

En defensa nostra: les malalties autoimmunes

Marina Gonzàlez Murgadas

“Els científics que neguen la política dins de la ciència, que afirmen ser objectius i sense emocions sobre el gènere, mentre vivim en un món on fins i tot les joguines s’identifiquen pel sexe, s’estan enganyant tant a ells com al públic, en general.”

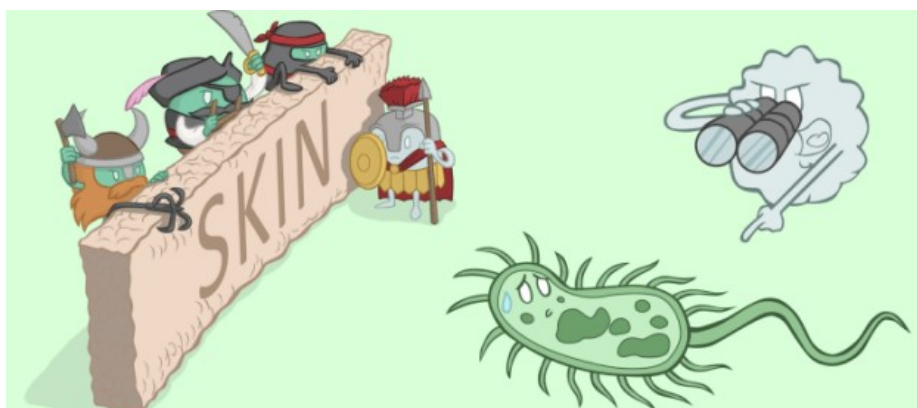
Anne Fasuto-Sterling

Imagineu que, per desgràcia, el vostre país està en guerra. I, no només això, sinó que a més, arriba un dia en què l’exèrcit es revolta contra vosaltres, l’exèrcit que, suposadament, us ha de defensar en cos i ànima de l’enemic. Imagineu que, en lloc de lluitar contra els soldats que volen colonitzar el vostre territori, aquells qui us han de protegir es posen en contra vostra i us ataquen. Això és el que passa, en certa manera, amb les malalties autoimmunes.

Les malalties autoimmunes són malalties en què, el sistema de defensa, el sistema immunitari, ataca parts del nostre cos, com si fossin estranyes. Sembla una paradoxa, oi? Com pot ser, que això passi? Es tracta, com podeu intuir, d’una mena de “lluita interna”, de la impotència de l’aliat contra l’aliat. Ens podria recordar, també, a un partit de futbol, on el nostre equip marqués un gol en pròpia porta. **Psoriasis, artritis reumatoide, lupus...** Us sonen? Totes elles són malalties autoimmunitàries. Però, per tal d’entendre com pot ser, que el nostre cos es torni el nostre pitjor adversari, cal entendre com funciona, l’aparell immune.

El sistema immune

El sistema immune del nostre cos ens protegeix davant de patògens perillosos, com ara virus o bacteris. És a dir, ens defensa davant de microorganismes capaços d’entrar a dins nostre, que ens podrien arribar a provocar una malaltia. El constitueixen un conjunt d’elements i processos biològics, a l’interior del nostre organisme, que conserven l’homeòstasi, és a dir, la capacitat del nostre cos de mantenir unes condicions internes estables, compensant, així, els canvis que es donen a l’entorn. Però, no només ens protegeix davant d’agents biològics, com podria ser el virus SARS-CoV2, sinó que també ens defensa davant d’agents químics o físics (com ara radiacions) o, fins i tot, d’agressions de caràcter intern, com podrien ser cèl·lules canceroses.



Caricatura del sistema immunitari. Font: Immuno News (www.immunonews.org).

Però, quan es dona una resposta autoimmunitària, les nostres cèl·lules immunitàries, com ara les cèl·lules B, les cèl·lules T o les plasmàtiques, ataquen el nostre cos, com passa amb l'*artritis reumatoide*. En aquesta malaltia, les cèl·lules o limfòcits T auto-reactives, consideren molècules del nostre propi cos com a antígens estranys, i les destrueixen. Els antígens són substàncies reconegudes pels receptors del sistema immune. La paraula *antigen* prové del grec, en què *anti* significa "oposat, amb propietats contràries" i *geno*, que vol dir "generar, produir". Per tant, es refereix, literalment, a "allò que genera oposició". Acostuma a ser, doncs, una molècula aliena, tòxica, contra la qual les nostres cèl·lules immunitàries fabriquen, específicament, anticossos. Aquests, són proteïnes que contenen una regió variable, que els aporten especificitat, per tal d'unir-se únicament a una diana. Així doncs, el nostre cos és tan perspicaç que té l'habilitat de produir una elevada diversitat d'anticossos diferents, que es poden unir, també, a una gran pluralitat antígens.

El fet que els limfòcits T reconeguin com a estranyes molècules pròpies, fa que es desencadeni la resposta immune, amb tots els símptomes que això comporta. Així és com, en el cas particular de l'*artritis*, com anàvem dient, esclata la resposta autoimmunitària, caracteritzada, en aquest cas concret, per una inflamació a les articulacions, que provoca dolor, rigidesa, inflor i dificultats per moure-les, a les persones que ho pateixen. L'exèrcit de limfòcits T ja ha declarat la guerra al seu propi aliat. El mateix passa amb la tiroïditis de Hashimoto, la primera malaltia autoimmunitària descrita. A diferència de l'*artritis*, aquí són les cèl·lules plasmàtiques, les traïdores que gosen plantar cara al còmplice. Aquestes produeixen anticossos auto-reactius contra la glàndula tiroide, que, pobra innocent, s'inflama severament. Cal fer un incís, en aquest punt, i, tot i que encara no estiguem parlant del causant de les malalties autoimmunitàries, és necessari que es tingui en consideració. I és que en aquesta malaltia, com és el cas de moltes altres d'aquest tipus, les principals afectades són les dones. Més endavant descobrirem quin és el motiu d'aquesta sospitosa diferència de gènere.

Prosseguint amb el que dèiem, doncs, les cèl·lules plasmàtiques a vegades gosen desafiar nos. Doncs bé, com aquest, hi ha molts més exemples. També n'és un bon cas la *Miastènia greu*, una malaltia neuromuscular autoimmunitària i crònica, és a dir, que dura per tota la vida, en què passa exactament el mateix: les cèl·lules B auto-reactives produeixen anticossos, les seves

armes letals, contra el receptor postsinàptic, fet que acaba provocant anomalies a les unions neuromusculars, conduint a dolor muscular i, és clar, com tota resposta immune ocasiona, a l'arxifamosa i temuda inflamació. Tot això ens indica que, el fet que el sistema immune es revolti contra nosaltres mateixos pot arribar a desembocar en una situació prou nociva. Però, tot i la magnitud de la tragèdia, bé hi deu haver algun mecanisme de protecció, no? Algun tipus de salvaguarda, d'artilleria antiaèria, d'infanteria marina, que ens permeti guanyar la guerra. Alguna manera de protegir el nostre cos, i que procurés que aquest estigués a cobert, refugiat, d'aquest tipus de situacions. Arribats a aquest punt, ens podem fer, doncs, dues preguntes. En primer lloc, "D'on venen, aquestes cèl·lules immunitàries auto reactives?" i, d'altra banda, si el nostre cos presenta algun mecanisme per combatre aquests episodis tan autodestructius.

Hi ha un mecanisme, anomenat tolerància immunitària (també coneguda com immunotolerància), que treballa incansablement com a mecanisme de salvaguarda. Aquesta ens protegeix de la producció de les temudes cèl·lules auto-reactives, i del seu efecte perjudicial.

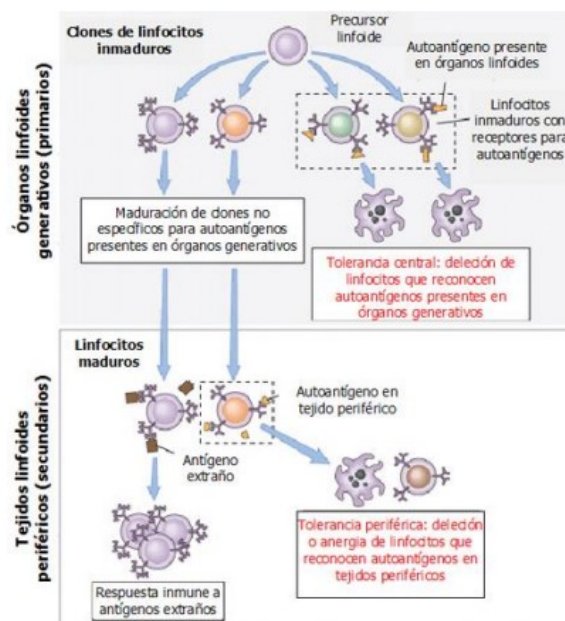
Tolerància immunitària

La tolerància immunitària pot treballar a dos nivells: central i perifèric. El mecanisme en què es basa treballa tant per les cèl·lules T com per les B.

Pel què fa a les cèl·lules B, aquestes es desenvolupen a partir del progenitor limfoide, que és una mena d'estadi inicial. És llavors quan, a través d'una sèrie de passos, s'acaba transformant en una cèl·lula B immadura, que ja conté un receptor de cèl·lules B (BCR), capaç de reconèixer antígens. Tot i així, si aquest BCR reconeix antígens propis amb alta afinitat, es dona una mesura preventiva, perquè hi ha possibilitats que aquestes cèl·lules B, quan madurin, danyin el nostre cos. Llavors, poden ser mortes mitjançant un mecanisme anomenat *apoptosi*, de mort cel·lular programada, que és, per fer-nos-en una idea, una mena de suïcidi cel·lular. O bé, d'altra banda, també poden ser regulades negativament, mitjançant un procés anomenat *anergia*, que farà que no puguin realitzar la seva funció (reconèixer antígens), correctament. Hi ha, també, una tercera manera de deixar-les sense funció, potser la més bondadosa, que consisteix a donar-los, a les cèl·lules B immadures, una segona oportunitat de realitzar el BCR, fent que disminueixi l'afinitat pels antígens propis. Tot aquest mecanisme té lloc a la medul·la òssia, i és l'anomenada immunotolerància central. D'altra banda, hi ha la tolerància perifèrica, que té lloc als nòduls limfàtics. En aquests, les cèl·lules B immadures es divideixen, és a dir, s'expandeixen mitjançant un procés anomenat expansió clonal, maduració de l'afinitat i canvi de classe, i poden arribar a esdevenir cèl·lules plasmàtiques, amb la capacitat de reconèixer antígens i destruir patògens. A vegades, però, les coses no van com voldríem, i, malauradament, esdevenen auto-reactives, convertint-se en cèl·lules plasmàtiques que secreten anticossos auto-reactius en contra d'antígens propis, comportant, d'aquesta manera, problemes d'autoimmunitat. Així doncs, la immunotolerància perifèrica procura que aquestes cèl·lules morin, o bé per apoptosi, o bé impedeixen la seva proliferació, per anergia.

D'altra banda, pel què fa al desenvolupament de les cèl·lules T, el mecanisme és molt similar. Aquestes es desenvolupen al tim, òrgan en el qual, una cèl·lula T entra, arriba fins a la secció més perifèrica i es divideix molt ràpid. A continuació, va fins a una zona més interna anomenada còrtex i interactua amb les cèl·lules epitelials del tim. Més endavant, es dirigeix fins la medul·la, abandonant el tim. Aquest succés dura, aproximadament, tres setmanes. Però la veritat és que el 90% d'elles no arriba a finalitzar el procés. Al principi, totes són cèl·lules en un estadi doble negatiu. No tenen receptor de cèl·lules T (TCR), o aquest és molt primerenc. A continuació, passen a un segon estadi doble positiu i, a partir d'aquí, el 80% d'elles passaran per un procés de selecció positiva i negativa: han d'aprendre a reconèixer una molècula anomenada *Complex Major d'Histocompatibilitat* (MHC), si no, moriran. Aleshores, les que el reconeixen, passen a la següent ronda, la de la selecció negativa, en què les cèl·lules que interactuen amb menys afinitat amb el MHC arriben a la "prova final", la de la selecció positiva (en què hauran de reconèixer el MHC amb alta afinitat) i, les que ho fan amb alta afinitat s'eliminen per apoptosi o selecció negativa.

En definitiva, tots aquests processos, molt similars tant en els limfòcits B com en els T, serveixen per "entrenar" les cèl·lules, aquests petits soldats, per tal que ens protegeixin correctament davant d'agents patògens i que, sobretot, no ens ataquin a nosaltres. En les malalties autoimmunes, doncs, ens trobarem davant casos on, en tot aquest entrenament, en aquest procés tan complex, hi ha algun error, que no permet evitar que les cèl·lules defensores ens ataquin. Per últim, farem una repassada de les principals causes que provoquen aquest tipus de malaltia, posant èmfasi a aquelles que fan que aquestes afeccions tinguin una major incidència en la població femenina. Com dèiem abans, curiosament, les dones conformen, segons l'OMS, el 80% de casos de malalties autoimmunes. Les causes poden ser biològiques, genètiques o ambientals. A continuació veurem com afecta el gènere, en tot això.



Esquema de les toleràncies immunitàries centrals i perifèriques. Font: Medwave

(www.medwave.com).

Causas biològiques

En primer lloc, hi ha una clara relació entre sistema immunològic i les hormones sexuals, masculina i femenina; la testosterona i els estrògens.

D'una banda, s'ha demostrat com la testosterona aporta protecció davant les malalties de les quals estem parlant. En canvi, els estrògens estimulen les cèl·lules immunitàries, podent, a vegades, sobreactivar el sistema immune, produint alteracions i, conseqüentment, malalties autoimmunes.

Causas genètiques

En segon lloc, la genètica exerceix un paper cabdal, en la immunitat. Gairebé tres quartes parts dels trets immunològics venen determinats pels nostres caràcters genètics, és a dir, de la informació genètica que ens aporten els pares.

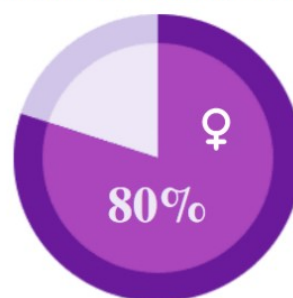
Així doncs, el fet que heretem, dels nostres progenitors, un gen que determini per una d'aquestes malalties, fa que hi hagi molt més risc que acabem manifestant-la. A més, investigadors del *King's College London* van descobrir, no fa gaire, que la resposta immune adaptativa, aquella que es crea un cop el nostre cos ja ha estat exposat una vegada a l'antigen contra el qual vol lluitar (aquella que s'intenta assolir mitjançant les vacunes), ve determinada per la genètica, en gran mesura. Aquest descobriment va posar de manifest la gran implicació que podria tenir, en les teràpies individualitzades contra aquestes malalties.

Factors ambientals

Però no tot acaba aquí. L'estrès afavoreix l'aparició de malalties autoimmunes: inhibeix la resposta immunitària, suprimint els processos d'inflamació, ja que fa disminuir els leucòcits i les citosines, encarregades d'iniciar la resposta inflamatòria. I les dones, en la societat en què vivim, tenen el doble de probabilitats de patir episodis d'estrès i ansietat greu, respecte als homes. Per tant, el gènere és considerat com un dels modeladors de la vivència d'estrès, a causa dels rols i els estereotips que hi ha associats. També pot arribar a influir molt la doble càrrega de treball productiu (i reproductiu!), que acostumen a tenir les dones.

Aquesta confluència entre ciència i societat és, doncs, un factor clau, a l'hora d'analitzar i estudiar determinades malalties.

Incidència de les malalties autoimmunes a la població



Font: pròpia (segons dades de l'OMS)

Bibliografia:

The Journal of Brain & Behaviour

Journal of the American Medical Association