

FISIOLOGIA DE LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA

JORDI VIVES

Servei d'Immunologia. Hospital Clínic Provincial. Barcelona

Per comprendre fàcilment com es porta a terme una resposta immunitària serà d'utilitat repassar breument quins són els elements que componen el sistema immunitari. Un cop exposades aquestes dades descriurem els trets més importants que la caracteritzen. Clàssicament la resposta immunitària s'ha classificat en dos grans grups: humoral i cel·lular, que a la vegada s'han subclassificat en primària i secundària. Si bé aquesta classificació és encara vàlida, els coneixements que en la actualitat es tenen sobre els mecanismes immunitaris fan que resulti excessivament esquemàtica, ja que la resposta humoral que implica producció d'anticossos pels limfòcits B requereixen una cooperació cel·lular en la que intervenen també les cèl·lules T, que clàssicament s'han considerat com les responsables de la immunitat cel·lular. Avui en dia es posseeix tal grau de coneixement sobre els aspectes cel·lulars i moleculars de la resposta immunitària que la classificació en resposta humoral i cel·lular és excessivament esquemàtica i no reflecteix la complexitat existent. Per exemple, tenim que les cèl·lules T per portar a terme les seves funcions produeixen una sèrie de factors solubles, és a dir humorals. Per aquest fet, doncs, el concepte d'humoral s'ha de limitar per tant a indicar només a la branca de la resposta immunitària que es caracteritza per la producció d'anticossos, és a dir, és la que porten a terme les cèl·lules B quan són estimulades i es diferencien de les cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos.

Una de les característiques centrals de sistema immunitari és que els limfòcits, que són les principals cèl·lules que el componen, estan en contínua circulació. En la Figura 1 es representen les vies circulatòries limfàtiques i es pot veure que en gran part segueixen la circulació sanguínia. Un altre punt important del sistema immunitari és la seva gran disseminació. Això fa que vist superficialment sembli un sistema relativament petit. Aquest no és el cas. Valorat globalment, tot el conjunt de limfòcits pesa al voltant d'un quilo, que és el pes equivalent del cervell o del fetge, i és format per 1×10^{12} cèl·lules, que si ho comparem amb el sistema nerviós comprovem que és més gran, ja que el sistema nerviós d'un individu adult és compost per 1×10^{10} neurones.

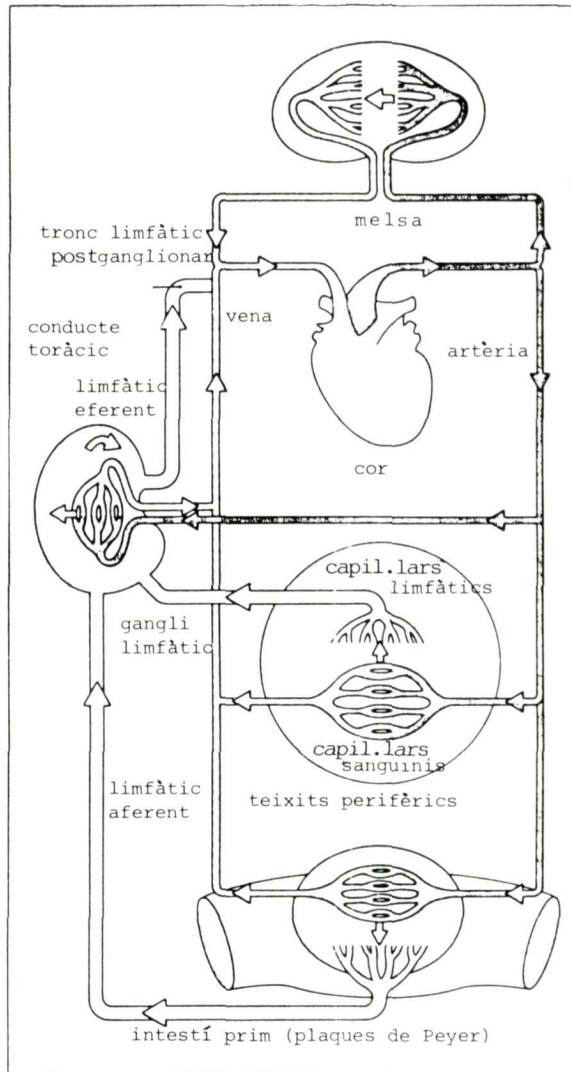


Figura 1

Els òrgans que formen el sistema immunitari es divideixen en dos grans tipus. Els denominats primaris, que són el tim i el moll d'os, i que són els òrgans on els limfòcits adquireixen la seva competència immunològica. Els òrgans limfoides secundaris, per altra part, són formats pels teixits on té lloc la resposta immunitària. Dintre dels òrgans secundaris cal destacar els ganglis limfàtics, la melsa, les amígdals, les plaques de Peyer, etc. Pel que fa referència als limfòcits, que són les cèl·lules centrals del sistema immunitari, si bé morfològicament són tots semblants, són molt heterogenis des del punt de vista funcional. Clàssicament els limfòcits s'han dividit en dos grans grups: T i B. Aquest últim és format per les cèl·lules que quan s'activen es diferencien en cèl·lules plasmàtiques i segre-

guen anticossos. Els limfòcits T, per la seva part, es divideixen en dos grans subtipus, els T col·laboradors i els citotòxics. No obstant això, i gràcies a la utilització dels anticossos monoclonals, s'han pogut descriure tota una sèrie de proteïnes de membrana que estan permetent conèixer amb més exactitud la gran heterogeneïtat de les poblacions limfocitàries. En la Taula I es representen tots els antígens de diferenciació leucocitària descrits fins l'actualitat. Se'ls denomina amb les lletres CD indicatives de les paraules angleses «Cluster of Differentiation».

Com es pot veure en la Taula I hi ha alguns CD que són específics de llinatge cel·lular, d'altres que divideixen les poblacions de cada llinatge; n'hi ha d'altres que són comuns a totes les sèries cel·lulars hematopoètiques; i per últim n'hi ha d'altres que apareixen només quan s'activen les cèl·lules.

La característica més fonamental dels limfòcits és l'especificitat del seu sistema de reconeixement. És a dir, cada limfòcit és capaç de reaccionar amb una substància diferent i d'aquesta manera tot el conjunt de limfòcits existents és capaç de reconèixer totes les possibles substàncies estranyes que hi ha a l'entorn. El sistema immunitari té doncs un repertori de reconeixement molt ampli i diversificat. Durant molts anys l'enigma central del sistema immunitari ha estat conèixer els mecanismes que utilitzen els limfòcits per posseir aquest grau tan elevat de diversificació en el seu sistema de reconeixement. Òbviament no es podia admetre que en el genoma cel·lular hi hagués codificades totes les possibles estructures de reconeixement. La solució a aquest gran problema va arribar gràcies a l'ajut de tècniques de biologia molecular. Els treballs portats a terme fonamentalment per S. Tonegawa varen demostrar que les immunoglobulines, que són les estructures de reconeixement de les cèl·lules B, estan codificades per quatre tipus de gens: els gens C, que codifiquen les parts constants de les immunoglobulines; els gens J, que codifiquen les parts d'unió entre les constants i les variables; els gens D, que col·laboren en l'ampliació de la diversitat; i els gens V, que determinen les parts variables de les immunoglobulines i dels quals n'hi ha més de tres-cents. Les diferents combinacions entre aquests tipus de gens donarà lloc a una gran diversitat de molècules, i cada una d'elles estarà expressada en un limfòcit diferent. A aquest mecanisme de diversitat s'hi han d'afegir també les mutacions somàtiques que tenen lloc en el curs de la proliferació cel·lular i els possibles errors que amb certa freqüència es produeixen en unir-se els diversos gens que codifiquen les immunoglobulines. Aquest procés de recombinació genètica es porta a terme independentment en les cadenes lleugeres kappa i lambda i en les diverses cadenes pesades, per la qual cosa el grau de diversitat també augmenta. La recombinació genètica que hem descrit també es porta a terme per donar lloc a la diversitat del receptor per l'antigen de les cèl·lules T. A diferència de les immunoglobulines, que són els receptors de les cèl·lules B, aquest receptor no es troba en forma soluble i lligat a la membrana cel·lular, sinó que només és present en la membrana de les cèl·lules T. Una altra característica que el diferencia de les immunoglobulines és el fet que aquestes són molècules bifuncionals, és a dir, tenen una part, anomenada Fab (*Fraction antigen binding*), que s'uneix a l'antigen, i una segona, anomenada Fc, que s'uneix a les cèl·lules i és la que porta a terme les diverses funcions dels diferents isotipus de les immunoglobulines.

Malgrat aquestes diferències, la base dels mecanismes genètics que donen lloc a la diversitat de reconeixement és la mateixa en ambdós casos. En la Figura 2 es representa esquemàticament l'estructura dels gens codificats de les immunoglobulines i dels receptors per l'antigen de les cèl·lules T. A diferència del que succeeix en les immunoglobulines, el receptor de les cèl·lules T no és format de cadenes pesades i lleugeres, sinó de dues cadenes de pes molecular semblant, del voltant de 45 Kd. Fins fa poc s'havien descrit dues cadenes denominades α i β . Darrerament s'han descobert unes altres dues cadenes de-

TAULA I. Clons de diferenciació establerts en el Taller d'Oxford

	Clon	Pes Mol.	Antigen	Especificitat
ANTÍGENS T	CD1a	49		timòcits corticals
	CD1b	47	NA1/34	timòcits corticals
	CD1c	43	M-241	timòcits corticals
	CD2	50	T11,Leu5	recept. eritròcits de be
	CD3	22/26/30	Cris-7	associat al receptor T
	CD4	60	Edu-2	subpobl.T
	CD5	67	Cris-1	pan T + BCLL
	CD6	120	T12,T17	pan T + subpobl.B
	CD7	40	3A1,G3-7	pan T + LLA-T
	CD8	30/32	109-2DA	subpobl.T
ANTÍGENS MIELOIDES	CD9	24	BA-2	B + monòcits
	CD10	100	CALLA	B + granulòcits
	CD11a	170	LFA-1 (α)	limfòcits
	CD11b	160	MAC-1 (α)	monòcits
	CD11c	150	p-150 (α)	granulòcits
	CD12			
	CD13	150		T + monòcits + granulòcits
	CD14	55	Cris-6	monòcits, Kupffer, basòfils
	CD15	180		granulòcits (alguns monòcits)
	CD16	50-60	GRM-1	neutròfils, NK, K, alguns monòcits
ANTÍGENS	CD17	glucolip	lactosil ceramide	granulòcits, basòfils, plaquetes
	CD18	95	68-5A5	leucocitari comú (cadena β de LFA-1...)
	CD19	95	B4	pan B, progenitors B
	CD20	33 + 36	BC-1, 93-1B3, B1	pan perifèric
	CD21	140	B2	cel. B, cel. fol·liculars dendrítiques
	CD22	130 + 140		pan B (citoplasmàtic en els precursors)
	CD23	45		cel. B, cel. fol·liculars dendrítiques i cel. de la zona del mantell
	CD24	45-55-65	BA-1	pan B, progenitors B i granulòcits
	CD25	55	Tac	receptor d'interleucina 2
	CD26	AELIC7		antigen d'activació T
D'ACTIVACIÓ	CD27	55	VIT-14,OKT-18	T madures, T-PHA, T-CLL, Sezary
	CD28	44	9.3	separa les CD8 amb citotox/supressores
	CDw29	125	4B4	CD4 ⁺ , 4B4 ⁺ inductores de col·laboració
	CD30	130		antigen d'activació: blastes T i B, Reed. Stenberg, blast.interf.
NEW MIELOIDES	CD31	130-140		monòc, granulòc, plaquetes, alg T i 40% BMC
	CDw32	40		monòc, granulòc, plaquetes i B (¿recept. Fc?)
	CD33	67		reacciona amb leuc. prolimfocítiques
	CD34	115		reacciona amb algunes leuc. miel i limf.
	CD35	220		B,granulòc, monòcits, eritròcits,...
	CD36	85		monòcits, plaquetes
	CD37	40-45		pan B (madures): baixos nivells d'Ag en T. neutròf, monòc. Kupffer
NEW B	CD38	45	T-10	cel. plasmàtiques, prog. T, blastes T...
	CD39	80	G-28-8,G-28-10	monòcits, limfoblastoides no Burkitt, algunes línies T, algunes plasmàtiques
COMUNS LEUCOCIT. PLAQ.	CDw40	50 (fosfor)	G-28-5	B, interdigitating cells
	CDw41	90 + 140	IIb/IIIa (9 Acn)	plaquetes
	CDw42		Ib	plaquetes
	CD43	95	84-3C1	comú leucocitari
	CDw44	65-85	106-4D5	comú leucocitari
	CD45	200	72-5D3	comú leucocitari
	CD45R	220	111-1C5	alguns T, B i monòcits

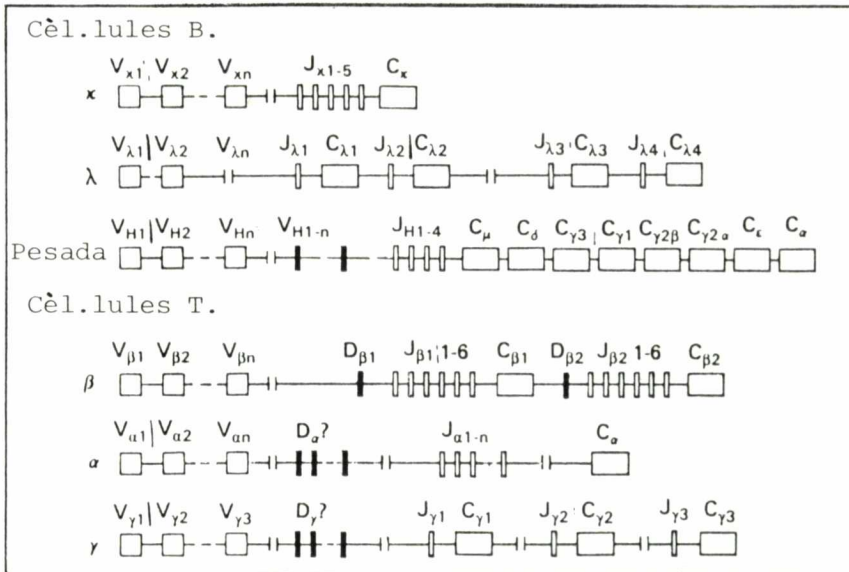


Figura 2

nominades δ i γ . Els receptors formats per aquestes dues últimes cadenes sembla que són presents en les formes cel·lulars més immadures. Una altra característica peculiar del receptor de les cèl·lules T és que en el curs de la proliferació cel·lular no tenen lloc alteracions genètiques degudes a mutacions somàtiques.

Referent a l'estructura de les molècules de reconeixement, la de les cèl·lules B és àmpliament coneguda. Són les immunoglobulines. Tal com es representa en la Figura 3, aquestes molècules són formades per dues cadenes pesades i dues de lleugeres per ponts de sulfur.

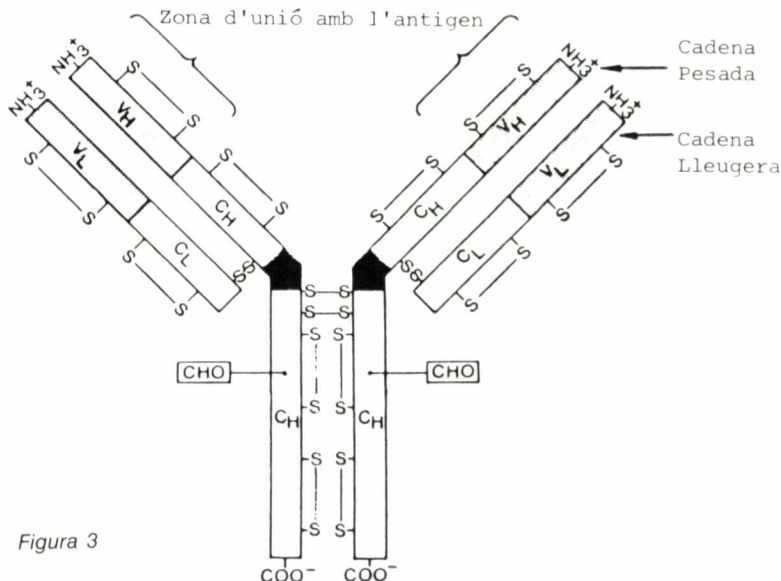


Figura 3

L'estructura del receptor de les cèl·lules T, si bé és formada només per dues cadenes de pes molecular semblant, té algunes característiques que globalment la fan més complexa. Una d'elles és que forma part d'un complex molecular denominat CD3 format per altres cinc cadenes. No se sap del cert quina és la funció de cada una d'aquestes cadenes, el que sí que se sap és que es fosforilitzen en el curs de l'activació cel·lular i que probablement intervenen en la transducció intracel·lular dels senyals activadors. En la Figura 4 s'esque-
matitza l'estructura del receptor d'antigen de les cèl·lules T.

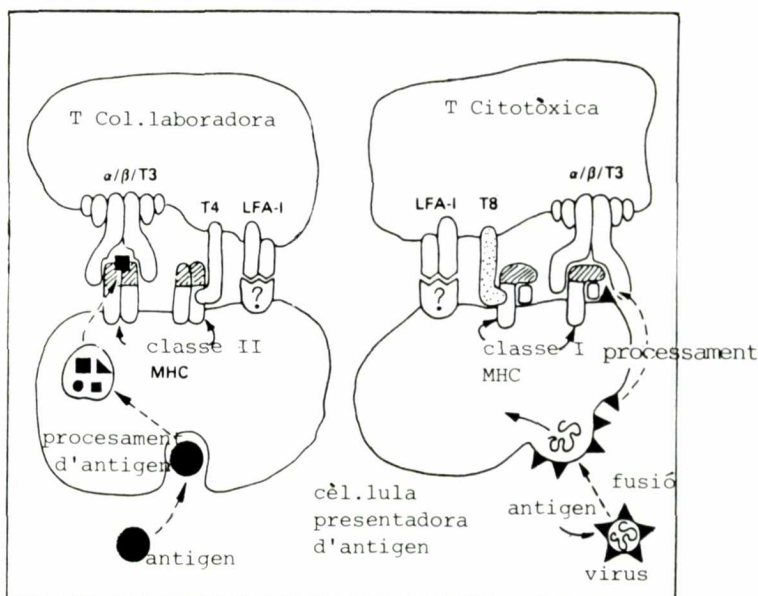


Figura 4

Abans d'aprofundir en els mecanismes de la resposta immunitària cal descriure encara que sigui breument l'estructura del sistema principal d'histocompatibilitat. Aquest sistema antigènic, que es va descobrir arran dels estudis sobre trasplantaments d'òrgans, té una importància fonamental en el funcionament del sistema immunitari. Com veurem més endavant, és d'una importància bàsica tant per la cooperació cel·lular com per la presentació de l'antigen. En l'home aquest sistema es denomina HLA i els gens que el codifiquen són situats en el braç curt del cromosoma 6. Tal com es representa en la Figura 5, el sistema és compost per dues classes d'antígens.

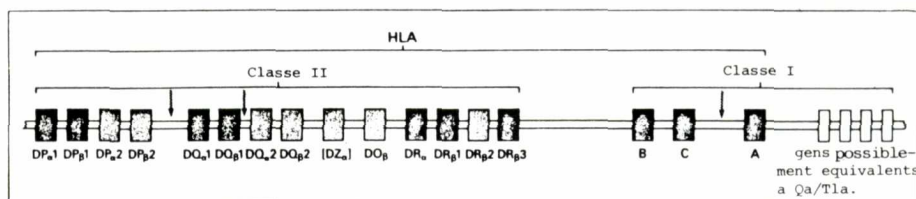


Figura 5

Els de la classe I són formats fonamentalment pels antígens codificats pels *loci* A i B. Molecularment aquests antígens es componen d'una cadena pesada polimòrfica i d'una de lleugera comuna a tots els antígens i que és la β -2 microglobulina. Aquests antígens són presents a totes les cèl·lules de l'organisme. Els antígens de classe II són formats per dues cadenes polipeptídiques de pes molecular semblant i són codificats pels *loci* DP, DQ i DR. Aquests antígens no es troben a totes les cèl·lules, sinó tan sols en els limfòcits B macròfags, cèl·lules dendrítiques i en algunes cèl·lules activades.

El sistema HLA és el sistema antigènic més polimòrfic de l'home. Cadascun dels *loci* que el componen té múltiples al·lels, i el més polimòrfic és el *locus* B, tal com es veu a la Taula II. Si bé s'han postulat diverses hipòtesis sobre el significat biològic d'aquest polimorfisme, encara no se saben les causes del polimorfisme d'aquest sistema que s'ha conservat en el curs de l'evolució, ja que es troba a totes les espècies animals.

DR	DQ	DP	B	C	A
DR1 Dw1	DQw1	DPw1	Bw4 Bw47	Cw1	A1
DR2 Dw2	DQw2	DPw2	B5 Bw48	Cw2	A2
DR3 Dw3	DQw3	DPw3	Bw6 B49	Cw3	A3
DR4 Dw4		DPw4	B7 Bw50	Cw4	A9
DR5 Dw5		DPw5	B8 B51	Cw5	A10
DRw6 Dw6		DPw6	B12 Bw52	Cw6	A11
DR7 Dw7			B13 Bw53	Cw7	Aw19
DRw8 Dw8			B14 Bw54	Cw8	A23
DRw9 Dw9			B15 Bw55		A24
DRw10 Dw10			B16 Bw56		A25
DRw11 Dw11			B17 Bw57		A26
DRw12 Dw12			B18 Bw58		A28
DRw13 Dw13			B21 Bw59		A29
DRw14 Dw14			Bw22 Bw60		A30
DRw52 Dw15			B27 Bw61		A31
DRw53 Dw16			B35 Bw62		A32
Dw17			B37 Bw63		Aw33
Dw18			B38 Bw64		Aw34
Dw19			B39 Bw65		Aw36
			B40 Bw67		Aw43
			Bw41 Bw70		Aw66
			Bw42 Bw71		Aw68
			B44 Bw72		Aw69
			B45 Bw73		
			Bw46		

TAULA II.

Abans de passar a explicar com es desencadena una resposta, cal dir quatre paraules sobre alguns dels factors solubles que intervien en la resposta immunitària. La majoria d'aquests factors es poden englobar dintre el concepte de factors de creixement. Alguns d'ells són específics del sistema limfoide, d'altres actuen també sobre altres tipus cel·lulars. Aquests factors s'anomenen genèricament interleucines. La més important de totes elles és la interleucina 2. Les cèl·lules T en activar-se expressen receptors per la interleucina 2 i molts autors postulen que l'única via d'activació i proliferació de les cèl·lules T és a través de la interleucina 2. Les cèl·lules T segregarien IL-2 i utilitzarien la pròpia IL-2 segregada. Seria com un sistema de creixement autocrí.

S'han descrit ja més de 6 interleucines. Després de la interleucina 2 la més coneguda és la interleucina 1. D'aquesta se'n coneixen dues formes: la interleucina 1α i la 1β . Les interleucines 1 en el sistema immunitari són segregades pels macròfags i són plurifuncionals. Activen les cèl·lules T, però també activen un gran nombre de funcions que no tenen cap relació directa amb el sistema immunitari. En l'actualitat se'n coneix l'estructura i s'han clonat ja els gens que codifiquen les diverses interleucines. Avui en dia se n'utilitzen algunes com a instrument terapèutic, sobretot per al tractament de processos tumorals.

Per últim cal explicar què és el fenomen de la restricció del sistema principal d'histocompatibilitat. El descobriment d'aquest fet, juntament amb el coneixement de l'estructura del receptor per l'antigen de les cèl·lules T, es poden considerar les dues aportacions més importants a la immunologia d'aquests darrers anys. La base de la restricció al sistema principal d'histocompatibilitat consisteix en el fet que les cèl·lules T només reconeixen els antígens estranys en el context dels propis antígens d'histocompatibilitat. És a dir, els limfòcits T no reconeixen els antígens estranys en forma soluble ni quan estan lligats a antígens d'histocompatibilitat diferents dels propis. Els antígens estranys són presentats doncs, pels macròfags lligats als propis antígens d'histocompatibilitat. Per acabar de conèixer bé aquest fet s'han de dir dues paraules sobre quins són els antígens propis que es reconeixen i com el sistema limfoide aprèn a reconèixer els antígens estranys en el context propi. Pel que fa al primer punt, cal dir que sembla demostrat que les cèl·lules citotòxiques reconeixen els antígens estranys lligats als antígens d'histocompatibilitat de classe I, en tant que les cèl·lules T col·laboradores reconeixen els antígens estranys quan aquests van lligats als antígens d'histocompatibilitat de classe II. És a dir, les cèl·lules T només reconeixen l'antigen si li és presentat en el context dels propis antígens de classe II. L'entrada de l'antigen estrany en l'organisme comportaria, doncs, la seva fagocitació pel macròfag, el qual processaria i els pèptids resultants s'unirien als antígens de classe II i passarien a la membrana cel·lular. No es coneix encara quins són els mecanismes mitjançant els quals els limfòcits T aprenen a reconèixer els antígens estranys lligats als propis antígens d'histocompatibilitat, però tot apunta a postular que aquest aprenentatge es porta a terme en el tim. S'han desenvolupat models experimentals que demostren que veritablement es fa aquest aprenentatge en el tim, però encara no s'han trobat models experimentals que demostrin uns altres fets de gran importància. Entre aquests cal esmentar el de la selecció. No se sap encara com se seleccionen els limfòcits que tenen un receptor propi que reconegui el que és estrany en el context dels propis antígens d'histocompatibilitat. Tampoc se sap encara com s'eliminen aquells timòcits o limfòcits que tenen receptors que reconeixen exclusivament el que és propi o aquells que reconeixen antígens estranys lligats a antígens d'histocompatibilitat diferents del propi.

Com que ja tenim tots els elements suficients per comprendre a nivell cel·lular la fisiologia de la resposta immunitària, en farem una síntesi molt breu, ja que l'extensió d'aquest capítol no ens permet allargar-nos excessivament. En entrar l'antigen a l'organisme, aquest és fagocitat pels macròfags. Aquesta fagocitació dóna lloc a: 1) activació dels macròfags

amb la consegüent inducció d'una sèrie d'enzims; 2) alliberació d'interleucines, fonamentalment interleucina 1; 3) processament de l'antigen i 4) unió de l'antigen processat als propis antígens d'histocompatibilitat i ancoratge d'aquest complex a la membrana. Aquest complex molecular és reconegut pel receptor específic de la cèl·lula T. En aquest cas la cèl·lula T serà del subtipus CD4. Aquest reconeixement implica una activació de la pròpia cèl·lula T, la qual és àmpliament activada per la interleucina 1 que ha segregat el macròfag. El limfòcit T activat expressa el receptor per IL-2, i per altra banda també inicia la producció d'IL-2. Quan l'antigen és format per un conjunt haptè-portador, l'haptè s'uneix a la cèl·lula B i el portador que pot també haver estat processat per la cèl·lula B és presentat a la cèl·lula T, la qual s'activa alliberant una sèrie de limfocines que activen les cèl·lules B i fan que es diferenciïn a cèl·lules plasmàtiques secretores d'anticossos.

Si en lloc d'esser un antigen que s'uneix a molècules de classe II és un antigen que s'uneix a molècules de classe I, es produirà una activació de les cèl·lules T del subtipus CD8 que tindran una funció fonamentalment citotòxica. L'exemple més freqüent d'aquest tipus de resposta citotòxica es troba en les reaccions al·logèniques i en les infeccions víriques.

Bibliografia

1. GOLUB E.S., 1987. Immunology: a synthesis, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts 01375.
2. HOOD, WEISSMAN, WOOD, WILSON, 1984. Immunology. The Benjamin / Cummings Publishing Company, Inc. Menlo Park, California.
3. KIND T.J., CAPRA J.D., 1984. The antibody enigma. Plenum Press. New York and London.
4. KLEIN J. 1982. Immunology. The Science of Self-Nonself Discrimination John Wiley and Sons. New York.
5. KLEIN J. 1986. Natural History of the Major Histocompatibility Complex. John Wiley and Sons. New York.
6. MÖLLER GÖRAN, ed. 1986. Immunological Rev, n. 92. IL-2: receptors and Genes, Munksgaard International Publishers Ltd. Copenhagen K. Denmark.
7. McMICHAEL A.J. 1987. Leucocyte Typing III. White Cell Differentiation Antigens. Oxford University Press. Oxford.
8. PAUL E.W., GARRISON FATHMAN C., METZGER H. 1983. Annual Rev. of Immunology. Vol 1, Annual review Inc. Palo Alto. California.
9. SERCARZ E.E., WILLIAMSON A.R., FOX F.C. 1974. The immune system: genes, receptors, signals, Academic Press. New York and London.
10. ROITT I.M., BROSTOFF J., MALE D.K. 1986. Immunologia. Medsi, c/ Balmes 156, 08008 Barcelona.