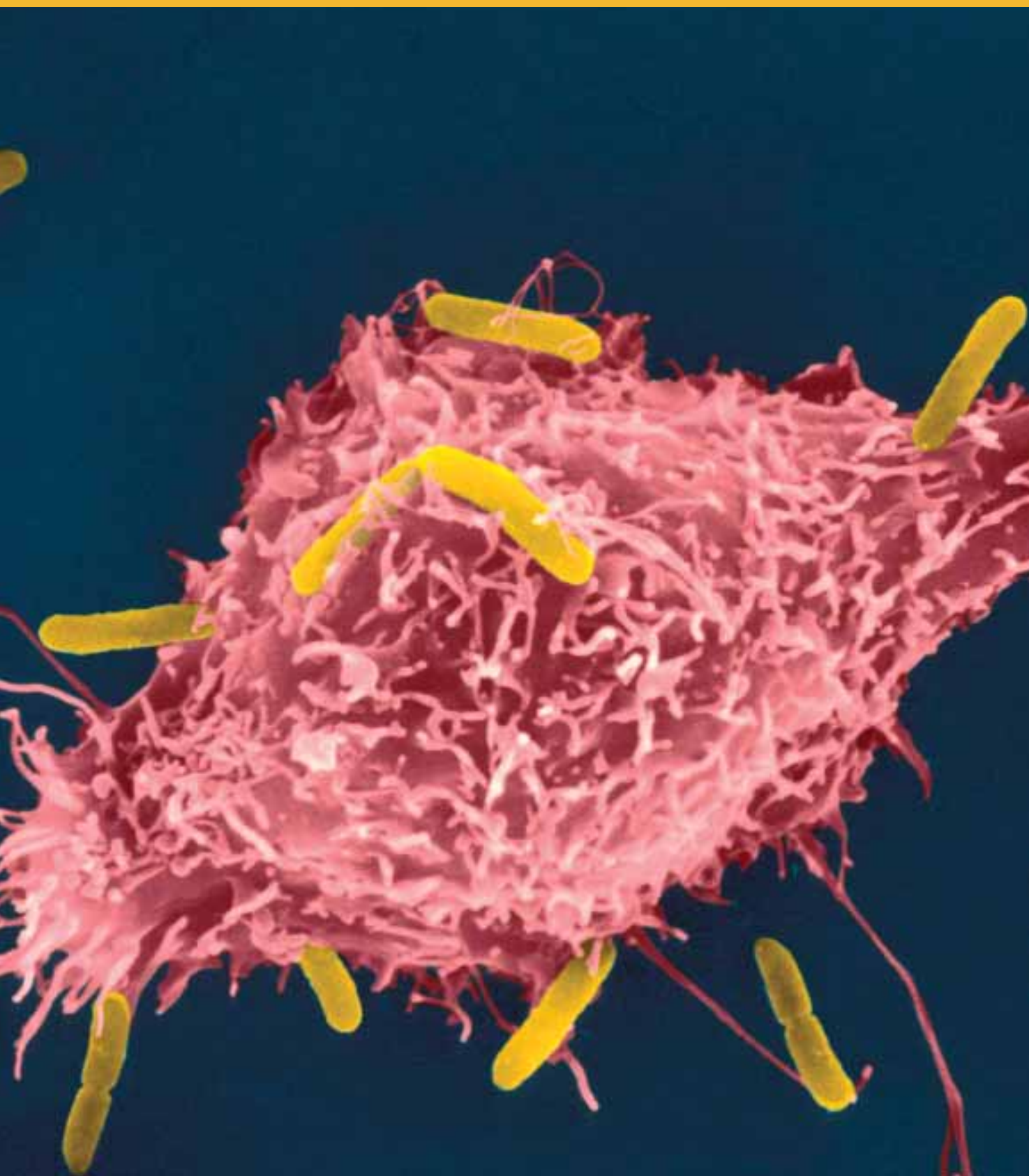
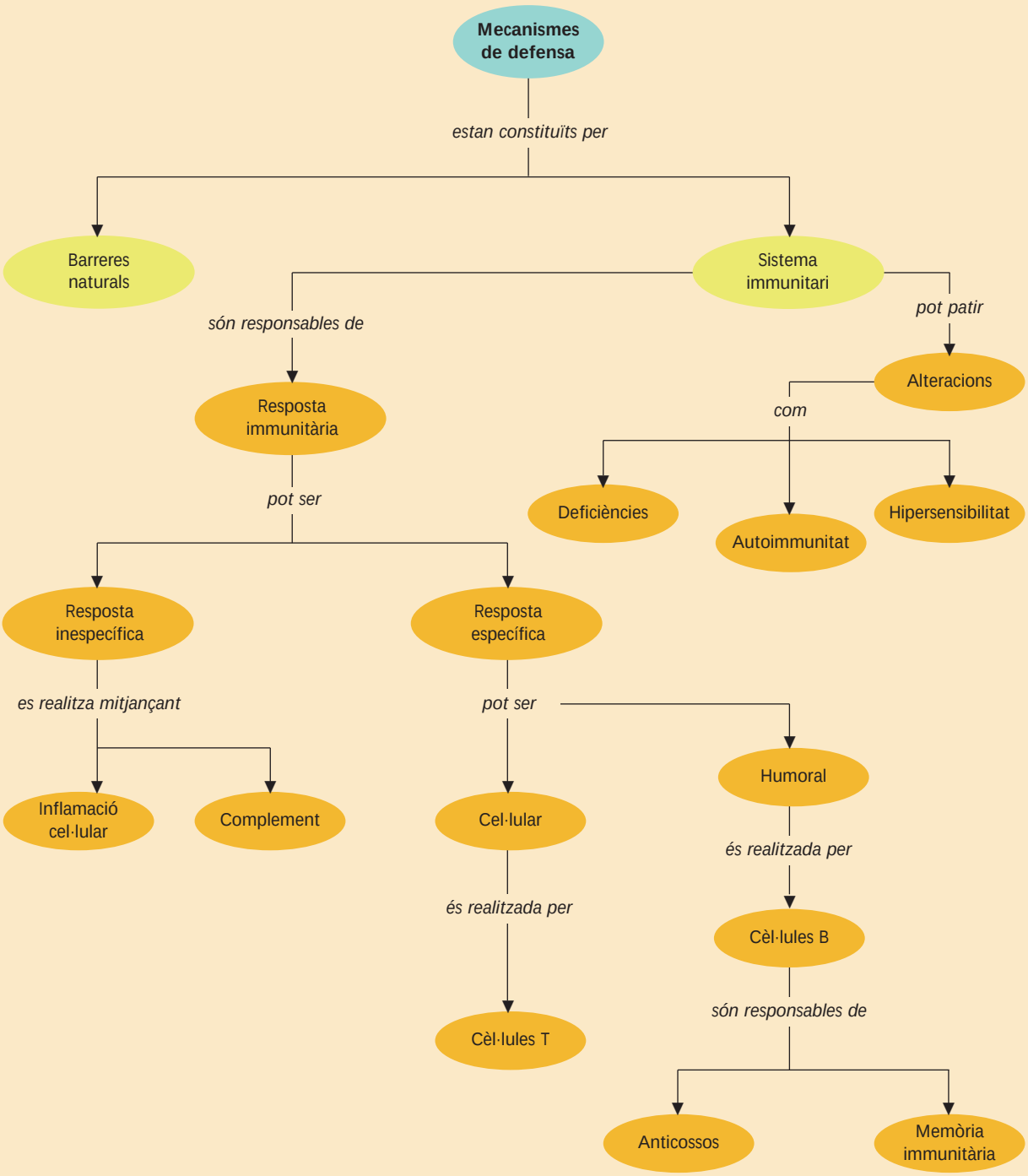
U8 | Immunologia



Mapa conceptual

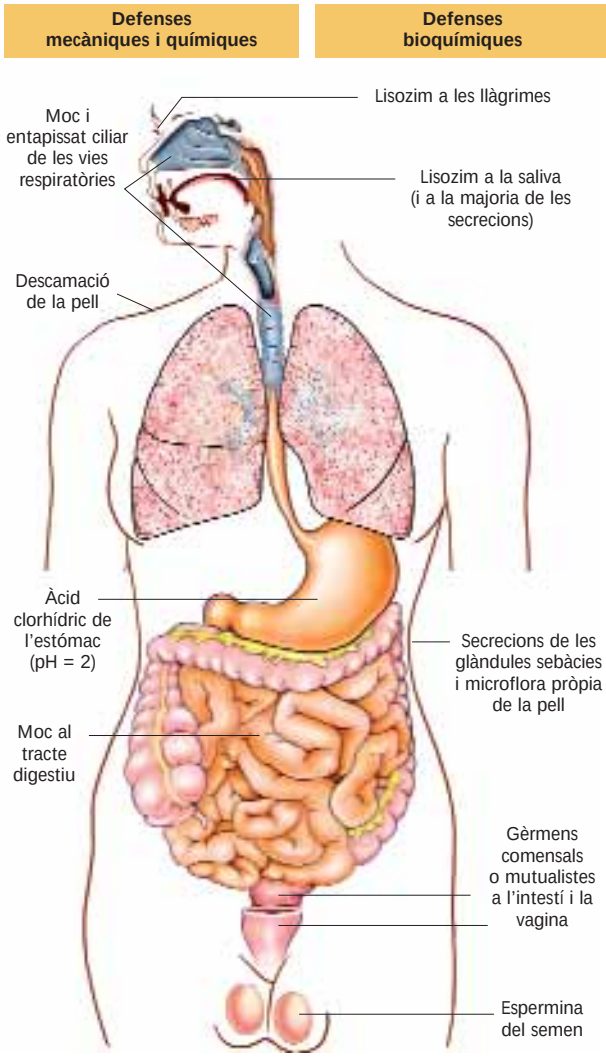


Mapa navegable en el CD.

1 | Les defenses de l'organisme

Tots els éssers vius tenen mecanismes que impedeixen o dificulten la invasió de l'organisme per agents estranys.

Aquests mecanismes són de dos tipus: **inespecífics**, constituïts per **barreres naturals**, com la pell i les secrecions, i **específics**, representats pel **sistema immunitari**.



Primeres línies de defensa de l'organisme.

Moltes secrecions corporals contenen compostos bactericides, com l'**àcid clorhídric** del suc gàstric, el **lisozim** de la saliva i les llàgrimes o l'**espermina** del semen.

Els mecanismes de defensa inespecífics són de tipus mecànic, químic i biològic

- La **pell** actua com a **barrera mecànica** i **química**. Duu a terme la seva acció mitjançant el procés de descamació; les cèl·lules més superficials es queratinitzen, moren i cauen, i arrosseguen els bacteris que s'hi hagin pogut adherir.
  Constitueix, a més a més, una barrera química perquè el seu pH àcid és inadequat per al desenvolupament de molts gèrmens.
- Les **secrecions mucoses** de les membranes que revesteixen les superfícies internes de l'organisme dificulten l'adherència dels bacteris a les cèl·lules epitelials.

  A les vies respiratòries, el **mucus** aglutina substàncies estranyes, que, juntament amb el mucus, són expulsades a l'exterior mitjançant el moviment ciliar de les cèl·lules epitelials, la tos o els esternuts.
- La **microflora** normal d'un organisme dificulta la proliferació d'altres microorganismes.

  Tots els animals tenen una població bacteriana pròpia, comensal o mutualista, que dificulta considerablement el desenvolupament d'altres microorganismes, sigui perquè competeix amb ells pels nutrients essencials, sigui perquè produeix substàncies inhibidores per al creixement d'aquests organismes.

1. Quines són les defenses de la pell?
2. Cita les substàncies bactericides i el seu lloc d'actuació.
3. Com competeixen la flora normal d'un organisme i els gèrmens estranys?

2 Mecanismes de defensa específics

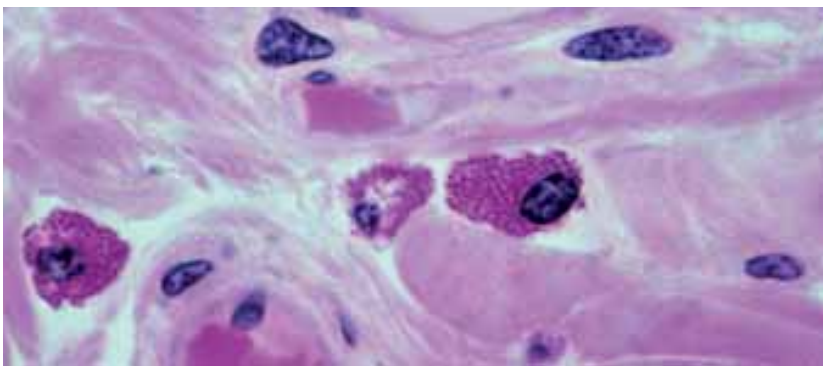
Els leucòcits són les cèl·lules defensives de l'organisme

Les cèl·lules que participen en els processos immunitaris són els **leucòcits**. Es localitzen a la sang o la limfa (leucòcits circulants) o en el teixit conjuntiu. Tots ells procedeixen de cèl·lules hematopoètiques totipotents.

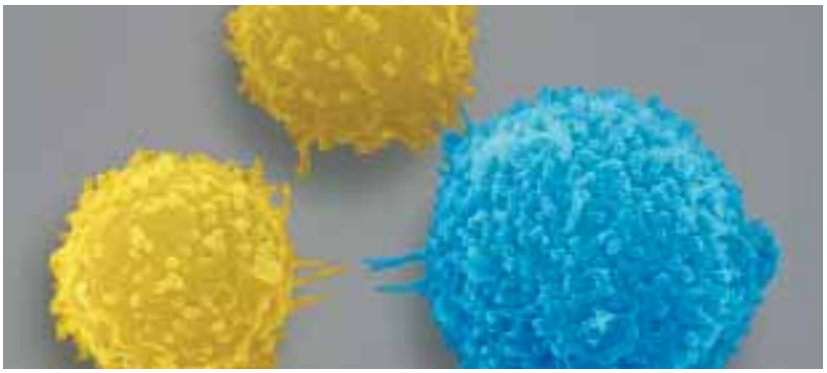
- Els **granulòcits** són leucòcits que tenen al seu citoplasma grànuls carregats de substàncies que poden ser alliberades a l'exterior.
- Els **agranulòcits** són fagòcits o productors d'anticossos.

Granulòcits

Cèl·lules	Característiques	Funcions
Basòfils	Leucòcits circulants que es tenyeixen amb colorants bàsics.	Intervenen en la inflamació i en reaccions al·lèrgiques mitjançant l'alliberament d'**histamina** i **serotonina**.
Mastòcits	Cèl·lules similars als basòfils; es localitzen al teixit conjuntiu adjacent als vasos sanguinis.	
Eosinòfils	Leucòcits circulants que es tenyeixen amb colorants àcids.	Participen en la lluita contra paràsits que no poden ser fagocitats, com els helmints, als quals combaten alliberant el contingut dels seus grànuls.
Neutròfils polimorfonuclears	Leucòcits circulants que es tenyeixen amb colorants neutres.	Són els leucòcits més abundants al corrent sanguini. Tenen una gran capacitat fagocítica. Poden sortir a través de les parets dels vasos sanguinis (**diapedesi**), i es poden moure ràpidament mitjançant pseudopodis cap al focus inflamatori, atrets per toxines bacterianes o per substàncies alliberades pels mastòcits i els basòfils (**quimiotaxi**).
Cèl·lules NK (cèl·lules «assassines»)	Cèl·lules similars als limfòcits (circulants).	Detecten i destrueixen inespecíficament cèl·lules canceroses i cèl·lules infectades per virus; també reaccionen contra les cèl·lules d'òrgans trasplantats. Actuen mitjançant **perforines** o per **inducció a l'apoptosi** a la cèl·lula diana.



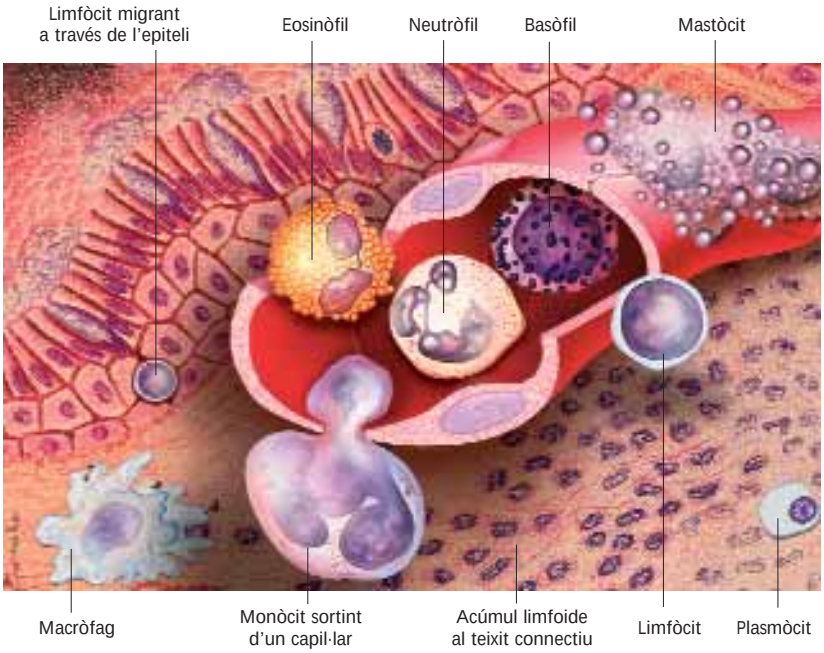
Mastòcit (cèl·lules que presenten grànuls).



Limfòcits (groc) i macròfags (blau).

Agranulòcits

Cèl·lules	Característiques	Funcions
Monòcits	Leucòcitos circulants, de vida mitjana curta.	Tenen capacitat fagocítica. Són els precursors dels macròfags.
Macròfags	Leucòcits no circulants, localitzats a diferents teixits. Reben diferents noms segons quin sigui el teixit en què es localitzen: **histiòcits** (teixit conjuntiu), **cèl·lules de Kupffer** (fetge), **macròfags alveolars** (pulmó), **osteoclasts** (teixit ossi), **cèl·lules de la microglia** (teixit nerviós), **macròfags peritoneals** (cavitat peritoneal)... El conjunt de macròfags hístics s'anomena **sistema mononuclear fagocític**.	Són més grans que els monòcits i tenen una gran capacitat fagocítica.
Plasmòcits o cèl·lules plasmàtiques	Cèl·lules no circulants. Presents en diferents teixits (principalment en el conjuntiu).	Són productores d'anticossos.
Limfòcits B	Maduren i es diferencien a la medul·la òssia i, un cop madurs, emigren als ganglis limfàtics.	Són responsables de la **immunitat humoral**. Reconeixen l'antigen lliure. Quan són activats es transformen en cèl·lules B de memòria i en cèl·lules plasmàtiques, productores d'anticossos específics.
Limfòcits T	Maduren i es diferencien al timus. N'existeixen diversos tipus.	Són responsables de la **immunitat cel·lular**. Reconeixen l'antigen quan es presenta associat a autoantígens del complex d'histocompatibilitat principal (MHC).
Limfòcit T_4 col·laboradors (T_H)		Regulen l'acció d'altres limfòcits i dels fagòcits mitjançant limfocines.
Limfòcits T_4 d'hipersensibilitat de tipus retardat (T_D)		Activen cèl·lules efectores inespecífiques com els fagòcits.
Limfòcits T_8 citotòxics (T_C)		Destrueixen cèl·lules infectades per virus i cèl·lules canceroses.
Limfòcits T_8 supressors (T_S)		Eviten una resposta immunitària excessiva.



El complex d'histocompatibilitat principal (MHC)

El complex d'histocompatibilitat principal (MHC) està format per un conjunt de gens que codifiquen unes glucoproteïnes de superfície anomenades autoantígens de l'MHC.

Una de les propietats més destacades de l'MHC és el seu alt grau de polimorfisme; en l'ésser humà es localitza al cromosoma 6, i està format per uns 20 gens diferents, cadascun dels quals té entre vuit i deu al·lels. El nombre de combinacions és tan gran, excepte en el cas de bessons univitel·lins, que la probabilitat que dues persones no emparentades tinguin el mateix MHC és molt baixa, pràcticament nul·la. En l'ésser humà s'anomenen antígens HLA. Hi ha dos tipus d'autoantígens de l'MHC. Els del tipus I, presents en totes les cèl·lules nucleades de l'organisme, i els del tipus II, que només apareixen en cèl·lules del sistema immunitari. La funció de les glucoproteïnes de l'MHC DE classe I i II és la de presentar l'antigen processat als limfòcits T, a més, les de la clase I són responsables de les característiques immunitàries individuals, que fan que les cèlules d'un individu siguin reconegudes com a estranyes per altres individus, fins i tot de la mateixa espècie, ja que no són genèticament idèntics.

En els òrgans limfoides es produeix la diferenciació leucocitària

- **Medul·la òssia.** És un teixit hematopoètic, en el qual es produeixen totes les cèl·lules sanguínies a partir de cèl·lules germinals totipotents; també és el lloc de maduració dels limfòcits B.
- El **timus** o **tim** és una glàndula que en els adults està atrofiada. Hi maduren els **limfòcits pro T** procedents de la medul·la òssia. Un cop madurs com a limfòcits T, surten al torrent circulatori i colonitzen els òrgans limfoides secundaris.

Les **perforines** són proteïnes que produeixen porus a la membrana cel·lular i causen la lisi cel·lular.

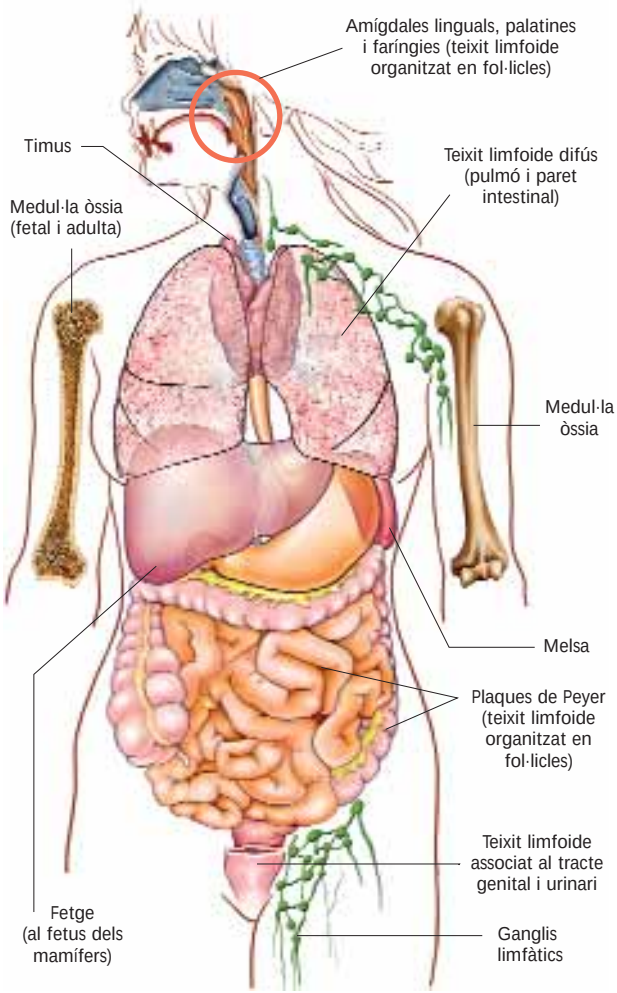
L'**apoptosi** o suïcidi cel·lular és una forma de mort cel·lular programada. Es produeix per digestió endonucleàsica de l'ADN.

Les **limfocines** són proteïnes segregades pels limfòcits; regulen l'activitat tant dels limfòcits com d'altres cèl·lules del sistema immunitari.

4. Què és la diapedesi?
5. Quins són els fagòcits més efectius?
6. En què es diferencien els leucòcits granulòcits dels agranulòcits?
7. Què és l'MHC? Quina funció té? De quants tipus n'hi ha? Quines cèl·lules en presenten?

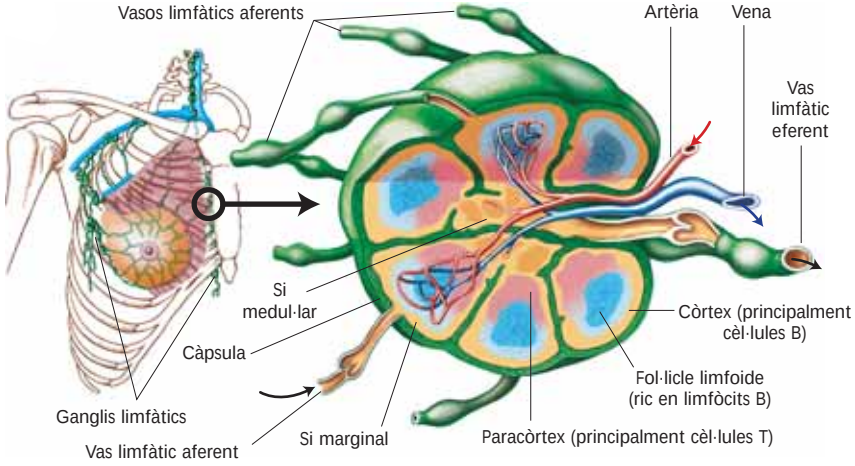
Als òrgans limfoides secundaris es produeix l'acumulació i la interacció dels leucòcits

Òrgans limfoides primaris | **Òrgans limfoides secundaris**



- **Ganglis limfàtics.** Actuen com a filtres de la limfa. S'hi produeix l'activació dels limfòcits B i la majoria de les respostes immunitàries. La seva inflamació és indici d'infecció microbiana. Es localitzen al llarg dels vasos limfàtics.
- **Melsa.** És un òrgan format per una polpa blanca de teixit limfoide, situada dins d'una polpa roja plena d'eritròcits. Les seves funcions són múltiples:
  - Filtra la sang i n'elimina elements anòmals.
  - En situacions de necessitat, forma cèl·lules sanguínies.
  - Intervé activament en la resposta immunitària.
  - És una reserva d'eritròcits.
- **Teixit limfoide.** Està associat a les mucoses. Es presenta en forma d'acúmuls de cèl·lules subepitelials, que no estan contingudes en una càpsula de teixit conjuntiu. Aquests acúmuls apareixen, bàsicament, com a:
  - **Teixit organitzat en fol·licles:** amígdales linguals, palatines i faríngies, plaques de Peyer a l'intestí prim i a l'apèndix cecal.
  - **Agrupacions difoses de cèl·lules immunocompetents.** Distribuïdes per tot el pulmó i la paret intestinal. La seva funció és protegir immunològicament els tractes respiratori, gastrointestinal i genitourinari.

8. Quins són els òrgans limfoides primaris?
9. On maduren els limfòcits T?
10. A quin òrgan es filtra la sang? A quin ho fa la limfa?



Representació esquemàtica d'un gangli limfàtic.

3 | Resposta immunitària inespecífica

La **resposta immunitària inespecífica** és aquella que no depèn del tipus d'agent infectant. És immediata, urgent i no necessita sensibilització prèvia; es resol, principalment, amb la fagocitosi dels agents infecciosos.

La reacció inflamatòria facilita la fagocitosi

La **inflamació** és una resposta aguda o crònica, generalment localitzada, a un dany tissular o a la presència d'agents estranys a l'organisme. Ve acompanyada d'una reacció local, amb símptomes de tumoració, rubor, calor i dolor.

- Després de l'estímul, les cèl·lules afectades alliberen unes substàncies anomenades **mediadors de la inflamació**.
- Es produeix vasodilatació i un augment de la permeabilitat capil·lar, que facilita la diapedesi.
- Els fagòcits arriben al lloc de la infecció, i es produeix la fagocitosi dels agents infecciosos. Els fagòcits més efectius són els **neutròfils** i els **macròfags**.

Mediadors de la inflamació	Factor estimulant de la leucocitosi, serotonina, histamina, bradicinina, prostaglandina E, leucotriens.
Efectes	**Conseqüències**
Augment de la quantitat de leucòcits circulants.	Augment de les accions defensives.
Vasodilatació i augment de la permeabilitat capil·lar.	Facilita l'afluència de leucòcits al focus inflamatori.
Activació de fagòcits.	N'augmenta l'eficàcia fagocítica.
Atracció dels fagòcits a la infecció per quimiotactisme.	Augmenta el nombre de fagòcits al focus infecciós.

El dolor en la inflamació és produït per l'alliberació de **prostaglandines** que exciten les terminacions nervioses de la zona.

- Les **proteïnes de fase aguda** són proteïnes sèriques, majoritàriament produïdes pel fetge, que augmenten la resposta a la infecció. La seva concentració sol augmentar com a resposta als factors de la inflamació, alliberats pels macròfags a conseqüència d'una infecció.

Les **opsonines** són substàncies que faciliten la fagocitosi dels bacteris; s'hi uneixen i actuen com a ponts moleculars entre els receptors del fagòcit i la paret bacteriana.

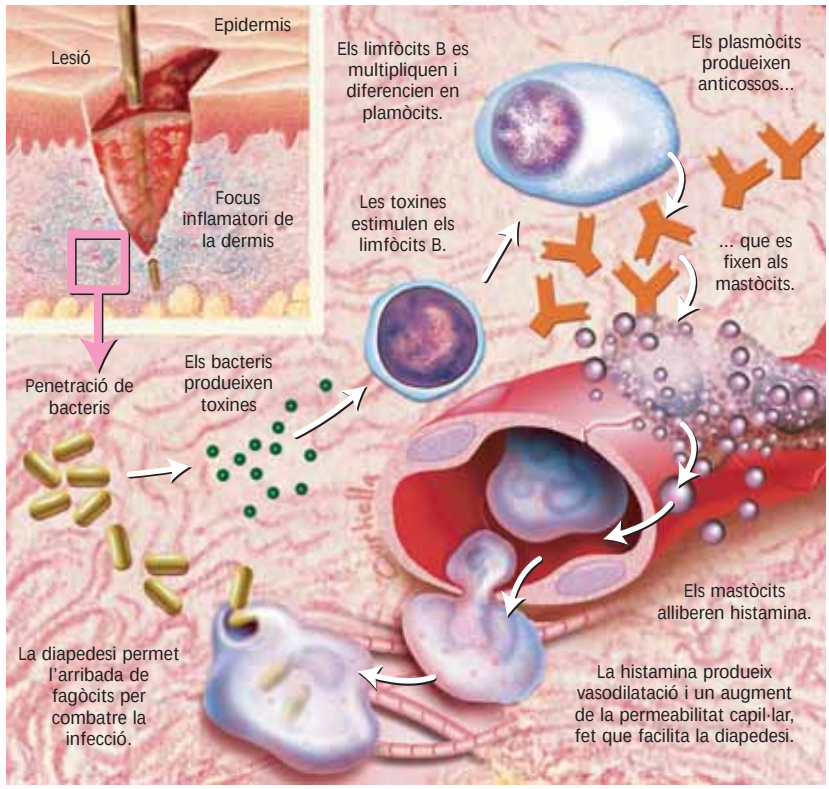
Els processos inflamatoris solen anar acompanyats d'un augment de la temperatura corporal

La **febre** es defineix com un augment anormal de la temperatura corporal. Encara que pot estar causada per una malaltia no infecciosa, la majoria de les febres són d'origen infecciós.

El seu origen és la presència de **pirògens**, substàncies productores de febre, que actuen sobre el centre termoregulador de l'hipotàlem.

Entre els agents pirògens hi ha les **endotoxines de bacteris gramnegatius** i els anomenats **pirògens exògens**, substàncies produïdes pels microorganismes que fan que els macròfags alliberin un **pirogen endogen**, la interleucina 1.

La febre afavoreix l'activitat dels fagòcits i limfòcits, alhora que fa que alguns microorganismes creixin més lentament.



Reacció inflamatòria.

11. Quines són les característiques de la resposta immunitària inespecífica?
12. Quines funcions tenen els mediadors de la inflamació?
13. Com intervé la febre en un procés infecciós?

El sistema de complement és un conjunt de proteïnes que afavoreix la destrucció de cèl·lules estranyes

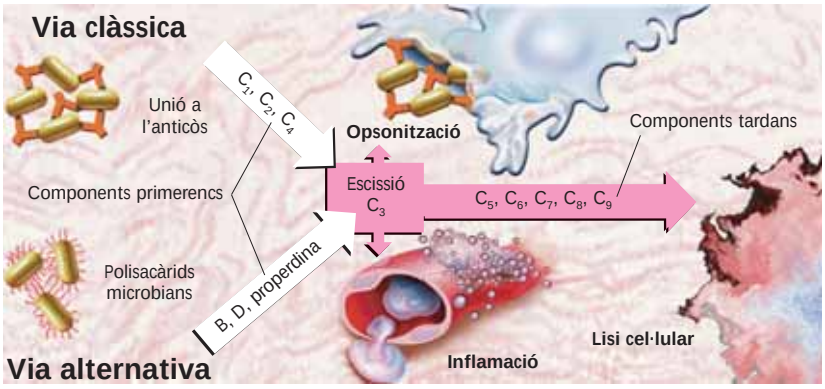
El **complement** és un sistema de proteïnes sèriques (és a dir, que formen part del plasma sanguini) que desenvolupen tres funcions importants:

- Actua com a mediador de la inflamació.
- Afavoreix la fagocitosi, en marcar les cèl·lules estranyes.
- Provoca la lisi cel·lular per ruptura de la membrana.

El complement està format per dos tipus de components: **components primerencs** i **components tardans**.

La forma d'actuació del complement és:

- Els **components primerencs** s'activen en contacte amb la superfície de cèl·lules estranyes, que es pot produir:
  - Per la presència d'**anticossos** (via clàssica).
  - Per la unió amb polisacàrids presents a l'embolcall de **bacteris gramnegatius** (via alternativa).
- Els **components tardans** s'uneixen als components primerencs activats, i es forma el complex proteic anomenat **complex d'atac de membrana**, que perfora la membrana de la cèl·lula diana i, com a conseqüència, produeix la lisi cel·lular.



Fases principals de l'activació del complement.

L'interferó

L'**interferó** és una glucoproteïna produïda per les cèl·lules quan pateixen una infecció vírica. El seu mecanisme d'acció és variat:

- Impedeix la duplicació del virus en cèl·lules infectades.
- Activa cèl·lules NK (cèl·lules «assassines»).
- Activa macròfags i limfòcits B.

14. Per quins mecanismes es produeix la resposta immunitària inespecífica?
15. Què és l'interferó? Sobre quines cèl·lules actua?
16. Quina és la diferència fonamental en l'activació del complement entre la via clàssica i la via alternativa?

4 | Els limfòcits i la resposta immunitària específica

Els limfòcits són els principals responsables de la resposta immunitària específica.

Un **antigen** és una molècula que provoca una resposta immunitària.

Els limfòcits que podrien actuar contra el mateix organisme són eliminats per selecció clonal

La **teoria de la selecció clonal** es basa en la idea que, durant el desenvolupament, cada limfòcit queda destinat a reaccionar amb un determinat antigen, fins i tot abans d'haver estat exposat a aquest antigen.

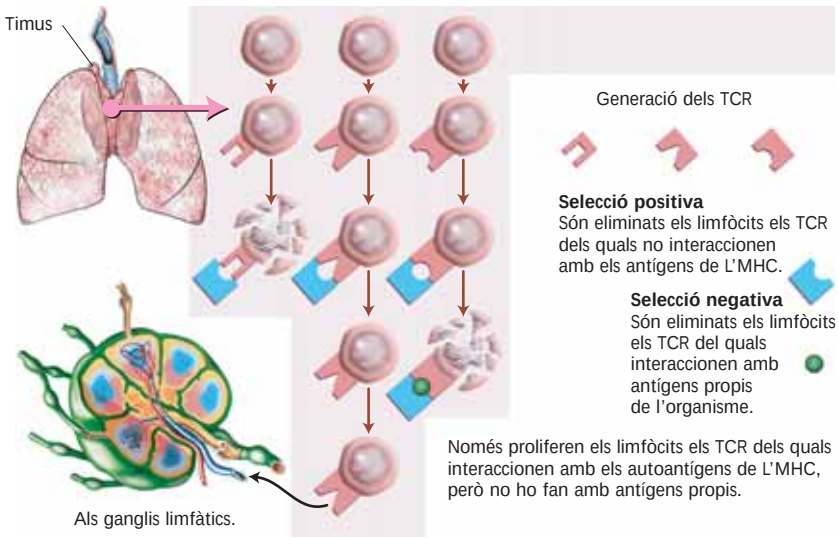
El terme ***clonal*** fa referència a la composició del sistema immunitari, format per milions de **clons de limfòcits** genèticament diferents; els limfòcits de cada clon tenen a la superfície unes proteïnes receptores, que els permeten unir-se a un antigen concret.

Els limfòcits pateixen un procés d'**eliminació clonal** que té per objectiu eliminar aquells clons que podrien actuar contra molècules pròpies de l'organisme.

La manera en què es realitza la selecció és:

- **Selecció positiva.** Durant el seu desenvolupament, els limfòcits immadurs s'enfronten amb proteïnes de l'MHC. Els que no hi interaccionen, no proliferen i finalment moren.
- **Selecció negativa.** Els clons de limfòcits restants s'enfronten amb antígens propis, i eliminen aquells que hi interactuen.

Per tant, només maduren aquells limfòcits que reconeixen les proteïnes de l'MHC i que reaccionen contra antígens estranys, però no contra els propis. S'anomena **tolerància immunitària** la capacitat dels limfòcits de no respondre davant molècules del mateix organisme.



Eliminació clonal de cèl·lules T. Selecció positiva i selecció negativa.

17. Què entens per tolerància immunitària?

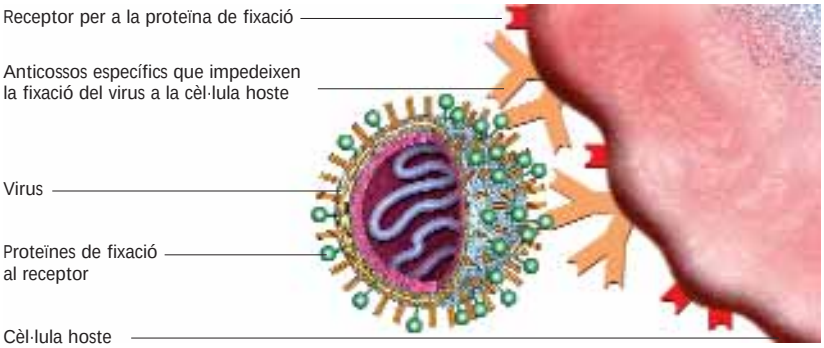
5 Resposta immunitària específica humoral

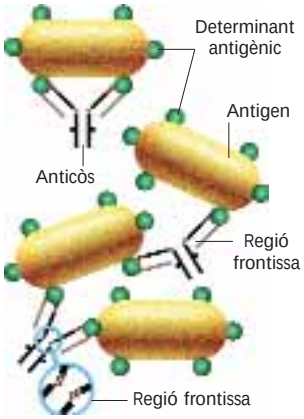
La resposta immunitària específica és de dos tipus:

- **Humoral**, que es duu a terme mitjançant anticossos específics.
- **Cel·lular**, en la qual intervenen cèl·lules especialitzades.

Els **anticossos**, també anomenats immunoglobulines o gammaglobulines, són glucoproteïnes que se sintetitzen com a resposta específica a un **antigen**. Són produïdes pels plasmòcits.

Els **antígens** són molècules que provoquen una resposta immunitària en interaccionar amb un anticòs o amb un receptor d'una cèl·lula T.





- La regió frontissa augmenta l'eficàcia d'unió amb l'anticòs.
- Els anticossos protegeixen les cèl·lules davant els virus.

La molècula d'un anticòs està formada per quatre cadenes polipeptídiques

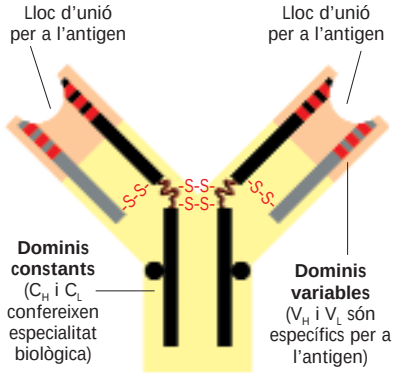
La molècula més senzilla d'anticòs té una estructura en forma de **Y**.

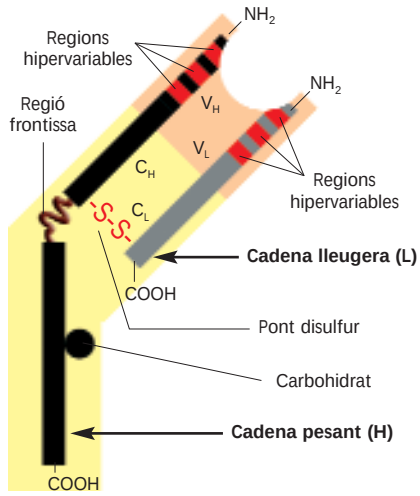
Aquesta molècula està formada per quatre cadenes polipeptídiques: dues **cadenes pesants (H)**, iguals entre si i més grans que les altres dues, i dues **cadenes lleugeres (L)**, també iguals entre si, unides mitjançant ponts disulfur.

Cada cadena polipeptídica de l'anticòs està formada per una porció o **domini variable**, situada a la part distal dels braços de la Y (extrem N terminal), i una porció o **domini constant**, situada cap al seu extrem oposat (C terminal).

L'extrem C terminal s'uneix amb els receptors de membrana o del sistema de complement. Les **regions hipervariables**, situades en els dominis variables, són els llocs específics d'unió amb l'antigen.

La **regió frontissa** és una zona flexible que permet variar la distància entre els dos llocs d'unió a l'antigen i, per tant, els anticossos poden formar xarxes amb els antígens quan aquests presenten més d'un determinant antigènic.





- Estructura d'un anticòs.

S'estima que l'ésser humà pot produir almenys 10^{15} molècules d'anticossos diferents; aquest és el seu **repertori preimmunitari d'anticossos**.

Hi ha cinc tipus d'anticossos

Els anticossos o immunoglobulines presenten cinc variants o tipus diferents. Tenen diferències tant estructurals o morfològiques com fisiològiques. Des del punt de vista morfològic, es diferencien en les regions constants de les seves cadenes pesants.

Cada tipus té propietats biològiques diferents.

Anticossos	Característiques
Immunoglobulina G (IgG)	És el més abundant a la sang i el més important en la resposta immunitària secundària. Actua com a activador del complement, de l'antitoxina i de l'opsonina. Pot travessar la barrera placentària i immunitzar el fetus contra antígens als quals la mare és immune.
Immunoglobulina M (IgM)	És el primer tipus d'anticòs produït pels limfòcits B després de l'exposició inicial a un antigen. És molt eficaç en l'activació del complement i té capacitat d'aglutinar, precipitar i neutralitzar antígens solubles.
Immunoglobulina A (IgA)	Pot aparèixer a la sang o en secrecions. En les secrecions apareix unida a una glucoproteïna anomenada peça secretòria. Exerceix una acció antimicrobiana, principalment a les mucoses.
Immunoglobulina E (IgE) o reagina	Apareix a la sang i als líquids extracel·lulars. S'uneix a leucòcits granulòcits, fet que provoca l'expulsió a l'exterior del contingut dels seus grànuls. La seva concentració augmenta en reaccions al·lèrgiques. També actua sobre paràsits que no poden ser fagocitats.
Immunoglobulina D (IgD)	Actua com a receptor antigènic a la superfície de limfòcits B. Participa en el reconeixement d'antígens i en la producció d'altres anticossos.

Propietats	Tipus d'anticossos				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Nombre d'unitats	5	1	1	1-2	1
Percentatge respecte del total d'anticossos en sang	10	< 1	75	15	< 1
Activa el complement	Sí	No	Sí	No	No
Travessa la placenta	No	No	Sí	No	No
S'uneix a macròfags i neutròfils	No	No	Sí	No	No
S'uneix a mastòcits i basòfils	No	No	No	No	Sí
Síntesi fetal	Sí	No	No	No	No

18. Què són els anticossos? Quines cèl·lules en produeixen?
19. Quin és l'anticòs més abundant a la sang?
20. A quin nivell actua la IgA?
21. Quin anticòs pot travessar la placenta?

La unió entre un antigen i un anticòs desencadena diversos tipus de reaccions

Quan un antigen entra en contacte amb el seu anticòs específic, els dos s'uneixen mitjançant enllaços no covalents, i es forma el **complex antigen-anticòs**.

La unió es produeix entre unes regions de l'antigen anomenades **determinants antigènics** i les regions hipervariables de l'anticòs. Com més forta sigui la unió, més intensa serà la resposta.

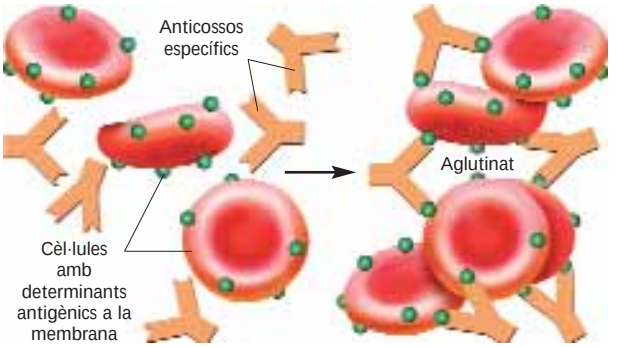
Una mateixa molècula antigènica pot tenir diversos determinants antigènics diferents, capaços de reaccionar amb altres anticossos.

La formació del complex antigen-anticòs desencadena un conjunt de reaccions:

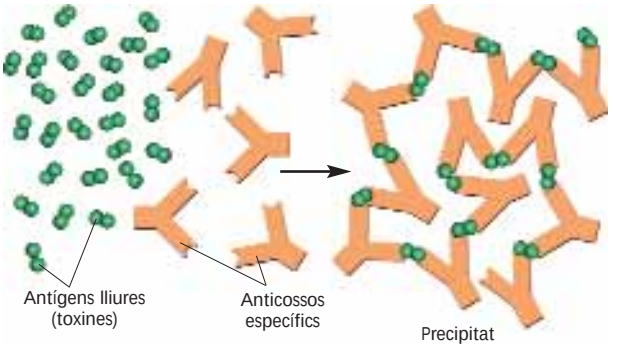
- **Reaccions d'aglutinació.** Es produeixen quan les molècules d'antigen estan situades a la superfície cel·lular; el resultat és la formació d'agregats, fet que facilita l'acció dels fagòcits.
- **Reaccions de precipitació.** Es produeixen quan els antígens són molècules solubles amb diversos determinants antigènics. Els anticossos lliures del plasma s'hi uneixen i formen grans estructures, que precipiten i són fagocitades.
- **Reaccions de neutralització** d'exotoxines bacterianes. Els anticossos s'uneixen a zones que l'agent patogen utilitza per adherir-se a les cèl·lules. Disminueixen la capacitat infecciosa del germen.
- **Reaccions d'opsonització.** Els anticossos s'uneixen als antígens que es troben sobre la membrana i els marquen per a la destrucció per fagocitosi o per lisi causada per complement (via clàssica).

Les cèl·lules que presenten l'antigen i els limfòcits T_H intervenen en la resposta humoral

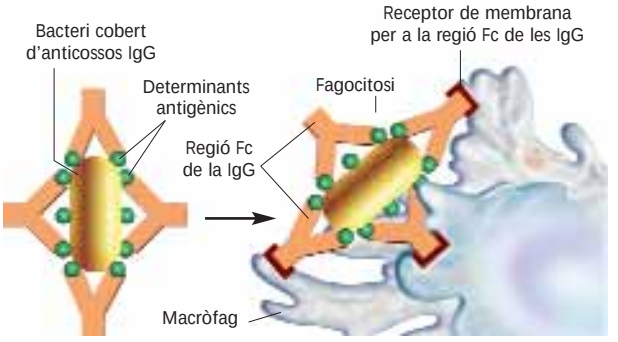
Els **macròfags** i altres cèl·lules són capaces de processar i presentar inespecíficament l'antigen a les **cèl·lules T**. No obstant això, les cèl·lules més eficaces que presenten l'antigen són els **limfòcits B**.



Reacció d'aglutinació.



Reacció de neutralització.



Reacció d'opsonització.

De tots els limfòcits B presents a l'organisme, cada antigen selecciona exclusivament aquell limfòcit que tingui uns receptors antigènics concrets.

Alguns antígens, anomenats **antígens T independents**, poden estimular la producció d'anticossos sense la col·laboració de limfòcits T, encara que el nivell de producció d'anticossos és baix.
Les immunoglobulines produïdes en aquests casos són del tipus IgM i tenen baixa afinitat per l'antigen. A més a més, les cèl·lules B que responen als antígens T independents no tenen memòria immunitària.

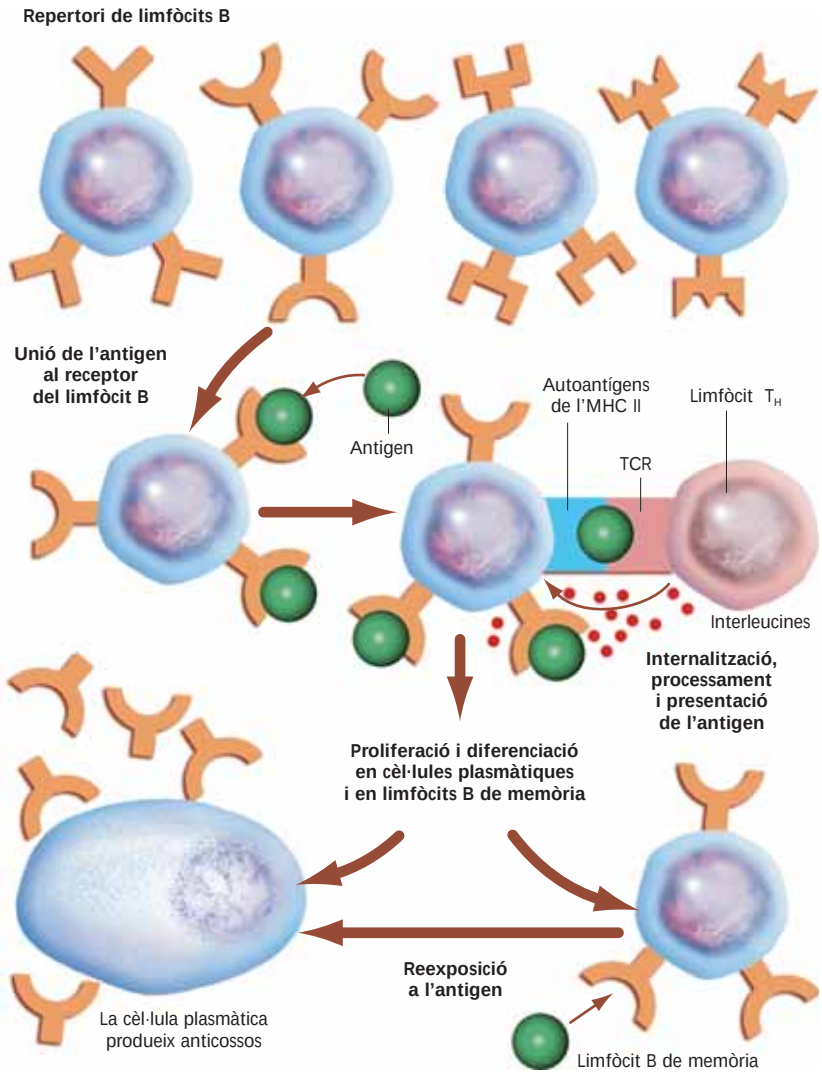
22. Quina és la diferència fonamental entre la reacció de precipitació i la d'aglutinació?
23. Quina relació hi ha entre les cèl·lules plasmàtiques i els limfòcits B?
24. Què són les cèl·lules B de memòria?
25. Què és el repertori preimmunitari d'anticossos?
26. Què són les interleucines?

Els **limfòcits B** tenen receptors antigènics a la superfície, que s'uneixen a l'antigen. Alguns no contacten amb el seu antigen i, per tant, no s'activen, però segueixen disponibles per si aquest apareix en el futur.

- El limfòcit B processa i exposa l'antigen de la superfície (associat a autoantígens de l'MHC de tipus II). Aquest complex antigènic serà reconegut per un limfòcit T_H, amb el qual s'uneix.
- Després de la unió, el limfòcit T_H segrega interleucines, la missió de les quals és fer que els limfòcits B proliferen i originen clons de cèl·lules B activades, que es diferenciaran en dos tipus:

  – **Cèl·lules plasmàtiques**, de vida curta, però que segreguen grans quantitats d'anticossos durant aquest període.

  – **Cèl·lules B de memòria**, de vida llarga, que es transformen en cèl·lules plasmàtiques, secretores d'anticossos específics, si es produeix una nova exposició a l'antigen que n'ha induït la formació.



Interacció entre cèl·lula T i cèl·lula B, i producció d'anticossos.

6 | Resposta immunitària específica cel·lular

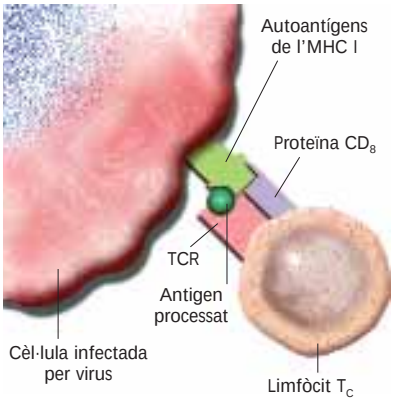
Els limfòcits T són els elements cel·lulars responsables de la resposta immunitària cel·lular.

- Tenen **receptors antigènics (TCR)**, que s'activen quan interaccionen amb l'antigen associat a autoantígens de l'MHC.

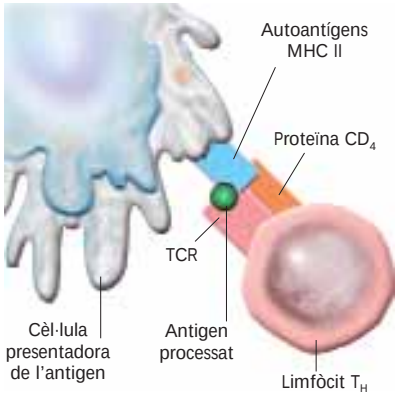
Els limfòcits T no interaccionen amb l'antigen lliure.

Els receptors antigènics presenten una gran variabilitat, fet que permet que cada limfòcit reconegui i interaccioni amb un antigen concret.

Les proteïnes **CD_8** dels limfòcits T_C i les **CD_4** dels limfòcits T_H també intervenen en l'activació; actuen com a **coreceptors**, que estabilitzen la interacció i augmenten la força d'adhesió intercel·lular.



Els limfòcits T_H amb l'antigen associat a autoantígens MHC de tipus I.



Els limfòcits T_C interaccionen amb l'antigen associat a autoantígens MHC de tipus II.

- Perquè es dugui a terme l'activació dels limfòcits T_H són necessaris dos senyals:
  - El primer ve donat pel contacte entre el complex antigènic de la cèl·lula que presenta l'antigen i el receptor antigènic del limfòcit.
  - El segon senyal pot ser de tipus químic, mitjançant la interleucina, o per contacte entre proteïnes de la cèl·lula que presenta l'antigen i les proteïnes de la membrana del limfòcit.

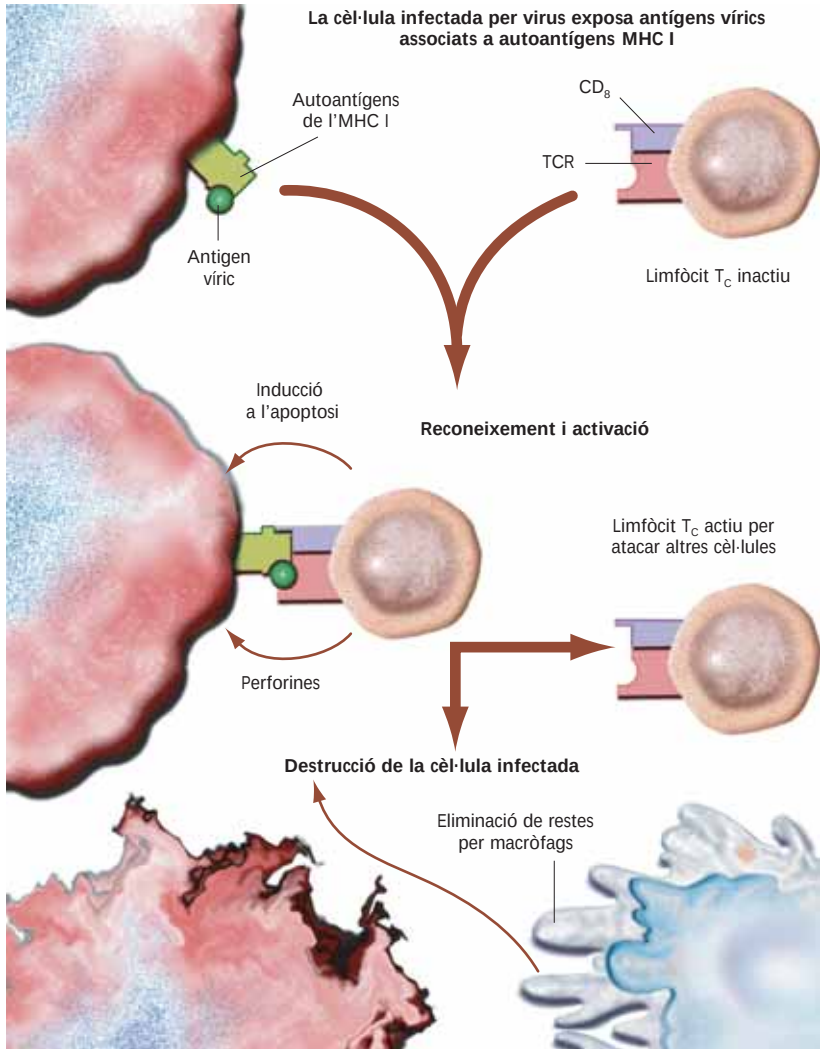
27. Què és un complex antigènic?

28. En què es diferencia el complex antigènic d'una cèl·lula que presenta l'antigen i el d'una altra cèl·lula qualsevol de l'organisme?

Els limfòcits T_C (citotòxics) destrueixen cèl·lules canceroses o infectades per virus

Els **limfòcits T_C activats** són els responsables de la resposta citotòxica, que consisteix en la destrucció de cèl·lules diana.

Les **cèl·lules diana** són aquelles infectades per virus o paràsits intracel·lulars, o bé aquelles cèl·lules canceroses que exposen pèptids antigènics associats a autoantígens MHC.



Acció dels limfòcits T_C.

Acció dels limfòcits T_C.

Els limfòcits T_H (col·laboradors) activen altres cèl·lules

Els **limfòcits T_H** són activats per cèl·lules que presenten l'antigen. Regulen la resposta immunitària mitjançant diferents accions:

- Estimulen la seva pròpia proliferació com a limfòcits T_H actius.
- Activen els limfòcits T_C i n'estimulen la proliferació.

- Activen i estimulen els limfòcits B, que proliferen, es diferencien i donen lloc a cèl·lules plasmàtiques i limfòcits B de memòria.
- Estimulen els macròfags i altres fagòcits.
- Activen les cèl·lules NK (cèl·lules assassines).

Els limfòcits T_S (supressors) disminueixen la resposta immunitària

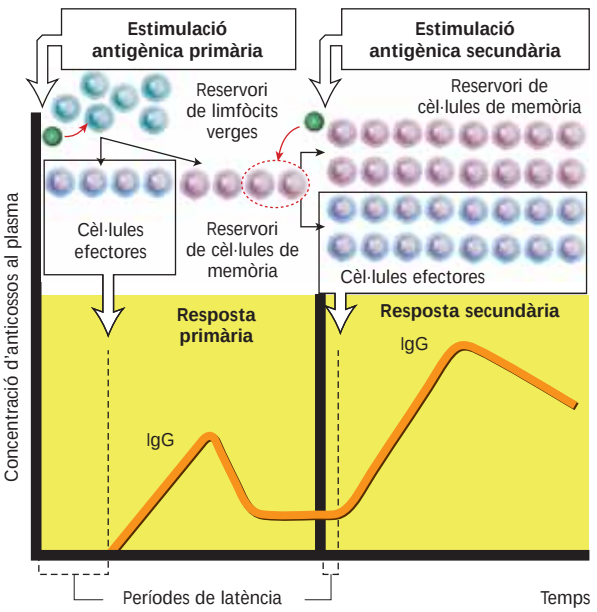
Els **limfòcits T_S** disminueixen la resposta immunitària; desactiven els limfòcits T activats mitjançant factors supressors. Això passa quan s'ha aconseguit controlar l'antigen o quan la resposta immunitària és excessiva i podria suposar un risc per a l'organisme.

Una petita part dels limfòcits activats es manté a l'organisme com a cèl·lules de memòria.

La resposta immunitària és el procés de formació d'anticossos davant la presència d'antígens

Hi ha dues fases en la resposta immunitària: la **resposta immunitària primària**, que es produeix davant el primer contacte amb l'antigen, i la **resposta immunitària secundària**, que té lloc en el segon contacte o en els successius.

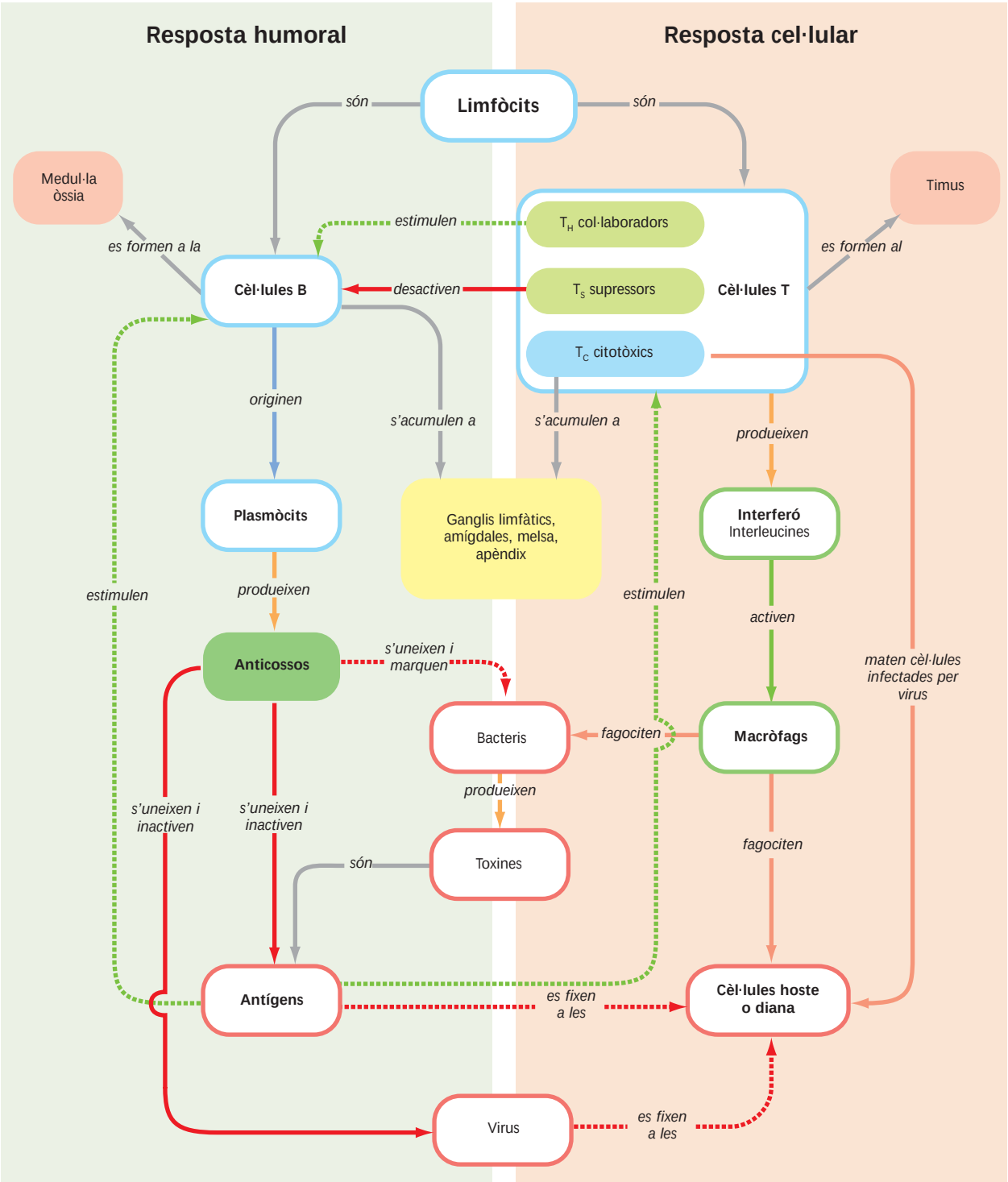
- **Resposta immunitària primària.** Quan es produeix el primer contacte amb l'antigen, les cèl·lules verges, presents en els òrgans limfoides, es transformen en cèl·lules actives (B i T), que produeixen la resposta, i en cèl·lules de memòria, que no produeixen resposta, però que es transformen fàcilment en cèl·lules actives. Des del moment en què es produeix el contacte amb l'antigen, fins que és eliminat, transcorre un temps en el qual l'individu pateix la malaltia.
- **Resposta immunitària secundària.** En un segon contacte amb l'antigen, les cèl·lules de memòria que han quedat a l'organisme es transformen en cèl·lules actives i donen lloc a una resposta més ràpida en el temps, amb una producció de més quantitat d'anticossos.
  Aquesta resposta dura més que la resposta primària.



Resposta immunitària primària. La quantitat d'anticossos augmenta exponencialment, s'estaciona i, finalment, davalla.
Resposta immunitària secundària. La quantitat d'anticossos augmenta més ràpidament i assoleix més concentració.
Període de latència. És el temps que tarda a produir-se la resposta. És més curt en la resposta immunitària secundària.

29. Com actuen els limfòcits T_C i T_H?
30. Quines diferències hi ha entre la resposta immunitària primària i la secundària?

Mecanismes de defensa específics



7 Tipus d'immunitat i les seves alteracions

S'entén per **immunitat** l'estat de resistència que presenta un organisme davant una infecció. Es considera que un organisme és immune a un antigen determinat quan és capaç de destruir-lo o de desactivar-lo sense patir cap patologia.

Els organismes immunitzats contra una malaltia infecciosa no la patiran encara que entrin en contacte amb el patogen.

Tipus d'immunitat		
Immunitat congènita (s'hereta)	**D'espècie**	En presenten tots els individus d'una espècie.
	De raça	En mostren només alguns grups o poblacions d'una espècie.
	D'individu	Només en té un individu determinat.
Immunitat adquirida (s'adquireix al llarg de la vida)	**Natural** (s'adquireix sense estar provocada artificialment)	**Passiva.** S'adquireix durant el desenvolupament embrionari i la lactància, en rebre els anticossos materns.
		Activa. S'adquireix després d'haver superat una malaltia infecciosa.
	Artificial (provocada mitjançant mètodes artificials)	**Activa.** S'adquireix mitjançant l'administració de vacunes.
		Passiva. S'adquireix mitjançant l'administració de sèrums.

- La **vacunació** consisteix en la inoculació d'una **vacuna**, que provoca una resposta immunitària a l'individu. S'obté a partir de la **toxina** o del **patogen mort o atenuat**, de manera que ha perdut el seu caràcter patogen, però conserva el seu poder antigènic.
- La **seroteràpia** consisteix en la injecció d'anticossos específics, continguts en un sèrum (antisèrum) obtingut a partir d'un animal.

Vacunació	Seroteràpia
El sistema immunitari hi participa activament.	El sistema immunitari no hi té participació activa.
És una mesura preventiva.	És una mesura curativa.
Hi intervenen cèl·lules de memòria i anticossos formats per l'organisme mateix.	Només hi intervenen anticossos i aquests no estan formats per l'organisme mateix.
Els seus efectes són de llarga durada.	Té efectes transitoris.

La primera vacunació la va realitzar E. Jenner el 1796, contra la verola. Actualment hi ha dos grups de vacunes en funció de la seva obligatorietat, les **vacunes obligatòries** (antitetànica, antipoliomielítica, antivariolosa, antituberculosa, antidiftèrica...) i les **vacunes facultatives** (antitífica, antixarampionosa, antigripal, antirubèola, antitetànica...).

El rebuig en els trasplantaments

El rebuig es produeix perquè un organisme no reconeix com a pròpies les cèl·lules d'un altre organisme, encara que pertanyin a la mateixa espècie.

Es deu al fet que els limfòcits T_C del receptor no reconeixen com a propis els autoantígens de l'MHC de les cèl·lules de l'òrgan trasplantat.

Per disminuir la probabilitat de rebuig s'intenta que existeixi el màxim grau d'histocompatibilitat entre el donant i el receptor. A més a més, es tracta el receptor amb immunodepressors, com la ciclosporina, que disminueixen l'activitat del sistema immunitari.

Els trasplantaments reben diferents denominacions en funció de la relació establerta entre el donant i el receptor:

Tipus de trasplantaments	
Autotrasplantament	El mateix individu és alhora donant i receptor.
Isotrasplantament	Trasplantament entre bessons univitel·lins.
Al·lotrasplantament	Trasplantament entre individus de la mateixa espècie.
Xenotrasplantament	Trasplantament entre individus de diferent espècie.

La hipersensibilitat es deu a una resposta excessiva del sistema immunitari

Hi ha diversos tipus de reaccions d'hipersensibilitat. Les més comunes són:

- **Al·lèrgia (hipersensibilitat anafilàctica).** El procés comença amb la **sensibilització** de l'organisme davant d'una substància normalment innòcua, l'**al·lergogen**, que condueix a la producció d'anticossos IgE que es fixen sobre els receptors específics dels mastòcits.

  En un contacte posterior amb l'al·lergogen, les seves molècules s'uneixen a la IgE dels mastòcits, i provoca l'alliberament d'**histamina**, responsable dels símptomes de l'al·lèrgia: conjuntivitis, sinusitis, rinitis, asma bronquial, nàusees, èczemes, urticària…, i de vegades, manifestacions generalitzades, com el **xoc anafilàctic**.

  El **xoc anafilàctic** es produeix a causa de l'alliberament explosiu de substàncies pels mastòcits. Això provoca una vasodilatació extrema, un important augment de la permeabilitat capil·lar i la pèrdua d'una gran quantitat de plasma, amb el consegüent xoc circulatori. Amb freqüència, és provocat per agents específics: alguns medicaments, com la penicil·lina, o verins d'animals.

- **Hipersensibilitat retardada.** No hi intervenen anticossos, sinó limfòcits T sensibilitzats a un antigen determinat. En un contacte posterior amb aquest antigen, els limfòcits alliberen limfocines que estimulen els macròfags, i desencadenen un procés inflamatori. Els seus símptomes apareixen després de diverses hores.

Exemples d'aquest tipus d'hipersensibilitat són la **dermatitis de contacte** i algunes reaccions davant bacteris, virus i fongs.



Dermatitis.

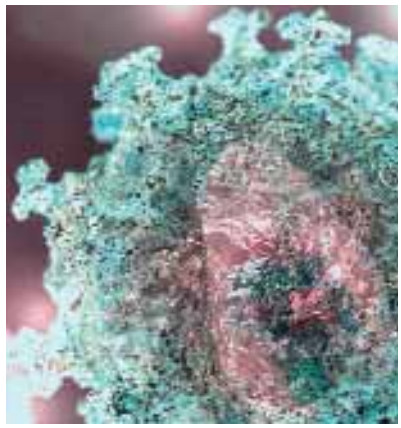
- En les **malalties autoimmunitàries**, el sistema immunitari no reconeix com a propis els components del mateix organisme, i per això també es desencadena una resposta immunitària contra seu. Alguns exemples d'aquest tipus de malalties són les que es presenten a la taula següent:

Malatia autoimmunitària	Estructures que afecta
Esclerosi múltiple	Mielina de neurones cerebrals i medul·lars.
Artritis reumatoide	Teixit connectiu de les articulacions.
Lupus eritematós sistèmic	Destrueix plaquetes i òrgans com els ronyons.
Esterilitat espontània	Espermatozoides.

La immunodeficiència consisteix en la incapacitat per desenvolupar una resposta adequada

Quan hi ha una **immunodeficiència**, és a dir, quan l'organisme no pot efectuar una resposta adequada a alguns antígens determinats, aquests poden causar lesions greus a l'organisme. Les immunodeficiències es classifiquen en:

- **Immunodeficiències congènites.** Apareixen en l'ésser humà amb una freqüència baixa. Es produeixen per la presència de defectes en qualsevol de les etapes de la diferenciació del sistema immunitari.
- **Immunodeficiències adquirides.** No s'hereten, sinó que s'adquireixen i apareixen en qualsevol moment de la vida. Algunes de les seves causes són: exposició a radiacions, tractaments prolongats amb immunodepressors, algunes malalties, com la sida, que debiliten el sistema immunitari, etc.



- Virus de la sida.

La sida és conseqüència de la infecció pel VIH

El VIH (virus de la immunodeficiència humana) és un **retrovirus** que infecta principalment els limfòcits T_H. El VIH presenta algunes característiques que el fan especialment perillós.

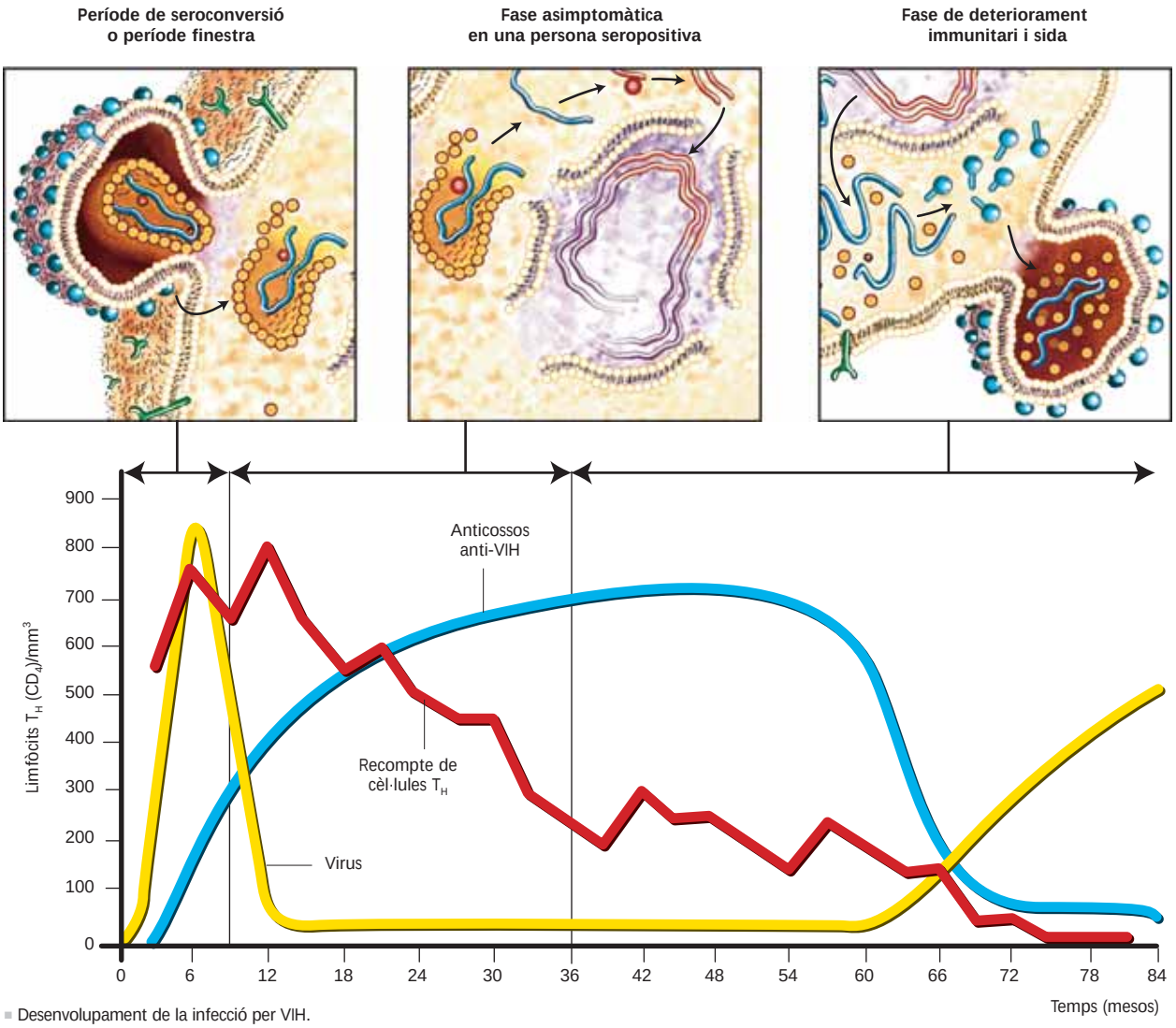
- Infecta i acaba per destruir els limfòcits T_H, que són indispensables en la lluita contra les infeccions. L'organisme acaba sucumbint a malalties oportunistes.
- El provirus es manté latent al limfòcit durant un llarg període de temps, fins que és activat per un succés desconegut en el període de latència; això complica el tractament amb antivírics.
- El VIH muta amb gran facilitat, fet que dificulta trobar-hi una vacuna realment eficaç.

31. En què es diferencia la seroteràpia de la vacunació?

32. Quan es diu que un organisme és immune davant una malaltia determinada?

33. En què consisteix una reacció d'hipersensibilitat immunitària?

34. Quines cèl·lules estan implicades en la hipersensibilitat anafilàctica? I en la hipersensibilitat retardada?



Desenvolupament de la infecció per VIH.

Es distingeixen tres etapes en el desenvolupament de la infecció per VIH.

- **Període de seroconversió** o **període finestra.** És el temps que transcorre entre el moment d'exposició al VIH i la producció d'anticossos, com a màxim, tres mesos. Durant aquest període apareixen símptomes típics d'una virasi (refredat).
- **Fase asimptomàtica.** Durant aquest període, de durada variable (des de mesos fins a anys), ja es detecten anticossos contra el virus. Es diu que la persona infectada és seropositiva.
- **Fase de deteriorament immunitari i sida.** El dèficit de limfòcits T_H per acció del virus debilita el sistema immunitari, no tan sols contra el virus, sinó contra tota possible malaltia. S'aprecien, a més a més, lesions en el sistema nerviós i aparells digestiu i proliferen les anomenades infeccions oportunistes.

35. Quina diferència hi ha entre la immunodeficiència congènita i l'adquirida?

36. Què és el període finestra? Què entenem per persona seropositiva?

37. Per què un malalt de sida pateix infeccions oportunistes?



Complement

Aplicacions dels anticossos

Gran part dels progressos aconseguits per la medicina actual es deuen al perfeccionament dels mètodes analítics de mesura, sobretot, dels basats en tècniques immunològiques, que permeten detectar i quantificar nivells, tant normals com patològics, de substàncies a l'organisme, encara que es presentin en una concentració molt baixa.

Dels procediments immunològics, els més útils i pràctics són els basats en l'especificitat de la **unió antigen-anticòs (Ag-Ac)**, i en la detecció i la quantificació del complex Ag-Ac format. Per a la realització d'aquestes tècniques és necessari disposar d'anticossos específics davant la substància que es vulgui detectar.

El complex Ag-Ac de vegades és difícil de detectar, i per això es recorre a certes tècniques, de les quals les més comunes són la **precipitació** i l'**aglutinació**.

En altres tècniques, com la **immunofluorescència** o el **radioimmunoassaig**, els anticossos es marquen i el complex Ag-Ac es detecta per fluorescència o per radiació, respectivament.

En la tècnica d'**enzimoimmunoassaig**, l'anticòs s'uneix a un enzim i el complex Ag-Ac es detecta i quantifica per l'acció que l'enzim exerceix sobre el substrat.

La **nefelometria** mesura l'efecte produït pels complexos Ag-Ac sobre els raigs de llum que es fan passar a través de la suspensió que els conté.

La manera més senzilla de preparar anticossos és injectar diverses vegades una mostra d'antigen a un animal, normalment un ratolí, i després extreure'n el sèrum, que conté una mescla heterogènia d'anticossos, anomenada **antisèrum policlonal**.

Actualment, és possible produir anticossos d'una especificitat única, els anomenats **anticossos monoclonals**.

Aquest tipus d'anticossos són molt útils en investigació bàsica, ja que es poden fer servir contra marcadors específics. També es fan servir en medicina, en el diagnòstic i tractament de diverses malalties.

Per a l'obtenció d'anticossos monoclonals, el primer pas és extreure limfòcits B de la melsa de l'animal immunitzat contra aquest antigen; posteriorment, aquestes cèl·lules B es fusionen, en un medi selectiu, amb cèl·lules canceroses d'un mieloma, de vida il·limitada, i s'obtenen **hibridomes**.

El pas següent és identificar els hibridomes d'interès i cultivar-los per tal d'obtenir anticossos, que s'anomenen **anticossos monoclonals murins** (del llatí, *mus*, *muris*, 'ratolí'), per haver estat produïts per cèl·lules de ratolí.

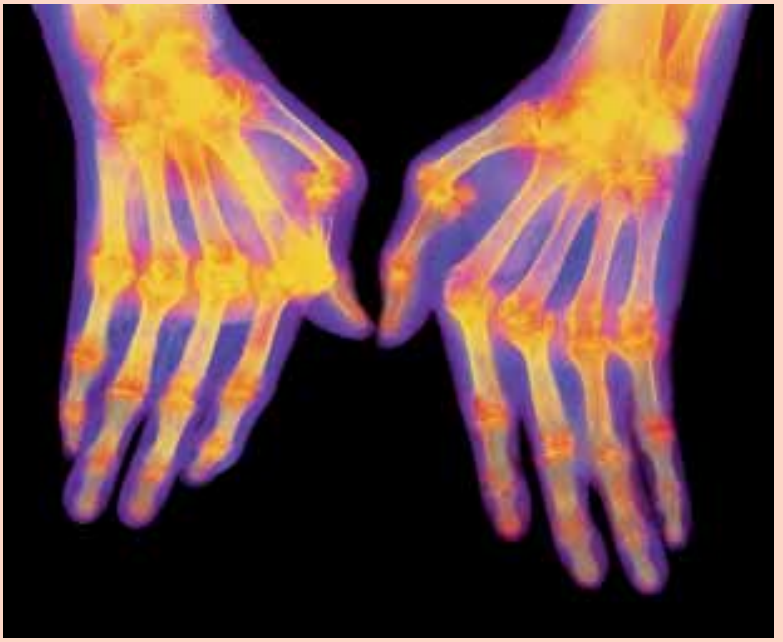
Complement

En el tractament de malalties en l'ésser humà, per evitar que la resposta immunitària tingui efectes secundaris, se solen utilitzar anticossos obtinguts mitjançant tècniques d'enginyeria genètica a partir dels anticossos monoclonals murins, com els **anticossos monoclonals quimèrics**, que tenen un 66 % d'origen humà, i els **anticossos monoclonals humanitzats**, que tenen el 90 % d'origen humà.

Els anticossos monoclonals s'utilitzen en els casos següents:

- En la definició de subpoblacions cel·lulars normals i tumorals.
- En la caracterització d'antígens tissulars i grups sanguinis.
- En la detecció de nivells d'hormones.
- En la detecció de tòxics, mutàgens i drogues.
- En el diagnòstic i el tractament de malalties infeccioses i parasitàries.
- En el diagnòstic i el tractament dels tumors malignes.
- En la facilitació del trasplantament d'òrgans i teixits.

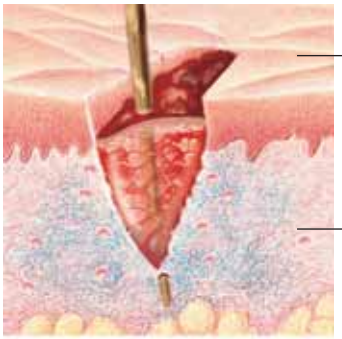
Hi ha anticossos monoclonals comercialitzats per al tractament de diverses malalties com l'artritis reumatoide, la malaltia de Crohn, el càncer de mama, el rebuig agut de trasplantaments de ronyó, cor i fetge, la leucèmia mieloide crònica, alguns limfomes, etc.



■ Artritis.

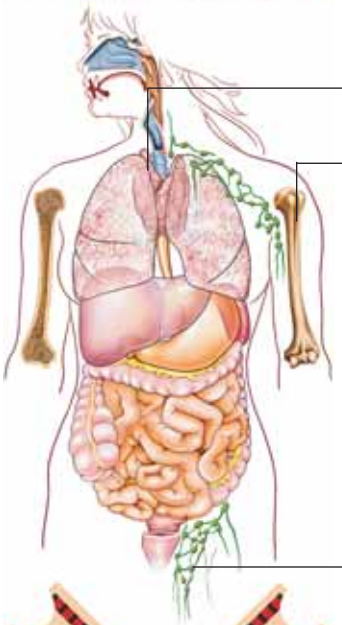


Síntesi



Els organismes es defenen davant les infeccions per les **barreres naturals**, com la pell, les secrecions i la microflora normal, i pel **sistema immunitari**.

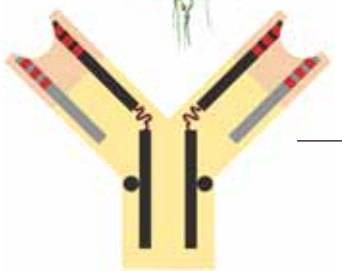
La **resposta immunitària inespecífica** no depèn del germen; és una resposta immediata, urgent i no requereix sensibilització prèvia. Es realitza per diversos mecanismes: **activació del complement**, **producció d'interferó** i **fagocitosi** mitjançant **macròfags** i **neutròfils**. La **inflamació** afavoreix la fagocitosi.



La **resposta immunitària específica** és realitzada pels **limfòcits**. Aquesta resposta pot ser **humoral**, mitjançant **limfòcits B**, i **cel·lular**, mitjançant **limfòcits T**.

Els limfòcits tenen receptors antigènics específics a la membrana que els permeten unir-se a un antigen concret i activar-se.

Els **limfòcits T_H** regulen l'acció d'altres limfòcits i fagòcits.
Els **limfòcits T_C** destrueixen cèl·lules infectades per virus i cèl·lules canceroses.
Els **limfòcits T_S** eviten una resposta immunitària excessiva.
Els **limfòcits B** poden ser **cèl·lules plasmàtiques** productores d'anticossos, o **cèl·lules B de memòria**, responsables de la **memòria immunitària** que confereix **immunitat** a un organisme.



Els **anticossos** són **glucoproteïnes específiques** produïdes per les **cèl·lules plasmàtiques**, en resposta a un **antigen**. Un **antigen** és una molècula que provoca una resposta immunitària.



La **vacunació** consisteix a exposar l'organisme al patogen mort o atenuat, però amb poder antigènic, perquè desenvolupi una resposta immunitària específica.

Malalties autoimmunitàries: el sistema immunitari no reconeix els components de l'organisme mateix. Les **immunodeficiències** poden ser **congènites** o **adquirides**, com la sida.

Activitats

1. Completa el quadre següent indicant el nom concret del macròfag.

Sistema fagocític mononuclear	
Fetge	
Teixit conjuntiu	
Teixit nerviós	
Cavitat peritoneal	
Teixit ossi	

2. Com explicaries que la probabilitat que dues persones no emparentades tinguin autoantígens de l'MHC idèntics sigui pràcticament nul·la? Raona-ho breument.

3. Quines característiques presenten les cèl·lules B que responen a antígens T independents?

4. Les cèl·lules plasmàtiques presenten un reticle endoplasmàtic rugós molt desenvolupat. Explica'n el perquè.

5. Com s'activen els limfòcits T_H?

6. Quina relació hi ha entre els limfòcits T_H i els limfòcits B?

7. Què són els TCR? En quines cèl·lules es presenten?

8. Contra quines cèl·lules actuen els limfòcits T_H? Quins mecanismes d'acció fan servir?

9. Quina és la funció dels limfòcits T_H?

10. En què consisteixen les reaccions d'autoimmunitat?

11. En quin cas podríem tenir una seguretat total que no es produiria rebuig en un trasplantament entre dues persones?

12. Quines característiques presenta el VIH que el fan especialment perillós?

13. Escriu cinc frases coherents que continguin cada una tres dels termes esmentats a continuació (el terme utilitzat en una de les frases no pot entrar a la resta): pell, virus, CD_3, clàssica, mecànica, T_C, neutròfils, complement, barrera, limfòcits, CD_4, macròfags, alternativa, T_H, fagocítica.

14. Escriu cinc frases coherents que continguin cada una tres dels termes esmentats a continuació (el terme utilitzat en una de les frases no pot entrar a la resta): sida, mucoses, antígens, IgA, al·lèrgiques, autoantígens, immunodeficiència, mastòcits, anticossos, dendrítiques, VIH, hipervariables, tipus II, granulòcits, antimicrobiana.



Activitat pràctica

Determinació del grup sanguini. Sistema AB0 i Rh.

Es pretén determinar el tipus de grup sanguini en els sistemes AB0 i Rh, per la identificació de l'aglutinogen dels eritròcits. Per fer-ho, es posa la sang en contacte amb les tres aglutinines o antisèrums (anti-A, anti-B i anti-D).

En cas que els eritròcits de la sang problema tinguin algun dels aglutinògens, es produirà l'aglutinació; aquesta es fa evident per l'aparició de grumolls, que queden aïllats al plasma. Si els eritròcits no tenen cap dels aglutinògens, l'aglutinació no es produirà i l'aspecte de la mostra serà homogeni.

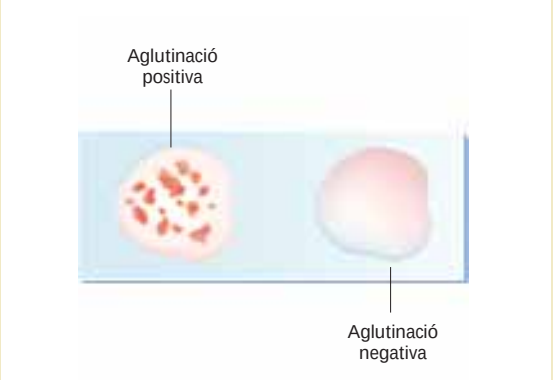
Material

- Portaobjectes.
- Varetes de vidre.
- Desinfectant i cotó.
- Retolador.
- Llanceta d'un sol ús.
- Antisèrums: anti-A, anti-B i anti-D.

Els antisèrums es poden sol·licitar a la casa comercial que assorteix els reactius químics.

Mètode

- Traceu una ratlla amb el retolador que divideixi el portaobjectes en dues parts i retoleu-les amb les lletres A i B. Afegiu una gota d'aglutinina anti-A a la part marcada com a A i d'aglutinina anti-B a la part marcada com a B.
- Desinfecteu-vos el palpís d'un dit i punxeu-lo amb la llanceta d'un sol ús (utilitzeu cada llanceta una sola vegada).
- Amb la vareta, agafeu una gota de sang i dipositeu-la sobre cada gota d'antisèrum. Barregeu-ho ràpidament i moveu el portaobjectes.
- Observeu les possibles aglutinacions. (Utilitzeu una vareta diferent per a cada antisèrum.)
- Per determinar l'Rh, seguiu els mateixos passos utilitzant un portaobjectes retolat com a D i l'antisèrum anti-D.



Aglutinació amb aglutinines			Tipus de sang
Anti-A	Anti-B	Anti-D	
+		+	AB Rh+
		–	AB Rh–
+	–	+	A Rh+
		–	A Rh–
–	+	+	B Rh+
		–	B Rh–
–		+	0 Rh+
		–	0 Rh–