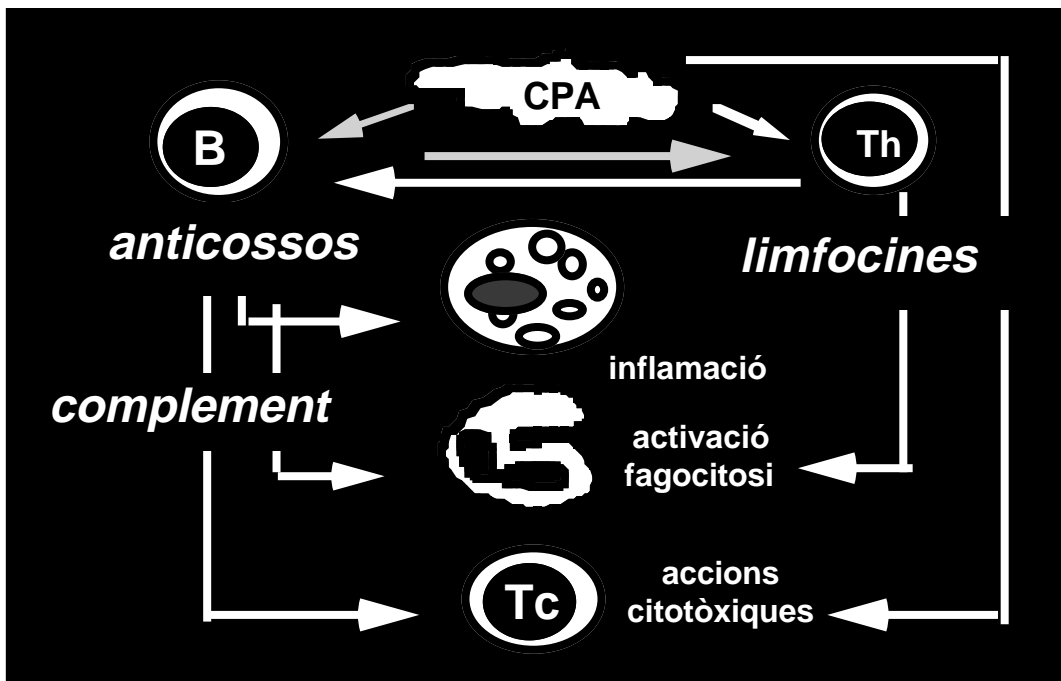


# ABC - IMMUNITAT

## guia didàctica



**M. Molinas, M. Pla, M. Figueras, G. Huguet**

Àrea de Biologia Cel·lular. Departament de Biologia

Facultat de Ciències. Universitat de Girona

Dipòsit Legal: Gi -26.1999

## **Presentació**

**ABC-Immunitat és una guia didàctica de repàs preparada específicament per a la introducció a la immunologia que s'imparteix dintre de l'assignatura Ampliació de biologia cel·lular a la Universitat de Girona.**

**Aquesta guia no pretén de cap manera substituir els llibres d'immunologia. Actualment hi ha al mercat excel·lents textos generals i específics escrits molt acuradament i amb detall.**

**El nostre objectiu és proporcionar un text de lectura ràpida i de fàcil comprensió que reflecteixi una visió general i evolutiva dels sistemes de defensa dels animals. Ens considerarem satisfets si serveix per estimular l'aprenentatge i proporcionar la informació bàsica als nostres alumnes.**

**Necessàriament aquesta guia és incompleta perquè la ciència en què és basa és una de les àrees en progressió més ràpida de la biologia. Molts aspectes estan oberts a important controvèrsia i encara n'hi ha molts que són desconeguts.**

## **Organització**

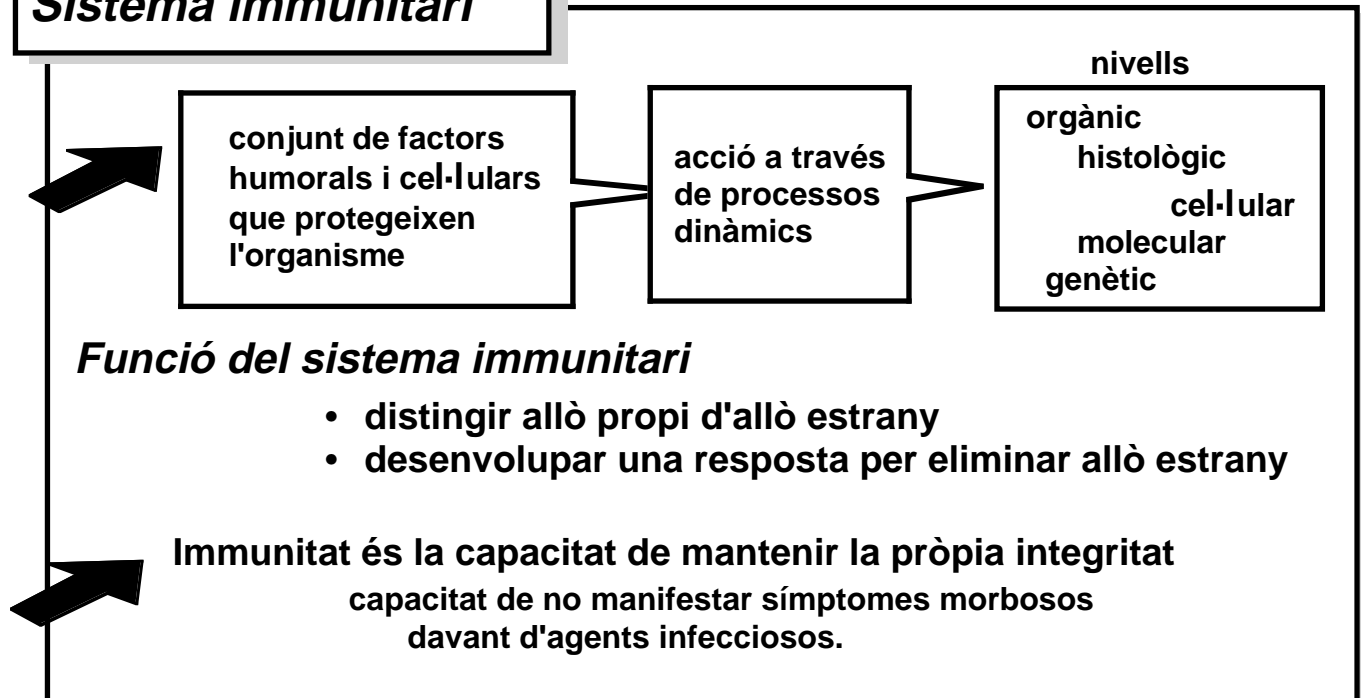
**El contingut s'organitza en set temes o tòpics, cadascun dels quals se subdivideix en diferents seccions.**

**El tema 1 és una introducció general, els temes 2, 3 i 4 estan dedicats a explicar els conceptes i mecanismes de la inflació aguda; el tema 4 tracta del procés de reparació i la inflamació crònica, i els temes 6 i 7 tracten dels mecanismes específics de la immunitat adaptativa.**

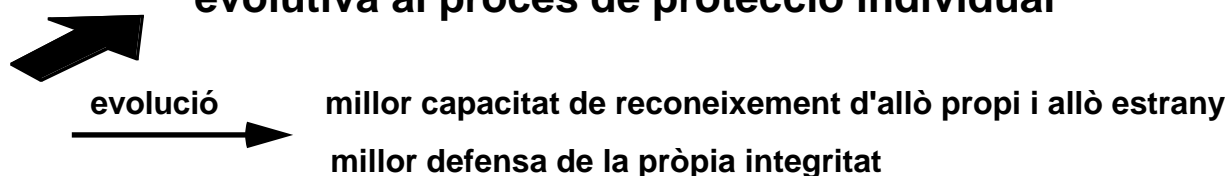
**Girona, desembre de 1998**

Tots els éssers vius tenen sistemes de resposta  a les agressions  
als agents infecciosos

### **Sistema immunitari**



**El desenvolupament del sistema immunitari és una resposta evolutiva al procés de protecció individual**



<i>animals primitius</i>	<i>invertebrats</i>	<i>vertebrats</i>	<i>mamífers</i>
reconeixement inespecífic		reconeixement específic per anticossos,	memòria

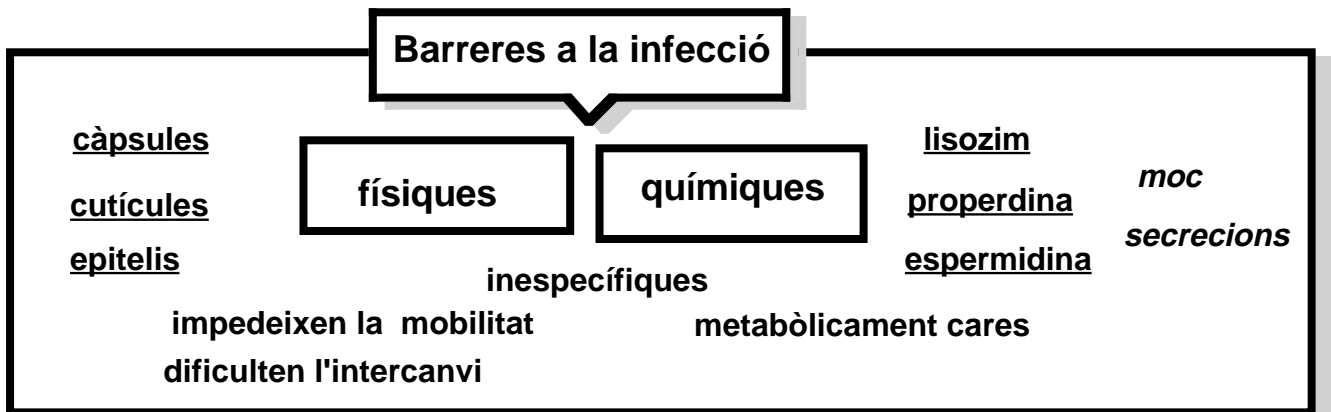
○ en sentit ampli comprèn el conjunt de mecanismes de defensa desenvolupats en tota l'escala animal.

-- en sentit estricte és el conjunt dels mecanismes que fan resistent un determinat organisme

○ tal com evoluciona el sistema immunitari també evoluciona la capacitat patogènica dels agents infecciosos

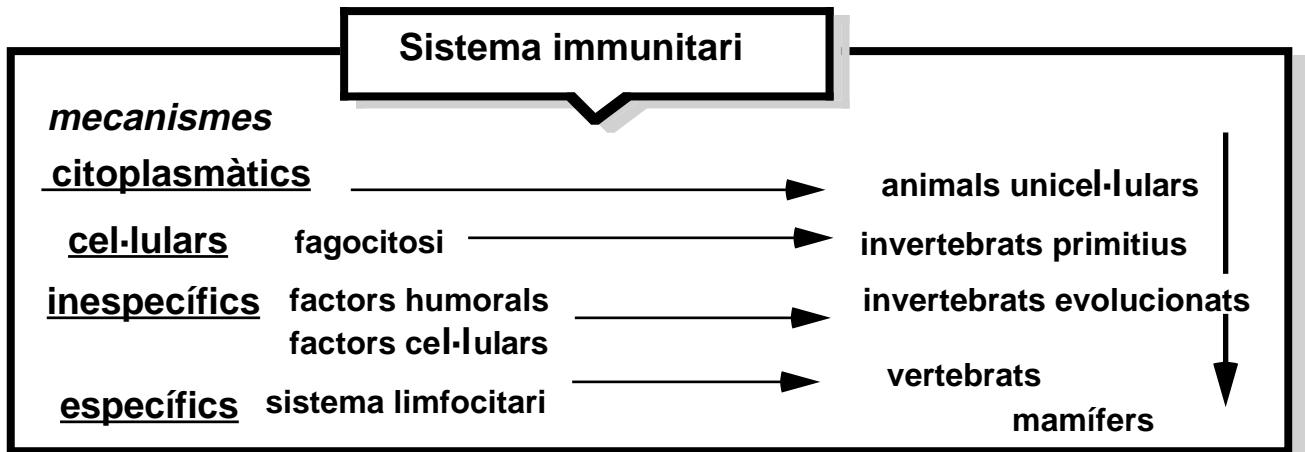
primer nivell de defensa

*resistència passiva*



segon nivell de defensa

*resistència activa*  
 entra en acció si se superen les barreres



**Evolució del sistema immunitari**

es poden distingir dues línies

**sistema general inespecífic**  
**immunitat innata**

no es modifica  
 més antic  
 a tota l'escala animal

**sistema d'alta especificitat**  
**immunitat adaptativa**

varia en funció dels antígens  
 més modern  
 vertebrats (400.000 anys)

→ **totes dues línies evolucionen en interacció**  
**no és una redundància evolutiva**

### Immunitat innata (inespecífica)

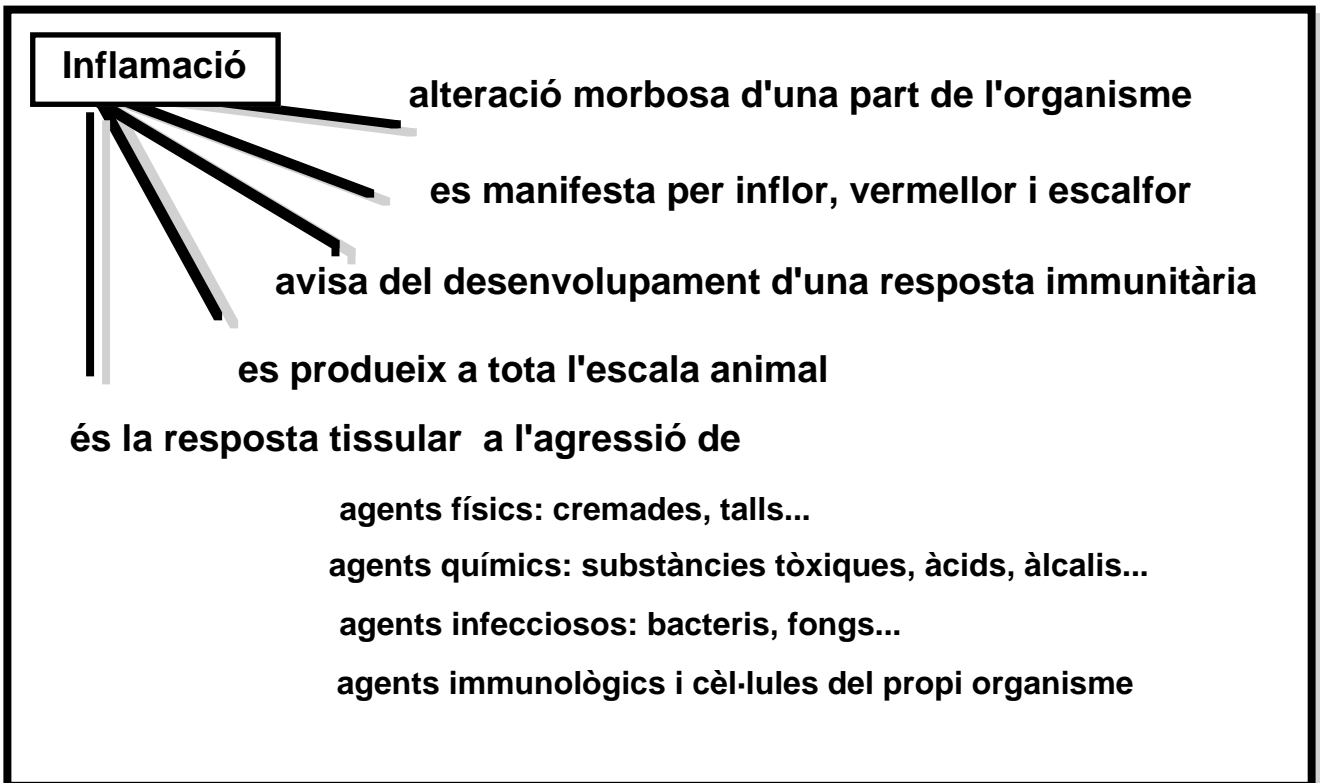
- es troba present en tota l'escala animal
- el reconeixement per receptors codificats: un receptor / un gen
  - reconeixement de carbohidrats (paret bacteriana)
  - receptors
    - receptors de membrana de fagòcits — macròfags
    - molècules solubles a limfa i plasma — complement
- constitueix la resposta inespecífica dels teixits a l'agressió
- *es desenvolupa amb reacció inflamatòria*

### Immunitat adaptativa (específica)

- evoluciona en el fílum vertebrats (400.000 anys)
  - peixos, amfibis, rèptils, aus i mamífers-
- gran variació de receptors generada per recombinació genètica
  - 10<sup>11</sup> clons amb receptors diferents
  - limfòcits T
  - limfòcits B
  - receptors de membrana
  - receptors solubles: anticossos
  - reconeixent carbohidrats, proteïnes i altres antígens*
- resposta flexible i ràpida, amb especificitat i memòria
  - selecció clonal a escala individual
    - proliferació de clons específics
    - diferenciació de cèl·lules efectores i de memòria
- es desenvolupa en dues fases
  - fase de reconeixement específic pels limfòcits
  - fase efectora amb participació d'altres cèl·lules (macròfags) i factors plasmàtics (complement)

*El sistema immunològic és una unitat en què s'integren les dues línies*

- l'acció dels limfòcits es fa a través dels macròfags i del complement
- en el reconeixement quasi sempre hi participen els anticossos
- *la inflamació es pot produir amb independència dels limfòcits*

**Inflamació:**

conjunt de canvis en un teixit danyat fins que es cura

*són canvis dirigits a destruir, diluir i expulsar els agents patògens*

beneficiosa



permet el retorn a la normalitat

lesiva (patogènica)



si danya l'òrgan

- **itis** -

artritis

apendicitis

limfangitis

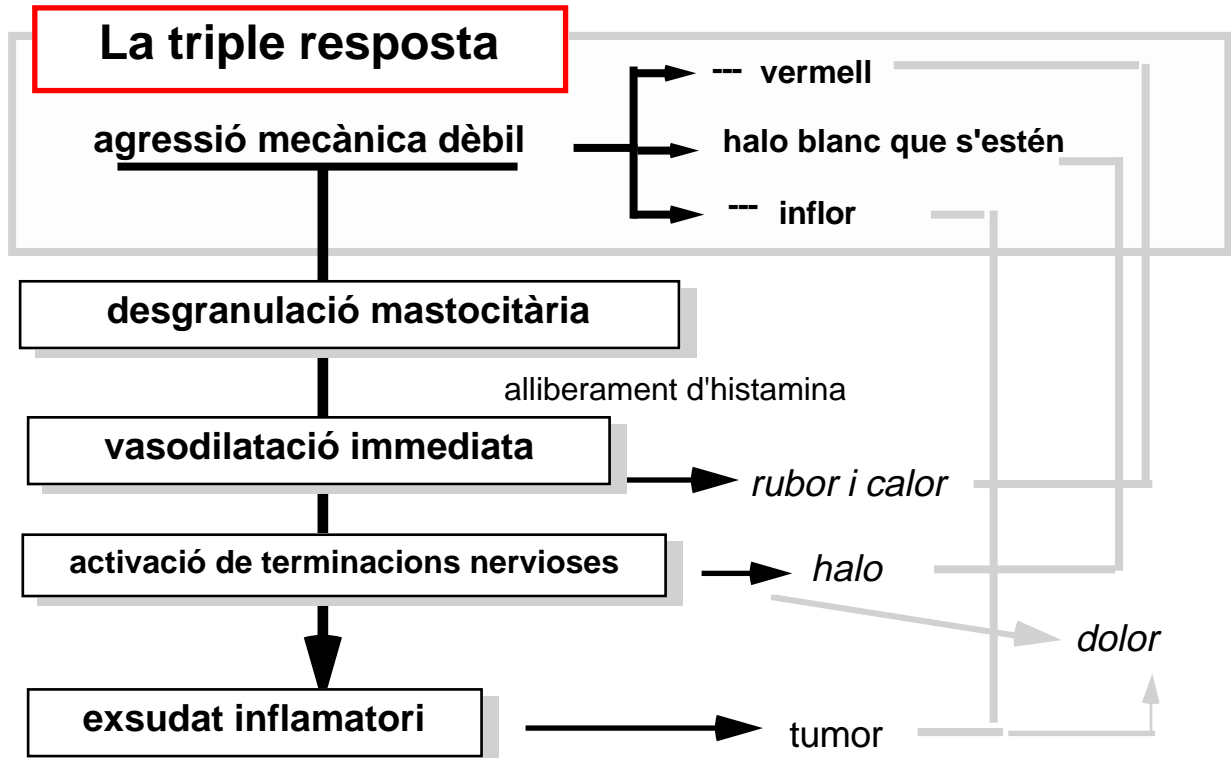
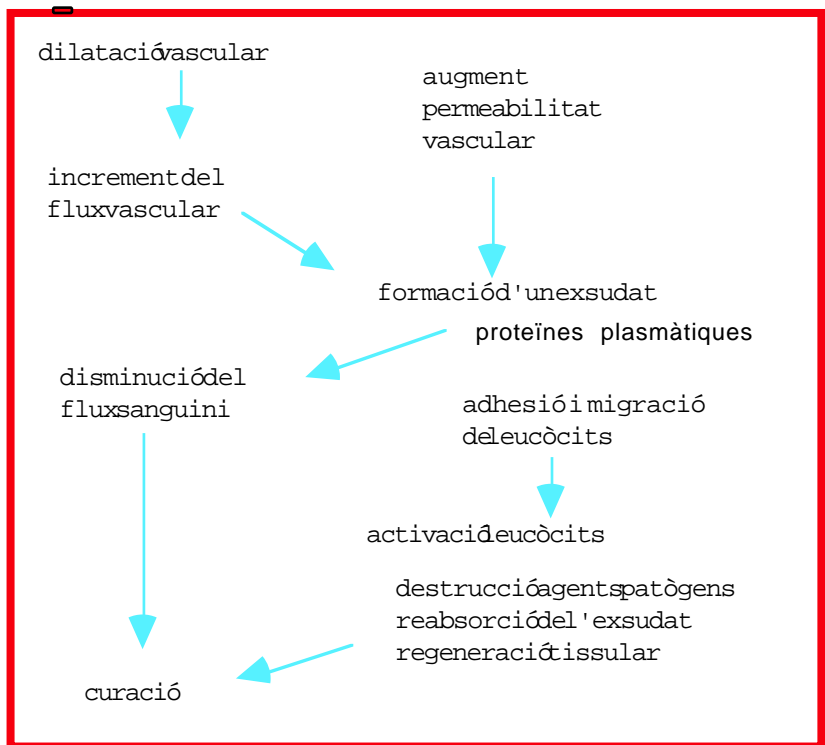
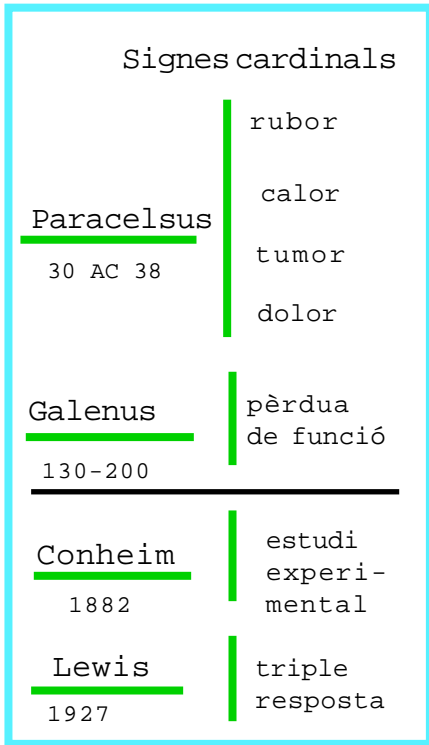
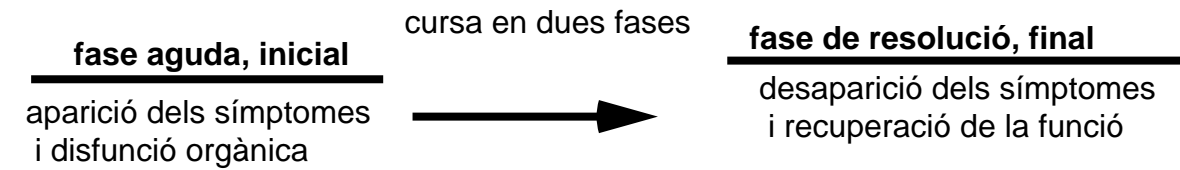
...

**aguda**

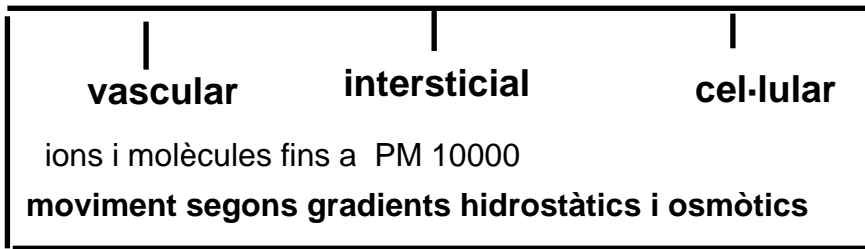
dura hores o dies  
i es resol

**crònica**

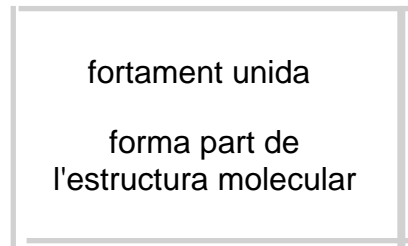
persisteix durant  
setmanes, mesos  
o indefinidament



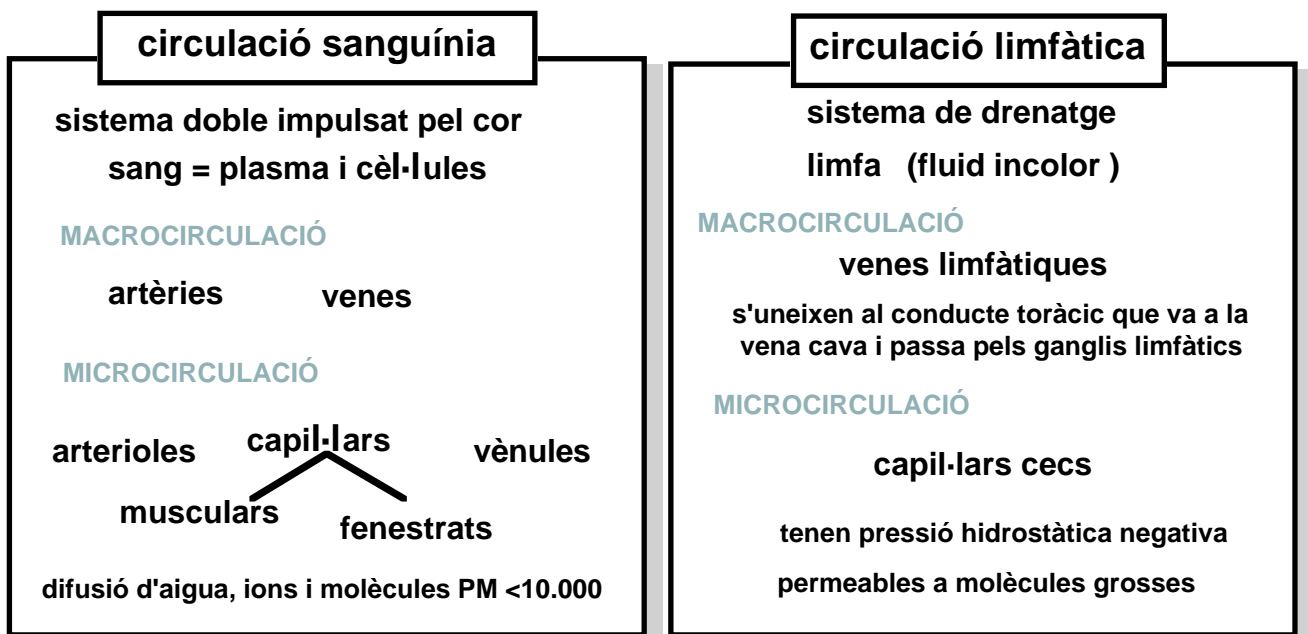
## aigua lliure intercanviable



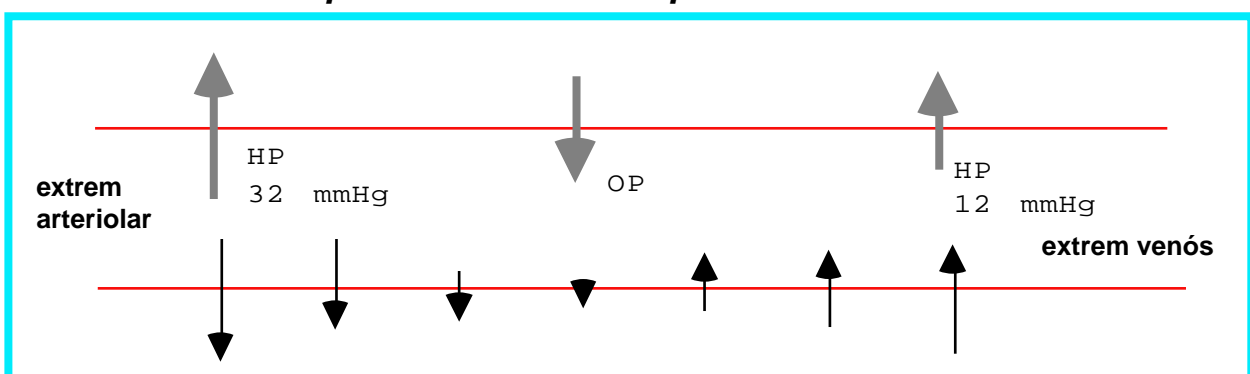
## aigua no intercanviable



## El sistema vascular



## Intercanvi entre el líquid tissular i els capil·lars

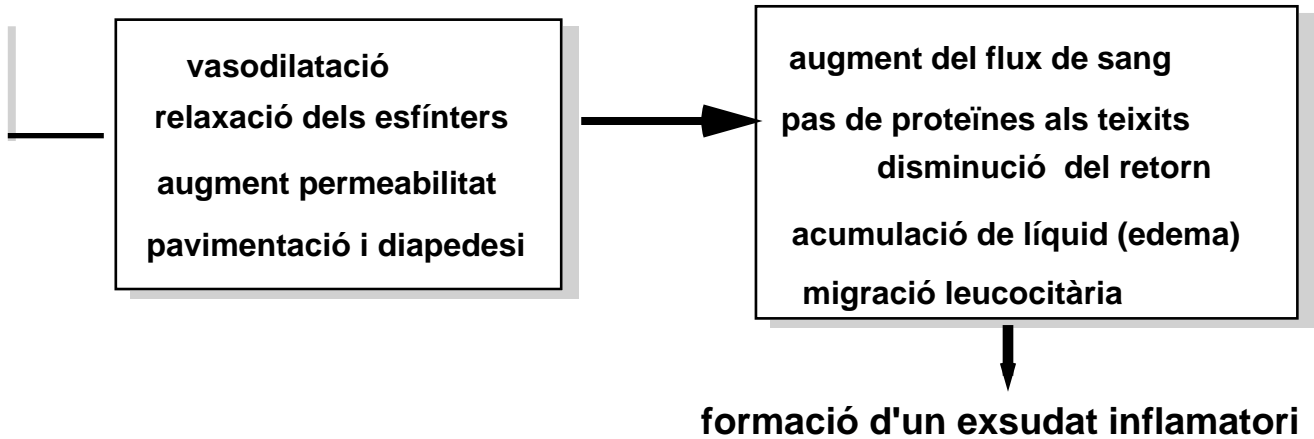


- a l'extrem arteriolar la pressió hidrostàtica força l'aigua a sortir
- a l'extrem venós l'augment de la pressió osmòtica provoca la reincorporació



es forma per acció dels agents inflamatoris sobre la microcirculació

agents inflamatoris



## Exsudat

**l'exsudat ajuda a diluir, destruir i expulsar els patògens**

- dilueix toxines i facilita moviments migratoris
- aporta globulines (anticossos) i factors plasmàtics (complement)
- té acció de filtre per retenció de bacteris

*es reconeixen tres tipus d'exsudat*

### • serós

propi d'una inflamació suau

molt fuid

*butllofes*

### • fibrinós

ric en proteïnes plasmàtiques

pot quallar

*crostes*

### • purulent

moltes cèl·lules mortes (pus)

supuratiu

*grans apendicitis  
alvèols pneumònia*

*una acumulació delimitada de pus s'anomena un abscess*

*Els leucòcits es concentren al lloc de la inflamació*

*les cèl·lules migren a través de l'endoteli*

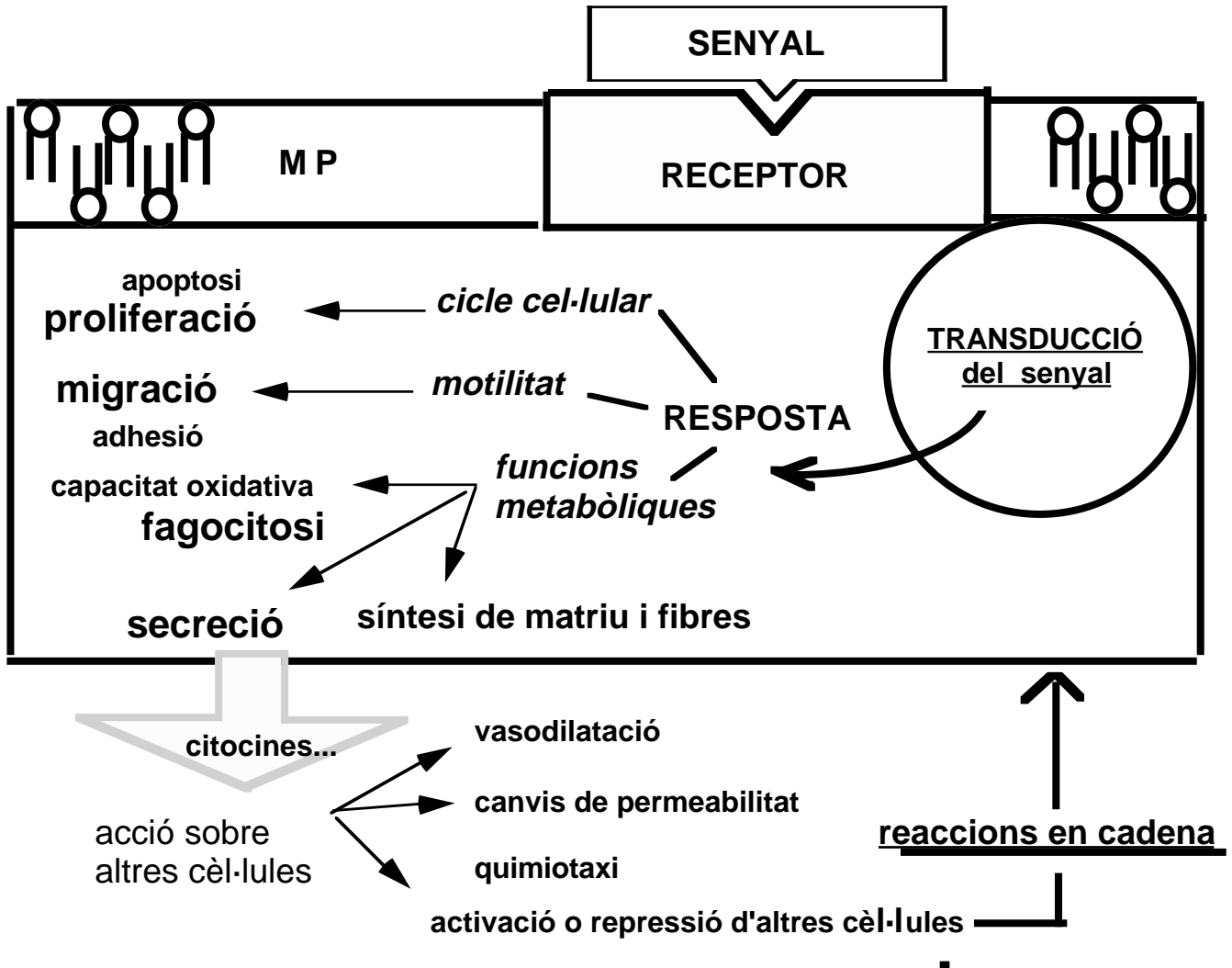
- la vasodilatació inicial augmenta el flux a la microcirculació  
els glòbuls es mouen en la part central del corrent
- quan el flux comença a disminuir, els glòbuls van a la perifèria
  - els leucòcits es posen en contacte amb la paret vascular
  - es produeix adhesió (pavimentació)
  - es produeix un pas a través de la paret (diapedesi)

*les cèl·lules segueixen gradients quimiotàctics*

productes quimiotàctics

- microbians (toxines, metabolits)
- tissulars (lisi, necrosi...)
- alliberats per les cèl·lules (citocines...)
- plasmàtics (sistema del complement...)

La inflamació comporta una complexa interacció entre diferents poblacions cel·lulars que es comuniquen a través de senyals i receptors



**components cel·lulars i evolució**

*al llarg de l'evolució apareixen cèl·lules més especialitzades*

**animals inferiors**

fagòcits ambulants



reconeixement i destrucció

també reparació: síntesi matriu i fibres

**escala evolutiva**

fagòcits especialitzats



reconeixement i destrucció

cèl·lules paracrines



senyals que amplifiquen la resposta

cèl·lules connectives



reparació

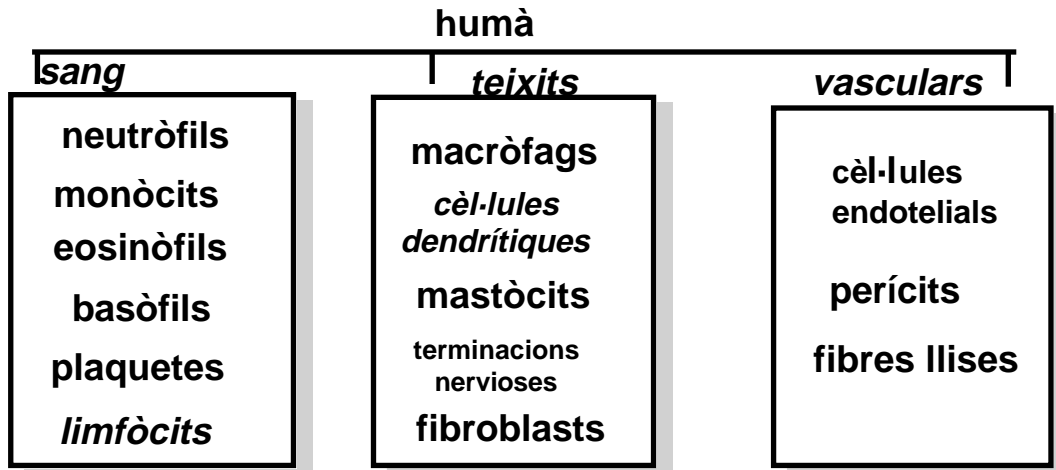
*limfòcits*



*reconeixement específic i memòria*

En els mamífers hi ha moltes cèl·lules especialitzades que intervien directa o indirectament en el procés inflamatori. Algunes intervien en la fase aguda i altres en la fase de resolució

*fagocitosi, secreció paracrina, vasodilatació, síntesi material intercel·lular...*



**Fagòcits**

*reconeixement i fagocitosi*

fagocitosi de bacteris

fagocitosi de fibrina i teixits necròtics

fagocitosi de complexos ag / ac

neutròfils  
*c.dendrítiques*

monòcits / macròfags

eosinòfils

**Cèl·lules paracrines**

*amplificació i modulació de la resposta*

*cèl·l. d'acció ràpida*

alliberen substàncies emmagatzemades

mastòcits    basòfils  
 plaquetes  
 terminacions nervioses

*cèl·l. d'acció lenta*

sintetitzen ex novo

cèl·lules endotelials  
 perícits / fibres llises

Són els fagòcits que actuen en la fase aguda inicial

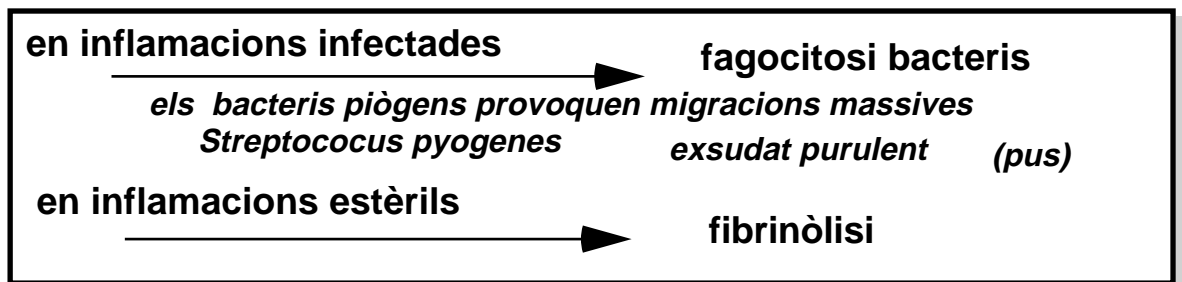
constitueixen la primera línia de defensa.

els primers d'adherir-se i migrar

tenen vida curta, 3-4 dies, i moren al lloc d'acció 40-75 % dels leucòcits

fagòcits molt potents, fagociten bacteris

són molt més abundants en processos infecciosos



contenen abundants granulacions

grànuls lisosòmics: atzuròfils

fosfatasa, nucleasa, elastasa,  
mieloperoxidasa, col·lagenasa  
glucuronidasa, plasminogen,  
calicreïna, altres

grànuls específics: neutrofílics


*enzims antimicrobians*  
lisozim  
lactoferrina

el contingut de les granulacions s'allibera en morir la cèl·lula

- enzims lítics *contribueixen a degradar l'exsudat*  
heteròlisi... lisi de restes tissulars  
autòlisi... autodegradació
- substàncies quimiotàctiques *atreuen més neutròfils*
- pirogen (lipoproteïna) *provoca febre*

**monòcits**

forma circulant




1-5 % dels leucòcits

granulacions neutròfiles

mononuclear

**macròfag**

forma hística



macròfags lliures

cèl.l. de Kupffer,  
cèl.l. mesengials, micròglia,  
macròfags alveolars,  
cèl.lules dendrítiques...

**són els fagòcits que actuen en la fase tardana**

- adhesió i migració lenta
- tolerància a medi àcid i pobre en O<sub>2</sub>
- vida llarga
- proliferen al lloc d'acció

**són fagòcits molt potents**

- gran capacitat per lisar restes cel·lulars i fibrina
- fagociten eritròcits enters
- poca capacitat per fagocitar bacteris

*granulacions hidrolases àcides elastasa i col·lagenasa NO mieloperoxidasa*

**Eosinòfils**

polimorfonuclears amb granulacions eosinòfiles 2-5% dels leucòcits

**grànuls eosinòfils**

col·lagenasa  
histaminasa

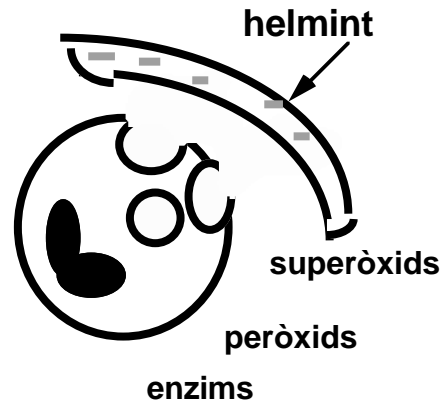
fosfolipasa  
proteïna catiònica

peroxidasa  
elastasa

**són fagòcits dèbils**  
fagocitosi complex Ag-Ac

**tenen acció important per exocitosi**  
contribueixen a la degradació de la histamina  
acció citòxica per a certs paràsits (helminths)

*Poden assolir concentracions elevades en algunes al·lèrgies i helmintosi*



helmint

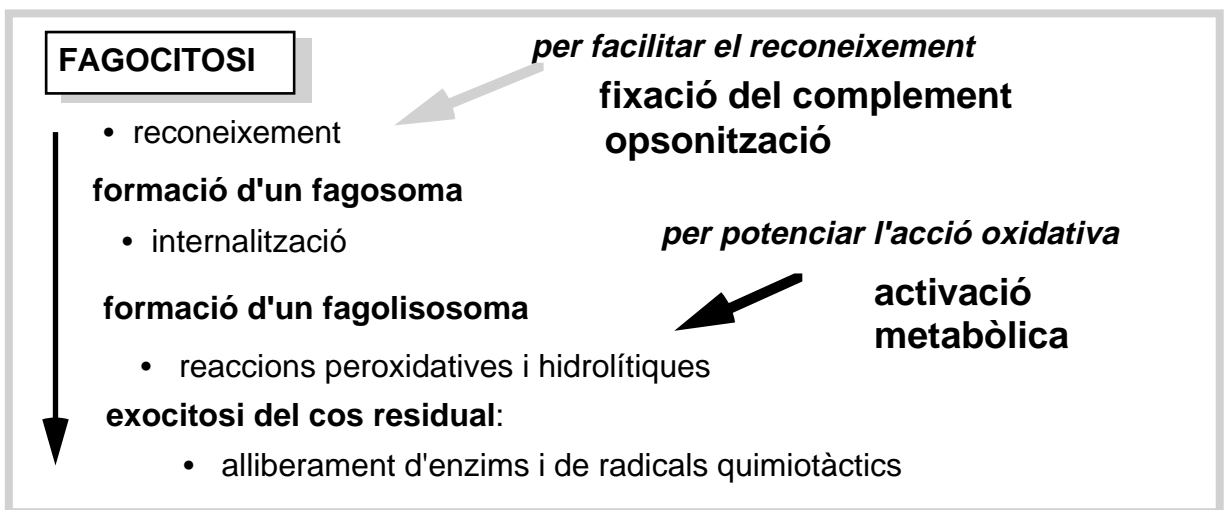
superòxids

peròxids enzims

- alguns bacteris són resistents a l'acció fagocítica

<p><b>càpsules</b></p> <p><b>toxines</b></p>	<p>el pneumococ forma una càpsula polisacàrida resistent</p> <p>el bacil de l'àntrax forma una càpsula amb àcid poliglutàmic</p> <p>la càpsula de l'estreptococ conté proteïna M i àcid hialurònic.</p>
	<p><b>disrupció dels grànuls lisosòmics o inhibició de la quimiotaxi</b></p> <p><i>Streptococcus aureus</i> producció d'estreptolisina</p>

- hi ha mecanismes que potencien l'acció fagocítica



**OPSONITZACIÓ**

**OPSONINES**

Neulefd (1904):  
la fagocitosi del pneumococ s'activa pel sèrum d'animals prèviament infectats

*anticossos que reconeixen la paret bacteriana.*

- els neutròfils tenen receptors per a les opsonines (Fc)
- els receptors activats estimulen la formació de fagosomes

**FIXACIÓ DEL COMPLEMENT**

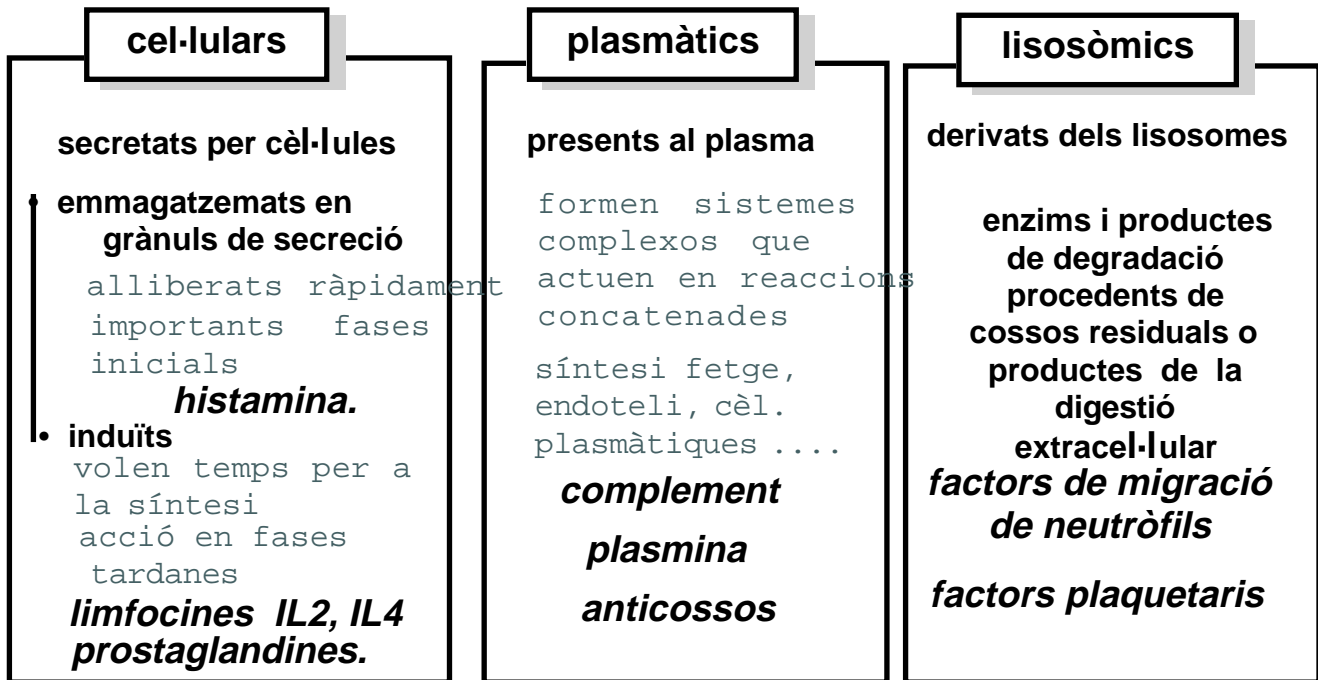
**COMPLEMENT: factors del sèrum que complementen l'acció de les opsonines**

els factors del complement reconeixen i es fixen sobre la paret dels bacteris, preferentment sobre bacteris opsonitzats.

- produceix la lisi de molts dels bacteris
- facilita la fagocitosi

neutròfils i macròfags tenen receptors per factors del complement

són senyals locals  
actuen per difusió a través del líquid tissular



#### acció flogística

acció vasodilatadora, adhesió	<b>histamina</b>	<b>cinines</b>
acció quimiotàctica i quimiocinètica	<b>factors del complement</b>	
canvis permeabilitat vascular	<b>prostaglandines</b>	

#### estimulació de la fagocitosi

opsonització de bacteris	<b>factors del complement</b>	
estimulació dels macròfags	<b>anticossos</b>	<b>limfocines TNF</b>

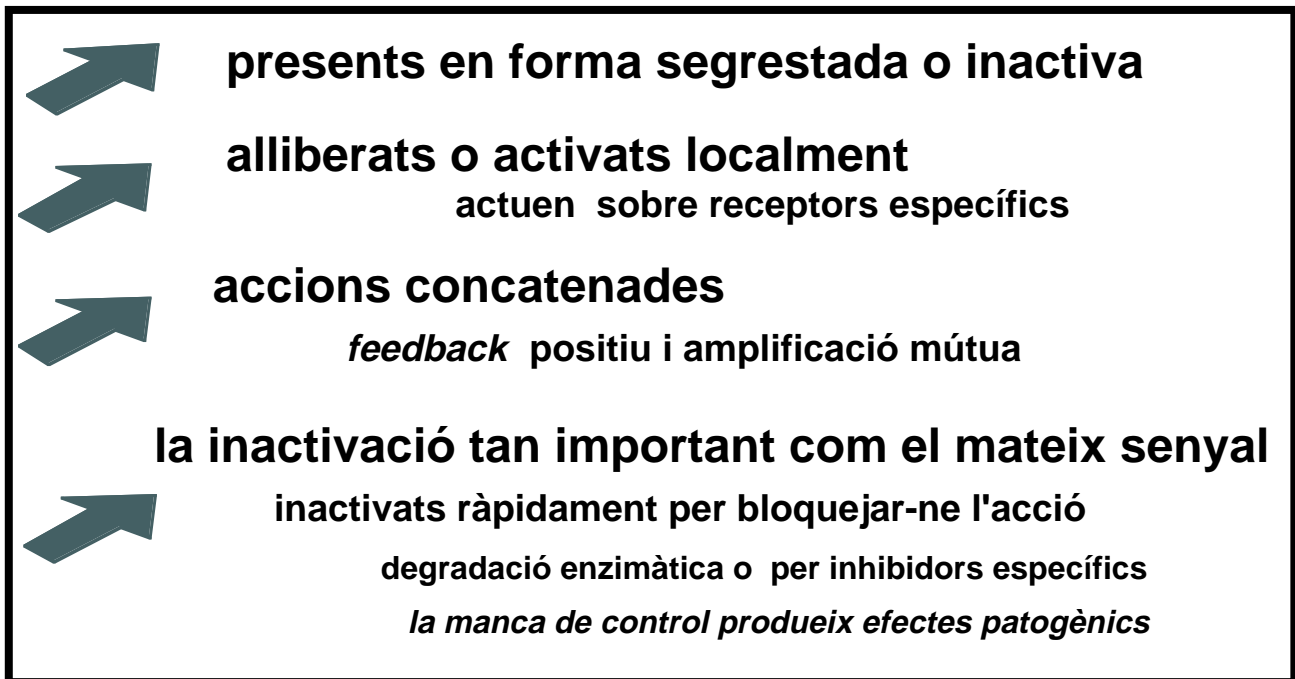
#### destrucció de patògens

lisi de bacteris opsonitzats	<b>factors del complement</b>	
inducció d'apoptosi	<b>limfocines (TNF)</b>	

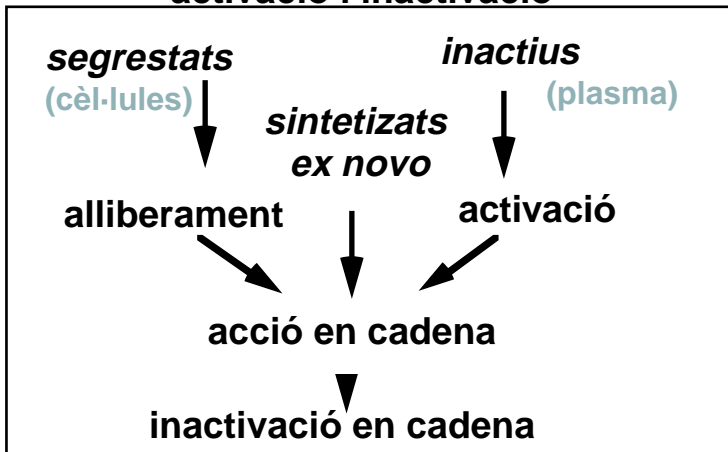
#### accions amplificadores

activació del complement	<b>plasmina</b>	<b>factor de Hageman</b>
activació de cinines .....	<b>factors del complement</b>	

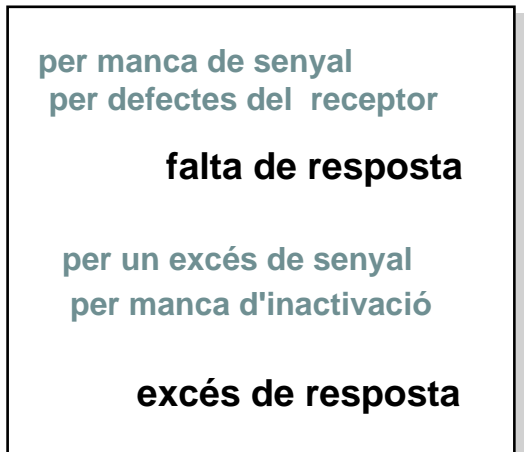




#### activació i inactivació



#### manca de control



#### missatgers amb diferent grau d'especificitat

- alguns són específics del procés inflamatori *histamina, cinines*
- altres comparteixen funcions *complement, factor Hageman*
- alguns són molècules de molta ubiqüitat *prostaglandines*

**Histamina**

amina biògena d'origen cel·lular

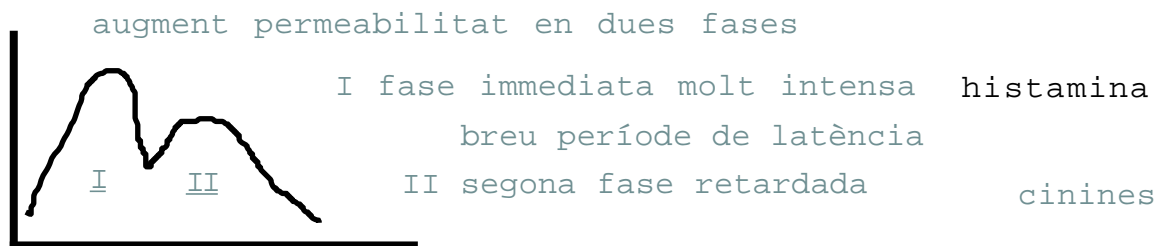
es troba en granulacions: mastòcits, basòfils, plaquetes...

té acció flogística acció vasodilatadora, augment de la permeabilitat vascular, contracció de la fibra llisa extravascular

injectada provoca la triple resposta (*weal and flare response*, guirola)

és una resposta immediata

actua en la fase aguda inicial

*els antihistamínics retarden la primera fase però no la segona*

inactivada per histaminasa (eosinòfils)

important en reaccions d'hipersensibilitat i al·lèrgia

\*\*\* en els rosegadors la SEROTONINA (5-hidroxitriptamina) fa un paper semblant a la histamina.

**Cinines**

diversos polipèptids formats a partir d'una globulina plasmàtica, el cininogen

tenen acció flogística, actuen en la segona fase de la inflamació

activació per diversos factors plasmàtics calicreïnes o complement.

*s'inactiven per cininases*cininogen  $\xrightarrow{\quad}$  cinina

\*\*\* calicreïnes: enzims plasmàtics que s'activen en teixits que han sofert una agressió.

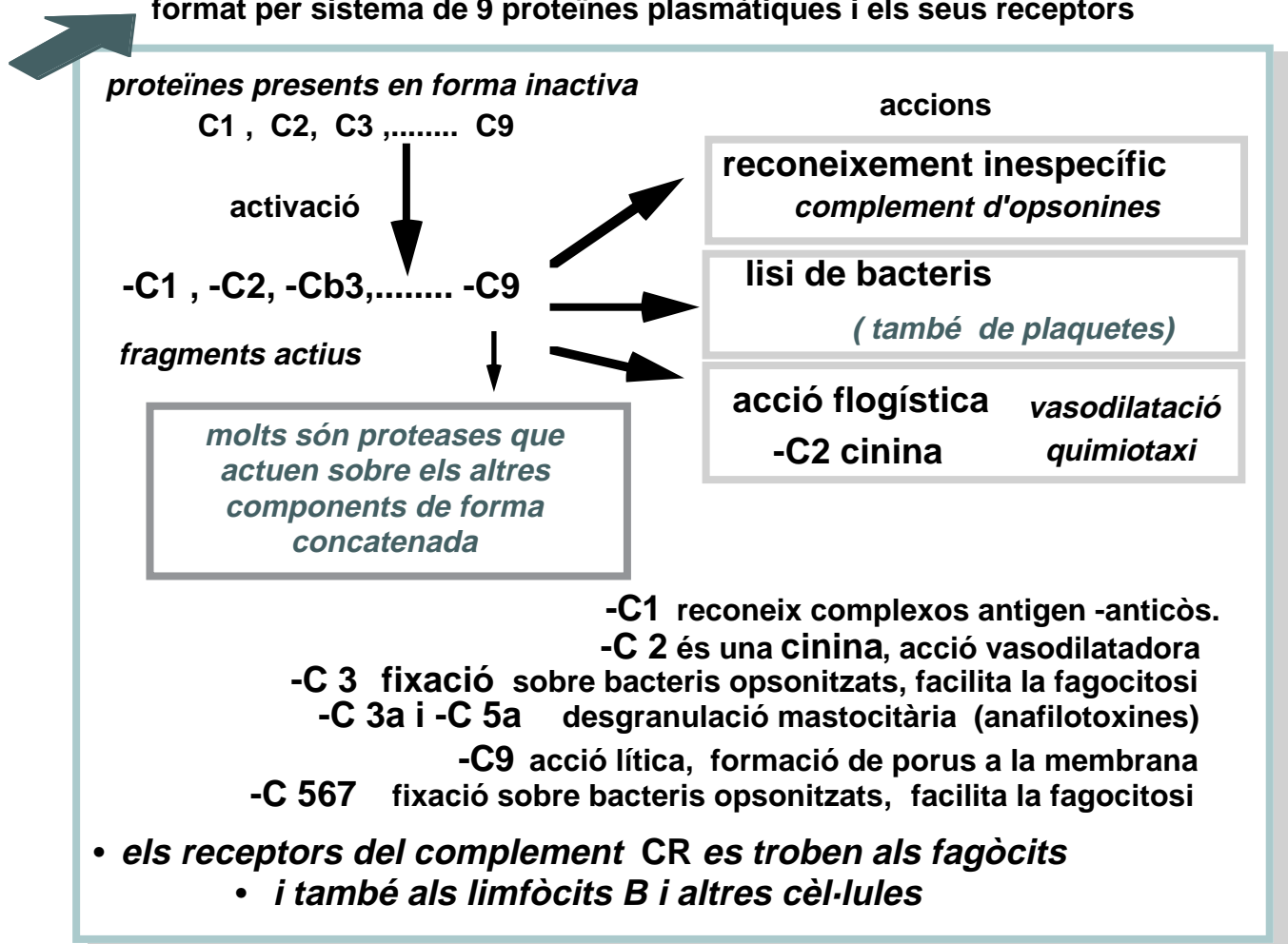
la bradiginina és la cinina més important

és un potent vasodilatador i quimiotàctic, causa dolor

la C2 cinina es forma a partir d'un factor del complement

és l'efector soluble més important: reconeixement i lisi de bacteris

format per sistema de 9 proteïnes plasmàtiques i els seus receptors



- és un sistema molt antic i ben conservat, present en els peixos

es coneixen dues vies d'activació

independent d'anticossos  
via alternativa

comença a C3

- juntament amb els fagòcits, és responsable de la immunitat innata
- s'activa per cèl·lules bacterianes i per factors lisosòmics i de coagulació

dependent d'anticossos  
via clàssica

comença a C1

- acoblada a la immunitat adaptativa s'activa per complexos Ag/Ac
- (activada també per factors de coagulació)*

**Plasmina**

enzim lisosòmic alliberat en forma de proenzim, plasminogen es transforma en la forma activa, plasmina, per acció de diversos factors

estrep  
tolisines  
factor Hageman (F XII) endotelines  
plasminogen → plasmina

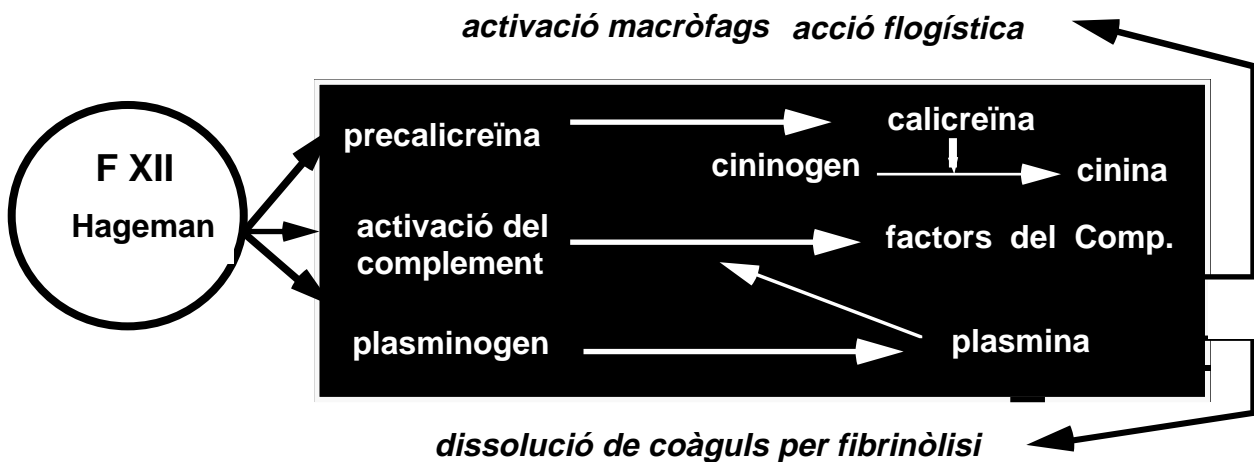
- té acció fibrinolítica
- activa el complement per la via alternativa *indirectament acció flogística*

**Factor XII (factor de Hageman)**

β globulina, PM 110 000

proteïna del sistema de coagulació intrínseca (factor XII)

- s'activa per la matriu extracel·lular i per superfícies (vidre)
- té una acció amplificadora central en la inflamació

**Factors plaquetaris**

plaquetes  $2-4 \times 10^8$  / ml sang.

- substàncies contingudes en les granulacions

∅ 2 μm

grànuls alfa: són lisosomes que alliberen enzims que activen el complement  
grànuls densos: alliberen ADP (amina similar a la histamina i serotonina)

- sintetitzen tromboxà i prostaglandina E

\*\*\* en cas de lesió es produeix adhesió plaquetària, seguida de desgranulació, més adhesió i formació de trombina (factor III) que provoca la coagulació

**Eicosanoids**

metabòlits derivats de l'àcid araquidònic que són sintetitzats en resposta a estímuls inflamatoris

**prostaglandines i tromboxans**

formats per la ciclooxygenasa, C20

síntesi sostinguda  
cèl·lules endotelials i plaquetes  
(també sintetitzats per mastòcits i macròfags)

acció flogística, hiperalgèsia, contracció de la musculatura llisa

pirògens  
*en dosi alta acció antiflogística*

**leucotriens**

formats per la lipooxygenasa, C14

síntesi en pic  
leucòcits, especialment neutròfils

acció quimiotàctica i quimiocinètica

- molt làbils, es degraden espontàniament o per acció d'inhibidors
- la prostaglandina PG és inhibida per l'aspirina *inhibeix la prostaglandina sintetasa 4 explica l'acció antiinflamatòria de l'aspirina*

**CITOCINES**

també anomenades limfocines

- substàncies produïdes per limfòcits activats
- substàncies polipeptídiques, tenen receptors de membrana  
l·ligats a proteïna G , tirosin cinasa ...
- intervenen en modulació de l'hemopoesi i de la resposta immune
  - acció paracrina i en alguns casos autocrina
  - acció quimiotàctica, acció flogística
  - regulació de la proliferació de diferents poblacions de limfòcits
  - acció activadora dels macròfags
  - acció citotòxica

*interferons*

*interleucines, IL2 IL4 ...*

*el determinat antigènic CD44 dels macròfags per acció del TNF es torna actiu i augmenta l'adhesió*

*quemocines*

*TNF (tumor necrosi factor)*

*altres*

- és una inflamació que dura setmanes, mesos, anys...
- produeix pèrdua de funció permanent
- pot tenir diferents causes

**una inflamació que no es resol**

*coexistència del procés agut i la reparació*

- un cos estrany, p. e. col·làgena dèrmica, amb una càpsula fibrosa que tendeix a créixer
- un cúmul de bacteris, p.e. furóncols osteomielitis, en estat de supuració permanent

**una situació d'equilibri inestable**

*inflamació / reparació / inflamació / reparació.....*

- úlcera gastrointestinal

**l'acció d'un agent suau però molt persistent**

*reacció mantinguda que no es cura*

- silicosi
- bacils resistents a fagocitosis: lepra / tuberculosi
- malalties autoimmunes

- en lloc d'exsudat es produeix granulomatosi

**GRANULOMA:** Infiltrat proliferatiu que substitueix l'exsudat

macròfags epiteloïdes; fibroblasts

cèl·lules gegants (de Langherhans) limfòcits

*la reacció granulomatosa és la causa de la pèrdua de funció:*

inflamació crònica del fetge: ..... cirrosi hepàtica

artritis reumatoide: ..... anquilosi articular

úlceres pèptiques: ..... estenosi pilòrica

# 6.1 Immunitat adaptativa

- adaptativa: - que es modifiquen en funció de la història  
*les propietats del sistema canvien després del contacte amb l'antigen*
- específica: distingeix els diferents antígens i dona una resposta apropiada:
- amb memòria: conserva record del primer contacte:
 

<i>resposta primària</i>	<i>respostes secundàries</i>
lenta (7 -14 dies) i poc intensa.	ràpides (3-5 dies), àmplies i persistents, requereixen menys antigen per activar-se
- amb tolerància: no respon contra els antígens propis  
*si falla la tolerància es produeixen malalties autoimmunes*
- mediada per limfòcits

**Antigen**

-- qualsevol substància reconeguda pels anticossos --      molècula

- substància capaç de provocar resposta immune (immunogen) -      virus  
bacteri


determinants antigènics	petits fragments o epítops (6-12 aa) reconeguts per receptors diferents	cèl·lula
-------------------------	--	----------

- -- un antigen normalment té més d'un determinant antigènic --
- 

**Anticòs**

-- qualsevol proteïna produïda pels limfòcits B que reconeix una molècula estranya --

Fab



Fc

- són immunoglobulines del plasma i la membrana de LB
  - 4 cadenes, dues de lleugeres (L) i dues de pesades (H)
  - cada cadena, una part variable (v) i una constant (c)

- actuen d'adaptadors entre els agents infecciosos i els fagòcits (opòrtització)

Fab, s'uneix a l'antigen, (conté les regions Lv i Hv)

Fc, s'uneix a receptors Fc de macròfags i al complement (Lc i Hc)

\*\*hi ha diverses isoformes ( Ig A; Ig E; IgG; IgD; Ig.M )

**Vacuna**

- producte biològic utilitzat per obtenir una immunització activa -

la vacuna permet obtenir immunitat sense produir malaltia

microorganisme inactivats / atenuats / sintètica ...    monovalent / polivalent

**adjuvant :**    *substància que augmenta de manera inespecífica la resposta a un antigen, p.e. oli de llinosa ...*

*retarda l'alliberament i estimula la reacció inflamatòria*

## 6.2 Limfòcits: selecció i expansió clonal

La selecció clonal és la base de la resposta adaptativa

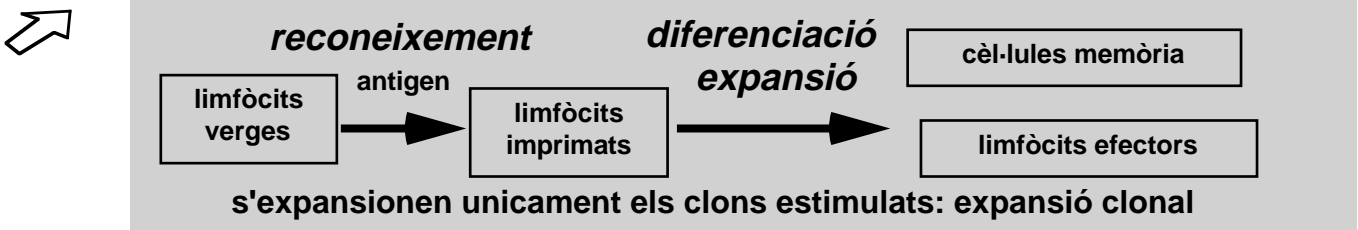
- cada limfòcit presenta un receptor antigènic únic
- a l'humà hi ha uns  $10^{11}$  receptors diferents en altres tants clons de LB i LT

- els receptors es generen per recombinació genètica a partir de dos gens que es recombinen en cèl·lules somàtiques
- la recombinació és un procés estocàstic es generen receptors per antigens propis i estranys ( $10^{11}$ )

- els limfòcits esdevenen immunocompetents en la maduració

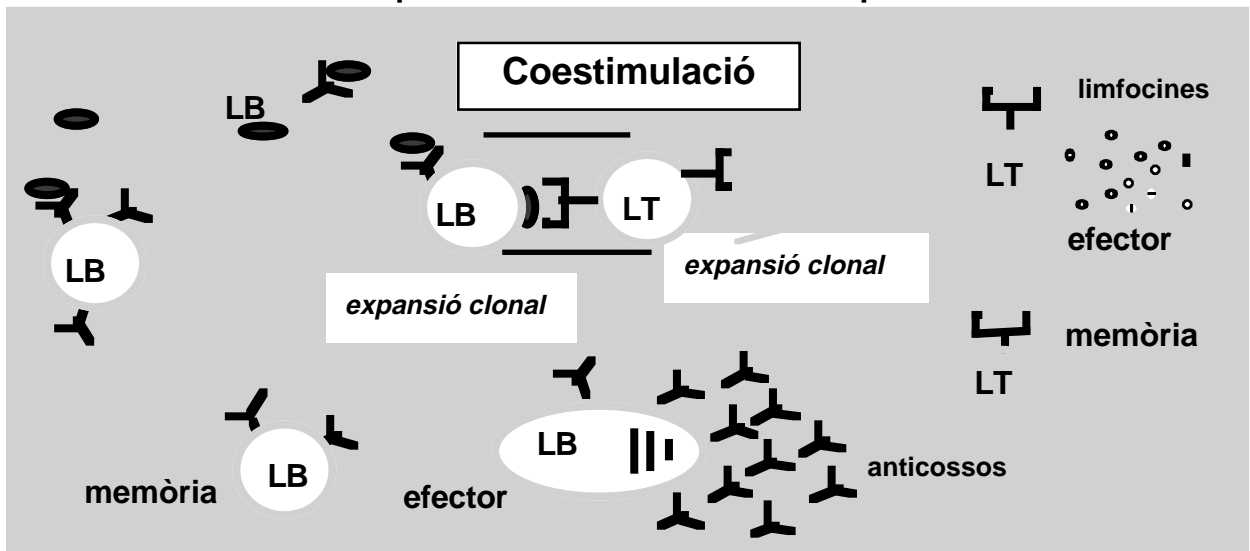
- la maduració té lloc a la bursa o equivalent (LB) i al timus (LT) apareixen els receptors antigènics recombinants i d'altres CD3, CD4...
- durant la maduració es produeix selecció clonal
- negativa per als receptors d'allò propi; positiva per als receptors d'allò l'estrany

- els limfòcits madurs s'estimulen en contacte amb l'antigen



- per convertir-se en cèl·lules efectores necessiten coestimulació

LB coestimulats per LT ---- LT coestimulats per LB i CPA



- els limfòcits s'han de desactivar per controlar la resposta

especialment per evitar el risc de xoc al·lèrgic de malalties autoimmunes  
 -- aquest procés encara és molt desconegut --



Hi ha reaccions mediades per anticossos (humorals) i per cèl·lules (cel·lulars)



- es van poder distingir gràcies a l'estudi de les immunodeficiències primàries o congènites (hereditàries o no) o secundàries o adquirides

#### **Immunoagammaglobulinèmia primària de Brutton**

molt susceptibles a : bacteris amb càpsula i piògens com el meningococ ...

resistència normal a : fongs, virus i bacteris intracel·lulars, tuberculosi, lepra ...

*hi ha limfòcits i no hi ha anticossos*

*situació similar en certes formes de mieloma i de leucèmia*

#### **Aplàsia tímica de Di George**

certa resistència a bacteris amb càpsula i piògens com meningococ...

molt susceptibles a fongs, virus i bacteris intracel·lulars, tuberculosi, lepra

tendència a desenvolupar càncer

*hi ha limfòcits i hi ha anticossos*

*situació similar en malaltia de Hodking i tractaments immunosupressors*

#### **Immunodeficiència combinada congènita**

susceptibles a : totes les malalties.

*hi ha deficiència de limfòcits i d' anticossos és extremadament rara*

### **reaccions humorals**

producció d'anticossos LB

activació del complement

opsonització

destrucció de toxines i bacteris extracel·lulars

*que han de ser opsonitzats*

acció immediata

### **reaccions cel·lulars**

secreció limfocines LT

modulació de la resposta humoral

activació dels macròfags.

acció citolítica

destrucció directa bacteris intracel·lulars i de fongs.

destrucció de cèl·lules amb virus i tumorals

acció retardada

les respostes adaptatives poden acompanyar-se d' inflamació



per activació del complement, opsonització, estimulació de macròfags....

un excés de resposta pot produir malaltia

reacció contra antígens comuns inocus → al·lèrgia

reacció contra autoantígens → malalties autoimmunes

**Limfòcit bàsic**

és la cèl·lula troncal primitiva -PSC-  
no té competència immunològica

origina les dues línies segons el lloc de maduració: medul·la òssia (LB) o timus (LT)

l'existència de limfòcits B i T es va descobrir el 1960  
(experiments amb pollets sense bossa i rates sense timus)

morfològicament no es distingeixen, els limfòcits T aglutinen eritròcits de xai

**Limfòcit B**

$2 \times 10^{12}$  a l'adult

30 % dels limfòcits

relativament més sèssils i vida molt més curta que LT

- actuen en les reaccions humorals

- el reconeixement de l'antigen i la reacció inicial tenen lloc als òrgans limfàtics secundaris, ganglis limfàtics, melsa, nòduls, plaques de Peyer,.....
- la resposta efectora (secreció d'anticossos) té lloc als teixits (cèl. plasmàtiques), mucoses respiratòria i digestiva, sota la pell, etc.
- després d'una estimulació poden passar a la sang en gran quantitat

• el receptor antigènic-B cell receptor, BCR-

és una immuglobulina IgD

reconeix determinants antigènics intactes, lliures o units

• presenten altres receptors

de factors de creixement

de la regió Fc dels anticossos

del complement (CR1 i CR2)

s'expressen després  
d'un contacte

• hi ha dues subpoblacions : LB1 i LB2

LB1 : expressen CD5, reconeixen polisacàrids

LB2 : no expressen CD5, reconeixen polipèptids

• en resposta als antígens sintetitzen anticossos

per estimulació directa

LB1

per coestimulació dels LT

LB1

antígens T independents  
alguns polisacàrids

antígens T dependents  
tots els polipèptids

LB2

• actuen com a cèl·lules presentadores d'antígens per a LT

70% dels limfòcits, vida llarga 5 a 10 anys, més mòbils. maduració al timus

- actuen en les reaccions cel·lulars

el reconeixement inicial i la resposta es produeixen als òrgans limfàtics àrea cortical dels ganglis i polpa blanca de la melsa

- el receptor antigènic - *T cell receptor, TCR* -

és específic i diferent dels anticossos dos tipus TCR2 (95% LT) i TCR1 (5% LT)



reconeix els antígens associats al complex MHC

**MHC, major histocompatibility complex**

proteïnes de membrana que s'associen a antígens processats  
*presenten els antígens als receptors T*

MHC class I s'expressen a totes les cèl·lules  
s'associen a proteïnes d'origen endògen (metabolisme cel·lular)

MHC class II sòls algunes cèl·lules (MHC I + II)  
s'associen a proteïnes d'origen exogen

*presentats per cèl·lules presentadores d'antígens CPA*

- en resposta als antígens secreten limfocines

*modulació de la resposta humoral, secreció de limfocines*

leucotriens i altres	estimulació dels macròfags		T cooperadors
interleucines IL2, IL3.....	coestimulació de LB		( <i>helper</i> )
altres citocines	citotòxics per LT o LB	—	T supressors

*destrucció de cèl·lules portadores d'antígens*

destrucció de cèl·lules infectades per virus o bacteris intracel·lulars	INF (interferó) TNF	T citotòxics
	perforines	(agressors o <i>killer</i> )

- els marcadors CD permeten distingir les diferents poblacions



CD4+ reconeixen  
l'antigen amb MHC II

T *helper* TCR<sub>2</sub> CD4+ CDw29  
T supressors TCR<sub>2</sub> CD4+ CD45R

CD8+ reconeixen  
l'antigen amb MHC I

T citotòxics TCR<sub>2</sub> CD8+ o TCR1 CD8+

### Limfòcits de la tercera població

no B / no T cèl·lules nul·les

- alguns limfòcits no expressen marcadors BCR o TCR
- expressen altres marcadors de limfòcit i de macròfag *marcadors propis CD16 / CD56*
- corresponen als limfòcits grossos granulars *formen un llinatge independent*  
*funcions*

agressores naturals, *natural killer* N K

acció citolítica per perforines acció contra cèl·lules tumorals (expressen pocs MCH I)

cèl·lules citotòxiques dependents d'anticossos

acció contra cèl·lules infectades per virus marcades amb anticossos

-- encara són molt desconegudes, hi ha una certa confusió --

### Cèl·lules presentadores antígen, CPA

presenten els antígens als limfòcits T verges o imprimats

- expressen molècules de classe II del sistema MHC
- internalitzen i degraden els antígens
- expressen diferents epítops amb MCH II a la membrana

presentadores d'antigen per als limfòcits Th verges

cèl·lules de Langerhans de la pell

cèl·lules interdigitades del timus

cèl·lules dendrítiques dels nòduls limfàtics

*són molt importants*

*per la modulació de la resposta immunològica  
i especialment per l'etapa de selecció clonal*

viatgen des de la pell i les mucoses fins als ganglis i timus

presentadores d'antigen a cèl·lules imprimades

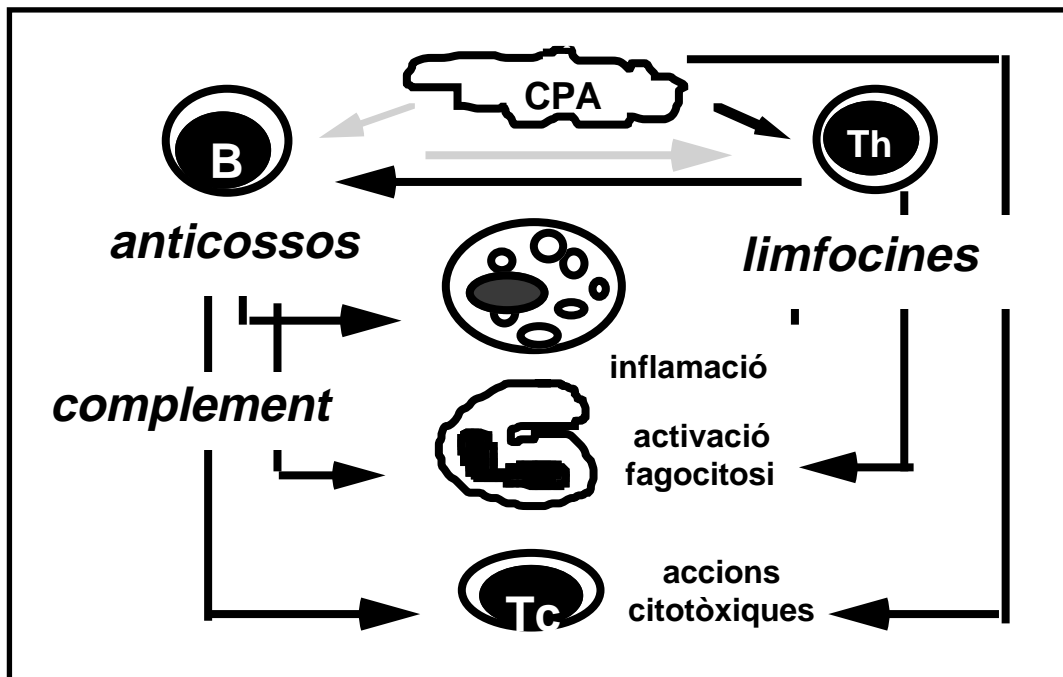
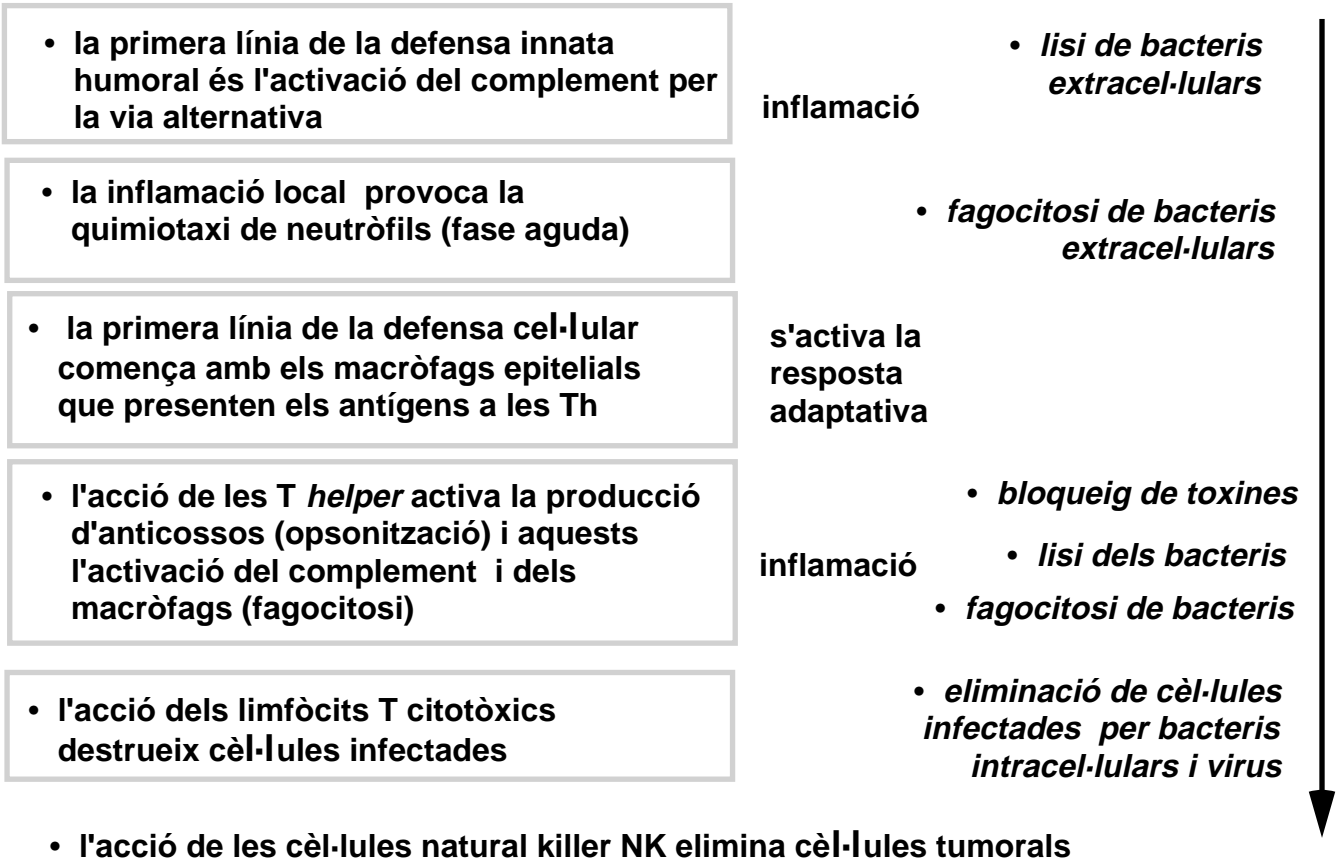
limfòcits B

macròfags marginals i centrals dels nòduls limfàtics

cèl·lules induïdes per l'interferó *expressen MHC II per inducció*  
*són diana per a limfòcits citotòxics.*

*actuen en la modulació de la resposta immunològica*

- la majoria dels patògens són frenats per les barreres
- quan aconsegueixen superar les barreres entra en acció el sistema immunitari





el sistema immune és imprescindible per a la supervivència  
**qualsevol defecte del sistema immunitari és extremadament greu**



la immunitat és resultat d'una acció cel·lular cooperativa  
**fagòcits: macròfags, neutròfils, eosinòfils**  
**cèl·lules auxiliars: mastòcits, plaquetes, cel. endotelials.. CPA ...**  
**limfòcits: LB, LT (Th,Tc), NK**



les cèl·lules es comuniquen per senyals i receptors  
**reaccions concatenades, amplificades en cadena**  
**amb intervenció de factors plasmàtics (COMPLEMENT)**



el sistema immunitari és difús però les diferents poblacions cel·lulars estan molt ben organitzades  
**cèl·lules verges: ganglis limfàtics àrea T      CPA : pell**  
**cèl·lules B efectores: teixits      cèl·lules de memòria: ganglis limfàtics àrea B**  
**cèl·lules T: circulants (immunovigilància)**



l'evolució del sistema immunitari va parale·la amb la dels patògens

**el sistema es fa cada vegada més complex i més precís**  
**el sistema innat és més antic**  
**la línia adaptativa comença amb els vertebrats**

**els patògens evolucionen i busquen la seva màxima expansió**

**busquen escapar del sistema immunitari però**  
**tendeixen a evitar l'excés de virulència no posar en perill l'hoste**

**procuren estendre l'hàbitat a hostes nous**

*- les epidèmies més perilloses surten d'un patògen  
que té accés a una espècie nova per a la qual no s'ha  
produït tolerància --*

## Bibliografia

### General

COOPER, G. M. G. *The Cell: A Molecular Approach*. OUP/Sinauer Ass. ISBN: 0-19-850111-

ALBERTS, B.; BRAY, D.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WATSON, J. D. *Molecular Biology of the Cell*. N.Y. 3a ed. Garland Press. 1994.

DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. *Molecular Cell Biology*. American Books (Freeman). 1995. 3a ed. Scientific

### Immunologia

CLARK, R. A. F. & HENSON P. M. *The Molecular Biology of Wound Repair*. Press. 1995. (2a ed). N. Y. Plenum

MALE, D.; CHAMPION, B.; COOKE, A.; OWEN, M. *Advanced Immunology*. London. Gower. 1991.

REGUEIRO, J. R. & LÓPEZ LARREA, C. 1996 *Inmunología*, Panamericana

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. *Inmunología*. 1994. Barcelona: Salvat (7a.ed).

TAUSSIG, M.J. 1997. *Processes in Pathology*. Blackwell Scientific Pub.