

Sistema inmunitario e vacinas



Andrea Fernández Carrera
Mercedes Peleteiro Olmedo
África González Fernández



Esenciais

Breviarios de divulgación do saber

Andrea Fernández Carrera



Licenciada en Bioloxía e doutora en Nanomedicina (Universidade de Vigo 2009 e 2018). Desenvolveu a súa tese doutoral no grupo de Inmunoloxía no campo da inflamación e formación de fibrose, traballando co modelo murino de diálise peritoneal. Tras o doutorado ampliou estudos noutros modelos animais (esclerose múltiple e cancro de páncreas). Traballou como investigadora postdoutoral, en ensaios preclínicos, no grupo de Enfermidades raras e Medicina Pediátrica (Fundación biomédica Galicia Sur) co modelo animal de enfermidade de Fabry así como análise en poboacións celulares de mostras de pacientes (2019-2020).

Mercedes Peleteiro Olmedo



Licenciada en Bioloxía, fixo a súa tese doutoral (2015) no laboratorio de Inmunoloxía da UVigo. A principios do ano 2017 comezou o seu contrato como responsable do Servizo de Citometría de Fluxo do CINBIO (UVigo). Ao longo da súa carreira investigadora, fixo estancias no estranxeiro, participou en diversos proxectos nacionais e internacionais, publicou trece artigos científicos e tres capítulos de libro, e participou na solicitude de financiación para proxectos ou a compra de novos equipos en diferentes convocatorias. Ademais, compaxina a súa actividade investigadora coa docencia e a divulgación científica.

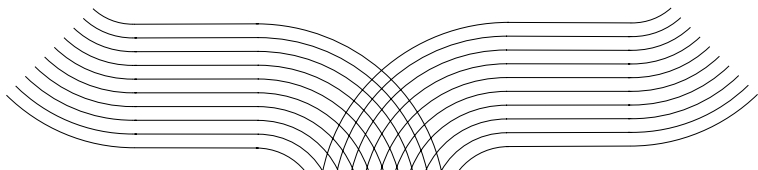
M.^a África González Fernández



Catedrática de Inmunoloxía da Universidade de Vigo, Doutora en Medicina e Cirurxía (Universidade de Alcalá de Henares, Madrid) e especialista en Inmunoloxía (Clínica Porta de Hierro, Madrid). Foi directora do Centro de Investigacións Biomédicas (CINBIO - 2009 a 2019), presidenta da Sociedade Española de Inmunoloxía (2016-2020) e lidera na actualidade un grupo de investigación multidisciplinar en inmunoloxía básica e aplicada. Ademais de ter sido premiada pola súa amplísima traxectoria científica e profesional, é copromotora da empresa NanoImmunoTech e académica da Real Academia de Farmacia de Galicia.

Servizo de Publicacións

Universida_{de}Vigo



Esenciais

Breviarios de divulgación do saber

n.º 06

Edición

Servizo de Publicacións da Universidade de Vigo
Edificio da Biblioteca Central
Campus de Vigo, 36310

Director da colección

Jorge Luis Bueno Alonso

Consello asesor científico da colección

Marta García González, Benigno Fernández Salgado, Enrique J. Varela,
Ignacio Pérez Juste, Marta Pérez Rodríguez, Ana María Bernabeu Tello

Deseño de portada

Tania Sueiro
Área de Imaxe da Universidade de Vigo
Vicerreitoría de Comunicación e Relacións Institucionais

Fotografía de portada

Adobe Stock

Maquetación e impresión

Andavira Editora, S. L.

ISBN (libro impreso)

978-84-8158-935-1

DL

VG 271-2022

- © Servizo de Publicacións da Universidade de Vigo, 2022
- © Andrea Fernández Carrera, Mercedes Peleteiro Olmedo e
M.ª África González Fernández

Reservados todos os dereitos. Nin a totalidade nin parte deste libro pode reproducirse ou transmitirse por ningún procedemento electrónico ou mecánico, incluídos fotocopia, gravación magnética ou calquera almacenamento de información e sistema de recuperación sen o permiso escrito do Servizo de Publicacións da Universidade de Vigo.

Esta editorial é membro da , o que garante a difusión e a comercialización das súas publicacións a nivel nacional e internacional.

Servizo de Publicacións

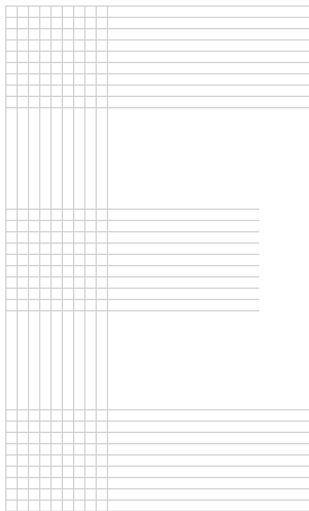
Universidade de Vigo



Esenciais

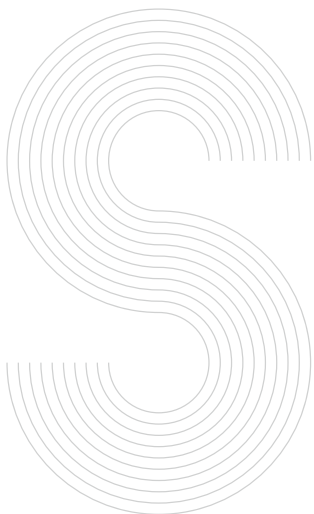
Breviarios de divulgación do saber

Esta colección pretende ofrecerlle ao público xeral unha serie de pequenas e concisas introducións aos temas básicos do coñecemento das mans das persoas expertas que ten a UVigo capaces de sintetizar dun xeito rigoroso, mais sinxelo e divulgativo, as discusións centrais dos temas xerais dun eido concreto. Unha combinación que presenta feitos, análises, novas ideas e aspectos esenciais. Independentemente da área de estudo, e do concepto que se vai definir, a serie presentará libros de pequeno formato aos que poida achegarse o público lector, tanto especializado coma non especializado, para ter un primeiro contacto informado e ameno cos temas que nos preocupan.



Sistema inmunitario e vacinas

Andrea Fernández Carrera
Mercedes Peleteiro Olmedo
M.^a África González Fernández



Índice

Prólogo	9
Capítulo 1	
Introdución ao sistema inmunitario	11
1.1. Sistema inmunitario innato	12
1.1.1. Compoñentes celulares	13
1.1.2. Receptores da inmunidade innata	16
1.1.3. Compoñentes moleculares: complemento, citocinas e outras proteínas plasmáticas	17
1.2. Sistema inmunitario específico	22
1.2.1 Inmunidade Humoral: anticorpos	22
1.2.2. Celular: linfocitos T e B	25
Capítulo 2	
Patóxenos	27
2.1. Axentes patóxenos	27
2.2. Historia do coñecemento dos patóxenos	30
2.3. Tipos de axentes patóxenos	33
2.3.1. Virus	33
2.3.2. Bacterias	34
2.3.3. Fungos	35
2.3.4. Parasitos	35
2.4. Exemplos de patóxenos que producen enfermidades moi prevalentes	36

Capítulo 3

Funcións do sistema inmunitario	41
3.1. Defensa fronte aos patóxenos	41
3.1.1. Inmidade fronte ás bacterias	41
3.1.2. Inmidade fronte aos virus	42
3.1.3. Inmidade fronte aos parasitos	43
3.1.4. Mecanismos de escape	44
3.2. Tolerancia	46
3.3. Rexeitamento aos transplantes	47
3.4. Vixilancia antitumoral	48

Capítulo 4

Regulación da resposta inmunitaria	51
---	----

Capítulo 5

Memoria inmunitaria	53
----------------------------------	----

Capítulo 6

Vacinación	55
6.1. Historia da vacinación fronte aos patóxenos	55
6.1.1. Variolización	55
6.1.2. A primeira vacina	56
6.1.3. Expedición filantrópica	56
6.1.4. Desenvolvemento de máis vacinas	57
6.2. Características das vacinas fronte aos patóxenos	60
6.2.1. Tipos de vacinas	60
6.2.2. Vacinas actuais no calendario de vacinación	66

6.2.3. Vacinas para viaxar a outros países	68
6.2.4. Vacinas en fase de desenvolvemento	68
6.3. Vías de administración e número de doses das vacinas ..	69
6.3.1. Vías de administración	69
6.3.2. Cantidade, número de doses e esquema de vacinación	70
6.4. Vantaxes	73
6.5. Produción	74
6.6. Vacinas para outras enfermidades	75
6.6.1. Alerxia	75
6.6.2. Cancro	76
6.6.3. Autoinmunidade	76

Capítulo 7

Movementos antivacinas	77
7.1. Causas do movemento antivacinas	78
7.2. Argumentos dos movementos antivacinas	79
7.3. España	80
7.4. Organización Mundial da Saúde (OMS)	80
7.5. Que podemos facer?	80

Capítulo 8

Liñas de investigación do noso grupo de Inmunoloxía IN1	83
--	-----------

Bibliografía recomendada	87
Páxinas web recomendadas	89

Prólogo

Este libro, *Sistema inmunitario e vacinas*, pretende achegarlle ao público lector os compoñentes celulares e humorais dun complexo sistema de vixilancia interna, o sistema inmunitario.

A función deste sistema vai moito máis aló da defensa fronte aos patóxenos, xa que leva a cabo un control interno continuo. A súa función é detectar e eliminar células mortas, senescentes e tumorais; participa na reparación de feridas, detecta sinais de perigo internos e diferencia entre os compoñentes propios e estraños. Por isto participa na eliminación de tecidos ou de órganos (rexeita os transplantes que non son compatibles), e realiza unha defensa férrea fronte a potenciais microbios que entren no noso organismo.

Coñecer como funciona a resposta inmunitaria fronte aos patóxenos é o que vai permitir desenvolver medidas preventivas contra diversas enfermidades infecciosas, mediante o uso de vacinas. A vacinación pretende activar a resposta inmunitaria fronte aos compoñentes inocuos dos microbios (ou incluso os propios microbios atenuados ou mortos), e xerar memoria inmunitaria fronte a eles. Desta maneira, o noso organismo estaría preparado para cando chegue o patóxeno e respondería de forma moito máis eficaz e rápida. Evitaría, así, enfermar ou facelo de forma moito máis leve.

Tratouse de que este libro fose divulgativo, evitando moitos conceptos e nomenclatura complexa, pero que fose rigoroso e o máis actual posible. Esperamos logralo.

Andrea Fernández Carrera
Mercedes Peleteiro Olmedo
África González Fernández

Capítulo 1

Introdución ao sistema inmunitario

O termo *inmunidade* refírese á protección fronte ás enfermidades infecciosas. As células e as moléculas responsables da inmunidade constitúen o **sistema inmunitario**; a súa resposta conxunta e coordinada coñécese como **resposta inmunitaria**; e a especialidade que o estuda denomínase **Inmunoloxía**.

O sistema inmunitario é moito máis ca un sistema de defensa fronte aos patóxenos (virus, bacterias, fungos ou parasitos). Está formado por unha rede complexa constituída por células, moléculas, tecidos e órganos que actúan de forma coordinada e levan a cabo un control interno do organismo. A súa función é recoñecer e eliminar unha gran cantidade de patóxenos, detectar sinais de perigo internos, reparar feridas, vixiar tumores, eliminar células senescentes e apoptóticas, e eliminar transplantes incompatibles. Exerce, por tanto, a vixilancia do noso organismo de forma continua e actívase para eliminar todo o que pode danalo. Neste libro centrarémonos sobre todo nunha das súas funcións: a vixilancia fronte aos patóxenos.

Co fin de evitar a entrada dos patóxenos, os epitelijs sans forman barreiras físicas que impiden a comunicación entre os microbios presentes no ambiente externo e o tecido interno. Tamén a capa externa de queratina, presente na pel, serve para bloquear a penetración dos microbios nas capas máis profundas da epiderme. Ademais, as células epiteliais producen substancias químicas con propiedades antimicrobianas, que dificultan aínda máis a entrada destes microbios. As principais barreiras son, por tanto, a pel e as mucosas das vías dixestiva, respiratoria e xenitourinaria. O dano/rotura destas barreiras, ben por un traumatismo, ben por unha intervención cirúrxica ou un proceso inflamatorio, predispón aos individuos sans a sufrir infeccións.

Se un patóxeno penetra, a primeira liña de defensa que temos é a **inmuidade innata**, que media a protección inicial e rápida fronte ás infeccións; e a segunda é a **inmuidade adaptativa ou específica**, que se desenvolve de forma máis lenta e proporciona unha defensa máis especializada e eficaz contra as infeccións.

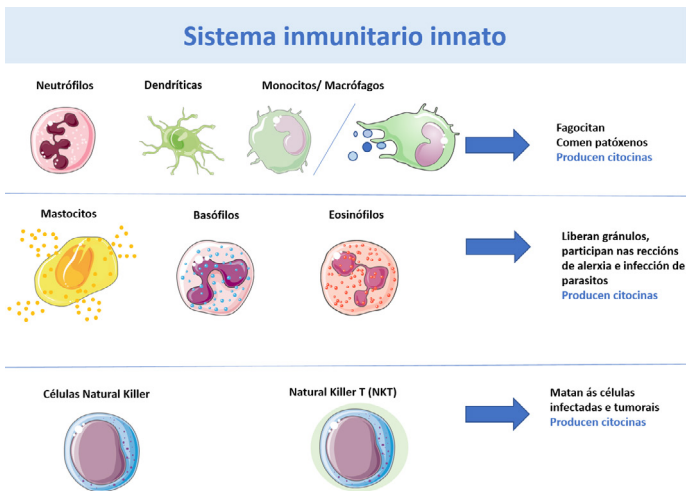
A inmuidade innata sempre está vixiante e activa en individuos sans, e actúa de forma inespecífica. Algúns dos seus mecanismos inclúen os fagocitos, que van eliminar microbios; as células asasinas naturais ou Natural killer (NK), que matarán células infectadas e tumorais; ou o sistema do complemento, que se activa para eliminar microbios. Tamén hai todo un conxunto de citocinas, que actúan como hormonas que se mandan unhas células a outras; e substancias antimicrobianas, que se liberan tras a entrada dos patóxenos.

A inmuidade adaptativa, pola contra, está mediada polos linfocitos B e T e os seus produtos. Por exemplo, os anticorpos producidos polos linfocitos B bloquean e eliminan os microbios, e os linfocitos T erradican os microbios intracelulares (T citotóxicos), regulan a resposta (T reguladores) ou axudan a outras células a actuar (T cooperadores ou axudantes).

Se o sistema inmunitario funciona de forma anómala, produce enfermidades; estas poden ser por defecto (imunodeficiencias) ou por exceso (alergia, enfermidades autoinflamatorias, enfermidades autoinmunes).

1.1. Sistema inmunitario innato

A inmuidade innata presenta tres funcións principais que son esenciais para a defensa contra os axentes patóxenos, o dano e a renovación tisular (curación de feridas, limpeza de células mortas e envellecidas). A primeira das funcións é impedir, controlar ou **eliminar a infección** de microorganismos patóxenos. Moitos patóxenos desenvolveron estratexias para resistir á inmuidade innata e estas estratexias son cruciais para a virulencia destes. A segunda función é eliminar as células danadas e iniciar o proceso de **reparación tisular**. E a terceira función é iniciar, dirixir e regular a **resposta inmunitaria adaptativa** facéndoa eficaz fronte aos diferentes tipos de patóxenos. A inmuidade innata proporciona sinais que alertan e dirixen o



*Figura 1. Principais células que participan no sistema inmunitario innato
Figura creada utilizando Servier Medical Art, proporcionada por
Servier, baixo unha licenza Creative Commons Attribution 3.0.*

sistema inmunitario adaptativo para que responda da maneira máis adecuada segundo o patóxeno de que se trate.

1.1.1. Componentes celulares

Os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas (CD) e células NK van traballar conxuntamente para realizar unha resposta rápida e inespecífica fronte a unha gran variedade de patóxenos. As células que forman parte do sistema inmunitario innato funcionan como vi-xiantes para detectar microbios e células danadas nos tecidos, pero tamén emiten sinais de alarma que desencadean mecanismos máis eficientes para eliminalos. As células inmunitarias teñen receptores que recoñecen patróns moleculares asociados aos patóxenos ou ao dano celular. Este recoñecemento **non é específico**, pero si é capaz de **diferenciar o propio do extraño**.

1.1.1.1. *Fagocitos*

Os fagocitos, entre os que se atopan os neutrófilos, os monocitos/macrófagos e as células dendríticas (CD), son as células que teñen como función principal inxerir e destruír os microbios, desfacéndose das células ou dos tecidos danados. A resposta funcional dos fagocitos consiste nunha secuencia de pasos: o primeiro é o recrutamento ás zonas de infección; o segundo, o recoñecemento dos microbios; e, por último, a activación, a posterior inxestión por fagocitose, así como a súa destrución. Os fagocitos son capaces de comunicarse con outras células a través do contacto directo e da secreción de citocinas que promoven e regulan as respostas inmunitarias.

1.1.1.2. *Neutrófilos*

Os **neutrófilos** son o tipo celular defensivo máis abundante no noso sangue, en torno ao 60-70 % dos leucocitos en persoas adultas, e representan a principal ferramenta do sistema inmunitario para eliminar os patóxenos que se poden fagocitar. Son células que chegan rapidamente ao foco da infección e teñen un papel crítico defensivo fronte ás bacterias extracelulares e aos fungos. Son capaces de liberar grandes cantidades de citocinas e de quimiocinas (atraen células), polo que se convierten en pezas clave dos procesos de inflamación. Os neutrófilos son células de vida media moi curta (2-3 días) que circulan libremente polo torrente circulatorio e que se extravasan (mediante diapedese) a través dos endotelios en condicións de inflamación. Morfoloxicamente, teñen o núcleo multilobulado e un tamaño de 10 a 20 micras. Orixínanse na liña mieloide e derivan dun precursor común que xera o proxenitor dos eritrocitos, granulocitos, monocitos e megacariocitos (plaquetas).

1.1.1.3. *Monocitos/Macrófagos*

Os **monocitos** circulantes no sangue periférico representan entre o 5-10 % dos leucocitos. Morfoloxicamente teñen un núcleo bilobulado con forma de ril, que ocupa dous terzos da célula e por isto clasifícanse como célula mononuclear. A función principal dos monocitos é iniciar a inflamación e a eliminación directa de microorganismos patoxénicos. Atópanse no tecido vascular ou infiltrados nos tecidos, en alerta ante unha posible invasión microbiana, polo que son esenciais na eliminación de bacterias, fungos e parasitos.

Os monocitos son células incapaces de replicarse no sangue periférico ou en ausencia de inflamación. Non obstante, despois dun tempo circulando polo corpo, vanse aos tecidos, onde se poden diferenciar a distintos tipos celulares, dependendo do tecido e do ambiente no que se atopen (p. ex.: macrófagos tisulares, macrófagos alveolares, macrófagos deciduais, células de Kupffer ou células da microglía, entre outros). Os **macrófagos**, polo tanto, representan o estado de diferenciación final dos monocitos. Morfoloxicamente son máis grandes e, ademais, teñen unha vida media máis longa nos diferentes tecidos.

O principal obxectivo da activación dos macrófagos é destruír os microorganismos patoxénicos. Para levar a cabo este proceso, internalizan os patóxenos en compartimentos vesiculares intracelulares (fagosoma), onde os destrúen e os converten en péptidos e, posteriormente, presentarase en moléculas de histocompatibilidade a linfocitos T efectores.

A parte da destrución dos patóxenos, os monocitos/macrófagos interveñen de maneira importante na formación de tecidos, no seu control interno e na reparación de lesións, participando na orientación da remodelación vascular, a estimulación das células nai e proxenitoras locais e a reparación estrutural dos tecidos.

1.1.1.4. Células dendríticas (CD)

As células dendríticas (CD) representan entre o 0,2-0,5 % dos leucocitos sanguíneos circulantes; non obstante, atópanse maioritariamente nos tecidos do noso organismo, esencialmente baixo a pel e en todas as nosas mucosas, no parénquima dos órganos e nos tecidos linfáticos.

Morfoloxicamente presentan longas prolongacións de membrana, similar ás dendritas das neuronas, e a súa función principal consiste en conectar o sistema inmunitario innato co sistema inmunitario adaptativo.

Detectan os patóxenos, procésanse e migran aos órganos linfoides secundarios máis próximos para presentar os antíxenos aos linfocitos T nativos (ou virxes). Aquí encárganse de activar aos linfocitos T e dirixilos na súa diferenciación ata a resposta defensiva máis adecuada para eliminar a ameaza. Tamén están implicadas nos procesos de

tolerancia central e periférica, regulando desta forma que non exista autorreactividade e autoinmunidade.

1.1.1.5. *Linfocitos NK*

As células NK representan entre o 5-15 % dos linfocitos sanguíneos circulantes, pero tamén se poden localizar como células gardiás baixo a pel, as mucosas, a medula ósea e o bazo. A súa denominación como NK débese á observación inicial de ser capaces de eliminar células tumorais de forma espontánea.

As células NK representan un dos compoñentes celulares especializados máis importante do noso sistema inmunitario, xa que están implicadas tanto na primeira liña de defensa fronte ás infeccións víricas, ás bacterias intracelulares e á eliminación de células tumorais, coma na autoinmunidade, nas inmunodeficiencias ou nos transplantes. Entre as súas funcións tamén destaca a secreción de citocinas proinflamatorias, antiinflamatorias e a liberación de substancias citotóxicas (p. ex.: fan poros nas células diana).

Ademais destas células descritas, existen outras máis como as células NKT, as linfoides innatas e os linfocitos T gamma/delta, que van axudar a detectar patóxenos sobre todo nas zonas de entrada (mucosas).

1.1.2. **Receptores da inmunidade innata**

O sistema inmunitario innato detecta tanto a presenza de patóxenos coma de dano e inicia os mecanismos necesarios para eliminar esa ameaza. A detección destas ameazas lévase a cabo mediante **receptores de recoñecemento de patróns** (PRR, do inglés *Pattern-Recognition Receptors*). Os PRR vixían tanto o espazo extracelular coma o intracelular, e cando se activan, inician as funcións antimicrobianas e proinflamatorias das células que os expresan. A expresión dos PRR non está restrinxida só a células do sistema inmunitario innato (macrófagos, neutrófilos, CD etc.), senón que poden presentalos moitas outras células, tales como as células epiteliais que compoñen a barreira entre o corpo e o ambiente externo, e moitos outros tipos presentes nos tecidos e nos órganos.

Os PRR recoñecen principalmente moléculas conservadas de patóxenos denominadas **patróns moleculares asociados a patóxenos**

(PAMP, do inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), porque están presentes nunha gran cantidade de patóxenos. Tamén hai receptores que detectan dano en células propias en resposta ao estrés, dano tisular, morte celular ou necrose. Estes compoñentes endóxenos comúns e moitas células propias denomínanse **patróns moleculares asociados ao perigo/dano** (DAMP, do inglés *Danger Associated Molecular Patterns*).

O compoñente principal da resposta inmunitaria innata inducida por recoñecer patóxenos ou sinais de perigo conduce a producir citocinas proinflamatorias e interferóns (IFN). Estes mensaxeiros químicos son esenciais para iniciar as respostas inmunitarias, tanto innatas coma adaptativas. A activación das células tamén inicia a indución de fagocitose, autofagia, morte celular e procesamento de citocinas. Estas respostas inmunitarias innatas están vinculadas á detección microbiana por PRR mediante vías de transdución de sinais delicadamente controladas. A coordinación destas vías de sinalización propicia a resposta inmunitaria dende o control inicial da infección ata o desencadeamento dunha resposta inmunitaria adaptativa apropiada.

1.1.3. Compoñentes moleculares: complemento, citocinas e outras proteínas plasmáticas

Cóñécese unha gran cantidade de moléculas solubles efectoras que están presentes no sangue e no líquido extracelular, e que interveñen no recoñecemento dos microbios e promoven respostas inmunitarias innatas.

Estas moléculas exercen a súa acción rapidamente contra os patóxenos extracelulares e actúan de tres maneiras importantes: potencian a capacidade das células fagocíticas para eliminar o patóxeno, lisan os microbios mediante complexos de ataque á membrana e promoven a resposta inflamatoria.

1.1.3.1. O complemento

As investigacións do sistema do complemento inícianse a finais do século XIX, momento no que xorden grandes avances dentro dos campos da patoloxía, a Microbioloxía e a Inmunoloxía. Paul Ehrlich denominou **complemento** a unha substancia do soro que tiña capacidade para complementar a actividade dos anticorpos específicos. O

sistema do complemento componse de preto de máis de vinte proteínas distintas, que, aínda que poden unirse a inmunoglobulinas ou a compoñentes de membrana, adoitan circular de maneira latente polo sangue e polos fluídos tisulares. Estas proteínas traballan xuntas para marcar e destruír aos invasores, así como para avisar e recrutar outros compoñentes do sistema inmunitario.

Nos seres humanos, as proteínas do complemento comezan a producirse durante o primeiro trimestre do desenvolvemento fetal. De feito, pese a súa baixa incidencia, as criaturas cun defecto nunha das proteínas importantes do complemento, polo xeral, sofren de infeccións que poden ser moi graves. As proteínas do complemento sintetízanse principalmente no fígado, pero tamén as poden producir as células epiteliais do tracto gastrointestinal e xenitourinario, así como por monocitos/macrófagos e neutrófilos.

Para que teña lugar a activación do sistema do complemento, precísase o recoñecemento de moléculas expresadas na superficie dos patóxenos, pero que non están presentes nas células propias. Esta activación pode ocorrer de tres maneiras diferentes, que converxen no factor C3 e no complexo citolítico de ataque á membrana (MAC, do inglés *membrane attack complex*), e que abre poros na membrana onde se deposita (bacterias, tumores).

- **Vía clásica:** para que se active esta vía primeiro o sistema adaptativo recoñece o patóxeno e márcalo con anticorpos (IgM e IgG), aos cales uníranse o compoñente C1 e iniciará o torrente de diversos compoñentes.
- **Vía alternativa:** ben por activación dalgunha das outras vías, ben por activación espontánea do factor C3 ou por estar en contacto con determinados patóxenos.
- **Vía das lectinas:** as proteínas do complemento poden recoñecer algúns azucres presentes nas bacterias e desencadear a activación do torrente.

O complemento pode ser moi lesivo, polo que temos moitos factores internos que o controlan.

1.1.3.2. Citocinas

As citocinas son proteínas producidas polas células do sistema inmunitario e son utilizadas como mensaxeiras entre estas células. Van ter un efecto sobre o comportamento doutras células, xeralmente local, aínda que ás veces poden actuar a longas distancias, con carácter sistémico. Unha mesma citocina pode ter distintas actividades biolóxicas en función do tipo celular ao que lle leve a mensaxe. Ademais, estas mensaxes, levadas por diferentes citocinas, poden ter efectos sinérxicos ou antagónicos.

As mensaxes que leva cada unha delas poden ser moi diferentes e, en función destas, poderíamos falar de que as súas funcións xerais son regular a intensidade e a duración da resposta inmunitaria; regular a división, crecemento e diferenciación celular, ou hematopoesa (p. ex.: interleucina 3); mediar os procesos inflamatorios (p. ex.: interleucina 6); e combater infeccións virais (p. ex.: interferóns).

Na táboa 1 amósanse as principais citocinas, as funcións que desempeñan, así como as células produtoras e a diana sobre a que actúan.

Táboa 1. Principais citocinas implicadas nas respostas inmunitarias

Citocina	Función	Célula produtora	Células diana
IFN- α IFN- β	<ul style="list-style-type: none"> • Actividade antitumoral e antiviral • Activación das células NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos • Macrófagos • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Células nucleadas
IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> • Actividade antiviral • Activación de macrófagos e células NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T e Th1 • Células NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfocitos T e Tc • Células NK
IL-1 α IL-1 β	<ul style="list-style-type: none"> • Activación celular (macrófagos e linfocitos T) e inflamación • Induce febre • Síntese de proteínas de fase aguda por parte dos hepatocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos e macrófagos • Neutrófilos • Células epiteliais e endoteliais 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfocitos T • Hipotálamo • Vasos sanguíneos • Fígado

Citocina	Función	Célula productora	Células diana
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Regula a hematopoese e a inflamación • Induce febre • Síntese de proteínas de fase aguda por parte dos hepatocitos • Estimulación de células B para segregar inmunoglobulinas 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Linfocitos Th • Células endoteliais • Fibroblastos 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T e B • Hipotálamo • Vasos sanguíneos • Fígado
IL-12	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a produción de INF-γ por NK e linfocitos T • Estimula a actividade citotóxica de T e NK e a síntese de INF-γ 	<ul style="list-style-type: none"> • Células dendríticas (DC) • Macrófagos • Neutrófilos 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T e Th1 • Células NK
IL-18	<ul style="list-style-type: none"> • Produción de INF-γ na actividade citotóxica de linfocitos Tc e de NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> • Células NK • Linfocitos T
IL-23	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula a actividade citotóxica dos linfocitos Tc e NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Células dendríticas (CD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Células NK • Linfocitos T
TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> • Activación celular e inflamación • Induce febre • Responsable do shock endotóxico/séptico 	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos • Neutrófilos • Células epiteliais e endoteliais • Linfocitos Th1 • Células NK 	<ul style="list-style-type: none"> • Monocitos • Neutrófilos • Vasos sanguíneos • Fígado • Linfocitos T e B
IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Induce a proliferación de linfocitos T e B, NK e macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos Th1 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T e B • Células NK • Monocitos
IL-4	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula o crecemento e a diferenciación de linfocitos B • Induce IgE (alergias) e IgG1 • Actividade antitumoral 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos Th2 • Mastocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos T e B • Macrófagos
IL-5	<ul style="list-style-type: none"> • Diferenciación, proliferación e activación de eosinófilos e linfocitos B • Estimula a síntese de IgA 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos Th2 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfocitos B • Eosinófilos

Citocina	Función	Célula produtora	Células diana
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe a expresión de citocinas e outros mediadores proinflamatorios Factores de estimulación de células B e secreción de IgG Inhiben expresión de moléculas de adhesión en monocitos 	<ul style="list-style-type: none"> Monocitos Macrófagos Linfocitos Th2 e B Linfocitos Treg 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitos B Monocitos Células NK
IL-13	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe a expresión de citocinas e outros mediadores proinflamatorios 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitos Th2 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitos B Monocitos Macrófagos
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> Proliferación de linfocitos T 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocito Th17 	<ul style="list-style-type: none"> Macrófagos Linfocitos T Fibroblastos
TGF- β	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe o crecemento celular e a síntese de citocinas Promove a diferenciación de Treg Induce o cambio de isotipo a IgA 	<ul style="list-style-type: none"> Macrófagos Linfocitos Th2 Linfocitos Treg 	<ul style="list-style-type: none"> Macrófagos Linfocitos Th1 Linfocitos B
GM-CSF	<ul style="list-style-type: none"> Desenvolvemento e diferenciación de granulocitos e macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitos T Células NK Macrófagos 	<ul style="list-style-type: none"> Macrófagos

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos e monocitos; INF: interferón; IL: interleucina; TGF: factor de crecemento transformante; Th: linfocitos T cooperadores; Tc: linfocitos T citotóxicos; TNF- α : factor de necrose tumoral alfa; Treg: linfocitos T reguladores

1.1.3.3. Outras proteínas plasmáticas

Neste grupo, cabería destacar as proteínas de fase aguda (p. ex.: proteína C reactiva), as cales se producen no fígado durante a fase aguda de moitas infeccións. Únense á superficie das bacterias e favorecen a súa fagocitose. Existen, ademais, outros compostos con capacidade

antimicrobiana e antifúnxica como poden ser a lisozima, os péptidos antimicrobianos, as lectinas etc.

1.2. Sistema inmunitario específico

Ademais do sistema inmunitario innato, os animais vertebrados, á parte dos tiburóns, temos un sistema máis sofisticado de recoñecemento, que é o sistema inmunitario específico, no que participan os linfocitos, tanto B coma T.

Os linfocitos encárganse de distinguir os patóxenos a través dunhas ferramentas que están na súa superficie. Estas ferramentas coñécense como receptores antixénicos. O sistema inmunitario saberá se un patóxeno entrou previamente no corpo e identificarao en función de se encaixa ou non nestes receptores. Por esta característica, fronte a cada patóxeno introducido en cada vacina que nos inoculen, podemos activar algúns destes linfocitos do sistema inmunitario específico. Temos a capacidade de producir miles de millóns de linfocitos diferentes.

Ante unha ameaza, iníciase unha resposta consistente na activación dun linfocito, que se multiplica e multiplica ata ter moitas copias e así ser capaz de recoñecer e de eliminar o patóxeno.

1.2.1 Inmuidade Humoral: anticorpos

Un dos mecanismos de defensa específico que temos son os anticorpos. Os anticorpos, tamén chamados inmunoglobulinas (Igs), son proteínas grandes con forma de «Y». Ao final dos brazos do «Y» é por onde se unen aos patóxenos ou aos alérxenos. Eses brazos están formados por catro cadeas compostas de aminoácidos (dúas cadeas pesadas, máis longas; e dúas cadeas lixeiras, máis curtas) unidas entre si por enlaces químicos moi fortes, chamados pontes disulfuro. A zona de unión ao antíxeno localízase nas rexións variables das cadeas, mentres que as rexións constantes se encargan de interactuar con outros compostos do sistema inmunitario.

O noso sistema inmunitario é capaz de producir miles de millóns de anticorpos diferentes coa capacidade de recoñecer e de eliminar, de forma específica, calquera organismo estraño que entre no noso corpo. Estes son producidos polos linfocitos B específicos.

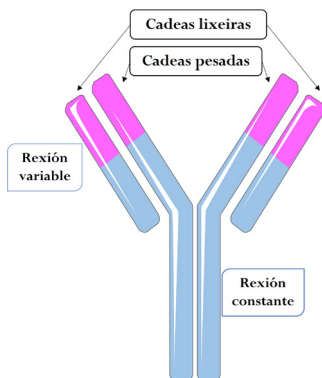


Figura 2. Estrutura do anticorpo

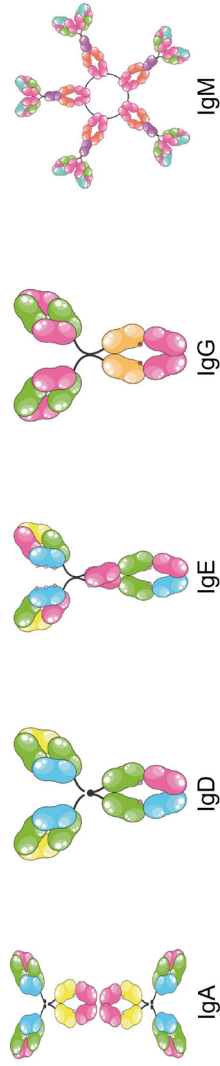
1.2.1.1. Cantas clases de anticorpos hai?

Como vimos anteriormente, os anticorpos están formados por cadeas lixeiras e pesadas. Dependendo do tipo de cadea pesada que posúan, o anticorpo pode ser de cinco clases: IgA (α), IgD (δ), IgE (ϵ), IgG (γ) e IgM (μ).

En canto ás cadeas lixeiras pódense clasificar en dous grupos: kappa (κ) e lambda (λ).

É moi importante o tipo de anticorpo producido nunha resposta inmunitaria, xa que cada un ten unha función:

- A IgA está presente nas mucosas e no leite materno. Na lactancia materna a nai transfere anticorpos que van protexer a criatura de infeccións respiratorias e dixestivas.
- A IgD é importante na activación dos linfocitos B, pero está en cantidades moi baixas no noso organismo.
- A IgE aparece nas respostas alérxicas e fronte aos parasitos.
- A IgG aparece semanas despois de que teña lugar a infección e pode permanecer incluso anos. A IgG ten unha función protectora do feto, xa que é a única capaz de atravesar a placenta e protexer a criatura tanto no embarazo coma nos primeiros meses de vida.



Isotipo	Subtipos	Estrutura	Funções
IgA	IgA1 IgA2	Monómero Dímero	<ul style="list-style-type: none"> • Imunidade em mucosas (vias dixestiva e respiratoria) • Activación do complemento pola vía das lectinas ou a alternativa
IgD		Monómero	<ul style="list-style-type: none"> • Receptor de antígeno de linfocito B virxen (BCR)
IgE		Monómero	<ul style="list-style-type: none"> • Defensa fronte a parásitos (helminto) • Respostas alérxicas
IgG	IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	Monómero	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta secundaria a patóxenos • Imunidade neonatal: transferencia de anticorpos maternos a través da placenta e do intestino
IgM		Pentámero	<ul style="list-style-type: none"> • Resposta primaria a patóxenos

Figura 3. Clases de inmunoglobulinas e as súas funcións principais

- A IgM é a primeira en aparecer tras unha infección. Adoita xurdir aos 5 ou 7 días da infección e logo vai desaparecendo.

1.2.1.2. Como nos poden defender os anticorpos?

Cando nos infectamos cun patóxeno, os anticorpos poden reaccionar de varias formas:

1. **Neutralizar** o patóxeno para que non infecte ás demais células. Para iso rodean ao patóxeno e inactívanlo.
2. **Activar o complemento.** Os anticorpos de clase IgG e IgM son capaces de activar o complemento, perforan a membrana dos patóxenos e mátaos.
3. **Axudar os macrófagos.** Os anticorpos, ao rodear aos patóxenos, axudan aos macrófagos a eliminalos.
4. **Avisar as células NK.** Os anticorpos teñen a capacidade de activar ás células NK (posúen gránulos capaces de matar tanto ás células infectadas por virus coma ás células tumorais) e estas eliminan os patóxenos para que a infección non avance.

1.2.2. Celular: linfocitos T e B

Temos dous tipos de linfocitos:

- **Linfocitos B.** Son capaces de recoñecer aos patóxenos a través do receptor que expresan na súa membrana (anticorpo). Cando a célula B recoñece un patóxeno concreto, actívase e comeza a multiplicarse. Algunhas destas células quedarán como células de memoria, que recordarán ao patóxeno, e outras diferenciaranse cara a células plasmáticas para producir anticorpos en grandes cantidades. A activación dos linfocitos B produce anticorpos, que axudarán a destruír aos patóxenos.
- **Linfocitos T.** Para que os linfocitos T poidan ver os patóxenos necesitan que outras células mostrénllos. Se é a primeira vez que entra un patóxeno, as células dendríticas (CD) son as encargadas de mostrarllo aos linfocitos T, pero se non é a primeira vez poden axudar tamén os macrófagos e os linfocitos B a mostrarlle. Unha vez que o linfocito recoñece ao patóxeno, multiplícase, ao

igual que facían os linfocitos B, e quedan algúns como células de memoria para posibles futuras infeccións polo mesmo patóxeno.

Hai diferentes tipos de linfocitos T: colaboradores, citotóxicos e reguladores.

- **Os linfocitos T colaboradores ou cooperadores (Th)** axudan a outras células a través da liberación de citocinas.
- **Os linfocitos T citotóxicos (Tc)** destrúen tanto ás células infectadas por un virus coma ás células tumorais. Para activarse necesitan a axuda dos Th.
- **Os linfocitos T reguladores (Tr)** axudan a controlar todo o proceso parando a resposta inmunitaria tras eliminar o patóxeno.

As principais **características** do sistema inmunitario específico son:

- Memoria
- Especificidade
- Diversidade, selectividade e afinidade
- Autorregulación
- Discriminación propio-estraño
- Tolerancia

Tanto a inmunidade innata coma a adaptativa intégranse perfectamente para constituír un sistema robusto que nos protexe contra os microorganismos patóxenos.

Capítulo 2

Patóxenos

2.1. Axentes patóxenos

Vivimos rodeados de microorganismos como bacterias, virus, fungos, príons, viroides ou parasitos (algúns deles macroscópicos), pero non todos eles poden infectarnos e causarnos danos. Só os que poden causar enfermidades coñécense como **patóxenos**. Un patóxeno pode producirlle unha enfermidade a unha persoa, e esta transmitirlle a outras persoas. Esta capacidade de contaxio depende sobre todo do tipo de transmisión do patóxeno: por aerosois, por contacto, por sangue, por vía sexual, por alimentos, por auga contaminada con fomes. A súa maior ou menor capacidade de contaxio é o que fará que unha determinada enfermidade se expanda de forma importante en moitas persoas á vez, incluso en distintos países.

Hai algúns conceptos que se empregan para coñecer o grao de distribución que ten un determinado patóxeno:

- **Epidemia.** Cando aparece unha enfermidade nova ou se incrementa o número de casos (tamén se fala de gromo) producidos por un axente patóxeno de forma brusca e inesperada, pero afecta a unha determinada rexión. Por exemplo, se se incrementan os casos de meninxite de forma repentina nunha cidade, estase a producir un gromo.
- **Pandemia.** Cando a epidemia se estende a distintos países ou rexións, fálase de pandemia. O exemplo máis claro é o que estamos vivindo co coronavirus SARS-CoV-2, un patóxeno novo que afectou a todos os países.

- **Endemia.** Cando nunha determinada zona hai un número de casos máis ou menos estables, ou periódicos ao longo do tempo. Por exemplo, a tuberculose é endémica en Galicia. Ten máis casos ca o resto de España, pero mantense máis ou menos estable ao longo dos anos. Outro exemplo é a gripe. Todos os anos hai casos de gripe, é estacional e afecta en épocas de frío, e aínda que os casos poden variar dun ano a outro, mantéñense dentro dun rango.

O ser humano tivo que enfrontarse cos patóxenos dende a súa existencia. Así, atopáronse lesións en ósos, fósiles e momias, que indicaría o tipo de enfermidade que padeceron como, por exemplo, a tuberculose observada en momias exipcias.

Tal e como se pode ver na táboa 2, ao longo da historia repetíronse epidemias producidas por patóxenos tales como as pragas de Antonio (165-180) e Justiniano (541-542), a varíola xaponesa (735-737), a peste negra (1347-1351), a varíola (1520), a febre amarela e diversas pragas durante os séculos XVII e XVIII.

A partir do século XIX o número de pandemias e de epidemias incrementábase de forma importante por unha maior concentración de poboación (sobre todo nas zonas urbanas), melloras na mobilidade e transportes de mercancías. Xorden así epidemias do cólera (1817-1923), da gripe rusa (1889-1890) e a pandemia da «mal chamada gripe española» (1918-1919). A gripe española non se orixinou en España pero, ao non entrar na contenda da primeira guerra mundial, foi o primeiro país que lle comunicou á prensa casos de gripe, de aí o seu nome.

En anos máis recentes, tivemos a gripe asiática (1957-1958) e de Hong Kong (1968-1970), a infección polo virus da inmunodeficiencia humana ou VIH (1981-actual), a gripe A (2009) ou o ébola (2014-2016). Tamén xorden novos virus que infectan ao ser humano como os coronavirus SARS, que producen unha síndrome respiratoria aguda (do inglés, **Severe Acute Respiratory Syndrome**, logo denominouse SARS-CoV-1); MERS, síndrome respiratoria de Oriente Medio (do inglés, **Middle East Respiratory Syndrome**); ata a máis recente pandemia mundial do SARS-CoV-2, que produce a enfermidade denominada covid-19 (do inglés, **Coronavirus disease**). Esta infecta miles de millóns de persoas e produce millóns de mortes, enfermidades graves e secuelas.

Táboa 2. Resumo das pandemias e das epidemias no mundo ao longo da historia

	ANO	MORTES	ENFERMIDADE
Praga de Megido	1350 a. C.	Descoñécese	Incerto
Praga de Atenas	429-426 a. C.	75 000-100 000	Posible tifo
Epidemia en Grecia	412 a. C.	Descoñécese	Posible gripe
Praga de Antonino	165-180	5-10 millóns	Posible varíola ou sarampelo
Praga de Justiniano	541-549	15-100 millóns	Peste bubónica
Epidemia da varíola xaponesa	735-737	2 millóns	Varíola
Praga bubónica	1346-1353	75-200 millóns	Peste bubónica
Praga de Persia	1772-1773	2 millóns	Peste bubónica
Pandemia do cólera	1846-1860	12-15 millóns	Cólera
Pandemia da gripe rusa	1889-1890	1 millón	Gripe
Gripe H1N1 española	1918-1920	50-100 millóns	Gripe H1N1
Epidemia do tifo	1918-1922	2-3 millóns	Tifo
Pandemia da gripe asiática	1957-1958	1-4 millóns	Gripe H2N2
Epidemia da gripe de Hong Kong	1968-1969	1-4 millóns	Gripe
Pandemia do VIH	1981-agora	> 35 millóns	Síndrome da inmunodeficiencia adquirida
Epidemia do SARS	2002-2004	774	Síndrome respiratoria aguda grave
Pandemia da gripe A	2009-2010	19274	Gripe A H1N1
Epidemia do MERS	2012	941	Síndrome respiratoria de Oriente Medio
Epidemia do ébola	2013-2016	11323	Ébola
Pandemia do SARS-CoV-2	2019-agora	> 6 millóns	Síndrome respiratoria aguda grave

Ata a chegada do SARS-CoV-2, a tuberculose, producida sobre todo pola *Mycobacterium tuberculosis*, era a enfermidade infecciosa que máis mortalidade producía, con 1,5 millóns de mortes ao ano (e existe tratamento eficaz para ela). É importante indicar que Galicia é unha das rexións con maior incidencia de tuberculose en España.

O coñecemento de que os patóxenos podían producir enfermidades é relativamente recente, xa que se precisou de tecnoloxía para poder visualizar (microscopio), crecer en cultivo os patóxenos, ter modelos animais onde poder experimentar e mentes preparadas como as do primeiro microbiólogo Dr. Robert Koch, que sentou as bases da Microbioloxía moderna.

2.2. Historia do coñecemento dos patóxenos

As primeiras evidencias escritas de enfermidades infecciosas remóntase ao ano 2000 a. C. Nas taboíñas da epopea de Gilgamesh describen a enfermidade e a morte de persoas debido a pragas, pero como non coñecían as súas causas, atribuíronas ao castigo dos deuses, algo que se mantería durante moitos séculos.

Se miramos a historia de distintas epidemias e pandemias, hai recollidas documentalmente varias pragas. No ano 430 a. C. nunha epidemia de peste en Atenas (Grecia) recóllense algunhas observacións moi interesantes tales como a de Tucídides, nas que se describe: «Ninguén padece a enfermidade dúas veces, e se iso ocorre, o segundo ataque nunca é fatal». Esta frase recolle, de forma sinxela e certa, dúas das características fundamentais do sistema inmunitario dos vertebrados: **a memoria** (recorda unha exposición previa) e a **maduración da resposta** (nunha segunda exposición, a resposta é mellor). Estas dúas características van ser cruciais para poder facer vacinas eficaces posteriormente.

Xunto á crenza do envío de pragas polo enfado dos deuses na antiga Grecia, existía o concepto de que as enfermidades estaban causadas por exceso de humores (sangue, linfa, bile, auga), e este perdurou durante moitos séculos. Isto explica por que os médicos realizaban sangrías con frecuencia (en ocasións coa morte do/a paciente) co fin de eliminar o sangue excedente, ou lles facían purgas para eliminar bile ou auga retida. Ademais, non lavaban as mans nin se cambiaban de roupa, xa que non sabían que nas súas mans ou na roupa puidesen existir bacterias ou virus causantes de enfermidades. Ata o coñecemento das bacterias (no século XIX) e a chegada dos primeiros antibióticos, era frecuente morrer por pneumonías, meninxite, infeccións no parto (febre puerperal) ou tras unha cirurxía.

No século x, Rhazes fixo por vez primeira a descrición clínica da varíola e diferenciouna doutras enfermidades como o sarampelo. A interpretación que lles daban ás vesículas nas persoas infectadas é que tiñan unha fermentación do sangue e o exceso eliminábase polas pústulas. Girolamo Fracastoro, un erudito da Idade Media (XV-XVI), falou de contaxio a través de xermes (pequenas sementes) que pasarían dunha a outra persoa, e «xerminarían» producindo a enfermidade. Dado que moitas enfermidades como a varíola ou o sarampelo se producen en criaturas, pensou que estas tiñan un exceso de sangue contaminante materno (do embarazo e do parto) que habería que eliminar. O xerme fermentaría este sangue e eliminaríase en pústulas a través da pel. Aínda que hoxe sabemos que isto non é certo, o concepto de xerme perduraría ata os nosos días.

Pero o gran salto no coñecemento das enfermidades infecciosas bacterianas produciuse no século XIX. Robert Koch (1843-1910), o pai da Microbioloxía, demostrou que eran causadas por microorganismos patoxénicos, cada un dos cales producía unha enfermidade específica. Koch foi o primeiro en asociar *Bacillus anthracis* coa enfermidade do carbúnculo en 1876. Esta bacteria fora xa detectada anos antes por Filippo Pacini, aínda que os seus estudos pasaron inadvertidos. Así mesmo, Koch demostrou que a tuberculose era producida pola *Mycobacterium tuberculosis* (1882) e, un ano despois, que o cólera era causado polo *Vibrio cholerae*. Tamén descubriu que os insectos podían transmitir enfermidades infecciosas.

Koch estableceu uns postulados que axudaron a definir como se podería establecer unha relación causal entre un microorganismo e unha enfermidade específica, que na maioría dos casos seguen sendo vixentes:

1. O microorganismo debe estar presente en todos os individuos coa mesma enfermidade.
2. O microorganismo debe ser recuperado do individuo enfermo e poder ser illado en medio de cultivo.
3. O microorganismo proveniente dese cultivo debe causar a mesma enfermidade cando se inocula noutro hospedeiro.
4. O individuo experimentalmente infectado debe conter o microorganismo.

A partir de aquí iniciouse un remuíño de descubrimentos de patóxenos por parte de distintos investigadores; coñécese así a causa do tifo (1880), a difteria (1883), o tétano (1886), a peste (1894) e moitos máis, en moi pouco tempo. Estudáronse os patóxenos que lles afectaban a animais domésticos e a persoas, buscáronse en reservorios animais que podían producir zoonose, en alimentos, en augas contaminadas, etc.

Outra figura fundamental do século XIX foi Luis Pasteur (1822-1895), que botaría por terra o concepto da xeración espontánea e permitiría entender o proceso da fermentación producida por lévedos. Tamén pasou á posteridade por ser o propulsor das vacinas fronte ao cólera das aves, ao carbúnculo do gando e a vacina para evitar a rabia nos seres humanos.

Os virus, inicialmente coñecidos como axentes filtrables polo seu pequeno tamaño (eran capaces de atravesar filtros que, non obstante, retiñan bacterias), tardarían máis en coñecerse. Un asistente de Pasteur, Charles Chamberland, foi quen deseñou un filtro de porcelana que leva o seu nome. Este usábase para identificar o primeiro virus descrito que afecta á planta do tabaco: o virus do mosaico de tabaco. Posteriormente, coñeceríase o causante da febre aftosa no gando (1898). Uns anos máis tarde, identificaríase o primeiro virus que infecta seres humanos, o que produce a febre amarela (1901).

Dado o seu pequeno tamaño (de nanómetros, mil millonésima parte dun metro), non podían ser visualizados en microscopios normais. Sería a invención do microscopio electrónico en 1931 o que lle daría un grande impulso á viroloxía. Ademais, desenvolvéronse outras técnicas de diagnose diferentes ás tradicionais para as bacterias, que permitiu descubrir dende entón máis de 200 virus que afectan aos seres humanos. Hoxe sabemos que necesitan infectar e usar a maquinaria das células, ou incluso das bacterias, para poder sobrevivir. A boa noticia é que a maioría dos virus existentes na terra son inocuos para nós pero, como estamos vendo, poden ser unha grande ameaza, e as grandes pandemias foron producidas sobre todo por virus: varíola, gripe e coronavirus.

No caso dos parasitos, xa hai descrições de Aristóteles que clasifican un grupo de vermes intestinais (helmintos). O gran sabio Avicena elaborou na Idade Media un documento sobre nematodos e helmintos,

incluíndo métodos para combatelos. Non obstante, non sería ata o século XIX cando os parasitos empezaron a coñecerse mellor e a asociarse a determinadas enfermidades. Os avances da microscopía permitiron visualizar parasitos microscópicos como os protozoos, tal como o *Plasmodium falciparum* que produce a malaria.

Os fungos son moi variados, pero hainos que producen enfermidades (denominadas micose), ben polas toxinas, ben por ser parasitos intracelulares. Dado que moitos son de tamaño microscópico, foi necesario tamén esperar ao uso do microscopio para poder visualizalos e identificalos.

2.3. Tipos de axentes patóxenos

2.3.1. Virus

Os virus son os causantes de graves enfermidades nos seres humanos, a maioría delas sen unha terapia efectiva. A variedade de virus é enorme, e estímase que hai moitísimos millóns de virus diferentes, pero só uns poucos afectan ao ser humano. A maioría dos virus son moi pequenos, aínda que hai algúns grandes, con tamaño parecido ao dalgunhas bacterias.

Os virus non poden vivir sen a axuda de células ou de bacterias. Teñen que entrar nelas e dirixir a maquinaria para producir moitas copias do virus. Por isto, en sentido estrito, non se pode considerar un ser vivo, pois sempre ten que depender doutros para sobrevivir.

Os virus están constituídos por ácidos nucleicos (levan a información hereditaria) que están protexidos por unha cuberta de proteínas (cápside) e algúns teñen tamén unha bicapa lipídica.

Dependendo do tipo de ácido nucleico que leven divídense en dous grandes grupos:

1. Os que levan no seu interior ARN ou ácido ribonucleico. Estes, á súa vez, subdivídense segundo leven unha ou dúas cadeas de ARN, e se a cadea é positiva (+) ou negativa (-), ou que se repliquen mediante transcrición inversa (o ARN convértese nunha copia complementaria de ADN). Algúns exemplos:
 - Virus ARN monocatenario positivo: SARS-CoV-2 e outros coronavirus, e hepatite A.

- Virus ARN con replicación mediante transcripción inversa: VIH.
2. Os que teñen ADN ou ácido desoxirribonucleico. Tamén poden ter unha ou dúas cadeas, e incluso replicarse mediante transcripción inversa. Os máis frecuentes son os que levan dúas cadeas de ADN, como os adenovirus, herpes virus, poxvirus, virus do papiloma humano, hepatite B etc.

Hai virus que infectan bacterias (bacteriófagos), outros só infectan seres humanos (virus da varíola), outros algúns animais (virus da gripe aviar e gripe porcina), e ás veces son capaces de saltar dunhas especies animais a outras (p. ex.: mediante recombinación de varios virus, gripe aviar-porcino-humano, e despois ser capaz de infectarnos; ou por mutacións, virus de morcegos que poidan infectar aos seres humanos ou outras especies animais).

2.3.2. Bacterias

As bacterias son organismos unicelulares de tamaño microscópico, con diversas formas (bacilos, cocos, espirais, vibrios) e tamaños. Son procariotas, dado que non teñen un núcleo definido que inclúa o material xenético, e atopáronse en todos os medios e ambientes, incluso extremos (altas e baixas temperaturas, profundidades mariñas, zonas radioactivas, alta salinidade, etc.).

Hai moitas bacterias que se atopan no noso intestino, boca, tracto respiratorio, urinario, xenital, que non provocan ningún dano, e que forman parte do que se coñecía antes como flora saprófita, e hoxe denomínase microbioma ou microbiota. Moitas delas son beneficiosas, xa que permiten a absorción de vitaminas, a degradación a nivel intestinal de toxinas e un correcto equilibrio do noso organismo.

Non obstante, algunhas bacterias causan infeccións ou liberan toxinas. Isto produce enfermidades que poden chegar a ser mortais sen un tratamento adecuado antibiótico ou preventivo mediante a vacinación (como fronte ás toxinas producidas pola difteria e polo tétano). Algunhas entran no noso organismo a través de auga ou de alimentos contaminados, por contacto con outras persoas, a través de feridas na nosa pel ou polas mucosas.

As bacterias que con frecuencia poden dar lugar a infeccións nos seres humanos son a *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*,

Haemophilus influenzae, *Helicobacter pylori*, *Salmonella spp.*, *Listeria spp.*, *Campilobacter spp.* *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta hemolítico* ou *Mycobacterium tuberculosis*, entre outras moitas. O tipo de enfermidade que producen pode ser variada, como infeccións de urina recorrente por *E. coli*, pneumonía por *S. Pneumoniae*, diarreas por *Salmonella spp.*, lesións pulmonares tuberculosas por *M. tuberculosis*, infeccións cutáneas por *S. aureus*, etc. En ocasións, as infeccións que producen son moi graves, xa que poden levar á morte, así como diseminarse polo organismo e producir unha septicemia.

Nos últimos anos están xurdindo bacterias resistentes a moitos antibióticos (denomínanse multirresistentes). Isto está ocasionando un grave problema de saúde pública e estímase que o será aínda máis nos próximos anos, se non se desenvolve a investigación en novos antibióticos efectivos fronte a elas. Así está acontecendo cos *Streptococcus spp.*, *Haemophilus spp.* ou *M. tuberculosis*, que se están facendo resistentes aos fármacos actuais.

2.3.3. Fungos

Os fungos poden producir enfermidades directamente (denominadas micose) ou a través das súas toxinas. Hoxe coñécense polo menos 300 fungos que producen enfermidades no ser humano, tales como a *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus spp.*, *Histoplasma*, *Pneumocystis carinii*, entre outros. Algúns fungos como a *Candida spp.* ou o *Aspergillus spp.* causan enfermidades que poden ser leves (infeccións vaxinais), moi graves (pneumonías, encefalite) ou incluso ocasionar a morte.

2.3.4. Parasitos

Os parasitos son tamén axentes causais de numerosas enfermidades, algunhas delas moi graves como a malaria. Hai unha gran variedade de parasitos, algúns deles incluso de grandes dimensións como a tenia e outras lombrigas (ascárides), mentres que outros son microscópicos.

Entre os parasitos causantes de enfermidades nos seres humanos atópanse o *Tripanosoma spp.*, *Leishmania spp.*, *Giardia spp.*, *Toxoplasma spp.* ou *Entamoeba spp.*, entre moitos outros.

2.4. Exemplos de patóxenos que producen enfermidades moi prevalentes

Imos ver algúns exemplos de patóxenos responsables de enfermidades moi prevalentes:

Bacteria: *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose)

A tuberculose era, ata a chegada do SARS-CoV-2, a enfermidade infecciosa, producida por un único axente infeccioso, que máis mataba no mundo (1,5 millóns de persoas morren cada ano por culpa da tuberculose). Está causada sobre todo pola *Mycobacterium tuberculosis*, que se transmite polo aire ao tusir, falar ou respirar unha persoa infectada.

A enfermidade activa só afecta a entre o 5-10 % da xente infectada, pero é frecuente que a micobacteria poida entrar nun estado persistente e latente nas persoas durante anos. É o que se denomina tuberculose latente. Ademais, é frecuente a asociación entre persoas infectadas polo VIH que, debido á deterioración do seu sistema inmunitario, se infectan da micobacteria, con consecuencias moi graves.

A micobacteria afecta sobre todo aos pulmóns, pero pode distribuírse polo organismo e chegar aos riles, aos ganglios, ao cerebro e levar á morte da persoa enferma sen un tratamento adecuado.

Existe unha terapia, máis ou menos eficaz, antibiótica fronte a esta bacteria, aínda que están xurdindo cepas multirresistentes aos distintos antibióticos. Entre os tratamentos clásicos atópanse o uso combinado de isoniacida, rifampicina e pirazinamida; ethambutol, levofloxacino, ciprofloxacino e, nos anos máis recentes, apareceron novos fármacos de segunda liña. Hai ata dez fármacos aprobados para a tuberculose como combinación de bedaquilina, pretomanida e linezolid, entre outros.

Como medida preventiva, existe a vacina BCG (*Bacilo Calmette Guérin*), que non é moi eficaz para evitar as formas pulmonares da enfermidade, aínda que diminúe as formas sistémicas e máis graves da tuberculose. En España, xa non se emprega a vacina BCG e a última comunidade en aplicala foi Euskadi. Actualmente, investígase bastante para desenvolver unha vacina eficaz fronte á tuberculose. Entre elas atópanse en fases clínicas moi avanzadas a vacina liderada polo

Dr. Carlos Martín da Universidad de Zaragoza, que emprega unha micobacteria modificada xeneticamente. O noso grupo tamén traballou no desenvolvemento dunha vacina por vía intranasal para a tuberculose, que axudaría a potenciar a resposta iniciada pola BCG.

Parasito: *Plasmodium falciparum* (malaria)

O *Plasmodium falciparum* é un protozoo de tamaño microscópico causante da malaria. Aínda hai outros *Plasmodium spp.* responsables desta enfermidade. Este parasito é o máis frecuente e tamén o que máis mortes produce por esta enfermidade.

Transmítese pola picadura dun mosquito (*Anopheles spp.*) previamente portador do parasito. Unha vez que o parasito está no torrente circulatorio, é capaz de entrar nos hepatocitos do fígado e, tras liberar os parasitos ao sangue, poden infectar os glóbulos vermellos ou eritrocitos. Isto orixina a destrución destas células ás 48 horas, con picos de febre. Se un mosquito pica unha persoa enferma, leva parasitos que completarán o seu ciclo no propio mosquito.

Afecta sobre todo en zonas tropicais e húmidas, onde se dan as situacións idóneas para o mosquito portador do parasito. Como medidas preventivas para non infectarse deste *Plasmodium spp.* está a protección fronte ás picaduras deste insecto. Pero unha vez infectada a persoa, hai diversos fármacos que poden empregarse como antimaláricos. Desenvolveuse recentemente unha vacina fronte ao *Plasmodium falciparum*.

Fungo: *Candida albicans* (candidose)

A candidose é unha infección producida por algunhas especies do fungo *Candida spp.*, e o máis frecuente é o do tipo *albicans*. Este fungo vive normalmente na nosa pel ou no interior do noso organismo (boca, gorxa, intestino, vaxina) sen xerar problemas, pero en determinadas circunstancias, sobre todo cando o noso sistema inmunitario non está forte (no envellecemento, por exemplo), pode producir infeccións urinarias, xenitais, boca-esófago ou mucocutáneas.

Para tratala empréganse fármacos antifúngicos, ás veces de forma tópica ou oral.

Virus

Virus da gripe (gripe)

O virus da gripe ou influenza é un dos máis letais, xa que ao longo da historia se produciron pandemias recorrentes, algunhas delas cunha alta taxa de mortalidade.

Dos tres tipos principais de virus da gripe (A, B e C) o A é o que adoita producir pandemias pola súa alta taxa de mutación nas proteínas hemaglutinina (H) e neuraminidasa (N), e por ter unha alta capacidade de recombinación entre virus de diferentes especies (aviar, porcino e humano). Na pandemia mal chamada «gripe española» morreron entre 50-100 millóns de persoas. Os que máis pandemias produciron foron o H1N1, o H2 e o H3.

O virus da gripe contén ARN e penetra no noso organismo a través de receptores de membrana que conteñen ácido siálico (α 2,3 ou α 2,6). A súa proteína hemaglutinina únese ás nosas células das vías respiratorias, por onde o infecta. É un virus claramente estacional de épocas frías e produce a enfermidade coñecida como gripe. Esta pode producir síntomas leves (conxuntivite, cansazo, dor de cabeza), ata un cadro moi grave que leve á morte, con inflamación pulmonar e coinfección bacteriana en pacientes sobre todo vulnerables (inmuno-deprimidos, anciáns, con diversas comorbilidades).

Non existe un tratamento curativo para a gripe, pero é posible previr o desenvolvemento da enfermidade grave e dos falecementos mediante as vacinas. Existen vacinas fronte ao virus da gripe para criaturas e para persoas adultas, e tamén para persoas anciáns (con catro veces máis dose ou empregando un adxuvante). Como é un virus que muta moito, e que as cepas poden cambiar dun ano a outro, lévase a cabo un control exhaustivo por todos os países para coñecer que cepa circula nas épocas invernaís e preparar a vacina seguinte. É por isto polo que cada ano adoitan prepararse vacinas novas, que conteñen tres ou catro cepas diferentes dos virus A e B.

VIH (síndrome da inmunodeficiencia adquirida ou SIDA)

O VIH ou virus da inmunodeficiencia humana é un virus ARN con capacidade de integrarse no xenoma das células que infecta e quedar

durante moitos anos aletargado, sen dar a cara. Denomínase, por isto, lentivirus.

O VIH xurdiu a comezos dos anos oitenta nos Estados Unidos. Observouse que había persoas novas que falecían a consecuencia dunha deterioración moi importante do seu sistema inmunitario, coa aparición de infeccións oportunistas (pneumonías por *Pneumocystis carinii*, tuberculose, infeccións por fungos), inflamación dos ganglios e aparición de tumores (sarcoma de Kaposi, linfomas). O virus causaba unha inmunodeficiencia secundaria ou adquirida. Pronto coñeceríase que o axente causal era un virus novo, denominado VIH, responsable da SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Os estudos concluíron que en realidade se orixinou en África, a partir de varios virus que infectaban monos e que saltou ao ser humano moitos anos antes.

O virus VIH (os dous principais son o VIH-1 e VIH-2) infecta aos linfocitos T cooperadores, entrando a través dunha molécula de membrana denominada CD4, axudada polos correceptores CXCR4 e CCR5. É por esta razón pola que produce unha inmunodeficiencia, ao ir eliminando os linfocitos T cooperadores, principais directores de orquestra da resposta inmunitaria.

Transmítese por vía sanguínea (sangue contaminado, compartir xiringas contaminadas), sexual (seme e secreción vaginal), así como ao feto ou ao neonato no embarazo, no parto e na lactancia.

Actualmente existen tratamentos antivirais moi eficaces que permiten ter niveis indetectables do virus; poden levar unha vida practicamente normal, así como embarazos e partos seguros. Incluso houbo algúns casos de curación completa de persoas que recibiron un transplante dos proxenitores hematopoéticos cunha mutación no xene que codifica o CCR5 e impedía que o virus puidese infectar aos linfocitos T.

Lévase tempo estudando o desenvolvemento dunha vacina para o VIH, pero con pouco éxito, dada a alta taxa de mutación que ten este virus, o que dificulta xerar unha vacina eficaz.

SARS-COV-2 (COVID-19)

Este é un virus novo que xurdiu en China a finais do ano 2019 e que orixinou a máis recente pandemia, infectando e matando millóns de

persoas. A súa orixe é aínda descoñecida, pero todo apunta a que deriva dun virus do morcego que, ben directamente, ben a través dun animal intermedio, saltou ao ser humano. Estudos recentes atoparon o virus en mostras do mercado de Wuhan, en China, que é onde se detectaron os primeiros casos.

Este virus é un coronavirus ARN, semellante ao SARS-CoV-1, polo que se denominou SARS-CoV-2. Ten unha proteína na súa superficie denominada S, que interacciona co receptor ACE-2 nas nosas células, axudado por outros elementos que permiten a súa entrada (furina, TMPRSS2). Ten capacidade de mutar, pero máis limitada ca os virus do VIH e da gripe, xa que o seu ARN é moi longo e ten certa capacidade de reparación de erros cando se replica.

A infección deste virus coñécese como COVID (do inglés, **coronavirus disease**). Pode ser desde asintomática, ou moi leve, a presentar cadros máis moderados (febre, dor de cabeza, perda do gusto e do olfacto, cansazo, dificultade para respirar) ou moito máis graves que requiren hospitalización ou ingreso na unidade de coidados intensivos, debido a un proceso inflamatorio sobre todo pulmonar, e incluso afectar a diversos órganos, que poden levar á morte.

Das primeiras variantes xurdidas, que tiñan unha razón infectiva de sobre 3, pasouse á variante ómicron e a unhas subvariantes, que son as máis contaxiosas descritas ata o momento, incluso superiores ao virus do sarampelo. A pesar das medidas adoptadas (peches fronteirizos, máscaras, redución horaria etc.), o virus estendeuse por todos os países e alcanzou unhas cotas de contaxio nunca vistas ata o momento, que colapsou sistemas sanitarios en pouco tempo.

En tan só dous anos de pandemia, ensaiáronse distintos fármacos como a dexametasona, para evitar a inflamación pulmonar; anticorpos monoclonais, para evitar a treboada de citocinas; e outros para neutralizar o virus, transfusión de plasma (non moi eficaz en etapas tardías), interferóns, así como antivirais, algúns con máis ou menos eficacia.

Pero o grande éxito foron as vacinas. Desenvolvéronse varias vacinas con tecnoloxías innovadoras, como as que conteñen ARN en nanopartículas lipídicas, e as que empregan vectores adenovirais. Grazas ás vacinas salváronse millóns de persoas e aínda seguen moitas esperando para poder vacinarse en países do terceiro mundo.

Capítulo 3

Funcións do sistema inmunitario

As principais **funcións do sistema inmunitario** son protexer e defender ao noso corpo de calquera intruso indesexado que queira entrar no noso organismo, xa sexan bacterias, parasitos ou virus. Ademais, como veremos máis adiante, tamén participa noutros procesos involucrados na protección do noso organismo como pode ser a vixilancia antitumoral, o rexeitamento de transplantes incompatibles ou a reparación de tecidos.

3.1. Defensa fronte aos patóxenos

A principal función do sistema inmunitario é protexer ao organismo dos patóxenos para evitar que teña lugar unha enfermidade infecciosa. A evolución dunha enfermidade infecciosa consta, en termos xerais, das seguintes etapas: entrada do microorganismo, invasión e colonización dos tecidos, evasión da inmunidade e, por último, dano tisular e afección funcional.

A inmunidade fronte aos microorganismos está mediada tanto pola inmunidade innata coma pola inmunidade específica. O tipo de resposta vai determinar a natureza do patóxeno. A súa supervivencia e patoxenicidade vai depender dos mecanismos que posúa para esquivar ao sistema inmunitario.

3.1.1. Inmunidade fronte ás bacterias

A resposta inmunitaria no caso das bacterias vai depender de que a bacteria se manteña fóra ou dentro das nosas células (extracelular ou intracelular).

1. As **bacterias extracelulares** replícanse na circulación, nos tecidos conxuntivos e no aparello dixestivo ou respiratorio. Son capaces de xerar unha resposta inflamatoria capaz de destruír o tecido no foco da inflamación; tamén poden producir toxinas con efectos patolóxicos moi diversos. As bacterias extracelulares activan tanto a resposta inmunitaria innata coma a resposta inmunitaria específica.

Na resposta innata fronte ás bacterias participa a activación do sistema do complemento, citocinas e fagocitose. A resposta específica fronte ás bacterias vai consistir na produción de anticorpos e na activación de linfocitos T colaboradores (Th). Os anticorpos poden eliminar os microorganismos e neutralizar as toxinas que produzan as bacterias. Os linfocitos Th van producir citocinas que estimulan a resposta dos linfocitos B, a activación dos macrófagos e a produción de resposta inflamatoria.

2. **As bacterias intracelulares** poden sobrevivir e replicarse, como indica o seu propio nome, no interior das nosas células. Para eliminálas necesítase a activación do sistema inmunitario específico celular, xa que ao estar dentro das nosas células os anticorpos non poden atacalas. Os fagocitos e as células NK realizan a **resposta innata nas bacterias intracelulares**. En primeiro lugar, as bacterias son fagocitadas polos neutrófilos e polos macrófagos, que non son capaces de destruílas porque son resistentes á degradación enzimática. Por isto é necesaria a activación das células NK, capaces de producir interferón (IFN γ), que activa aos macrófagos, e axuda a eliminar as bacterias fagocitadas. A inmunidade innata pode frear a infección temporalmente, pero é preciso que actúe o sistema inmunitario específico para erradicar a enfermidade. Na **resposta inmunitaria específica**, os linfocitos T van axudar a destruír as bacterias, ben segregando citocinas (os T cooperadores), ben eliminando as células infectadas (os citotóxicos).

3.1.2. Inmunidade fronte aos virus

Os virus son microorganismos intracelulares obrigados que se replícan no interior da célula hospedeira. Normalmente, o virus entra na célula utilizando moléculas que están expresadas na superficie da célula hospedeira, e estas moléculas son as que determinan o grao de especificidade do virus.

Unha vez que o virus infecta á célula, os efectos van depender da natureza deste: 1) se produce lise da célula hospedeira, polo tanto a función celular está danada e a célula destrúese, ou 2) se produce unha infección latente, polo que se poden orixinar infeccións crónicas.

A resposta inmunitaria que se pode xerar fronte a un virus é unha resposta tanto innata coma específica: a **resposta innata** vai actuar nas etapas iniciais da infección viral para tratar de contela ata que a resposta inmunitaria específica teña lugar. As células infectadas producen interferóns do tipo I que van avisar ás células veciñas para que eviten replicar o virus. Por outra parte, actívase a vía alternativa do complemento, que provoca a rotura do virus e favorece a súa fagocitose. Tamén se activan as células NK que recoñecen e matan as células infectadas polo virus.

Se con isto non é suficiente, chámase á inmunidade específica, os linfocitos (tanto B coma T). En función da fase de infección, a **resposta inmunitaria específica** será a través dos linfocitos B que producirán anticorpos de tipo IgM (fase inicial), e pasados uns días/semanas se producirán anticorpos doutros tipos (IgG, IgA). Este cambio prodúcese grazas á axuda dos linfocitos Th. Tamén se poñen en marcha os linfocitos Tc, que serán os que finalmente eliminen as células infectadas polo virus.

3.1.3. Inmunidade fronte aos parasitos

Enténdese por infección parasitaria a infección con parasitos como protozoos, helmintos e ectoparasitos (artrópodos). É moi frecuente que as infeccións parasitarias sexan crónicas pola escasa e débil inmunidade innata fronte a eles e a súa capacidade para evadir a inmunidade específica.

Os protozoos e os helmintos que entran na circulación ou nos tecidos dun individuo adoitan ser capaces de sobrevivir porque están ben adaptados aos mecanismos de resposta innata do hospedeiro. Os parasitos dos seres humanos son normalmente resistentes á lise por complemento, os macrófagos poden fagocitar os parasitos se non son de tamaño excesivo, pero moitos son resistentes á morte por fagocitose.

En relación coa resposta humoral, ten un papel importante a inmunoglobulina E (IgE), xa que media na defensa de moitas infeccións por helmintos.

Para os parasitos que se adaptaron a vivir no interior dos macrófagos, as citocinas liberadas polos linfocitos Th, que activan macrófagos e linfocitos Tc son os mecanismos efectores máis importantes.

3.1.4. Mecanismos de escape

Os patóxenos foron coevolucionando tamén con nós, e intentan sempre escapar do sistema inmunitario para poder sobrevivir no hospedeiro que infectan.

A maioría dos mecanismos de escape que teñen os patóxenos para evadir ao sistema inmunitario son fronte aos primeiros sentinelas (inmunidade innata), evitando a súa acción, facéndoa máis lenta ou infectándoos directamente para que non traballen, pero tamén van tentar evitar a inmunidade adaptativa (anticorpos, linfocitos T e B).

Entre os mecanismos de escape dos patóxenos atópanse:

Mutacións

Poderíamos ter un patóxeno que só infecta unha especie (p. ex.: o morcego) e que, tras unha serie de mutacións, agora é capaz de entrar en células humanas. Isto orixinaría un virus novo, fronte ao cal non temos inmunidade e pode producir unha pandemia planetaria, como a que ocorreu co SARS-CoV-2.

Outro exemplo sería cando un patóxeno cambia elementos da súa membrana (a proteína da cuberta dun virus) e pode escapar de ser recoñecido por células que previamente detectaron outro virus (por infección ou tras a vacinación). Este é un mecanismo moi frecuente que empregan os virus para escapar das células de memoria. Entre os virus que mutan moito atópase o VIH (o que máis muta), o virus da gripe (xéranse cepas novas) ou o SARS-CoV-2 (por agora describíronse variantes da orixinal, pero non chegan a considerarse cepas novas). Neste último caso, hai variantes que escapan da inmunidade xerada por infeccións ou vacinacións previas, como é o caso da variante ómicron.

Recombinación

Algúns patóxenos poden recombinar entre varias especies, e isto ocórrelle, por exemplo, ao virus da gripe. Imaxinemos que un porquiño pode infectarse de gripe porcina, gripe aviar e gripe humana. Estes virus poden recombinar no porquiño e xerar un virus «Frankenstein» que agora podería infectar aos seres humanos. Este sería un virus completamente novo, pero que parte de fragmentos de virus xa previos. A posibilidade de combinación e de posibles recombinacións é enorme, o que dificulta poder anticipar o tipo de virus que podería vir. Isto é o que adoita ocorrer coas grandes pandemias da gripe.

Variedade

Hai bacterias e virus que poden ter unha gran variedade de tipos, e podemos ser infectados por un ou por varios deles. A nosa resposta inmunitaria pode ser eficaz fronte a un deles, pero non selo fronte aos novos que cheguen. Isto pasa con diferentes serotipos de bacterias, por exemplo.

Expresión ou non de determinadas proteínas

Algúns patóxenos como os parasitos poden decidir que proteínas expresan ou non. É como se cambiasen de capa, e o sistema inmunitario ten que volver empezar, xa que o percibe como algo novo.

Invisibilidade

Como a capa de invisibilidade de Harry Potter, algúns patóxenos rodéanse de membranas do propio individuo que infectaron, e así pasa desapercibido para o sistema inmunitario, xa que o detecta como algo propio do organismo.

Inhibición

A resposta inmunitaria pode ser inhibida a distintos niveis e é o que empregan os patóxenos para escapar da súa acción. Pode ser por eliminar as células (caso do VIH que mata aos linfocitos T coopeadores), por integrarse e impedir a súa destrución (por exemplo, a micobacteria que pode sobrevivir no interior do macrófago sen ser

degradada), por producir substancias que inhiben citocinas, complemento, anticorpos, etc.

Os patóxenos desenvolveron ao longo da evolución distintos mecanismos para evadir as nosas defensas. Os patóxenos que inducen alta letalidade de forma aguda adoitan tender a autoeliminarse, ao non poder estender a infección entre distintas persoas. Por iso, na maioría dos casos, os patóxenos que persisten ao longo do tempo son os que son pouco letais, pero moi contagiosos, o que lles permite seguir estendéndose e perpetuando as infeccións ao longo do tempo.

3.2. Tolerancia

O concepto de **tolerancia** refírese á ausencia de resposta inmunitaria específica, ben fronte a compoñentes propios ou a compoñentes estraños. Hai varios mecanismos que permiten a tolerancia aos propios tecidos:

- **Tolerancia central:** a súa misión é eliminar as células autorreactivas inmaduras. Este proceso ten lugar tanto no timo, para os precursores dos linfocitos T, coma na medula ósea para os precursores dos linfocitos B.
- **Tolerancia periférica:** a súa función é impedir que os linfocitos maduros reaccionen fronte a compoñentes propios nos tecidos.
- **Tolerancia materno-fetal:** para que unha nai embarazada tolere ao feto hai moitas células do sistema inmunitario, ao redor da placenta, vixiando durante todo o embarazo. Tamén pasan anticorpos de tipo IgG a través da placenta que protexen ao bebé mentres dure o embarazo, e IgA nos primeiros meses de vida no leite materno.

Existe unha situación especial cando unha muller ten un grupo sanguíneo Rh negativo e o feto é Rh positivo. Mentres dura o embarazo non hai habitualmente risco (non hai intercambio de sangue entre nai e fillo), pero tras o parto pode reaccionar fronte aos eritrocitos Rh positivo e xerar unha resposta inmunitaria fronte a eles. No seguinte embarazo, se o feto fose Rh positivo, os anticorpos maternos tipo IgG pasarían á placenta, e causaríalle eritroblastose fetal, que pode ser mortal sen un tratamento específico. Por esta razón, tras o primeiro parto adminístraselle á nai gammaglobulinas antiRh positivo que bloquearán os eritrocitos da criatura que puidesen entrar na circulación

TOLERANCIA

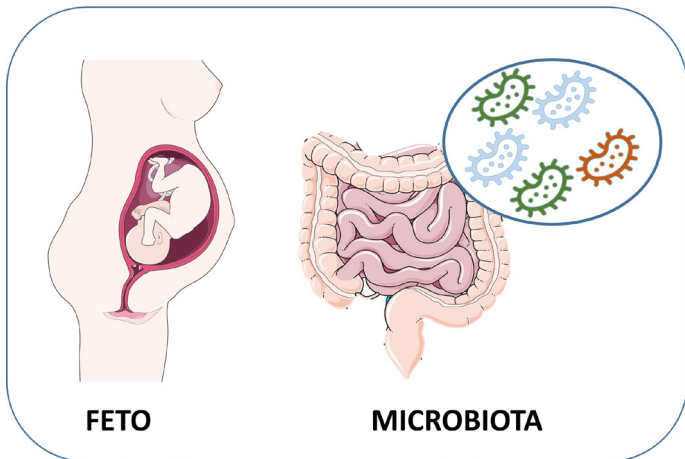


Figura 4. Exemplos representativos dos casos de tolerancia inmunolóxica

materna, e inhibirán a resposta das células B fronte ao Rh dos eritrocitos do fillo ou filla.

3.3. Rexeitamento aos transplantes

Un transplante consiste en substituír células, tecidos ou órganos danados por outro san dunha persoa a outra para que poida volver a cumprir a súa función. Este proceso é antinatural, polo que se o órgano ou tecido é da mesma persoa ou dun xemello non acontece nada, pero se é de dúas persoas diferentes hai que analizar a compatibilidade para que o sistema inmunitario non o recoñeza como estraño e o destrúa.

Esta resposta fronte aos transplantes pode ser moi rápida, en cuestión de minutos ou de horas (reacción hiperaguda), pode tardar días ou meses (reacción aguda) ou incluso anos (reacción crónica). Este último é o máis habitual.

Os rexeitamentos hiperagudos ocorren cando unha persoa xa ten anticorpos fronte a ese tecido (por transfusións, transplantes previos ou ser muller múltipara). Nestes casos actívase o complemento moi rapidamente, os neutrófilos liberan enzimas, péchanse os vasos sanguíneos por mor da formación de agregados de plaquetas e finalmente o órgano morre por necrose. O **rexeitamento agudo** ocorre semanas despois de realizar o transplante e participan non só anticorpos, senón células NK e macrófagos que se encargan de danar o tecido; tamén se activan os linfocitos Th que liberan citocinas.

Para evitar este tipo de rexeitamentos realízanse estudos de compatibilidade. Nestes estudos analízanse as moléculas de histocompatibilidade, que no ser humano se coñecen como HLA de clase I (A, B, C...) e de clase II (DR, DP, DQ...). Estas moléculas hérdanse dos nosos proxenitores e son moi variables. Herdamos polo menos doce tipos principais de moléculas de histocompatibilidade (dous de A, dous de B, etc.), en total seis de cada proxenitor. Esta é a razón de que sexa tan complicado atopar un candidato completamente compatible. Ademais de buscar a máxima compatibilidade, para diminuír a resposta inmunitaria adminístranselle ao ou á paciente receptor fármacos inmunosupresores.

3.4. Vixilancia antitumoral

O cancro orixínase dun crecemento descontrolado dun grupo de células, que se dividen sen control e que poden viaxar a outras zonas do corpo, o que se coñece como metástase. Para que unha célula se converta en tumoral ten que sufrir unha serie de modificacións xenéticas, isto fai que se volvan estrañas para o noso sistema inmunitario, polo que pode recoñecelas como patóxenas, o que vai iniciar unha resposta inmunitaria específica fronte a elas.

O propio tumor produce substancias detectables e medibles, polo que poden servir para diagnosticalo. Por exemplo, os niveis de antíxeno prostático específico (PSA) adoitan aparecer moi elevados nos casos de cancro de próstata e o antíxeno carcinoembrionario (CEA) é un marcador que se utiliza para o diagnóstico do cancro de colon, estómago e páncreas, entre outros.

Cando se produce un tumor, hai unha fase de equilibrio onde a resposta inmunitaria o controla e non deixa que medre. Se o tumor

medra moito e é moi agresivo, o sistema inmunitario xa non pode controlalo porque o propio tumor xera un microambiente que o axuda no seu propio crecemento, formando vasos sanguíneos para nutrirse. Para poder medrar, as células tumorais teñen que evadir, polo tanto, a vixilancia do sistema inmunitario e para isto poden utilizar distintos mecanismos. Un deles é perder elementos da membrana, para que non sexan «vistos» polo sistema inmunitario ou poden inhibir a acción dos linfocitos para que non ataquen.

A inmunoterapia, co uso de elementos do sistema inmunitario (anticorpos, patóxenos, células, vacinas, etc.) traballa na procura de alternativas que activen o sistema inmunitario fronte ás células tumorais, mediante distintas estratexias.

Capítulo 4

Regulación da resposta inmunitaria

Como é de esperar, o sistema inmunitario necesita un control moi estrito para que o seu funcionamento sexa o máis eficiente e preciso, e ademais se axuste ás necesidades defensivas de cada momento. A regulación da resposta inmunitaria adaptativa é bastante complexa e implica aspectos relacionados con elementos do antixeno (a cantidade e a súa natureza), coa diversidade funcional de poboacións e de subpoboacións de linfocitos, coa presenza e coa acción das citocinas, e coa efectividade de células accesorias, entre outros.

A natureza do estímulo antixénico, incluída a súa composición química, a dose, a vía de entrada ao organismo e a súa presentación, inflúe tanto en aspectos cualitativos coma cuantitativos da resposta inmunitaria.

Capítulo 5

Memoria inmunitaria

A memoria inmunitaria defínese como a capacidade do sistema inmunitario para recordar e responder rápida e eficientemente contra un patóxeno. Cando nos vacunamos, o noso sistema inmunitario actívase e xera memoria inmunitaria; por iso estamos protexidos para as seguintes veces que nos atopamos co mesmo patóxeno.

A aparición de células de memoria acontece durante a exposición por primeira vez a un patóxeno. A resposta inmunitaria orixinada (primaria), ademais de dar como resultado a aparición de células plasmáticas produtoras de anticorpos, dá lugar a células de memoria T e B específicas do mesmo antíxeno. Posteriores exposicións ao mesmo patóxeno activan ás células de memoria que responden máis rápido e producen anticorpos máis específicos (resposta secundaria). Ao mesmo tempo, xeran novas células de memoria cunha especificidade cada vez máis alta.

Para xerar a memoria inmunitaria requírese unha correcta presentación do patóxeno aos linfocitos T cooperadores, cooperación coas células B e participación activa de linfocitos T cooperadores e T reguladores. Todo isto ten lugar nos **centros xerminais**, que se xeran nos órganos linfoides secundarios (amígdalas, bazo, ganglios, etc.), tras a chegada dun microorganismo específico. No centro xerminal selecciónanse os clons de células B que mellor o recoñezan.

No centro xerminal tamén se produce o cambio de clase de anticorpo: os linfocitos B que expresaban IgM e IgD na súa membrana pasan a expresar IgG, IgA o IgE, dependendo dos sinais que reciban das citocinas segregadas polos linfocitos T cooperadores. Os linfocitos B

diferenciaranse a células de memoria ou a células plasmáticas (de curta e de longa vida) e producirán anticorpos circulantes.

Polo tanto, pódese dicir que tras a formación do centro xerminal xéranse linfocitos de memoria, células B con cambios nos seus xenes de inmunoglobulinas e anticorpos máis afíns. Con repetidas inmunizacións conséguese, polo tanto, incrementar a afinidade dos anticorpos e, ao xerarse células de memoria, as respostas posteriores son máis rápidas, de maior magnitude e máis eficaces. Isto é o que se coñece como **maduración da resposta inmunitaria**.

Capítulo 6

Vacunación

6.1. Historia da vacinación fronte aos patóxenos

A vacinación foi un dos grandes fitos na historia da Medicina. Xunto co descubrimento dos antibióticos e das melloras na hixiene, é unha das prácticas que máis vidas conseguiu salvar ao longo da historia recente da humanidade.

Grazas á introdución da vacinación como método preventivo para enfermidades infecciosas, logrouse reducir a incidencia de infección e de mortalidade causada por moitas destas enfermidades, aínda que soamente se conseguiu erradicar de todo o planeta unha delas, a infección polo virus da varíola.

Como consecuencia, actualmente en países desenvolvidos séguense plans de vacinación durante a infancia con doses de recordo en determinados casos. Hai outras que se administran en persoas de risco, como a vacina da gripe estacional en persoas maiores; así como hai outras que se administran antes de viaxar a países endémicos para evitar o contaxio con patóxenos frecuentes desas zonas.

6.1.1. Variolización

Ata o século XIX, a varíola era unha das principais causas de morte, especialmente entre as criaturas. Aínda que non hai evidencias de por que o facían, xa no século X existía na China unha práctica coñecida como «variolización» que consistía na inhalación de po de costras procedentes de pústulas de pacientes con varíola. Hai textos nos que se fala desta práctica nos séculos subsecuentes. Este sistema de variolización estendeuse pola India e pola antiga Constantinopla, aínda

que a forma de administración neste último caso consistía na inxeción dunha pequena cantidade de líquido procedente de vesículas de pacientes.

Foi no século XVIII cando esta práctica foi introducida en Inglaterra grazas a Lady Mary Wortley Montagu. Como esposa do embaixador británico destinado en Constantinopla, observou a técnica da variolización. A concienciación que tiña sobre a letalidade e as secuelas desta enfermidade levouna a convencer aos médicos para que llela aplicasen aos seus propios fillos e, posteriormente, convencería aos príncipes de Gales para facer o propio. Tras a reticencia inicial, finalmente esta iniciativa seguiu adiante e permitiu que se estendese a práctica da variolización por toda Europa e América.

6.1.2. A primeira vacina

A primeira evidencia científica recoñecida da súa capacidade preventiva, e unha modificación desta variolización, foi a levada a cabo polo médico rural inglés Edward Jenner (1749-1823, Berkeley, Inglaterra). Era coñecido que as persoas que traballaban con vacas non adoitaban padecer varíola, aínda que nas súas mans aparecían frecuentemente unhas pústulas como as que tiñan as vacas con varíola nos ubres, e que tamén eran moi parecidas ás lesións que aparecían en persoas con varíola. Esta observación fíxolle formular a hipótese de que a varíola «vacina» podería protexer fronte á varíola humana e decidiu utilizar, en 1796, o pus das lesións da man dunha leiteira (Sarah Nelmes) para inoculalo nun rapaz san. Dous meses despois, este inoculouse coa varíola humana e puido confirmar que o rapaz non enfermara. Tempo despois, deuse conta de que a vacina da varíola podía pasarse de persoa a persoa, o cal permitiría inmunizar a grande escala o maior número de persoas, sen depender de persoas infectadas.

6.1.3. Expedición filantrópica

Pronto este tipo de procedemento da vacinación estenderíase por toda Europa, e posteriormente a América, Filipinas e China grazas á Real Expedición Filantrópica da Vacina en 1803. Foi unha iniciativa proposta polo rei Carlos IV que levou esta práctica dende España ás colonias americanas a mans de tres importantes figuras: Francisco Xavier Balmis, José Salvany e Isabel Zendal. Para iso utilizaron 22 nenos expósitos de Madrid e da Coruña para transportar a vacina ata

América na corveta María Pita. Nesta expedición foi crucial o papel de Isabel Zendal, única muller da expedición, que fora considerada como a primeira enfermeira da historia en misión humanitaria internacional pola Organización Mundial da Saúde. Estímase que chegaron a vacinar máis de medio millón de persoas.

6.1.4. Desenvolvemento de máis vacinas

Outro fito importante na historia da vacinación conseguiu Louis Pasteur a finais de 1870. Desenvolveu unha vacina atenuada fronte ao axente causante do cólera dos polos (*Pasteurella multocida*). O concepto de atenuación era similar ao de Jenner, pero en lugar de inmunizar cun microorganismo parecido ao que produce a enfermidade no ser humano, utilizou a atenuación do propio patóxeno causante da enfermidade. Pasteur propuxo tamén o uso da vacinación fronte ao ántrax nas vacas, cabras e ovellas, e realizou o primeiro experimento con rigor científico, xa que non só utilizou animais vacinados, senón tamén animais control sen inmunizar, para posteriormente inocularlles o patóxeno e analizar o efecto preventivo da vacinación. Tamén se lle atribúe o desenvolvemento da vacina da rabia nos seres humanos, empregando como atenuación neste caso o pase do patóxeno a través dun animal non susceptible, como é o coello.

Tras a introdución do emprego de microorganismos atenuados, chegou o uso dos microorganismos mortos, o cal tivo lugar nos Estados Unidos en 1886, e os responsables foron Daniel Elmer Salmon e Theobald Smith. Estes desenvolveron a primeira vacina contra o cólera dos porcos mediante patóxenos mortos por calor.

A vacinación iniciada por Jenner para a varíola estendeuse co tempo a outras enfermidades tanto para seres humanos coma para o ámbito veterinario. En honor de Jenner, ao procedemento de empregar axentes infecciosos como método preventivo, Pasteur denominaríao «vacinación», que segue empregándose aínda nos nosos días.

Posteriormente, ao coñecer os axentes causantes das enfermidades infecciosas, seguíronse desenvolvendo vacinas fronte a cada unha delas. Así, a comezos do século XX había xa cinco vacinas que se estaban utilizando nos seres humanos: varíola e rabia (ambas preparadas a base de virus vivos); peste, cólera e febre tifoide (empregando microorganismos mortos).

Tamén foi a comezos do século XX cando se introduciu a utilización de toxoides (toxinas inactivadas) en vacinas fronte a algúns patóxenos. Tras o descubrimento de Emil von Behring e Kitasato da presenza de «antitoxinas» en soro de animais previamente inoculados con toxinas de tétano e difteria, Theobald Smith probou que a inmunización con toxoide diftérico inducía respostas protectoras fronte á difteria.

Pouco a pouco foron introducíndose melloras na produción dos patóxenos, como o cultivo de virus en ovos fecundados (E. W. Goodpasture, 1931) ou a utilización de cultivos celulares co mesmo fin (Hugh e Mary Maitland, 1928).

Tras os efectos secundarios producidos en determinados casos ao utilizar o patóxeno completo para a vacinación, a partir dos anos setenta empézanse a utilizar subunidades máis inmunoxénicas e conservadas dos patóxenos, como as proteicas, as polisacarídicas ou as conxugadas proteína-polisacárido. A primeira vacina composta por un conxugado de proteína e un polisacárido da cápside da bacteria é a vacina contra o *Haemophylus influenzae* tipo B, que produce meninxite nas criaturas.

Ao mesmo tempo comezan os grandes avances en enxeñaría xenética e con eles introduciuse a tecnoloxía das proteínas recombinantes. Este é o caso da produción do antíxeno recombinante de superficie da hepatite B (rHBsAg) no lévedo *Saccharomyces cerevisiae* utilizado na primeira vacina aprobada con proteínas recombinantes deste tipo en 1986. Finalmente, a posibilidade de secuenciar os xenomas de determinados patóxenos abriu novas portas cara á busca de antíxenos inmunoxénicos e conservados que permiten deseñar vacinas máis racionais, mediante o que se coñece como vacinoloxía reversa. Doutra banda, este coñecemento dos xenomas facilitou o deseño de vacinas baseadas en ácidos nucleicos (ADN e ARNm) e a súa conseguinte aprobación para usar nos seres humanos, como é o caso das recentes vacinas fronte ao SARS-CoV2. Neste caso, o ARNm contería a información para a síntese dun antíxeno do correspondente patóxeno.

Na táboa 3 amósanse algunhas das vacinas introducidas durante os séculos XX e XXI fronte aos axentes infecciosos.

Táboa 3. Resumo dos diferentes tipos de vacinas introducidas nos séculos XX e XXI

	Atenuadas	Inactivadas	Subunidades (proteínas)	Toxoides	Polisacáridos	Ac. nucleicos	Vectores virais
1920-1960	BCG Febre amarela Varíola	Tos Ferina Gripe Rickettsia Polio (infectable)		Difteria Tétanos			
1961-1980	Polio (Sabin) Sarampelo Paperas Rubeola Adenovirus	Encefalite xaponesa Polio (mellorada) Rabia	Hepatitis B (Plasma) Encefalite Europea		Meningococo A+C Neumocócica 14-valente		
1981-1990	Varicela Cólera Tifoidea Salmonella		Hepatitis B Cólera		Meningococo 4-valente Neumocócica 23-valente Haemophilus b Haemophilus b conxugada Cólera		
1991-2000	Varicela Rotavirus (Retirada) Cólera Gripe	Hepatitis A Cólera	Pertussis acelarular Pertussis E. Lyme		Meningocócica conxugada Neumocócica 7-valente		
2001-2021	Rotavirus Herpes Zóster	Encefalite xaponesa Cólera	Papiloma 6, 11, 16, 18 Herpes Zóster Malaria		Neumocócica 10,13-valente	SARS-CoV2 (ARNm)	Ébola SARS-CoV2

6.2. Características das vacinas fronte aos patóxenos

6.2.1. Tipos de vacinas

As vacinas normalmente están compostas por tres compoñentes principais: o inmunóxeno, o adxuvante e o preservante. En función do inmunóxeno, as vacinas poden clasificarse en vacinas de patóxenos completos, con subunidades/fraccións ou vacinas a partir de ácidos nucleicos (figura 5). Os adxuvantes son aditivos incluídos en moitas vacinas coa función de potenciar a resposta inmunitaria. E, finalmente, os preservantes conseguen que os anteriores non se contaminen e que se manteñan estables máis tempo.

Vacinas de patóxenos completos

Vacinas de organismos vivos atenuados

Estas vacinas inclúen organismos que foron atenuados de diferentes maneiras. Por mor da súa similitude co axente causante da enfermidade, a resposta inmunitaria xerada é moi alta, activa todos os tipos celulares e perdura no tempo tras unha ou varias doses.

Como contrapartida, estas vacinas teñen a desvantaxe da posibilidade de reverter a atenuación do patóxeno á cepa salvaxe. Como consecuencia, estas vacinas non se lle poden administrar a toda a poboación, en particular a persoas inmunosuprimidas (enfermos infectados con VIH, en tratamento con quimioterapia, transplantados en terapia inmunosupresora, etc.). Ademais, é fundamental conservarlas a unha temperatura adecuada (refrixeradas), o cal fai delas que sexan menos prácticas para o seu transporte e dispoñibilidade.

No caso de vacinas de virus atenuados, en xeral son sinxelas de producir. O que se adoita facer é lograr que medren durante moitas xeracións en células nas que non se reproducen demasiado ben, o cal fai que ao adaptarse ao novo contorno se volvan máis débiles fronte ao seu hospedeiro orixinal. Non obstante, no caso das vacinas con bacterias atenuadas é máis complicado pola súa complexidade en comparación cos virus. Neste caso, adóitase utilizar enxeñaría xenética para suprimir determinados xenes patoxénicos da cepa bacteriana

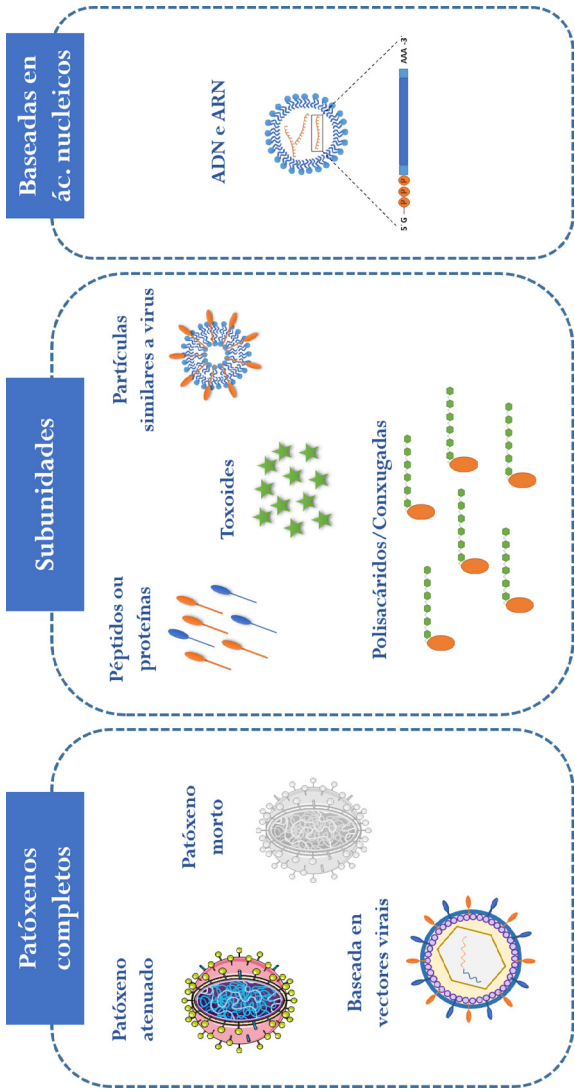


Figura 5. Resumo dos tipos de vacinas em função do imunógeno utilizado. Classificam-se em três tipos: as compostas por patógenos completos, as preparadas a partir de subunidades ou frações do patógeno, e as baseadas em ácidos nucleicos (ADN ou ARN). Figura criada parcialmente utilizando Servier Medical Art, proporcionada por Servier, baixo unha licença Creative Commons Attribution 3.0.

orixinal. Un exemplo de vacina viva de virus atenuado sería a vacina fronte a influenza que se administra por vía intranasal.

Vacinas de organismos mortos ou inactivados

Neste caso o patóxeno inactívase utilizando diferentes métodos que poden ser químicos, calor ou radiación. Estas vacinas son máis seguras ca as anteriores dada a súa incapacidade de mutar e de reverter á cepa patoxénica, pero tamén son menos efectivas, polo que en xeral se necesitan múltiples doses e a presenza de adxuvantes. Un exemplo de vacina de virus inactivo sería a da polio.

Vacinas baseadas en vectores virais

Neste caso, utilízase un virus inocuo (p. ex.: adenovirus) como vector ou vehículo do ADN que ten as instrucións para producir a proteína do correspondente patóxeno. Actualmente, existen xa vacinas deste tipo aprobadas para o seu uso nos seres humanos, como son as de AstraZeneca/Oxford e Janssen fronte ao SARS-CoV2, que empregan vectores adenovirais.

Vacinas a partir de subunidades ou de fraccións

Unha alternativa á utilización do patóxeno completo sería a incorporación de subunidades deste. Desta maneira pódense seleccionar antíxenos máis inmunoxénicos diminuíndo os riscos asociados á utilización do patóxeno completo. A pesar de poder incluír máis dun antíxeno do mesmo patóxeno, como contrapartida este tipo de vacinas son menos inmunoxénicas, por non conter todos os compoñentes do patóxeno.

Vacinas de péptidos ou de proteínas

Este tipo de vacinas adóitanse producir mediante enxeñaría xenética e coñécense como vacinas recombinantes; a máis coñecida é a vacina fronte á hepatite B. Para preparalas empréganse organismos (bacterias ou lévedos) nas que se introduce a secuencia do xene que ten as instrucións para producir a proteína en grandes cantidades. Tras a produción, a proteína purifícase e prepárase a vacina. En lugar de utilizar a proteína enteira, nalgúns casos utilízanse soamente péptidos ou

fragmentos. Un exemplo que emprega proteína sería a vacina fronte ao SARS-CoV-2 das empresas Novavax e Hipra.

Grazas ás novas tecnoloxías, o uso da vacinoloxía reversa ofrece as ferramentas necesarias para aumentar o coñecemento na diversidade de antíxenos e seleccionar os potencialmente máis inmunoxénicos.

Partículas similares aos virus (VLP, do inglés virus-like particles)

Baséanse en proteínas estruturais víricas introducidas en bicapas lipídicas. Son moi parecidas aos virus coa diferenza de que non presentan material xenético. Un exemplo sería a vacina fronte ao virus do papiloma humano.

Vacinas de polisacáridos

Son vacinas baseadas en subunidades do patóxeno, pero neste caso empréganse polisacáridos da cuberta da bacteria. Pódense utilizar os polisacáridos do microorganismo sós, como no caso do meningococo, pero este tipo de vacinas non inducen memoria, e soamente ofrecen unha protección temporal.

Outra opción son as vacinas conxugadas, que inclúen polisacáridos dos patóxenos, pero conxugados a proteínas. Estas vacinas si que son capaces de inducir memoria inmunolóxica de longa duración. Isto é importante nos bebés que teñen un sistema inmunitario inmaduro e, en especial, son pouco respondedores aos polisacáridos. Exemplos serían as vacinas conxugadas que protexen fronte a bacterias como o pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* tipo B.

Vacinas baseadas en toxoides

En determinados casos nos que a enfermidade é xerada pola toxina producida por unha determinada bacteria, é posible utilizar a citada toxina como antíxeno da vacina. Para inactivala trátase con formalina e conséguese que sexa máis segura. As toxinas obtidas desta maneira coñécense como toxoides. As vacinas fronte ao tétano son claros exemplos destes tipos de vacinas.

Vacinas de ácidos nucleicos

Vacinas de ADN

Esta é unha das opcións máis novas no deseño de vacinas. Consiste en introducir material xenético nun vehículo chamado plásmido, neste caso ADN, que leva as instrucións para producir proteínas do patóxeno. Este entrará no núcleo das nosas células, e serán elas mesmas as que producirán as citadas proteínas. Existe actualmente unha vacina aprobada fronte á gripe que utiliza esta tecnoloxía.

Vacinas de ARN mensaxeiro (ARNm)

Neste caso, a diferenza do anterior, utilizaríanse directamente as últimas instrucións para producir proteínas do patóxeno. O ARNm, que é o intermediario entre o ADN e a proteína producida no citoplasma das células, daría lugar directamente ás proteínas do patóxeno. Este tipo de vacinas estanse utilizando xa dende o ano 2020 fronte á covid-19 por dúas empresas: Pfizer-BioNTech e Moderna, que conteñen o ARNm que dá lugar á proteína da espícula (proteína S) do SARS-CoV2.

Adxuvantes

Á hora de deseñar unha vacina é moi importante que esta consiga producir unha boa resposta inmunitaria protectora, e que sexa segura (tentando reducir ao máximo os efectos secundarios producidos por ela), así como que xere respostas inmunitarias adecuadas ao tipo de patóxeno fronte ao que se está protexendo.

Hai unha gran necesidade de modular a resposta inmunitaria en función non soamente do patóxeno de interese, senón tamén no deseño de vacinas utilizadas no tratamento de alerxias ou de cancros, nos que se necesita unha resposta inmunitaria específica e diferente ao caso dos patóxenos.

Os adxuvantes teñen un papel moi importante na vacina. Na maioría dos casos, as vacinas que conteñen microorganismos mortos ou subunidades destes non son o suficientemente inmunoxénicas por si soas, pero poden mellorarse coa axuda dos adxuvantes. Estes son substancias que se engaden ás vacinas co fin de incrementar a magnitude ou a duración da resposta inmunitaria e que segundo a súa

composición poidan ter tamén a capacidade de modular o tipo de resposta xerada. En xeral, o que fan é facilitar a iniciación e potenciar a intensidade da resposta inmunitaria fronte ao antíxeno ou ben modificar as propiedades físicas do antíxeno para aumentar a súa dispoñibilidade para as células inmunocompetentes.

Idealmente, un bo adxuvante debería ter as seguintes calidades:

1. Ser capaz de reducir a cantidade de antíxeno administrado e/ou o número de doses.
2. Modular o tipo de resposta xerada en función do patóxeno fronte ao que se pretende protexer.
3. Diminuír o tempo necesario para que se desenvolva a resposta inmunitaria protectora nos individuos inmunizados.
4. Sería desexable que conseguise incrementar a taxa de seroconversión na poboación pouco respondedora debido á idade (criaturas e xente maior), enfermidade, etc.
5. Ser capaz de atravesar barreiras biolóxicas, o cal é moi interesante no deseño de vacinas administradas por vía mucosa.
6. Que a súa produción sexa fácil e económica, e que os lotes sexan reproducibles.
7. Que sexan estables a temperatura ambiente e durante o maior tempo posible.
8. Que sexan biodegradables e que non permanezan moito tempo no lugar da administración.

Unha característica importante dos adxuvantes é o seu perfil de seguridade. Idealmente estes deberían ser efectivos, pero seguros ao mesmo tempo. Diferentes adxuvantes mostraron ser moi eficaces, pero non chegaron a ser probados nos seres humanos ou deixaron de utilizarse polos seus efectos nocivos, como por exemplo o adxuvante completo de Freund (ACF), que produce importantes lesións na zona de inoculación coa formación de granulomas e, nalgúns casos, efectos sistémicos.

Aínda que a maior parte dos efectos adversos adoitan ser reaccións inflamatorias locais no lugar da administración, tamén poden chegar a desencadear efectos a longo prazo, aínda que de forma menos

frecuente. A pesar de que unha pequena reactividade tras a vacinación como consecuencia da activación do sistema inmunitario sexa esperable, un equilibrio entre eficacia e reactividade do adxuvante é necesario á hora de desenvolver unha boa vacina.

6.2.2. Vacinas actuais no calendario de vacinación

Cada ano o Ministerio de Sanidade, de acordo coas comunidades autónomas, decide un calendario común de vacinación para toda España (https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf). As citadas recomendacións baséanse na evidencia científica dispoñible en relación coa efectividade e seguridade das vacinas, e coa epidemioloxía de enfermidades que se poden previr en España.

Neste documento, dirixido tanto ao persoal sanitario coma aos familiares da rapazada, detállanse as explicacións pertinentes respecto ás recomendacións para o ano vixente, así como os cambios respecto ao anterior. O obxectivo principal é promover o cumprimento dos programas de vacinación oficiais en todo o territorio, pero tamén ofrecerlles toda a información, tanto ao persoal sanitario coma aos e ás pacientes e ás respectivas familias, para conseguir que a maior parte da poboación estea cuberta coas pautas de vacinación propostas.

En particular, na comunidade autónoma galega, hai dous calendarios, un infantil e outro para persoas adultas. Toda a información relativa a eles pode consultarse na web oficial (<https://www.sergas.es/Saude-publica/PGV>). O calendario de vacinación infantil actualizouse por última vez en xaneiro de 2019 e incluíu as vacinas fronte á hepatite B; difteria, tétano e tose ferina (DTP); polio; *Haemophilus influenzae* tipo B; pneumococo; meninxite C/ACWY; tripla vírica (sarampelo, rubéola e parotidite); varicela e virus do papiloma humano (as pautas detállanse na táboa 4). Doutra banda, no calendario para persoas adultas, vixente dende o 3 de xullo de 2017, refírese á vacinación destas persoas non vacinadas previamente ou para a profilaxe antitetánica en feridas, ás mulleres embarazadas, á poboación susceptible de vacinación fronte á gripe estacional, así como no caso da vacina fronte ao virus do papiloma humano (VPH) para mulleres nadas a partir de 1994 non vacinadas previamente.

O Ministerio estableceu tamén máis recomendacións para a poboación anciá e grupos de risco (enfermos crónicos, infectados por VIH, inmunodeprimidos, etc.), onde se inclúen algunhas vacinas como a da hepatite A ou a recente vacina para o herpes zóster. Para máis información, consúltese a páxina web do Ministerio de Sanidade: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm.

Ademais, estaría a vacina para o meningococo B, a cal non está incluída no calendario sistemático de vacinacións galego por non considerarse necesaria na situación epidemiolóxica actual, pero si é proporcionada de xeito gratuíto polo Programa galego de vacinación para utilizala en situacións de especial risco, grupos ou agregados. Así mesmo, pódese adquirir en farmacias baixo a prescrición do ou da correspondente pediatra e, neste caso, os proxenitores terán que aboala.

Táboa 4. Calendario de vacinación na comunidade galega

VACINAS	2 m	4 m	11 m	12 m	15 m	3 a	6 a	12 a	14 a
Hepatite B	HB	HB	HB						
Difter. Tét. Tos f.	DTPa	DTPa	DTPa				dTpa ¹		Td
Polio inxectable	VPI	VPI	VPI						
Haemoph. Infl. B	Hib	Hib	Hib						
Pneumococo	VNC	VNC	VNC						
Men C/ACWY		MenC		MenC				MenC	
Tripla vírica				SRP		SRPV			
Varicela					Var			Var ²	
Virus do papiloma humano								VPH	

¹ A partir de xullo de 2022 utilizarase a vacina DTPa/VPI aos 6 anos

² Persoas que non pasaron a enfermidade nin recibiron as dúas doses desta vacina con anterioridade

Fonte: <https://coideatecoidame.sergas.es/Calendario-de-vacinacion/Non-esquecerse-das-vacinas?idioma=es>

Ademais destas vacinas, coa pandemia da covid introducíronse as vacinas preventivas fronte á infección por SARS-CoV-2 por tramos de idade, embarazadas e grupos de risco, no Plan galego de vacinación

fronte ao SARS-CoV-2 (<https://coronavirus.sergas.gal/Contidos/Plan-galego-vacinacion-COVID>).

6.2.3. Vacinas para viaxar a outros países

Ademais das vacinas convencionais detalladas no apartado anterior, habería que engadir as que se administran antes de viaxar a algúns países por risco a contraer posibles enfermidades endémicas ou a portar algunhas patoloxías ao país de destino. As enfermidades transmisibles máis sinaladas nos países con máis visitas internacionais son o dengue, a febre amarela e a malaria.

Pódese consultar a páxina web do Ministerio de Sanidade. Aquí atópase a información importante para ter en conta antes de viaxar ao estranxeiro: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/antes_durante_despues_viaje_internac.htm.

6.2.4. Vacinas en fase de desenvolvemento

Ademais das vacinas descritas previamente, hai moitas outras novas en fase de desenvolvemento. É o caso das vacinas recombinantes fronte ao SARS-CoV2 da empresa Hipra, que está en fase clínica e xa mostrou moi bos resultados.

Se facemos unha procura na páxina web «clinicaltrials.gov» filtrando por vacinas que están en fase clínica 4, aparecen 988 resultados de estudos que están en marcha (data de consulta: 18/05/2022). Entre estes, hai vacinas tanto para enfermidades infecciosas coma para outras patoloxías entre as que cabe destacar cancro, alerxias, enfermidades autoinmunes ou tratamento de alcoholismo.

Aínda que xa aprobadas, cómpre destacar neste apartado as novas vacinas fronte ao SARS-CoV2 baseadas en ácidos nucleicos, tal e como se describiu previamente. Ademais destas, están en fase clínica varios prototipos de vacinas baseadas en ARNm, como as do VIH, as antitumorais e as de enfermidades autoinmunes, que son bastante prometedoras.

Tendo en conta as rutas de administración, a máis frecuente é a intramuscular. Neste sentido, estanse a realizar numerosas investigacións en rutas de administración alternativas como son aquelas a través de mucosas, que son menos invasivas e ademais simulan mellor a vía

de entrada do propio patóxeno. Así, a vía intranasal ou a oral son boas alternativas. Actualmente existe unha vacina contra a gripe en aerosol nasal; no caso da vía oral hai varias, como é a do cólera ou a da polio Sabin, que inducen unha resposta inmunitaria local para estes patóxenos que teñen esta vía de entrada. Non obstante, a vía oral non adoita ser moi efectiva para outros patóxenos, xa que a vía dixestiva é moi tolerante a nivel inmunolóxico e a resposta xerada non é tan boa como as que usan a vía parenteral.

6.3. Vías de administración e número de doses das vacinas

6.3.1. Vías de administración

Tras administrar unha vacina, as células do sistema inmunitario innato inician a resposta inmunitaria, en particular as células dendríticas (CD). Estas células están distribuídas por todo o corpo, o cal suxire que as opcións para administrar a vacina son diversas, polo que a utilización dunha ou doutra ruta podería parecer unha cuestión máis ben práctica. Non obstante, é importante ter en conta que a eficacia pode ser variada, e ademais o tipo de vacina tamén influirá na resposta xerada en función da ruta escollida. Por exemplo, as compostas por patóxenos vivos atenuados poderían, en teoría, administrarse por case calquera vía (excepto a intravenosa), xa que tras a súa administración o patóxeno diseminárase permitindo a activación de células dendríticas (CD) en varios puntos do organismo. Porén, coas vacinas compostas por subunidades, a capacidade de activar a resposta inmunitaria innata é máis baixa e, en xeral, realízase localmente no lugar da administración; por tanto, é máis relevante a ruta de administración escollida.

Tal e como se pode ver na figura 6, as rutas máis frecuentes son as seguintes:

- Vía intradérmica. A ruta intradérmica ten o acceso complicado. De feito, a vacina BCG (Bacillus de Calmette e Guérin) para a tuberculose, que se administra a través da derme, necesita unhas agullas e unhas xiringas especiais. Por mor da complexidade na súa administración desenvolvéronse aplicadores especiais, como o sistema microinxección, co fin de conseguir un método máis seguro e

reproducibile de vacinación por esta vía. Outro problema asociado a esta ruta é que, en xeral, non admite a utilización de adxuvantes, xa que se xeran reaccións adversas locais e duradeiras.

- Vía subcutánea. Dado que a epiderme e a derme son capas pouco accesibles anatomicamente para a inxección mediante xiringas, a seguinte capa sería a hipoderme. A vantaxe que ten esta capa é que a inxección é menos dolorosa e admite volumes máis grandes. Ademais, ao estar pouco drenada favorece a formación dun depósito de antíxeno que permite unha liberación lenta deste. No entanto, isto último non sempre supón unha vantaxe, xa que en determinados casos ao aumentar o tempo de residencia, aumenta tamén o de degradación do antíxeno. Así mesmo, a falta de drenaxe faina menos eficiente ca as vías anteriores. Un exemplo de vacina administrada por vía subcutánea sería a tripla vírica, fronte ao sarampelo, á rubéola e á parotidite (SRP).
- Vía intramuscular. A maioría das vacinas, e sobre todo as preparadas a partir de subunidades dos patóxenos, adminístranse por esta vía. Isto débese a que, en xeral, se administran con algún adxuvante e a vía intramuscular é menos propensa a xerar reaccións adversas locais. Na poboación adulta adóitanse administrar no brazo, mentres que nos bebés se administran na coxa, en zonas próximas aos ganglios (axilares, inguinais), onde as células dendríticas (CD) migran para activar aos linfocitos T.
- Vía mucosa. A vía mucosa considérase unha moi boa opción para casos de infeccións producidas nestas superficies e fronte aos patóxenos que comezan a invasión a través dela, aínda que tamén pode explotarse para a indución de respostas sistémicas. Entre as mucosas, as opcións máis accesibles serían a nasal, a oral e a vaxinal.

Na figura 7 amósanse as vacinas máis frecuentes e as rutas de administración que se adoitan utilizar para administralas.

6.3.2. Cantidade, número de doses e esquema de vacinación

Como norma xeral, o emprego de doses altas de antíxenos (ata certo límite) consegue inducir respostas de anticorpos máis altas. Isto débese a unha maior dispoñibilidade do antíxeno para as células dendríticas (CD) e para a cooperación e a activación de linfocitos T e B. En

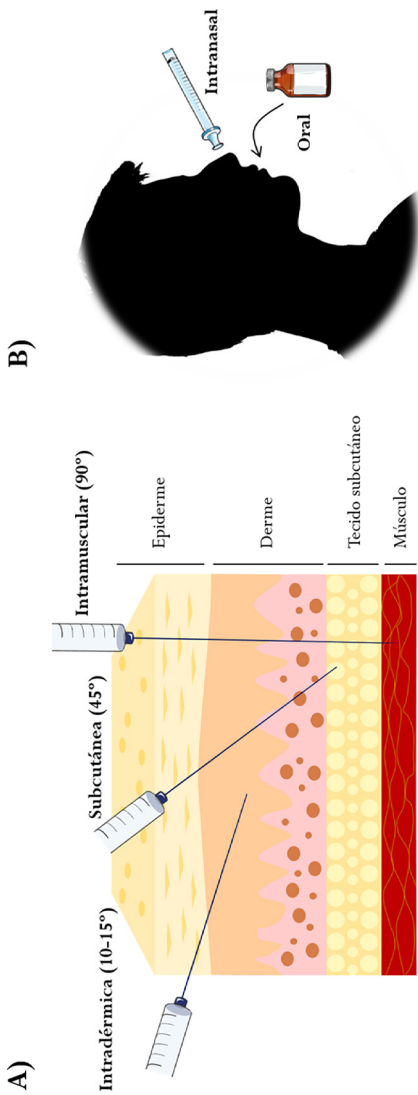


Figura 6. Vias de administração mais utilizadas para a vacinação
 Figura criada parcialmente utilizando Servier Medical Art, proporcionada por
 Servier, baixo unha licenza Creative Commons Attribution 3.0.

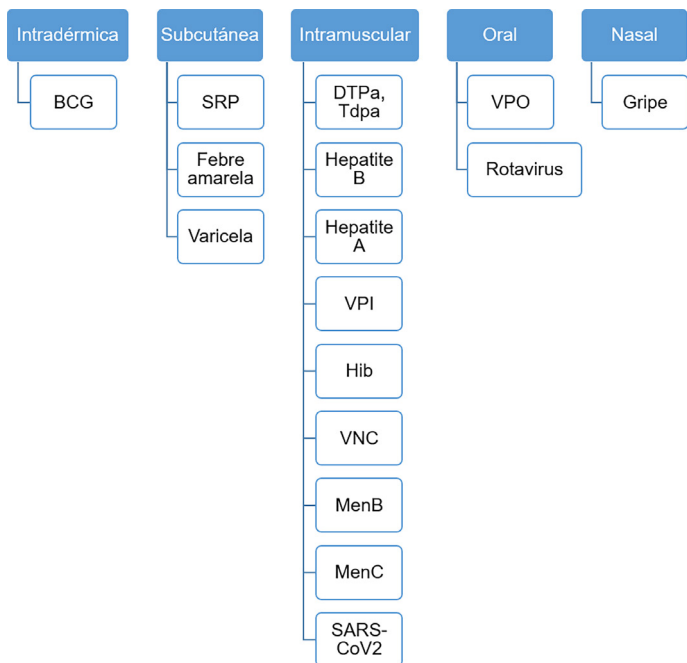


Figura 7. Clasificación das vacinas máis utilizadas en función da súa ruta de administración

BCG: bacilo de Calmette-Guérin (vacina fronte á tuberculose); **SPR:** tripla vírica (sarampelo, rubéola e parotidite); **DTPa/Tdpa:** difteria, tétano e tose ferina/con menos dose para a difteria e a tose ferina; **VPI:** polio inactivada parenteral; **Hib:** haemophilus influenzae tipo B; **VNC:** pneumocócica conxugada; **MenB e C:** meningococo B e C; **VPO:** polio atenuada oral

particular, mentres que doses altas de antíxeno na primeira inmunización favorecen a produción de células B produtoras de anticorpos, doses máis baixas inducen á diferenciación de células B de memoria. Doutra banda, á hora de dar a dose de recordo, unha cantidade maior de antíxeno induce respostas máis fortes, xa que desta maneira se consegue recrutar máis células B de memoria. En calquera caso, a

dose adecuada para cada tipo de vacina ten que ser determinada experimentalmente.

En canto ao esquema de vacinación, adóitanse administrar polo menos dúas doses, e o intervalo óptimo entre elas é de 8 semanas. En moitos casos, tamén se administra unha terceira dose (ou máis) de recordo, idealmente 6-7 meses tras a anterior dose. Este tempo de espera permite a maduración da afinidade dos linfocitos B e, como consecuencia, a xeración de mellores respostas secundarias. Un caso particular sería a vacinación previa a unha viaxe a países endémicos, nos que se precisa unha resposta rápida, pero non necesariamente duradeira. Neste caso é posible dar as doses espazadas en 1-2 semanas.

Un factor importante, determinante na eficacia da vacinación, é a idade, xa que a persistencia da resposta xerada diminúe a idades extremas, é dicir, nas criaturas ou na xente maior. No primeiro caso, débese á falta de madurez do sistema inmunitario e, no segundo, estaría condicionado por un proceso de inmunosenescencia.

6.4. Vantaxes

A vacinación, xunto coas melloras en hixiene e o descubrimento dos antibióticos, é unha das intervencións médicas que máis vidas salva anualmente. Xunto cunha dieta adecuada e a práctica de exercicio físico, forma parte dun estilo de vida saudable. Axuda, ademais, na loita contra enfermidades, facilitando o seu control e, no mellor dos casos, a súa erradicación. Ata o día de hoxe, soamente a variola conseguiu erradicarse no ano 1980, aínda que hai outras como a poliomielite que están preto de desaparecer definitivamente. É un acto importante, xa que se diminúe o número de persoas vacinadas, aumenta a posibilidade de que determinadas enfermidades con pouca ou rara prevalencia cheguen a reaparecer.

Dunha banda, é un dereito básico da cidadanía, pero ao mesmo tempo supón un acto de solidariedade comunitaria, xa que protexe a un mesmo, pero tamén a toda a sociedade. Isto é moi importante porque non todo o mundo está vacinado ou, a pesar de estalo, a vacina non é eficiente en todas as persoas. Desta maneira, canta máis xente vacinada, menos circulación haberá do microorganismo correspondente.

Ademais de contribuír a unha forma de vida saudable, prevén complicacións doutro tipo, como poden ser outras enfermidades ou algúns cancros. Por exemplo, a vacina fronte á hepatite B que prevén complicacións a consecuencia da propia infección como a cirrose ou o cancro de fígado.

Ademais dos beneficios sociais descritos previamente, proporciona beneficios económicos, xa que o gasto xerado pola vacinación é mínimo se se compara co gasto derivado da enfermidade.

Hai e houbo moitas «historias» que relacionan a vacinación con efectos secundarios de maneira mal infundada; non obstante, as vacinas son moi seguras, xa que hai que ter en conta que ao ser un medicamento que se lles aplica a persoas sas, os controis de calidade e de seguridade que teñen que superar son moito máis estritos ca outros medicamentos. Así mesmo, os efectos non desexados que se poden producir como consecuencia da vacinación normalmente son leves e, na maioría dos casos, moito menos agresivos ca a propia patoloxía que prevé a vacina.

6.5. Producción

O desenvolvemento de vacinas é un proceso que implica dúas fases, a de deseño e preparación da vacina, e a de avaliación da súa efectividade. Nesta segunda fase hai que determinar, ademais, o seu perfil de seguridade, inmunoxenicidade e eficacia en pacientes. Este proceso ten catro pasos ben diferenciados:

- Fase I. Avaliáse a efectividade e a seguridade en grupos pequenos.
- Fase II. Valórase tanto a seguridade e a inmunoxenicidade coma a dose. Neste caso, realízase en grupos máis grandes, de 200-400 individuos. En determinadas ocasións pódese incluír unha fase 2b na que se proba, de maneira preliminar, a súa eficacia a través de ensaios clínicos en modelos animais ou humanos.
- Fase III. No caso de obter bos resultados en fases anteriores, levaranse a cabo ensaios de eficacia e de seguridade de maneira estandarizada e cun número de pacientes aínda maior.
- Fase IV. Esta fase lévase a cabo tras obter a licenza da vacina e que esta estea comercializada. Avaliáanse todos os parámetros

das fases anteriores co fin de analizar aspectos non valorados ata o momento, ou coa idea de buscar unha nova indicación.

Tamén se realiza un seguimento de vixilancia epidemiolóxica, por se xorden efectos secundarios non detectados nas fases previas.

Actualmente non hai tantas empresas farmacéuticas dedicadas a producir vacinas. Isto pode deberse a que as vacinas, xeralmente profilácticas, se lles administran ás persoas sas, polo que os controis que teñen que pasar para chegar a producirse son moi duros, máis aínda ca na produción de calquera outro tipo de medicamento. Algunhas das empresas máis coñecidas e que teñen máis tradición son GSK, MSD, Pfizer ou Sanofi. Cómpre destacar a empresa galega Grupo Zenda (CZVaccines e Biofabri), a cal se dedica a producir vacinas veterinarias e humanas, cuxas sedes se atopan no Porriño (Pontevedra), e a empresa catalana Hipra.

6.6. Vacinas para outras enfermidades

Ademais de previr o desenvolvemento de enfermidades infecciosas, xorden outros tipos de vacinas, como son as desenvolvidas fronte a alerxias ou a tumores, e amplíase o campo de actuación das vacinas tamén ao terapéutico.

6.6.1. Alerxia

As vacinas para tratar alerxias xa se levan utilizando dende hai máis de cen anos. Dado que as inmunoglobulinas (Ig) tipo IgE son as responsables de desencadear as reaccións de hipersensibilidade tipo I, coa vacinación nestes casos procúrase modificar o tipo de resposta. O que se pretende é modular as respostas de linfocitos T e B fronte ao alérxeno e inducir a tolerización (activar T reguladoras) e a xeración doutra clase de inmunoglobulina (IgG neste caso) que evite a liberación de gránulos por parte dos mastocitos (cargados con histamina, leucotrienos, prostaglandinas) para impedir a sintomatoloxía alérxica. Nestas vacinas pódense utilizar alérxenos modificados, novos adxuvantes ou rutas de administración diferentes. Exemplos destas vacinas son aquelas para a alerxia aos ácaros, fungos, poles, derivados dérmicos de animais, velenos de insectos ou látex.

6.6.2. Cancro

Algúns cancros adoitan producirse como consecuencia de infeccións por determinados patóxenos, como é o caso da infección por herpes vexinal e a súa relación co cancro de útero, o virus da hepatitis B co de fígado ou o virus do papiloma humano co de colo do útero e de pene. Por iso, a prevención das infeccións cos citados patóxenos protexeríanos ao mesmo tempo dos correspondentes cancros.

Tamén se investiga de maneira moi intensiva no desenvolvemento de vacinas terapéuticas co fin de conseguir a regresión de determinados tumores ou con fins profilácticos. Entre as vacinas terapéuticas, hai un exemplo dun prototipo aprobado pola FDA para o tratamento do cancro de próstata. Este tipo de vacina consiste nun tratamento de inmunoterapia celular autóloga, que se prepara a partir das células sanguíneas da ou do propio paciente. Na actualidade hai moitos estudos en fase clínica con diferentes prototipos de vacina fronte a diversos tipos de cancro.

6.6.3. Autoinmunidade

Neste caso, as vacinas restaurarían a tolerancia do ou da paciente ás súas propias proteínas. Desta maneira, suprímese a hiperreactividade do sistema inmunolóxico fronte a estas, que se leva a cabo a través do control das células autorreactivas. Este tipo de tratamento supón unha vantaxe fronte aos clásicos tratamentos que inducen á supresión inmunolóxica de tipo sistémico e poden ter como efecto secundario deixar a ou o paciente vulnerable a outras infeccións. De todas as maneiras, este tipo de vacinas aínda están en fases clínicas e é previsible que poidan empregarse nun futuro próximo.

Capítulo 7

Movemento antivacinas

A reticencia a recibir vacinas non é algo recente. Sempre existiron grupos remisos a recibir a vacinación, xa dende os seus inicios.

Tal e como se comentou na historia da variolización, para a súa entrada en Europa e posterior distribución a outros países, os príncipes de Gales deron exemplo vacinando as súas fillas no denominado «Real Experimento» a comezos do século XVIII. Isto era unha maneira de mostrarlle á cidadanía que, se o facían os príncipes, debía ser algo inocuo e beneficioso, pois se non fose así, non se atreverían a facelo. Por primeira vez, xorde a posibilidade de «previr» o desenvolvemento dunha enfermidade, aínda que se facía máis para preservar a beleza das mozas que para realmente salvar vidas.

Todo isto foi posible grazas á insistencia de Lady Mary Montagu, que vira o procedemento da «inoculación» en Constantinopla, e que insistiu para que inoculasen o seu fillo de 5 anos primeiro, e posteriormente a súa filla. A variolización da súa filla fíxose en Inglaterra en 1721 coa presenza da princesa Carolina, esposa do príncipe de Gales, xunto a membros da familia real e a médicos. Este acontecemento levaría a iniciar o primeiro ensaio clínico, que se fixo con prisioneiros. Tras os excelentes resultados, isto animaría finalmente aos príncipes de Gales a variolizar as súas dúas fillas, e a facilitar que tanto os médicos coma a sociedade o aceptasen. A partir de aquí esténdese a outros países, pero de forma moi desigual, e a variolización non foi unha práctica xeneralizada, facéndose de forma puntual, non de forma continuada nin regrada.

Os máis ferventes detractores xurdiron inicialmente da Igrexa, onde houbo voces que criticaron duramente que se introducise nunha das

nacións máis civilizadas un procedemento que viña dun pobo (o turco) considerado por eles como «analfabeto». Outra razón dos que non querían a variolización eran os problemas que ás veces causaba, incluída nalgúns casos a morte.

Nas colonias americanas, de novo, para poder variolizar á xente, os vicerreis eran os primeiros en dar exemplo.

Isto mesmo ocorreu cando se inicia a vacinación. Neste caso, empregando pus procedente de vesículas da varíola vacina, en vez da varíola humana. Este procedemento era moito máis inocuo ca a variolización, pero aínda así había moitos escépticos, e mostrábanse os casos negativos, con algún caso de morte, máis ca a defensa de todas as vidas que salvaran.

En España, a vacinación foi introducida polo médico Francesc Píguillem, e tampouco estivo exento de polémica, con bastantes detractores incluso no gremio dos propios médicos.

7.1. Causas do movemento antivacinas

Detrás dunha persoa que non quere vacinarse, ou vacinar aos seus fillos e fillas, pode haber varias causas.

1. Persoas claramente antivacinas

- Neste grupo inclúense persoas que consideran que as criaturas deberían infectarse naturalmente (son naturistas, ecoloxistas), polo que non se debería inxectar nada que vaia contra a propia natureza. Se son pais e nais, non vacinan as súas fillas e fillos. Adoitan ser moi activistas, organízanse en grupos e movementos, e estanse estendendo, de forma preocupante, entre o persoal sanitario.
- Outros son por motivos relixiosos. Deixar que todo siga o seu curso de forma natural, sen a intervención artificial do ser humano.
- Motivos económicos, como o do Dr. Wafefield, que publicou datos falsos sobre a vacina tripla vírica e o autismo. Demostrouse a conivencia deste doutor con avogados e asociacións de pais e nais de nenos e nenas autistas para obter indemnizacións por parte das empresas que fabricasen a vacina.

2. Persoas con medo e con dúbidas

Neste caso, non son persoas antivacinas declaradas, aceptan os beneficios das vacinas, pero non queren vacinarse elas ou as súas familias. Serían as que din: «que se vacinen outros». Nalgunhas enquisas indican que o 16 % da poboación española desconfía das vacinas e da súa eficacia.

3. Persoas indecisas: «póñoa, non a poño» (os adultos/as ou cos seus propios fillos e fillas)

Non son realmente antivacinas, pero non atopan nunca o momento adecuado. «Que a criatura está arrefriada, que agora non é o mellor momento, etc.» Esta indecisión lévaos a demorar as vacinas e a non poñelas finalmente.

7.2. Argumentos dos movementos antivacinas

Os dous argumentos principais que empregan sobre todo os movementos antivacinas son:

1. Baixa eficacia das vacinas. Poñen exemplos de persoas que desenvolveron a enfermidade estando vacinadas.
2. Seguridade das vacinas. Inclúen unha longa listaxe de efectos secundarios, a maioría deles sen ningún aval científico.

O maior problema dos movementos antivacinas é que son contrarios a calquera evidencia científica que se lles mostre; non lles importa o que indiquen as persoas expertas ou as sociedades científicas. Ademais, adoitan ser moi activos en redes sociais, usan personaxes mediáticos e incluso persoal sanitario para apoiar a causa. Desta forma, a súa mensaxe esténdese e vai calando entre a sociedade, inducindo á dúbida permanente. Non é noticia indicar os efectos beneficiosos, as vidas que salva, as secuelas e as enfermidades que evitan as vacinas; non obstante, se aparece algún efecto adverso, é noticia mundialmente.

Xorden toda unha serie de historias sobre as vacinas, que utilizan medias verdades, e atopan o argumento ideal para facer dubidar as persoas indecisas, con medo.

7.3. España

En España os movementos antivacinas son minoritarios, como se demostra pola ampla cobertura de vacinación das criaturas, comparado con outros países, incluso do noso contorno próximo, como Francia.

Tivemos en anos recentes algúns casos dramáticos, por país e nais que non quixeron vacinar os seus fillos e fillas, como o falecemento dun neno con difteria en Olot en 2015, e varios casos de portadores de contacto con este neno, que tampouco foran vacinados. Tras preguntarlles aos proxenitores, indicaron que tomaran a decisión de non vacinar aos seus fillos por unhas conferencias que dera un grupo naturista antivacinas, que lles dixeron que a difteria levaba xa vinte anos sen aparecer no noso país, e que era sometelos a un risco innecesario.

En Italia, tras trinta anos sen casos de tétano, tiveron un caso nun neno sen vacinar.

O máis dramático é o que está ocorrendo co sarampelo. Unha enfermidade que pode ser moi grave e deixar secuelas importantes por producir encefalite en nenos e nenas, está rexurdindo en Europa e en todo o mundo, debido aos movementos antivacinas.

7.4. Organización Mundial da Saúde (OMS)

Os movementos antivacinas poden poñer en risco o conseguido ata o momento na diminución de enfermidades infecciosas e na meta de tentar conseguir a erradicación de enfermidades como a polio ou o sarampelo. No caso da polio estamos moi preto, con tan só dous países con casos de polio endémica.

O caso é tan grave, que a OMS puxo os movementos antivacinas como un problema que ameaza a saúde pública. Tamén a Comisión Europea lanzou unha consulta pública para analizar os argumentos dos colectivos antivacinas.

7.5. Que podemos facer?

Non vacinar ás criaturas e ás persoas adultas ten un prezo na saúde, non só das persoas non vacinadas, senón tamén doutros colectivos que non se poden vacinar, ou a súa resposta á vacina é menor

(persoas en terapia inmunosupresora, inmunodeficientes, transplantados, con quimioterapia...). A vacinación é un acto individual, pero ten importantes repercusións no ámbito comunitario.

Algúns países incluíron a vacinación como obrigatoria e, no caso de non cumprirse, impoñen multas. Noutros casos, impídese a escolarización en determinados colexios, a entrada no país ou penalízase economicamente (con impostos para que poidan, dalgunha forma, cubrir os gastos sanitarios en que puidesen incurrir por non vacinarse). En España, a vacinación non é obrigatoria, pero como antes dicíamos, o grao de cumprimento é moi alto (superior ao 95 % nos nenos e nenas).

Nalgúns países, con pais e nais que non queren vacinar aos seus fillos e fillas, implementaron medidas de formación e explicación personalizada nos centros de saúde por parte do persoal sanitario de confianza (pediatría, enfermaría), co fin de mostrar os beneficios da vacinación e os riscos aos que estarían sometidos os seus fillos e fillas no caso de non vacinalos. Este tipo de iniciativa está dando bos resultados e unha gran porcentaxe destas persoas finalmente vacinan aos seus fillos e fillas.

Habería que facer un gran labor divulgativo, achegarse a estes movementos antivacinas e indecisos para estudar a magnitude, e decidir a mellor maneira de convencelos de que están poñendo en risco a saúde dos seus fillos e fillas, deles mesmos e da comunidade.

Capítulo 8

Liñas de investigación do noso grupo de Inmunoloxía IN1

O noso grupo de Inmunoloxía leva anos traballando na resposta inmunitaria a infeccións (como a tuberculose), deseño e resposta a vacinas (prevención de enfermidades infecciosas e terapia antitumoral e alerxias), inmunoterapia e estudos de biocompatibilidade de nanomateriais (estudos de toxicidade *in vitro* e *in vivo*).

A continuación, móstranse algúns dos nosos estudos centrados nas vacinas:

1. En colaboración con investigadores de Suecia, iniciamos hai anos un estudo da resposta inmunitaria a unhas vacinas especiais que levan azucres. Isto é importante para o caso concreto de bacterias que presentan carbohidratos na súa membrana como son o meningococo, o pneumococo e o *Haemophilus influenzae* que adoitan causar meninxite en criaturas e outras patoloxías en persoas adultas, como pneumonías. As primeiras vacinas desenvoltas fronte a estes patóxenos só incluían carbohidratos específicos de cada unha destas bacterias, pero non inducían a memoria (só unha resposta temporal). Así, só se utilizaban en circunstancias especiais (como en epidemias de meninxite). Estas vacinas melloráronse ao conxugar os carbohidratos con proteínas para permitir que poidan inducir a memoria a longo prazo. O noso interese centrouse en entender como respondemos fronte a este tipo de vacinas, utilizando un azucre como o dextrano (son unidades de glicosa repetidas), tanto na súa forma nativa coma unido á proteína. Os datos indican que é moi importante a idade na que se administre e o tipo de vacina preparada (con ou sen proteína) para a resposta inmunitaria

que se xera. Observamos que as vacinas que conteñen só dextrano poden inducir tolerancia ou memoria negativa ao dextrano conxugado, o que pode ser moi relevante para entender por que determinadas vacinas non inducen boas respostas. Algúns dos datos de investigación básica que o noso grupo obtivo co modelo do dextrano atópanse tamén na vacinación humana coas vacinas con carbohidratos. Isto anímanos a seguir traballando en coñecer que é o que produce esta memoria negativa e en como evitala. Os nosos datos apuntarían á necesidade de novos adxuvantes nestas vacinas.

2. Co fin de atopar elementos que potencien a resposta inmunitaria, como novos adxuvantes, desde hai anos iniciamos colaboracións con distintos grupos (das universidades de Santiago de Compostela, Portugal e Francia, entre outros), para desenvolver nanoestruturas que se puidesen empregar con distintas finalidades, tanto preventivas coma terapéuticas. As nanoestruturas teñen un tamaño extremadamente pequeno, de nanómetros, que equivalen á milmillonésima parte dun metro. Este pequeno tamaño confírelles determinadas propiedades que non teñen a maior escala. Poden ofrecerlles diversas vantaxes ás vacinas tradicionais, e unha delas é a estabilidade que lles ofrecen aos elementos que levan, así como permitir o emprego de vías alternativas á inxección intramuscular. Por exemplo, pódelles permitir atravesar determinadas barreiras como a mucosa nasal ou a intestinal, ser capturadas por células do sistema inmunitario de forma moi eficiente ao ter un tamaño semellante a algúns patóxenos (virus), así como outras características (tamaño, carga en superficie, magnetismo, propiedades fluorescentes...), que, dependendo da natureza da nanoestrutura, pode facelas moi interesantes para distintas utilidades.

Nós estamos a explorar a vía nasal para probar se poden inducir boas respostas inmunitarias. Estas nanoestruturas prepáranse para situar proteínas do patóxeno de interese (p. ex.: dunha bacteria como a *Mycobacterium tuberculosis* ou proteínas dun virus como o da hepatitis B), e próbanse para ver se son capaces de activar ao sistema inmunitario.

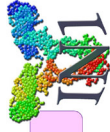
As nanoestruturas poden exercer un dobre papel: axudar a transportar as proteínas do patóxeno, desde a mucosa ao interior do organismo, e potenciar a resposta inmunitaria ao ser ingeridos

polas células dendríticas (CD) e macrófagos de forma máis eficaz. Ademais, vacinas con estas nanoestruturas terían vantaxes con respecto ás tradicionais, xa que se evitaría a inxección, poderíanse incluír proteínas de varios patóxenos á vez e serían máis fáciles de transportar e de desenvolver ca as vacinas que utilizan patóxenos atenuados ou mortos. Desta forma a Nanotecnoloxía pode abrílles novas posibilidades ás vacinas, facendo que sexan máis eficaces, baratas e indoloras. Tamén as nanoestruturas se poden empregar para transportar fármacos dunha maneira máis efectiva, permitindo incrementar a súa eficacia por levalos a unha zona concreta (tumor, zona inflamada) ou diminuíndo a súa toxicidade sistémica.

3. Vacinas para a alerxia ao peixe. En colaboración con investigadores do CSIC estamos a traballar no estudo da hipersensibilidade ou da alerxia a proteínas do peixe, en concreto á proteína parvalbúmina. Estudos proteómicos axudarán a definir as rexións máis alerxénicas da proteína e a preparar unha vacina que induza tolerancia a esta alerxia ao peixe.
4. Terapia combinada fronte ao cancro de páncreas. O cancro de páncreas, en concreto o adenocarcinoma ductal pancreático é un dos máis letais, e a maioría dos tratamentos que se empregan non son eficaces. Nós estamos a tentar desenvolver, en colaboración con persoal investigador do Centro Nacional de Investigacións Oncolóxicas (CNIO), unha terapia combinada que inclúe o uso dunha vacina específica fronte a este cancro, xunto a novos fármacos antitumorais e ao bloqueo de sinais de activación das células tumorais. Ensaio *in vivo* indican que de forma individual somos capaces de diminuír o crecemento tumoral, polo que a combinación destas tres abordaxes é previsible que incremente a súa eficacia.

A investigación é un traballo cada vez máis colaborativo, e só desta forma pódese ir avanzando. Colaboramos con distintas institucións nacionais e internacionais. Desenvolvemos diversas patentes, artigos científicos, publicamos en libros e capítulos de libros, e difundimos as nosas actividades en diversos foros (congresos, seminarios, charlas en institutos ou en colexios) e realizamos talleres e relatorios para achegar a ciencia aos máis pequenos e pequenas, así como á sociedade en xeral.

Se queres coñecer máis do noso grupo de investigación podes ver a nosa web da Universidade de Vigo: <http://inmunologia.webs.uvigo.es/>.



Liñas de investigación IN1

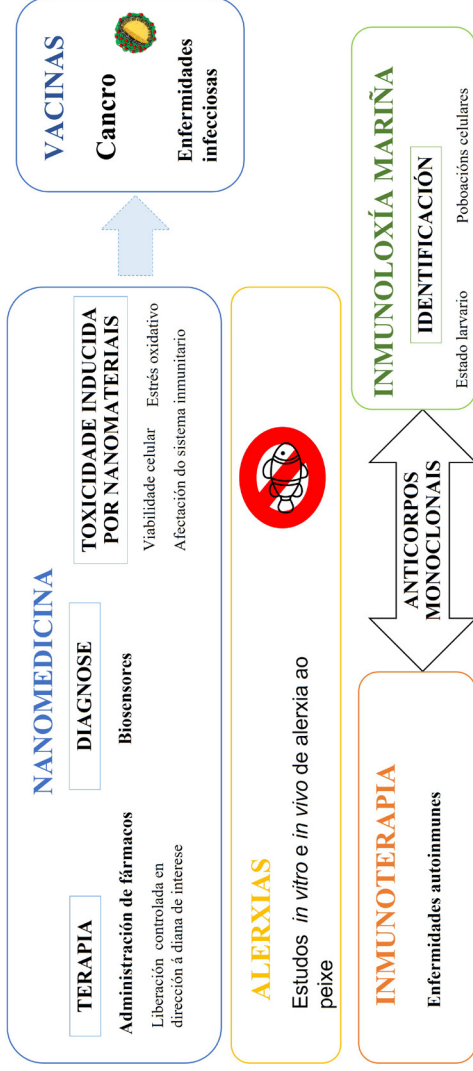


Figura 8. Principais liñas de investigación do grupo de Inmunoloxía da Universidade de Vigo (IN1)

Bibliografía recomendada

De Andrés Muguruza, B. (2017). ¿Por qué nos vacunamos? Ed. Catarata.

González-Fernández, A. (2021). ***Inmuno power. Conoce y fortalece tus defensas.*** La Esfera de los Libros.

Peleteiro, M. (2015). ***Evaluación de la respuesta inmunitaria inducida por nanovacunas poliméricas*** (Tesis doutoral, Universidade de Vigo).

Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A. e Edwards, K. M. (2017). ***Vaccines.*** Elsevier Health Sciences.

Páxinas web recomendadas

Administración de Alimentos e Medicamentos (FDA): <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol>

Axencia Europea de Medicamentos e Produtos Sanitarios (AEMPS): <https://www.aemps.gob.es/>

Axencia Europea do Medicamento (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en>

Asociación Española de Pediatría (AEP): <https://www.aeped.es/>

Asociación Española de Vacinología (AEV): <https://www.vacunas.org/>

Centro de Investigacións Biomédicas (CINBIO): <https://cinbio.es/>

Centros para o Control e Prevención de Enfermidades (CDC)-Vacinas: <https://www.cdc.gov/spanish/inmunizacion/index.html>

ClinicalTrials: <https://www.clinicaltrials.gov/>

Grupo de Inmunoloxía da Universidade de Vigo (IN1): <http://inmunologia.webs.uvigo.es/>

Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur: <https://www.iisgaliciasur.es/areas-de-investigacion/enfermedadesinflamatorias-e-infecciosas-y-trastornos-inmunitarios/inmunologia/>

Instituto Nacional de Saúde (NIH)-Cancro: <https://salud.nih.gov/temas-desalud/cancer/>

Ministerio de Sanidade-Vacunación:

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/>

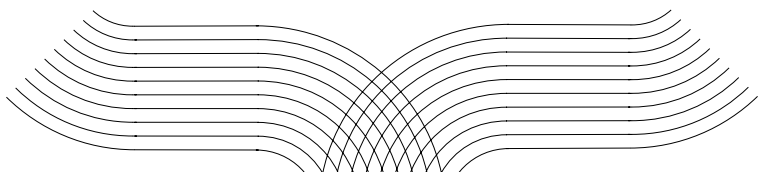
Organización Mundial da Saúde-Vacinas: https://www.who.int/es/healthtopics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1

Programa galego de vacinación: <https://www.sergas.es/Saudepublica/PGV?idioma=es>

Servizo Galego de Saúde (Sergas): <https://www.sergas.es/Saudepublica/Calendario-de-vacinacion-infantil-actual?idioma=esCDC>

Sociedade Española de Inmunoloxía (SEI): <https://www.inmunologia.org/>

Universidade de Vigo: <https://www.uvigo.gal/es>



Esenciais

Breviarios de divulgación do saber

Últimas publicacións na colección

A astrofísica (2022)

Ana Ulla Miguel

O cambio climático (2021)

Diego Fernández Nóvoa, Marisela Des Villanueva
e Moncho Gómez Gesteira

Feminismo (2021)

Beatriz Suárez Briones e M.^a Jesús Fariña Busto

As enerxías renovables (2021)

Maite de Castro e Xurxo Costoya

A ciencia política (2020)

Argimiro Rojo Sagrado



9 7 8 - 8 4 - 8 1 5 8 - 9 3 5 - 1

Sistema inmunitario e vacinas

A vacinación é unha das intervencións médicas máis importantes ao longo da historia. Dende o seu desenvolvemento por Edward Jenner a finais do século XVIII ata os nosos días, conseguíuse reducir a incidencia e mortalidade de numerosas enfermidades infecciosas dun xeito moi importante, sendo o seu maior logro, a erradicación da varíola no ano 1980. Actualmente,

hai varias vacinas dispoñibles para previr enfermidades infecciosas ou para tratar cancro ou alerxias, pero a investigación segue moi activa na procura de vacinas eficaces para outras enfermidades frecuentes como a tuberculose e o infección por VIH. Coñecer e comprender mellor o noso sistema inmune é crucial para o desenvolvemento destas novas vacinas.

Servizo de Publicacións

Universidade de Vigo

