

Anomalies del sistema immunitari

- Les reaccions immunològiques tenen l'objectiu d'eliminar els antígens estranys sense produir cap dany a la persona.
- Malgrat tot, **de vegades les respostes immunològiques**, lluny de ser beneficioses, **arriben a ser perjudicials per a l'organisme**.

Les alteracions del sistema immunitari es poden classificar de la manera següent:

- Excessos, el sistema immunitari actua de manera excessiva davant de substàncies innòcues o al·lèrgens. Són les **hipersensibilitats** i les **al·lèrgies**.
- Errors, el sistema immunitari ataca els nostres propis teixits. Són les **malalties autoimmunitàries**. L'autoimmunitat és la resposta immunitària als antígens propis o *autoantígens*.
- Defectes, el sistema immunitari no pot defensar-nos dels patògens. Són les **immunodeficiències**.
- Inconvenients, el sistema immunitari ataca els teixits que es trasplanten per curar un malalt. Són les **reaccions de rebuig als trasplantaments**, on els antígens d'un altre individu de la mateixa espècie són rebutjats.

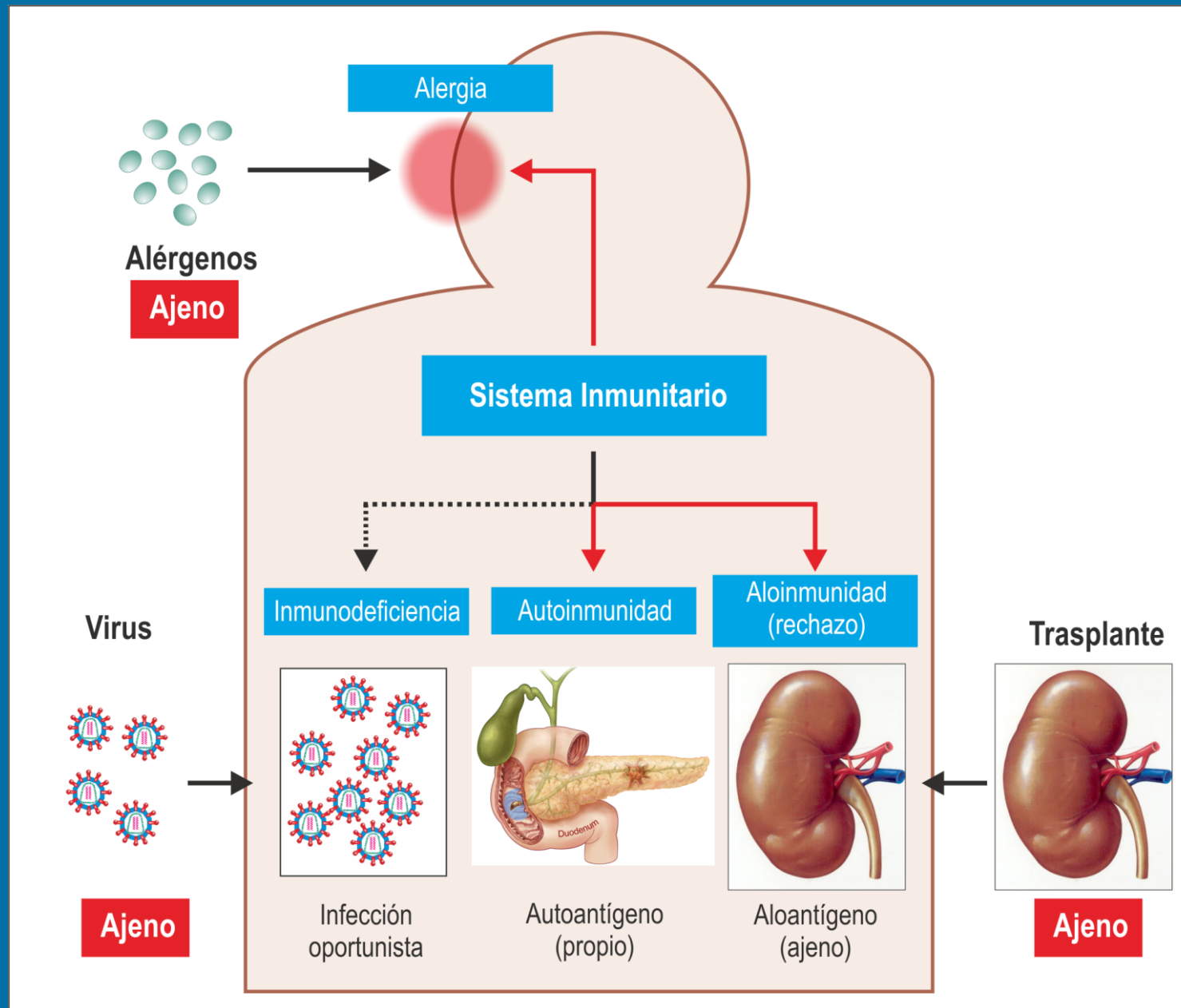


Figura 1-14. Inmunopatías. El exceso de respuesta a antígenos inocuos como el polen (denominados alérgenos) se llama alergia. La falta de respuesta a los patógenos se denomina inmunodeficiencia. La respuesta a antígenos propios (denominados autoantígenos como los del páncreas en este caso) se llama autoinmunidad. El rechazo de antígenos de otro individuo de la misma especie (denominados aloantígenos, como los de un riñón) se llama aloinmunidad o rechazo.



Errors de la immunitat: autoimmunitat

L'autoimmunitat: malalties d'autoimmunitat

- L'autoimmunitat es una **resposta immunitària adaptativa específica** contra un antigen propi.
- En alguns individus, el sistema immunitari perd la tolerància per a compostos propis i es torna contra els propis teixits generant les **malalties d'autoimmunitat**.
- El ***sistema immunitari*** fabrica anticossos contra elements del propi organisme.

La tolerància immunològica

discrimina entre el propi i l'estrany

- Durant el procés de maduració dels limfòcits que té lloc a la medul·la òssia i al tim, els limfòcits B o T que expressen a la seva superfície receptors específics per a components propis (**limfòcits autoreactius***), són eliminats (apoptosi) o inactivats . Aquest procés genera el que s'anomena **tolerància immunitària** i té lloc durant el desenvolupament fetal i els primers anys de vida de l'individu.
- En alguns individus, es produeix (per causes no del tot conegudes) l'activació d'alguns dels limfòcits autoreactius específics per a un autoantigen i són capaços d'atacar els teixits on es localitza l'antigen per al que són específics: es genera una malaltia autoimmunitària.

- No es coneixen bé les causes que activen els limfòcits autoreactius, però possiblement estan desencadenades per algun **factor ambiental** (infeccions, medicaments, toxines, llum ultraviolada, ...), que actua sobre un **individu genèticament predisposat**. Les infeccions poden ser el factor ambiental desencadenant més important.

Per a desenvolupar una malaltia autoimmunitària s'ha de de donar...

1. Predisposició genètica

Presència de determinats al·lels del sistema HLA humà.

+

2. Pèrdua d'autotolerància

Activació desafortunada de limfòcits potencialment autoreactius

+

3. Factors externs

Com infeccions, llum ultraviolada, fàrmacs,... que activin les CPA

A més de les condicions anteriors molt probablement hi hagi implicats **factors hormonals** (sexe, embaras, lactància...) ja que s'ha detectat que les malalties d'autoimmunitat tenen una major incidència en el sexe femení (75%) que en el masculí (25%).

Alguns dels mecanismes pels quals les infeccions poden trencar l'autotolerància

- Existeix la possibilitat de que determinats microorganismes tinguin proteïnes que imiten a alguna proteïna “pròpia”: **mimetisme molecular**.
 - × La similitud estructural entre antigens microbians i autoantigens pot donar lloc a reaccions creuades que danyen els antigens propis. En aquest cas, els anticossos o els limfòcits T reconeixen, a més dels antigens de l'agent infecciós, altres propis de l'individu d'estructura similar.
- Es poden alliberar **autoantigens** reclosos en ***llocs immunològicament privilegiats***, com per exemple algunes proteïnes situades al cristal·lí, al teixit cerebral o als espermatozoides. El confinament d'aquestes proteïnes en zones del cos situades a distància dels òrgans limfoides determina que els limfòcits autoreactius no arribin a assolir-les i, d'aquesta manera, no s'han arribat a activar. Quan aquestes proteïnes són alliberades a la circulació sanguínia per una lesió d'aquests teixits, llavors es produeix una resposta immunitària contra elles.
 - × Per exemple, el dany de la barrera hematoencefàlica pot posar en contacte els autoantigens del sistema nerviós central amb el limfòcits, disparant l'autoimmunitat.

La resposta immunitària contra els autoantigens és similar a la que es genera en resposta a un patògen o un al·lèrgen.

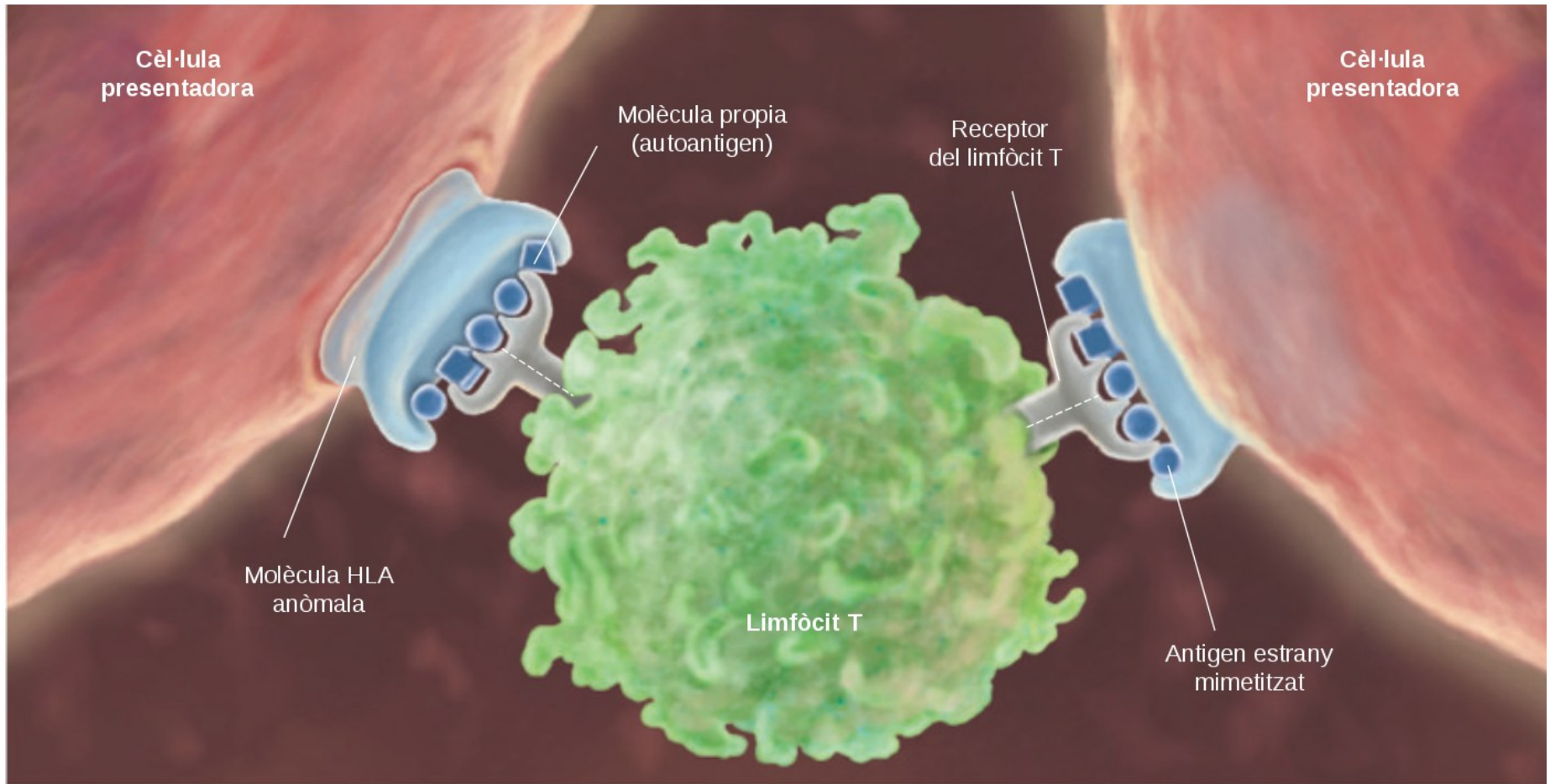
Existeix però una característica fonamental que diferencia la resposta autoimmunitària de la resta, i és que, en aquest cas l'autoantigen persisteix i el sistema immunitari es incapacita d'acabar amb ell. Per això les malalties autoimmunitàries solen ser cròniques i generalment duren tota la vida.

Les proteïnes HLA i les malalties d'autoimmunitat

Antígens d'histocompatibilitat

- **MHC** (complex principal d'histocompatibilitat): conjunt de gens que originen els **antígens d'histocompatibilitat o molècules MHC** que estan presents a la superfície de totes les cèl·lules, i que les identifiquen dins el teixit al que pertanyen.
- Als humans s'anomenen proteïnes **HLA** (*human leucocyte associated antigen*). *Proporcionen una empremta bioquímica gairebé única de cada individu.* Només els bessons univitel·lins tenen idèntics antígens d'histocompatibilitat.

- Les proteïnes HLA són les que determinen quines porcions de les molècules dels microorganismes són presentades als limfòcits T perquè iniciïn la resposta immunitària.
- Algunes **proteïnes HLA anòmales** uneixen **fragments mimètics** del microbi i els presenten als limfòcits T, els quals llavors desencadenen una resposta immunitària contra les molècules pròpies que són semblants a les mimetitzades: es produeix la malaltia autoimmunitària.

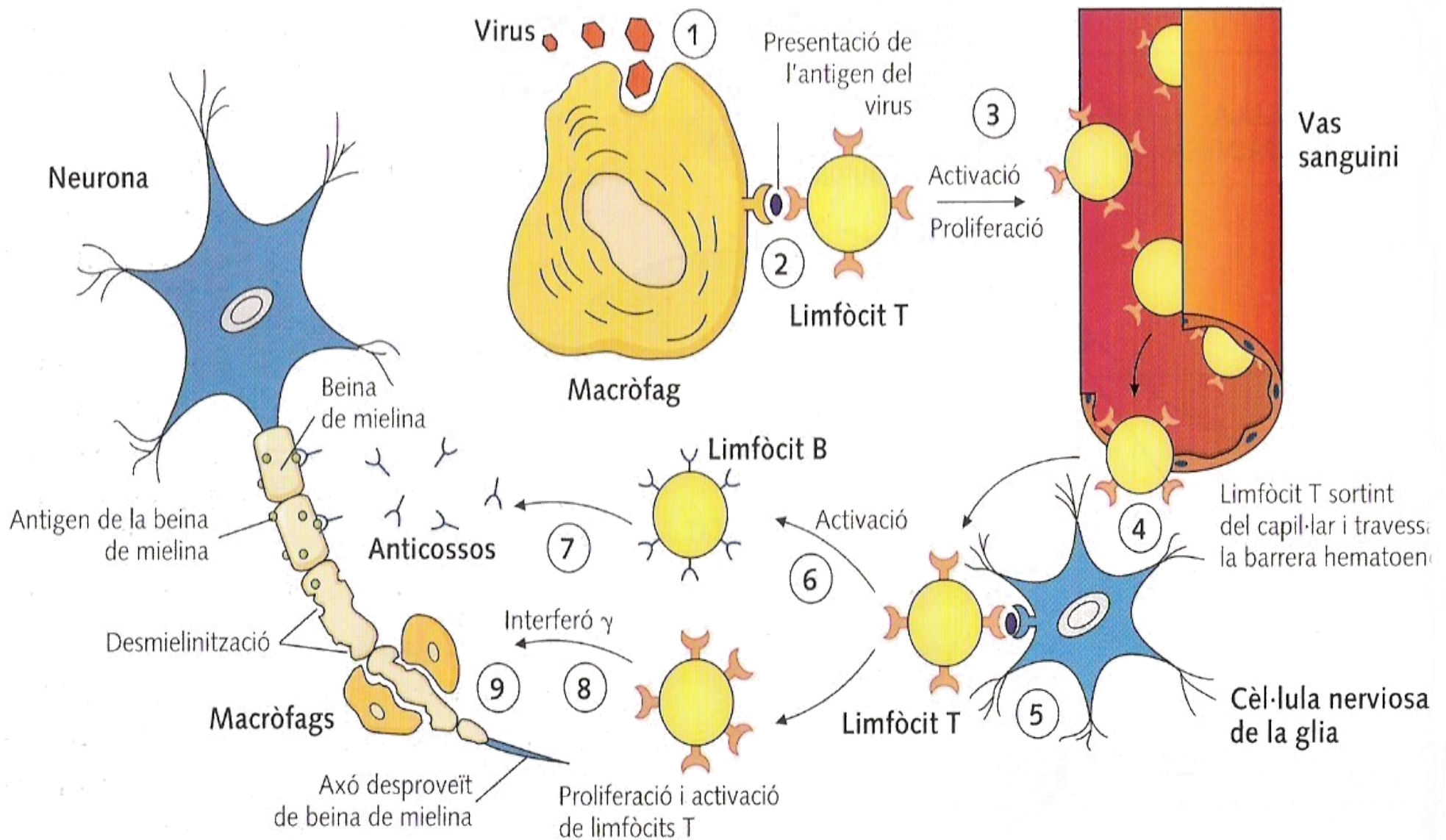


Alguns antígens forans (mimètics) són molt semblants a les molècules pròpies. Tots dos són presentats per molècules HLA anòmales als limfòcits, els receptors dels quals són incapaços de diferenciar-los. D'aquesta manera, molècules pròpies poden tenir capacitat antigènica.

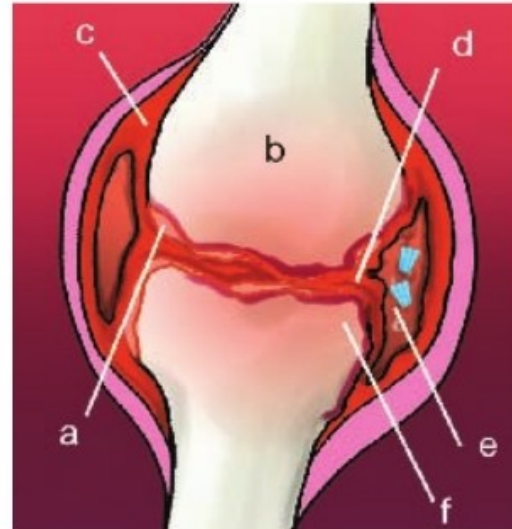
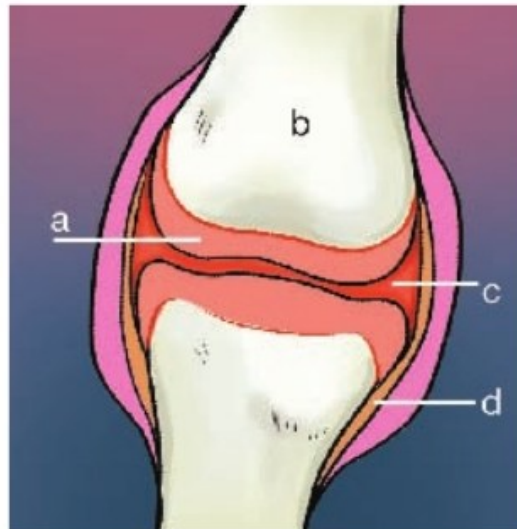
Les malalties autoimmunitàries poden afectar qualsevol òrgan si bé alguns es veuen afectats amb més freqüència que altres, per exemple...

- La substància blanca de l'encèfal i la medul·la espinal en l'**esclerosi múltiple**.
- El cartílag i altres revestiments de les articulacions, en l'**artritis reumatoide** .
- Les cèl·lules del pàncrees secretores d'insulina, en la **diabetis juvenil**.

Mecanismes immunològics en l'esclerosi múltiple



Radiografia que mostra una ma normal i una amb **artritis reumatoide**. Aquesta és una malaltia crònica sistèmica en la que s'hi produeix inflamació de les articulacions amb destrucció del cartílag i de l'os.



- a. Cartílag
- b. Hueso
- c. Líquido sinovial
- d. Membrana sinovial

- a. Destrucción del cartílago
- b. Hueso
- c. Líquido sinovial
- d. Membrana sinovial erosionada
- e. Moléculas TNF- α
- f. Destrucción del hueso

Molècules TNF: factor de necrosis tumoral, proteïnes del grup de les citocines produïdes per diferents tipus de cèl·lules del sistema immunitari