

INTRODUCCIÓ AL SISTEMA IMMUNOLÒGIC I DESCRIPCIÓ DE LA RESPOSTA IMMUNE

Antoni Gayà

El present treball d'Antoni Gayà ens introdueix i descriu el sistema immunològic, que és un mecanisme de supervivència que posseeixen els vertebrats, i que està en equilibri dinàmic, de manera que els protegeix de microorganismes patògens (bactèries i virus), de paràsits i de cèl.lules tumorals. El sistema immunològic reconeix específicament aquests invasors estranys i els elimina selectivament a través d'un procés anomenat resposta immune.

Els vertebrats posseeixen un mecanisme de supervivència, anomenat sistema immunològic, que els protegeix dels microorganismes patògens (bactèries i virus), dels paràsits i de cèl.lules tumorals. El sistema immunològic reconeix específicament aquests invasors estranys i els elimina selectivament a través d'un procés anomenat resposta immune. Les característiques generals del sistema immunològic són tres.

D'una banda, és un sistema de reconeixement: els fenòmens immunitaris, tal com es presenten en els animals superiors, han evolucionat a partir dels mecanismes de reconeixement que capacitaven un animal multicel.lular per tal que distingís entre ell mateix i d'altres espè-

cies estranyes. La distinció entre el propi i l'estrany possibilita el manteniment d'associacions específiques entre cèl.lules d'un organisme multicel.lular.

És, a més a més, un sistema específic de defensa: la capacitat suau esmentada proporciona a l'organisme els beneficis addicionals del reconeixement i exclusió dels propis constituents alterats i d'organismes parasitaris potencialment danyosos. Aquesta capacitat de defensa és específica, és a dir, que les cèl.lules sensibilitzades i els anticossos sintetitzats en resposta a un antigen, només són capaços de reaccionar amb el mateix antigen que els ha originat o, com a molt, amb d'altres que en tinguin una semblança estructural.

I, finalment, és un sistema d'aprenentatge: a través d'un mecanisme de memòria, el sistema immunològic conserva l'experiència pròpia i la utilitza per a poder sobreviure. És un fet conegut que la resposta davant un antigen és diferent qualitativament i quantitativa, a partir del resultat del primer contacte o de successius contactes amb el susdit antigen.

En definitiva, i tenint en compte les limitacions que això comporta, podem definir el sistema immunològic com un sistema en equilibri dinàmic, que s'encarrega de mantenir la integritat de l'organisme en forma específica i com a resposta als elements estranys que l'envolten, els quals posen en perill la seva existència.

COMPONENTS CEL·LULARS DEL SISTEMA IMMUNOLÒGIC

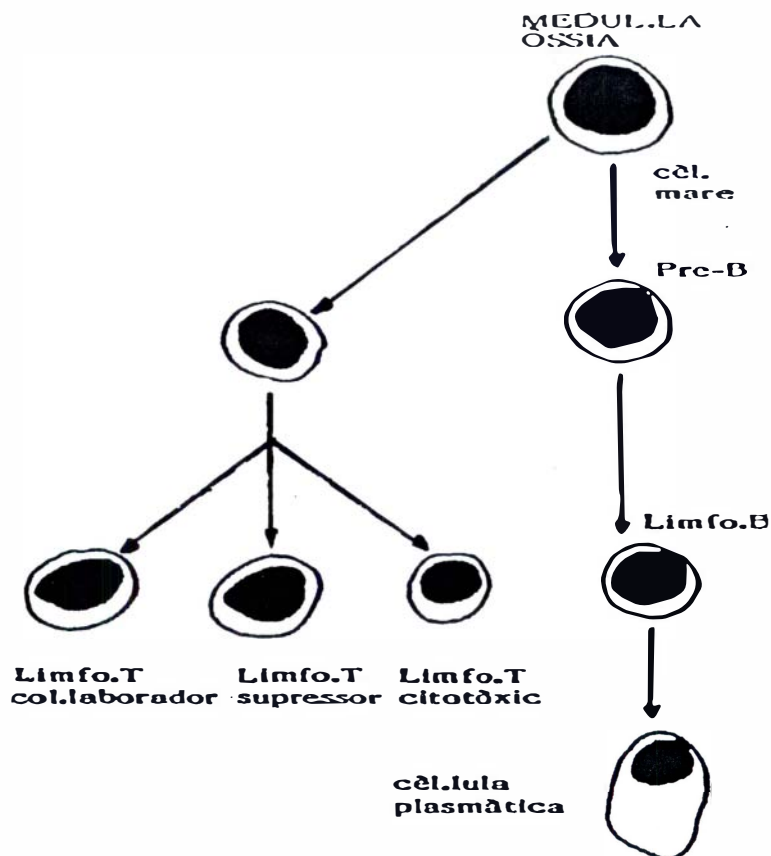
La cèl·lula principal del sistema immunològic és el limfòcit. En els diversos tipus de resposta immune col·laboren, també, d'altres cèl·lules, com els macròfags, mastòcits..., que es poden considerar accessòries. Els limfòcits es divideixen en dos grans grups: limfòcits T i limfòcits B. Els limfòcits B són els responsables de l'anomenada resposta immune humoral. Els limfòcits T són els responsables de les diverses formes d'immunitat cel·lular (hipersensibilitat de tipus retardat, citotoxicitat), ensems que juguen un paper important en la regulació del sistema immunològic. Existeix un tercer tipus de cèl·lula, anomenada Natural Killer (NK), l'origen i lloc de maduració de la qual no queden establerts d'una manera clara.

Els limfòcits s'originen a partir d'una cèl·lula mare pluripotencial, present a la medul·la òssia, però no arriben a la maduresa fins que no sofreixen un procés diferenciatu que es produeix en la mateixa medul·la òssia, en el cas dels limfòcits B, i en el timus, en el cas dels limfòcits T (fig. 1). És en el decurs d'aquest procés maduratiu que els limfòcits adquireixen llur capacitat funcional de reaccionar davant l'antigen.

El limfòcit B és la cèl·lula encarregada de la síntesi dels anticossos. Per a fer-ho, necessita de l'estímul antigènic que la indueix a diferenciar-se com a cèl·lula plasmàtica, que és la que, en realitat, sintetitza les immunoglobulines.

No obstant això, el limfòcit B madur fabrica una petita quantitat d'immunoglobulina que és incorporada i constitueix, així, la immunoglobulina de superfície (IgS), que esdevé un marcador específic d'aquesta classe de limfòcit, ja que la seva presència permet definir una

Figura 1. Components cel·lulars del sistema immunològic. Els limfòcits s'originen a partir d'una cèl·lula mare hematopoietica, i després d'un procés madurador als òrgans limfoides primaris (medul·la òssia: limfòcits B; timus: limfòcits T), en el qual adquireixen la capacitat de reconèixer l'antigen, es desplacen als òrgans immunològics secundaris (melsa, ganglis limfàtics...)



cèl·lula com a limfòcit B.

Tradicionalment, hom ha definit el limfòcit T com el responsable de la immunitat cel·lular, en oposició al limfòcit B, que seria el responsable de la immunitat humoral. Això és parcialment cert. Actualment, hom tendeix a considerar el limfòcit T com la cèl·lula central del sistema immunològic. La seva tasca aplegaria funcions tan diferents com la reguladora, la mitjancera i l'efectiva. Cadascuna d'aquestes funcions és duta a terme per un subtipus particular de limfòcit T. Cèl·lules T reguladores: modifiquen la resposta immune, ja sigui en sentit positiu (col·laboradores), o negatiu (supressives). Cèl·lules T mitjanceres i efectives: d'entre elles distingim els limfòcits T citotòxics, capaços de destruir altres cèl·lules per mitjà d'una acció directa de contacte cèl·lula-cèl·lula. Un altre tipus de cèl·lules d'aquest grup són

els limfòcits T responsables dels fenòmens d'hipersensibilitat retardada, que, amb la producció de determinades limfoquines, exerceixen diverses accions sobre d'altres cèl·lules mono i plurinuclears, i intervien directament en el procés inflamatori.

Una altra cèl·lula implicada en la resposta immune és el macròfag, que, com a cèl·lula presentadora de l'antigen, és la que inicia el procés de la resposta.

COMPONENTS MOLECULARS DE LA RESPOSTA IMMUNE

Ja hem dit anteriorment que la principal funció dels limfòcits

B és la síntesi d'anticossos. S'anomenen així les molècules proteïques que es combinen específicament amb l'antigen (fig. 2). Col·lectivament, es coneixen les proteïnes amb activitat anti-còs com a immunoglobulines, i ja que la major part migra electroforèticament a la regió gamma, hom les anomena gammaglobulines.

Les immunoglobulines es divideixen en cinc grans classes: IgG, IgM, IgA, IgD, i IgE. Estructuralment, totes obeeixen un mateix patró molecular (cadena pesada i lleugera, regions variables i constants, Fab i Fc...) (fig. 2), que determina llur bifuncionalitat: s'uneixen a l'antigen a través de la regió variable, mentre que la regió constant exerceix una sèrie de funcions biològiques característiques de cada classe. Així, la IgM és aglutinant, i posseeix un gran poder lític a través de l'activació del sistema del complement, tot centrant la seva acció en l'espai intravascular. La IgG, a més d'activar el complement, difon fàcilment a l'espai extravascular i travessa la barrera placentària. D'altra banda, la IgA és la immunoglobulina predominant en les secrecions externes, mentre que la IgE intervé en la neutralització i destrucció de paràsits. La IgD és present en la superfície dels limfòcits B i actua com a receptor per a l'antigen. Un component molt important del sistema immunològic és l'anomenat complex major d'histocompatibilitat. Està constituït per un conjunt de gens que codifiquen una sèrie de proteïnes de la superfície cel·lular. Aquestes proteïnes intervenen en les interaccions cel·lula-cel·lula en el decurs del procés de la resposta immune, ensems que activen els mecanismes de rebuig dels transplants de teixits i òrgans estranys a l'organisme.

Una classe d'antígens d'histocompatibilitat, anomenada classe I, és pràcticament present a totes les cel·lules de l'organisme dels vertebrats, i juga un paper important en la resposta de les cel·lules T davant cel·lules infectades per virus i davant cel·lules tumorals.

Una altra classe d'aquests antígens, classe II, participa en la regulació de les interaccions cel·lulars entre els diferents components del sistema immunològic.

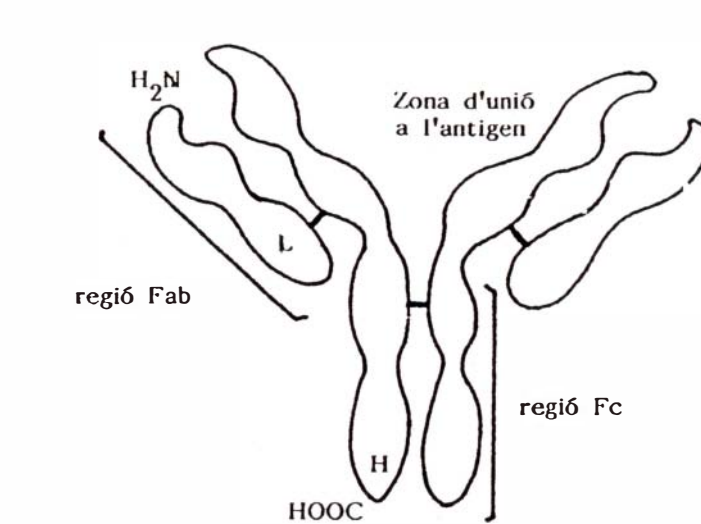


Figura 2.

Les molècules d'anticossos estan formades per dues cadenes polipeptídiques pesades idèntiques (H) i dues de lleugeres (L) també idèntiques, unides per ponts disulfur. A l'extrem amino-terminal ambdues cadenes formen un espai on encaixa l'antigen. La zona carboxi-terminal és la responsable de les accions biològiques de les molècules d'immunoglobulina (unió a cèl·lules, activació del complement...).

Un altre component del sistema immunològic és el sistema del complement. Aquest sistema està constituït per un conjunt de proteïnes sèriques que són activades en cascada després de la unió de l'antigen amb l'anticòs, gràcies al senyal proporcionat per la regió Fc de la molècula d'anticòs. Un cop activades, aquestes proteïnes intervenen en els fenòmens inflamatoris (vasodilatació, quimiotaxi), faciliten la fagocitosi (opsonització) i són capaces de lisar cèl·lules quan el complex antigen-anticòs és format sobre la superfície cel·lular.

LA RESPOSTA IMMUNE

La resposta immune pot presentar-se com a immunitat mediada per cèl·lules o pot comportar la producció d'anticossos dirigits contra l'antigen. Que la resposta en sigui d'un tipus o d'un altre, dependrà de la manera en què l'antigen és presentat als limfòcits, tot existint moltes reaccions immunes que presenten ambdós tipus de resposta simultàniament.

Resposta immune humoral. Després del primer encontre amb l'antigen, hi ha un període ini-

cial de latència, seguit de l'aparició d'anticossos, que augmenten en la seva concentració i desapareixen posteriorment com a conseqüència de la capacitat auto-reguladora del sistema (fig. 3A). Davant d'un posterior reencontre amb l'antigen, el tipus de resposta que es produeix està bàsicament determinat pel primer encontre, però la quantitat i la qualitat de la resposta és diferent (fig. 3B). És l'anomenada memòria immunològica, característica de la resposta secundària. Les diferències entre la resposta primària i la secundària es poden concretar en quatre:

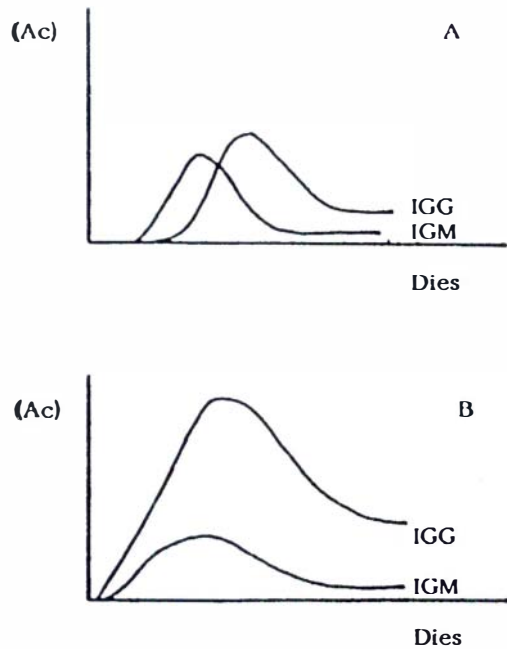
1) Temps: més curt i una fase de pla i de descens més prolongada.

2) Concentració d'anticòs: la concentració d'anticòs és molt més gran durant la resposta secundària.

3) Classe d'anticòs: els anticossos de classe IgM constitueixen la majoria dels anticossos sintetitzats en el decurs d'una resposta primària, mentre que la secundària es caracteritza per la presència quasi exclusiva de IgG.

4) Afinitat dels anticossos: l'afinitat dels anticossos en la resposta secundària és més gran que en la primària. Aquest fet

Figura 3.
Característiques de la resposta immune primària (A) i secundària (B).



s'anomena **maduració** de l'afinitat. Tanmateix, per tal que la cèl.lula B es diferenciï en cèl.lula plasmàtica i sintetitzi anticossos, no n'hi ha prou amb què reconegui l'antigen, sinó que cal que rebí un segon senyal proporcionat pels limfòcits T col.laboradors.

Resposta immune cel.lular. El terme **immunitat** mediata per cèl.lules es va emprar inicialment per a descriure reaccions localitzades davant organismes generalment patogènics intracel.lulars, mediate per limfòcits i fagòcits més que no pas per anticossos (immunitat humoral). No obstant això, actualment es fa servir aquest terme en un sentit més general, tot referint-se a qualsevol resposta en la qual l'anticòs juga un paper secundari. Així doncs, no és possible considerar de manera separada la resposta mediata per cèl.lules i la mediata per anticossos. Les cèl.lules intervien en el desencadenament de la resposta d'anticossos i, a la vegada, l'anticòs compleix una funció essencial en algunes reaccions mediate per cèl.lules.

En una primera fase, l'antigen és presentat a les cèl.lules T, que, d'aquesta manera, s'activen. Un cop activades, algunes cèl.lules T (cèl.lules activadores de macròfags) elaboren limfoquines que activen els macròfags, potenciant-ne l'acció fagocítica i bactericida.

Les cèl.lules T citotòxiques són activades per l'antigen, en un procés en què intervien de nou les T col.laboradores. Aquestes cèl.lules també faciliten que les B produeixin anticossos, que poden "armar" cèl.lules que posseeixen receptors per al Fc (cèl.lules K), i, d'aquesta manera, en faciliten l'acció lítica. Les cèl.lules NK actuen de manera inespecífica, particularment contra antígens cel.lulars.

REGULACIÓ DE LA RESPOSTA IMMUNE

Fins aquí hem analitzat els mecanismes que fan que la resposta s'iniciï. Però, igualment important que l'activació de la resposta, n'és la posterior desactivació. D'entre els mecanismes proposats conduents a aquesta desactivació, cal destacar-ne tres:

1) **L'antigen:** òbviament, l'objectiu primordial de la resposta és la destrucció de l'antigen. Un cop desaparegut aquest, desapareix el desencadenant de la resposta i, consegüentment, aquesta queda frenada. En aquest punt cal considerar també la dosi d'antigen i el seu ca-

tabolisme, independent de l'actuació del sistema immune.

2) **Cèl.lules supressives:** de la mateixa manera que existeixen cèl.lules T col.laboradores, que intervien per tal que la resposta progressi, existeixen també cèl.lules supressives que s'encarreguen de frenar la resposta. No queden clars encara els mecanismes que conduïxen a llur activació.

3) **Regulació idiótípica:** aquesta teoria, proposada inicialment per N. Jerne el 1974, enuncia que l'aparició d'una important concentració d'anticossos després de l'estimulació amb l'antigen, determina l'estimulació del sistema amb els determinants antigènics presents en la regió variable (idiotipus) d'aquests anticossos. El sistema immunològic respon tot sintetitzant anticossos enfront d'aquells (anti-idiotipus), i aquests anticossos són els encarregats de frenar la resposta.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- I. Roitt, J. Brostoff, D. Male (1986) Immunologia. Ed. Medsi.
- 2.- L. Hood, I. Weissman, W. Wood, J. Wilson. (1984) Immunology. The Benjamin/Cummings publishing company, Inc.
- 3.- J.F. Bach, P. Lesavre. (1981) Immunologia. Masson SA.
- 4.- W. Clark. (1983). The experimental foundations of modern immunology. John Wiley and Sons, Inc.
- 5.- J. Klein. (1982) Immunology. The science of self-nonsel self discrimination. John Wiley and Sons, Inc.
- 6.- W. Paul. (1984). Fundamental immunology. Raven Press Books, Ltd.

Antoni Gayà va néixer el 27 d'agost de 1958 a Palma de Mallorca. És llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona, i metge adjunt del Servei d'immunologia de l'Hospital Clínic i Provincial des de l'any 1986.