO SE UNE Ó ANTÍXENO CORRESPONDENTE?

Establécese a reacción **ANTICORPO-ANTÍXENO**, que é absolutamente específica. Fórmanse complexos anticorpo-antíxeno que posteriormente son fagocitados. A maior parte dos antíxenos son bivalentes: pódense unir á vez a 2 antíxenos.



- Precipitación:** anticorpos libres únense a antíxenos e forman complexos 3D moi grandes que perden solubilidade e precipitan.
- Agglutinación:** os anticorpos (aglutininas) únense a antíxenos situados na superficie de bacterias u outras células. Forman agregados que precipitan.
- Neutralización:** anticorpos únense ós antíxenos e evitan o correcto funcionamento do patóxico. P. ex. Unión coa cápside dun virus.
- Opsonización:** anticorpos fíxanse na superficie de microorganismos e os marcan para que sexan localizados facilmente e fagocitados.

INMUNOLOXÍA (4). INMUNIDADE. ALTERACIÓNS DO SISTEMA INMUNE

4. INMUNIDADE

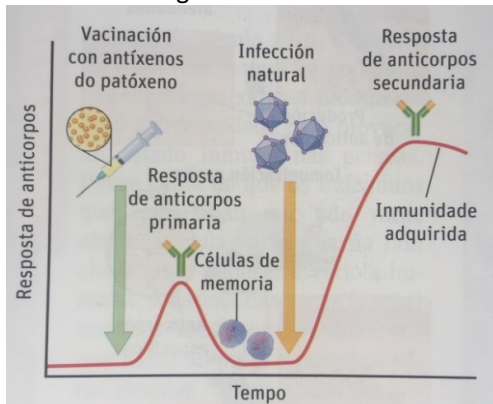
A **inmunidade** como capacidade do organismo para defenderse ou resistir elementos estraños pódese conseguir por diversas vías:

- **Inmunidade conxénita natural:** fronte a enfermidades que son propias de determinadas especies e non afectan ós humanos, de forma que somos inmunes a elas.
- **Inmunidade adquirida:** fronte a enfermidades infecciosas que si nos afectan desenvolvemos inmunidade ó longo da vida:
 - De forma **activa:** pola resposta inmunitaria e a súa memoria. Ex: varicela, xarampón.
 - De forma **pasiva:** pola transmisión de anticorpos sen que actúe o sist. Inmune, por exemplo da nai ó feto por vía placentaria ou ó bebé polo leite materno.
- **Inmunidade artificial:** conséguese coa intervención humana.
 - **Activa:** vacinación. Método preventivo.
 - **Pasiva:** soroterapia. Inxección no individuo enfermo dun soro con anticorpos.

VACINAS

Conxunto de antígenos que se introducen nun organismo san e inducen ó sistema inmunitario a producir antígenos e células de memoria, que poidan intervir posteriormente en caso de infección. Poden ser de varios tipos:

- Formas atenuadas do microorganismo patógeno. P. ex: xarampón, rubeola e as papeiras (permanente) e gripe (temporal).
- Antígenos purificados: proteína da cuberta do virus ou péptidos. Ex. hepatite B.
- Obtidas por técnicas de enxeñaría xenética (ADN recombinante). Obtense o xene que codifica para as proteínas patógenas e se sintetizan no laboratorio. Algunhas das vacinas fronte o COVID19 seguiron esta técnica.



5. ALTERACIÓNS DO SISTEMA INMUNE

Hipersensibilidade: alerxias.

Resposta inmune esaxerada e inadecuada ante antígenos (**alérxenos**) que normalmente son inofensivos: pole, fungos, ácaros, pelo, froitos secos...

- No primeiro contacto co antígeno non hai reacción alérxica; prodúcese células de memoria.
- Na segunda exposición a reacción é desproporcionada: libéranse demasiadas histaminas, ocasionando vasodilatación: inflamación de ollos, pálpebras, mucosas, esbirros, vómitos, ... Morte por asfixia (asma) ou shock anafiláctico.

Autoinmunidade: enfermidades autoinmunes.

O sistema inmunitario perde a capacidade de diferenciar células propias de alleas e pon en marcha a resposta inmune fronte ás súas propias células, causando enfermidades. Ex: esclerose múltiple, artrite reumatoide.

Resposta inmunitaria e cancro

O cancro é unha enfermidade causada pola proliferación descontrolada de células, que forman un tumor que se estende por varios órganos (tumor maligno e metástase). O sistema inmunitario inhibe o desenvolvemento do cancro, porque as células cancerixenas teñen na membrana antígenos que activan a resposta inmunitaria. Con todo, en ocasións non consegue eliminalas. **Por que?**

- As células cancerosas teñen poucas moléculas de CMH.
- As células cancerosas agochan os seus antígenos.
- As células cancerosas teñen demasiados antígenos e o sistema colapsa.
- O tumor crece demasiado rápido.

A loita fronte ó cancro ten na actualidade varias liñas: **imunoterapia**.

Inmunodeficiencias: a SIDA

Síndrome de inmunodeficiencia é un fallo do sistema inmunitario, que é incapaz de deter unha infección (non sintetiza linfocitos e/ou anticorpos), de forma que se volve vulnerable. Hai dous tipos:

- **Inmunodeficiencia conxénita:** de orixe xenética e por tanto herdable. Enfermidades infecciosas graves repetitivas; ex: nenos burbulla.
- **Inmunodeficiencia adquirida:** xurde ó longo da vida debido a diferentes enfermidades que afectan ó sistema inmunitario, por malnutrición ou por infeccións víricas (VIH virus da inmunodeficiencia humana e SIDA síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

INMUNOLOXÍA (5). ALTERACIÓNS DO SISTEMA INMUNE: os transplantes de órganos e as transfusións sanguíneas

Transplante: terapia baseada na substitución dun órgano enfermo por outro que funciona correctamente. O órgano (tecido, células) son extraídas de un individuo san (**doante**) e implantadas no seu propio corpo ou no doutro organismo (**receptor**).

Pode existir **rexeitamento**: os linfocitos T do receptor identifican como alleas as moléculas do **CMH** das células do órgano transplantado e por tanto desencadean unha resposta inmunitaria na súa contra.

No caso concreto das transfusións sanguíneas:

- Os glóbulos vermellos teñen na súa membrana antíxenos (**aglutinóxenos**).
- Eses antíxenos están determinados por 3 alelos: I^A, I^B e i .
- Individuos do grupo A teñen aglutinóxeno A.
- Individuos do grupo B teñen aglutinóxeno B.
- Individuos do grupo AB teñen aglutinóxenos A e B.
- Individuos do grupo cero non teñen aglutinóxenos.

	Grupo A	Grupo B	Grupo AB	Grupo O
Glóbulo rojo				
Antígeno	A	B	A y B	Ninguno
Anticuerpo	Anti B	Anti A	Ninguno	Los dos

Por outra banda, o plasma sanguíneo ten anticorpos:

- Grupo A: anticorpos anti B.
- Grupo B: anticorpos anti A.
- Grupo AB: anticorpos anti A e anti B.
- Grupo O: non ten anticorpos.

Problemas

Se unha persoa do grupo A recibe transfusión de sangue do grupo B, os anticorpos do receptor (anti B) loitarán contra os glóbulos vermellos do sangue recibido (teñen antíxenos B na membrana). Producirase logo a aglutinación.

Así, o grupo AB é o receptor universal: pode recibir sangue de tódolos grupos, xa que non ten anticorpos que combatan os antíxenos dos glóbulos vermellos recibidos.

O grupo O é o doante universal: os seus glóbulos vermellos non levan antíxenos, así que en ningún caso os glóbulos vermellos van ser atacados.

Con respecto ó factor Rh

Carácter: presenza ou ausencia dunha proteína denominada D na membrana dos glóbulos vermellos, que actúa como antíxeno. Ten 2 alelos: Rh^+ e Rh^- .

- Rh^+ ten a proteína. (Rh^+Rh^+ , Rh^+Rh^-).
- Rh^- non ten a proteína (Rh^-Rh^-). Crean anticorpos contra D.

Problemas:

Se unha persoa Rh^- recibe sangue dunha persoa Rh^+ , os seus anticorpos van recoñecer como allea a proteína D, desencadeando unha resposta inmunitaria específica.

Pode xerar problemas graves cando a nai é Rh^- e o fillo é Rh^+ (dous fillos Rh^+).

NOTA. DIFERENCIAS ENTRE SOROS E VACINAS

Vacinas. Inoculan antíxenos, o cal provoca a síntese de anticorpos. Créanse células de memoria. É permanente sempre que o microorganismo non mute. Exemplos: vacina da varicela (permanente) e da gripe (temporal). Método preventivo.

Soros: inoculan os anticorpos nunha persoa xa enferma. Efecto temporal. Non hai memoria. Método curativo. Exemplo: xente coa rabia ou o tétano.