

Les barreres secundàries: defenses internes

Quan els microorganismes aconseguixen vèncer les dificultats que representa travessar les barreres primàries i penetren a l'interior de l'animal es posen en marxa les **defenses innates internes**:

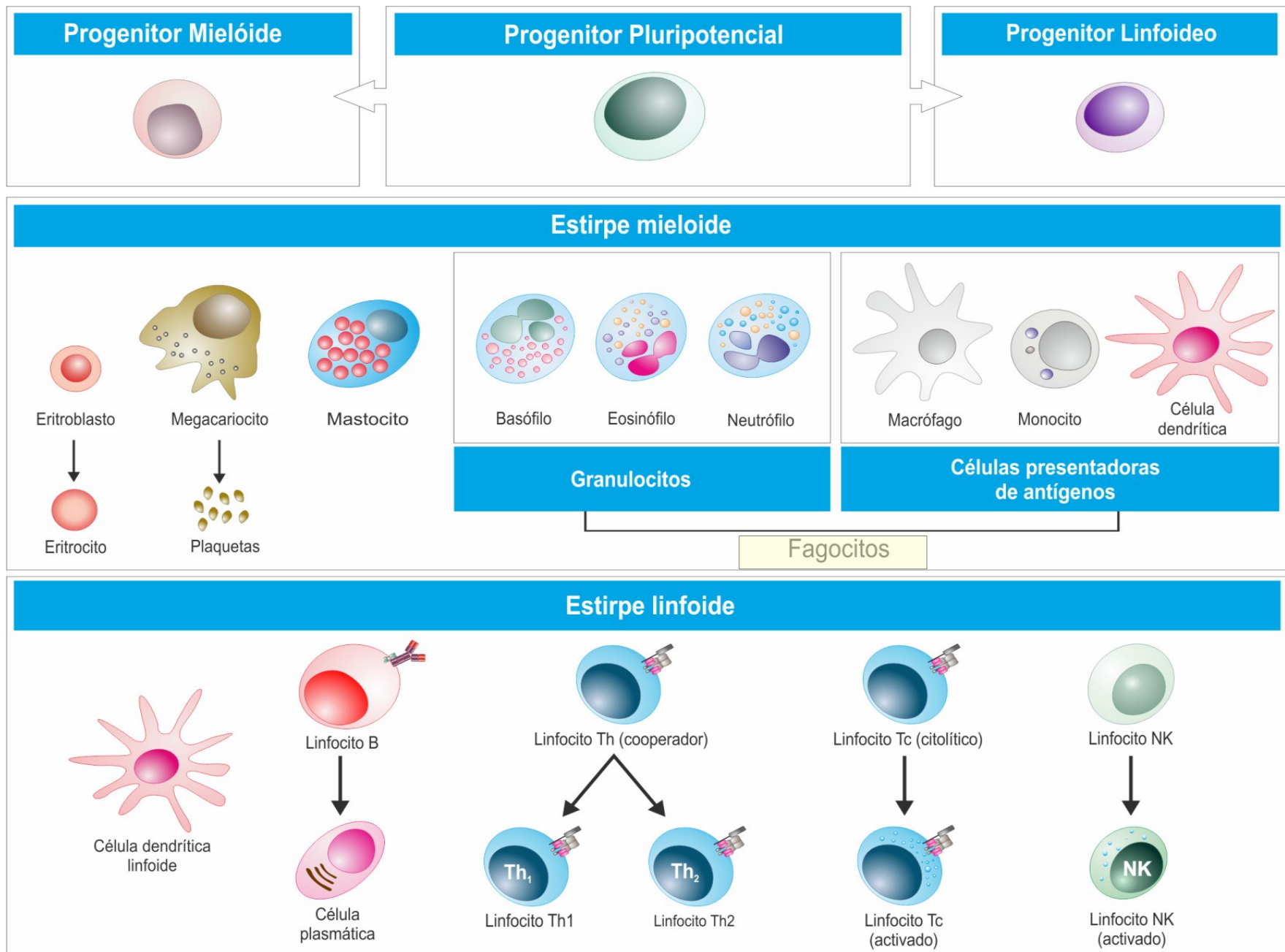
- Cèl·lules fagocítiques.
- Molècules antimicrobianes com el complement i l'interferó alfa.
- Limfòcits NK (*Natural Killer*)
- Resposta inflammatòria.

Cèl·lules fagocítiques

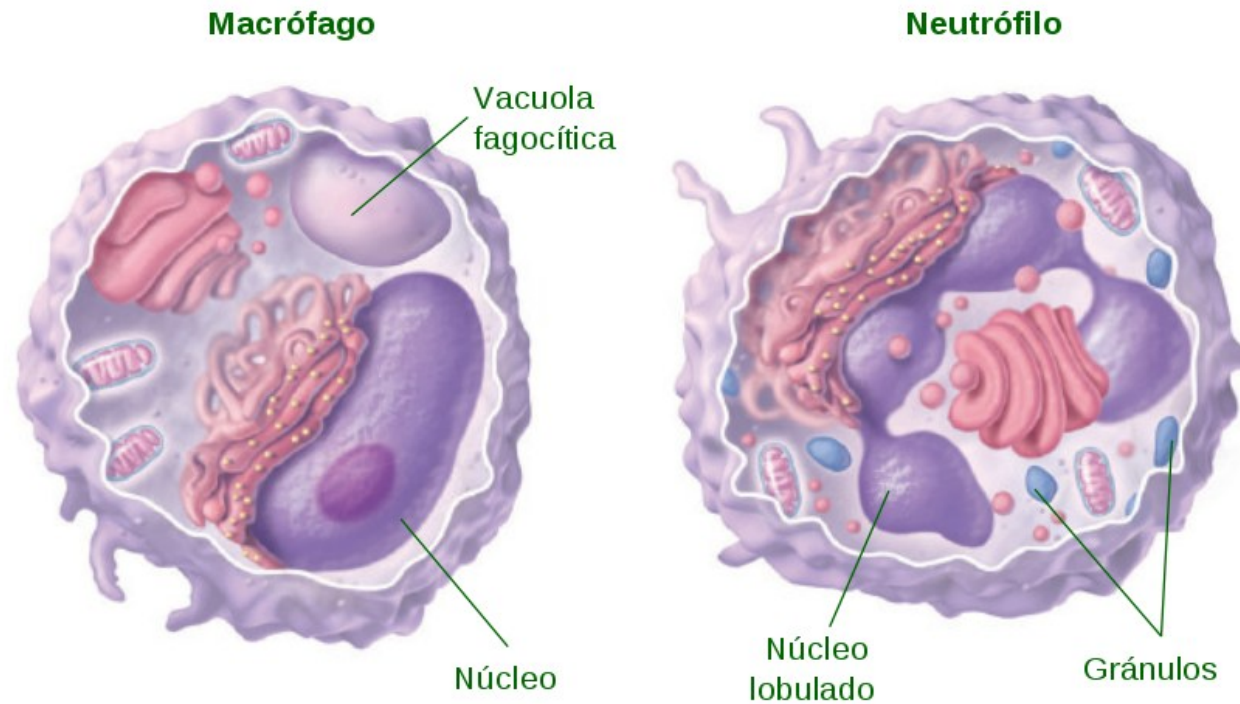
Entre les cèl·lules sanguínies dels vertebrats superiors hi ha diversos tipus de **glòbuls blancs o leucòcits** amb capacitat fagocitària. En destaquen:

- Els monòcits / **macròfags**
- Els granulòcits (**neutròfils**, eosinòfils, basòfils i mastòcits)
- Les **cèl·lules dendrítiques**

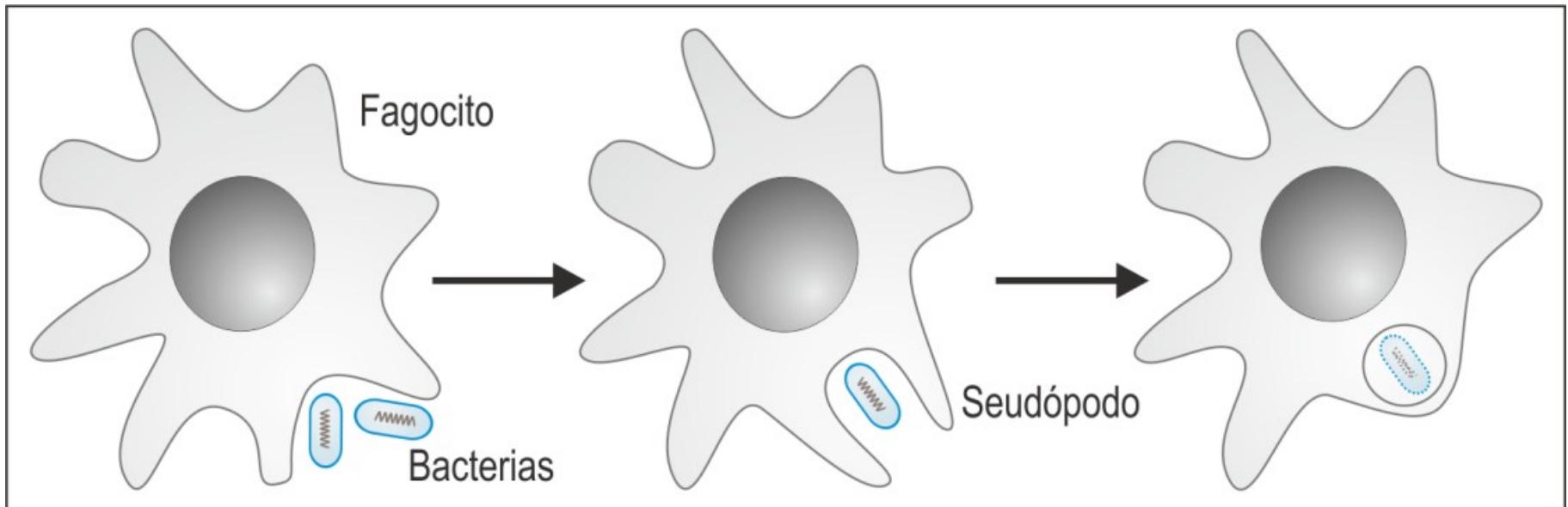
Els fagòcits deriven en la medul·la òssia d'un progenitor comú que al diferenciar-se produeix els diferents tipus.



Totes les cèl·lules del sistema immunitari provenen de cèl·lules mare hematopoètiques.

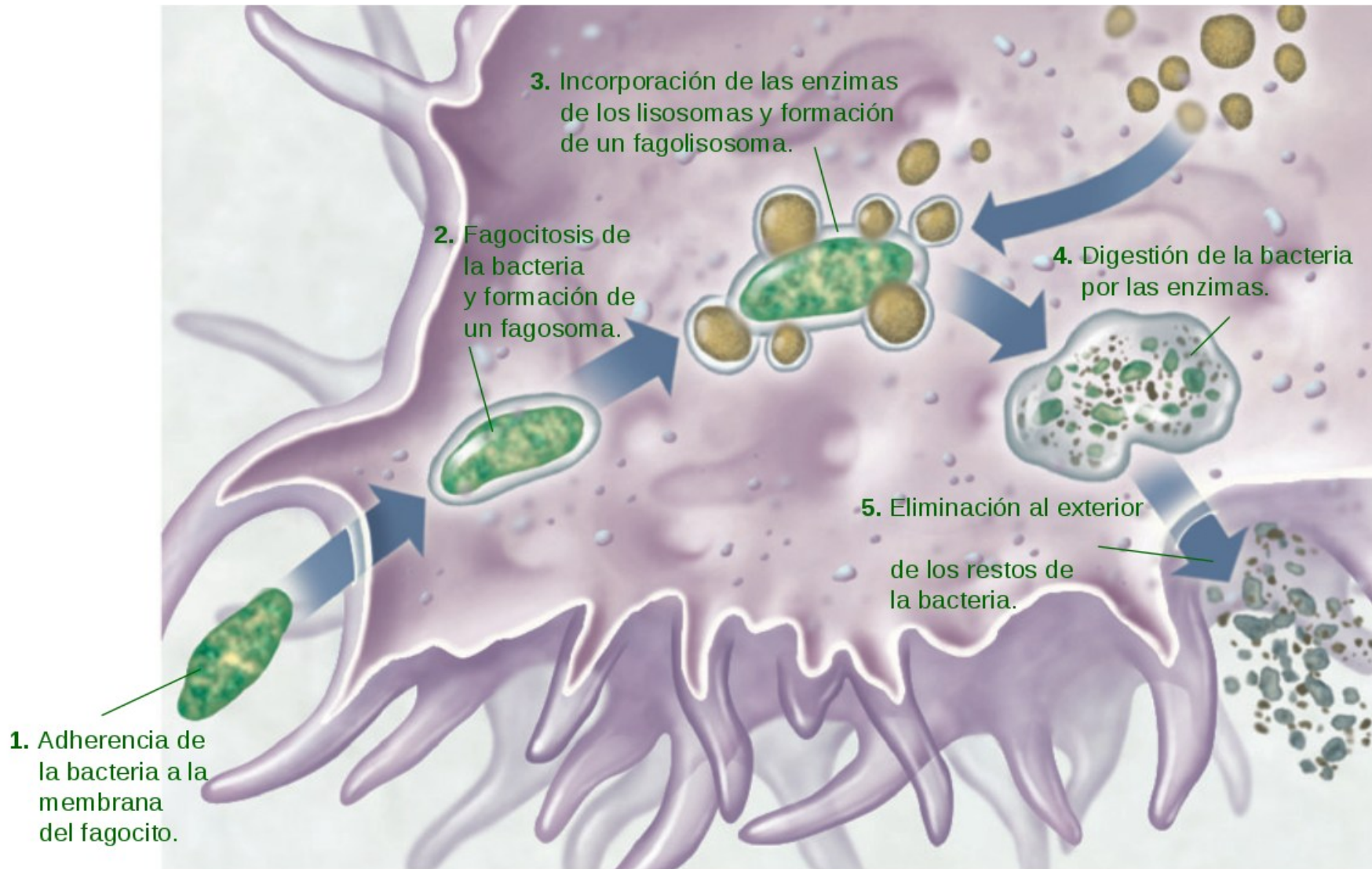


Els **macròfags** i els granulòcits **neutròfils** són els fagòcits professionals.

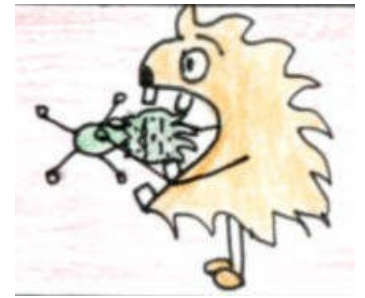


Tenemos en nuestros tejidos células especializadas en eliminar microorganismos comiéndoselos: los fagocitos, un tipo de leucocitos.

Proceso de fagocitosis per un fagòcit de la sang



Els macròfags

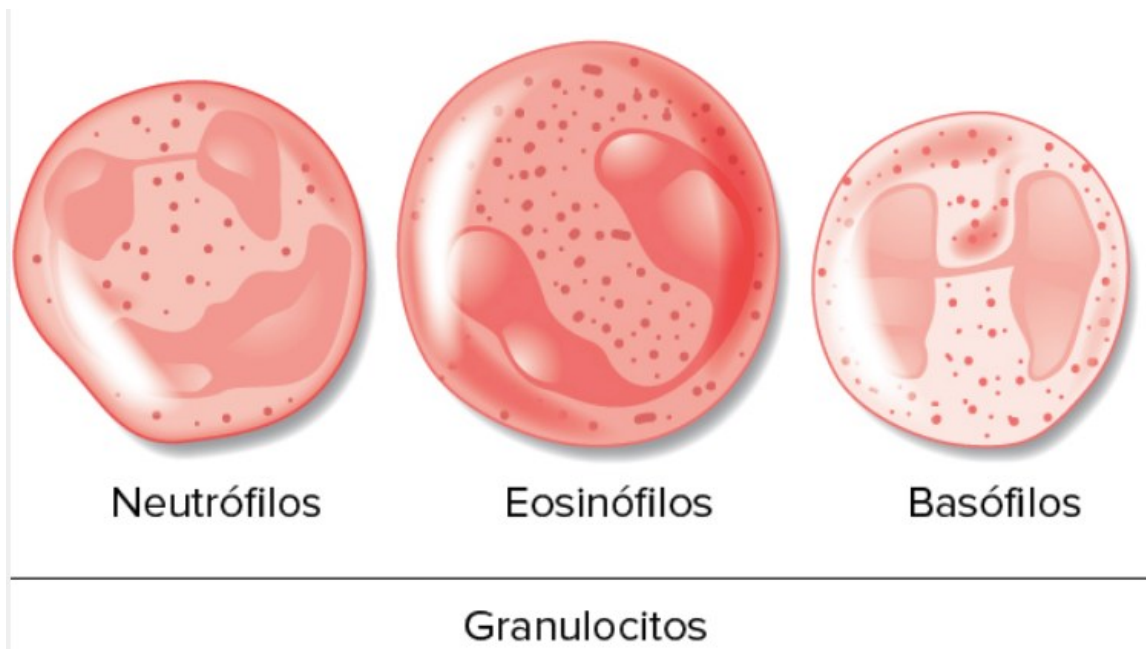


- Són fagòcits que deriven dels monòcits de la sang.
- De la medul·la òssia els **monòcits** passen a la sang i després de subsistir diversos dies al flux sanguini, migren a diferents teixits o òrgans i es converteixen en cèl·lules més grans i amb gran capacitat fagocítica: els macròfags.
- Els **macròfags** tenen formes i funcions diferents segons els teixits on es troben però sempre estan pul·lulant buscant patògens. Quan els troben fan dues coses:
 - Els fagociten i digereixen.
 - Avisen mitjançant senyals químiques a altres cèl·lules per a que els ajudin amb la infecció o bé per a reparar els possibles danys que hagin ocasionat els patògens (inflamació)

Els granulòcits



Els granulòcits són un grup de fagòcits amb un nucli multilobulat (segmentat en lòbuls) i abundants grànuls (lisosomes) en el seu citoplasma. Segons si aquest grànuls es tenyeixen amb colorants neutres, àcids o bàsics els granulòcits es divideixen en neutròfils, eosinòfils i basòfils.

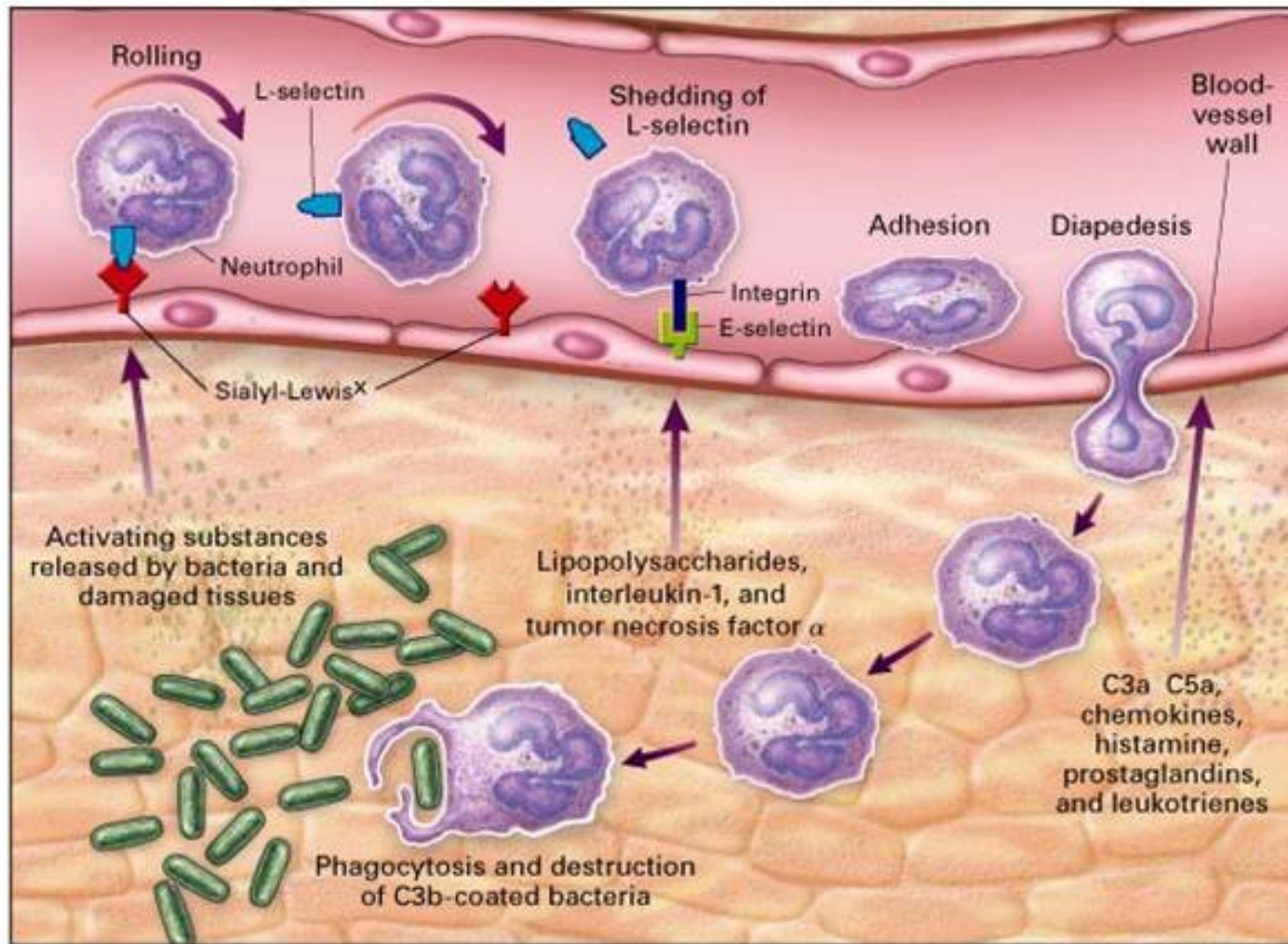


Els granulòcits: els neutròfils



Els neutròfils constitueixen el 90% dels granulòcits i es troben en gran nombre en el flux sanguini. A diferència dels macròfags, els neutròfils “viuen” a la sang.

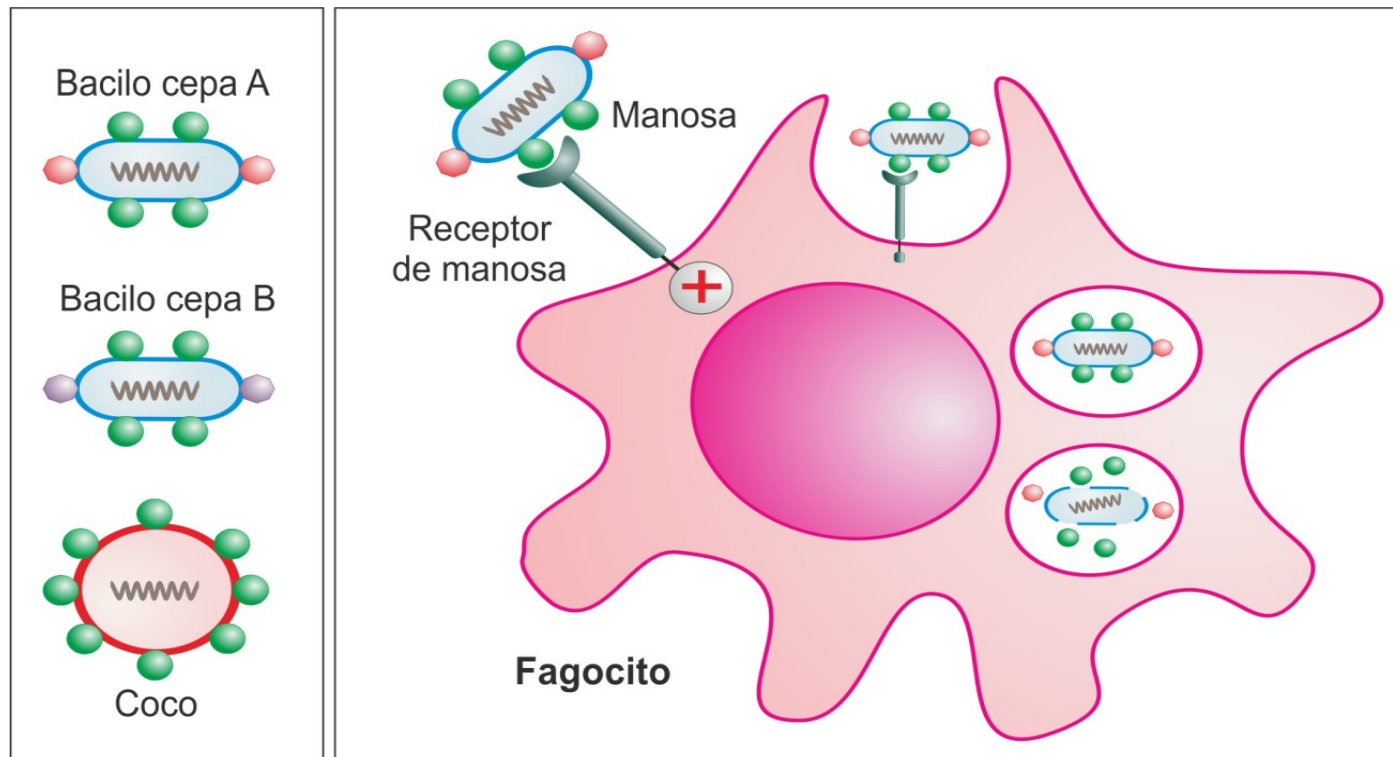
Responen quimiotàcticament a diferents substàncies químiques que alliberen els teixits infectats, adherint-se a les cèl·lules endotelials que recobreixen la cara interna dels vasos sanguinis i sortint dels vasos cap al teixit infectat (**diapedesi**) on fagocitaran i destruiran directament el patògen. També poden alliberar el contingut dels seus grànuls a l'exterior per exocitosi (digestió externa).



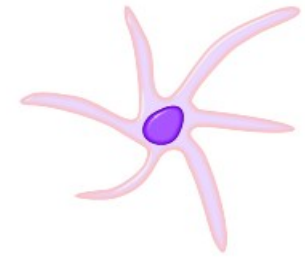
Neutròfils abandonant un vas sanguini (diapedesi) atrets per substàncies químiques secretades pels bacteris invasors (color verd), a les que acabaran fagocitant.

La discriminació, per part dels fagòcits, entre “lo propi i l'estrany” es produeix a través de **receptors de la superfície cel·lular idèntics entre si** que reconeixen molècules comunes a grups de patògens.

- Dos exemples són la manosa, monosacàrid que es troba a la superfície de molts microbis però no a les nostres cèl·lules i el lipopolisacàrid (LPS) de la paret dels bacteris gramnegatius. Els fagòcits tenen a la seva membrana *receptors de manosa* i *receptors de LPS*. Quan el fagocit troba manoses o LPS sobre una partícula, significa que està davant d'un patògen i, encara que no sap quin és (manca d'especificitat), activa ràpidament la fagocitosi per eliminar-lo.

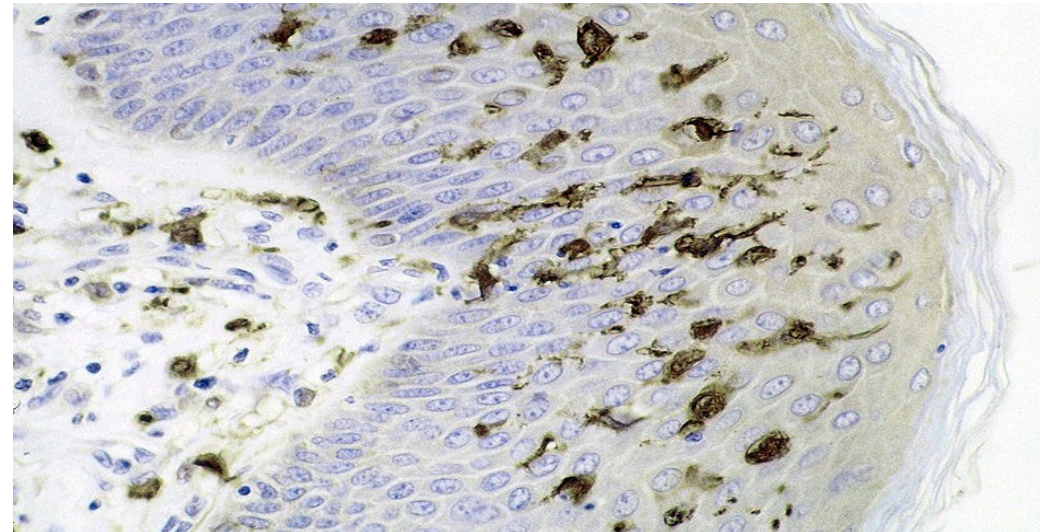


Cèl·lules dendrítiques



Tot i que aquestes cèl·lules poden fagocitar microorganismes i tenen per tant un paper important en la resposta immunitària innata, la seva principal funció és estimular el desenvolupament de la immunitat adquirida mitjançant la *presentació d'antígens als limfòcits T*.

- Aquestes cèl·lules s'hi troben en gran quantitat en les regions superficials del cos, com la pell, la faringe, l'esòfag, la vagina, el coll uterí i l'anus. També són molt nombroses a la paret interna de les mucoses de l'aparell digestiu i respiratori.



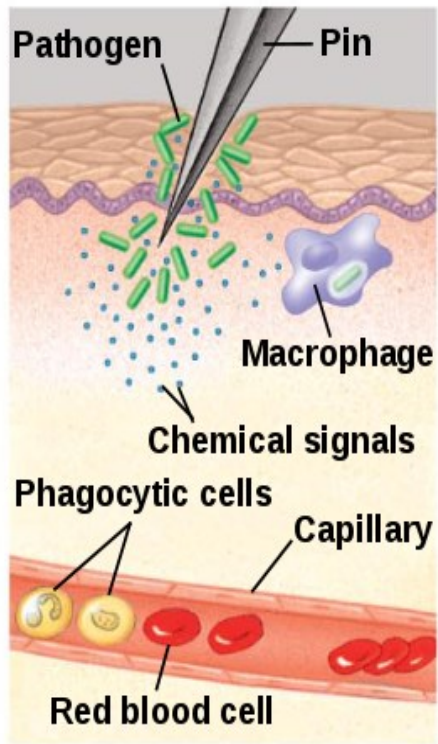
Secció de pell mostrant gran quantitat de cèl·lules dendrítiques a l'epidermis.

La resposta inflammatòria

Per facilitar el procés fagocític es produeix en el cos dels animals la resposta inflammatòria.

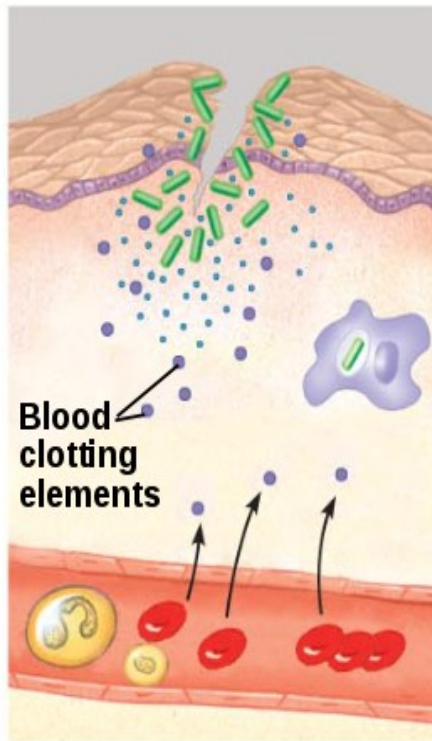
Quan un teixit resulta danyat per una lesió física o per entrada de patògens es produeix l'alliberament de *nombroses senyals químiques* que desencadenen una inflamació localitzada.

- Una de les substàncies químiques més actives és la **histamina**, emmagatzemada en els **mastòcits** presents en el teixit connectiu.
- Quan els mastòcits es lesionen deixen anar la histamina, que és responsable de ...
 - la **dilatació dels vasos sanguinis locals** (vasodilatació), amb la qual cosa arriba més sang i, per tant més fagòcits a la zona infectada, així com proteïnes antimicrobianes i elements de coagulació.
 - l'**augment de la permeabilitat vascular**, la qual cosa facilita la sortida de plasma i de cèl·lules sanguínies cap al teixit.



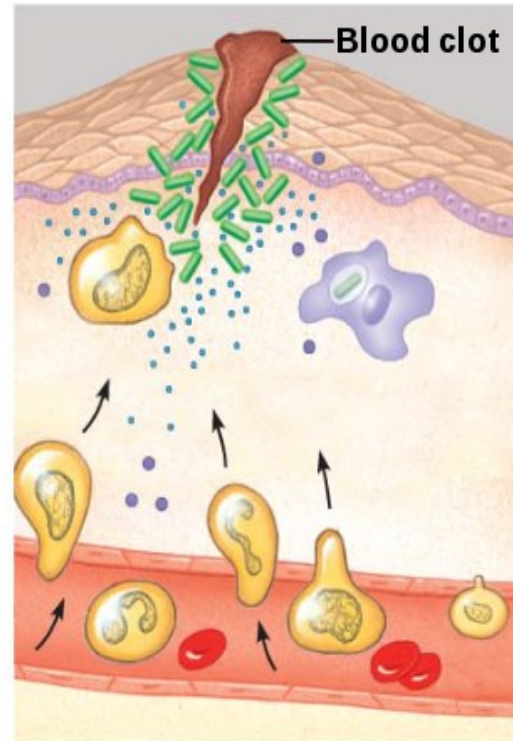
1

1. Les senyals químiques alliberades pels macròfags i els mastòcits del teixit lesionat fan que els capil·lars més propers es dilatïn i es tornin més permeables.



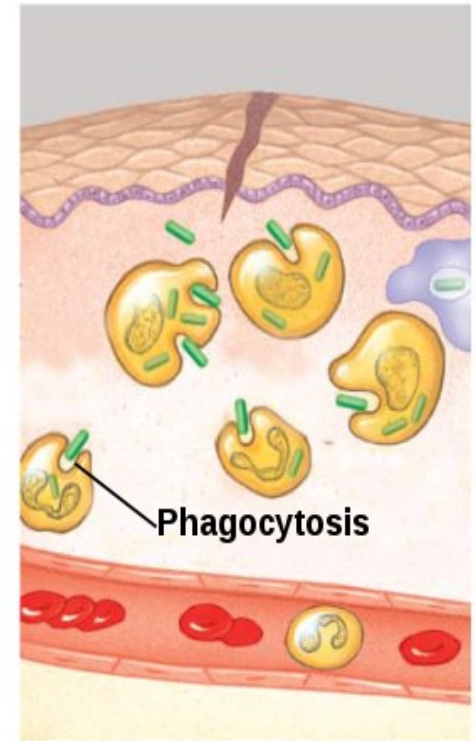
2

2. Els fluids, les proteïnes antimicrobianes i els elements de coagulació es mouen des de la sang cap al lloc de la lesió. S'inicia la coagulació.



3

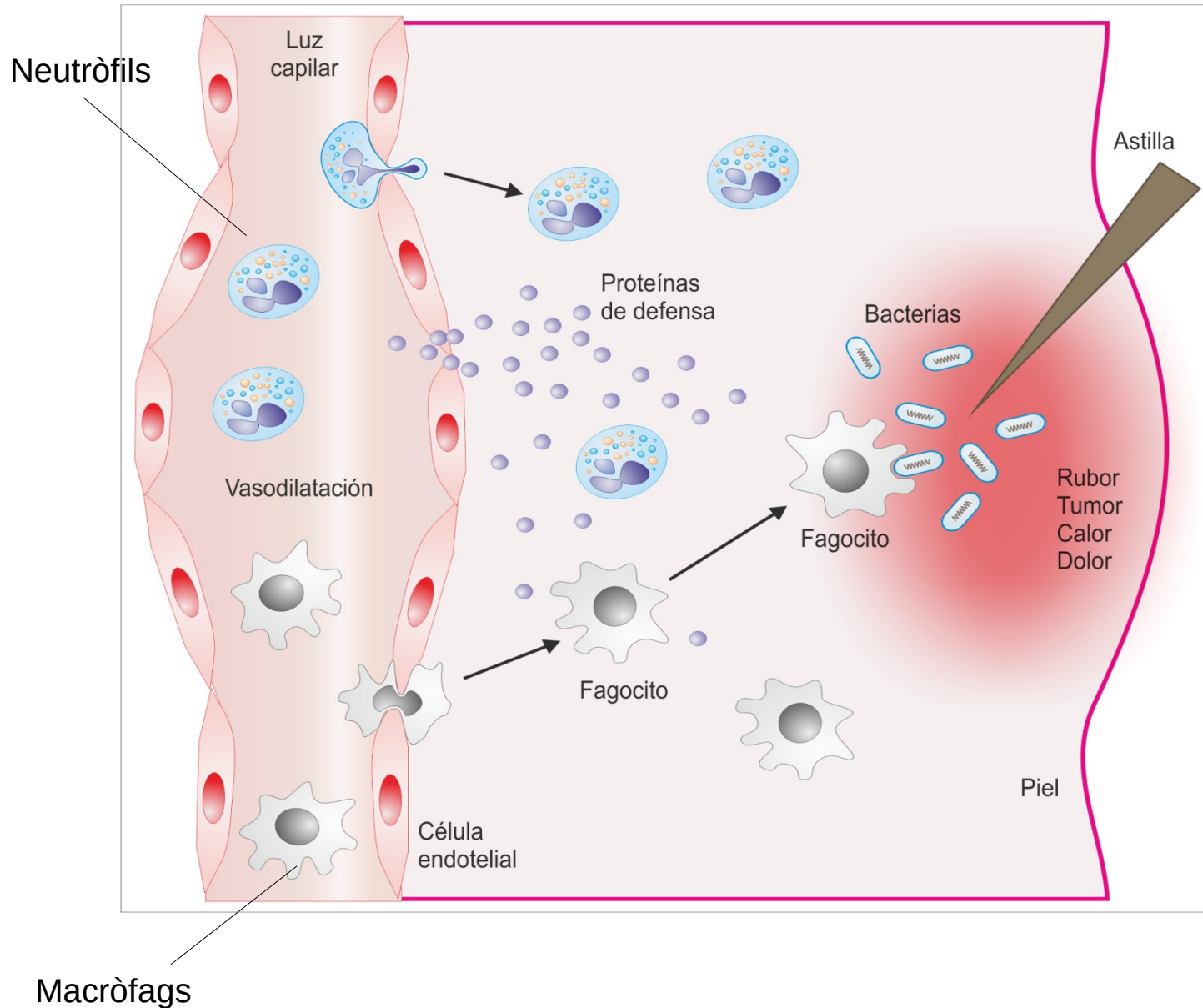
3. Les quimocines alliberades per diferents tipus de cèl·lules atreuen a més fagòcits des de la sang cap al lloc de la lesió.



4

4. Els neutròfils i els macròfags fagociten els patògens i les substàncies de rebuig cel·lulars i el teixit sana.

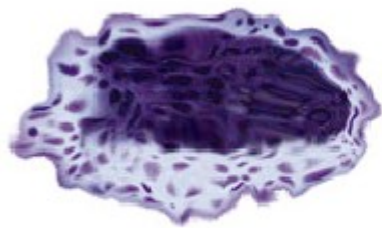
La inflamació millora la immunitat. Els teixits inflamats reben més molècules i cèl·lules gràcies als canvis induïts en els capil·lars sanguinis.



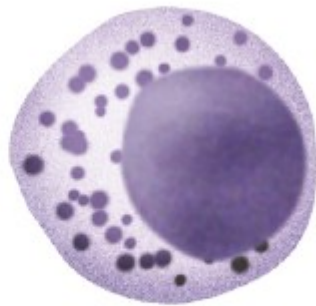
L'augment de la irrigació local provoca l'envermelliment de la zona i el calor típic de la inflamació (del llatí *inflammare*, prendre foc). Els capil·lar plens de sang deixen passar líquids als teixits veïns, provocant tumefacció.

Cèl·lules NK (*natural killer*)

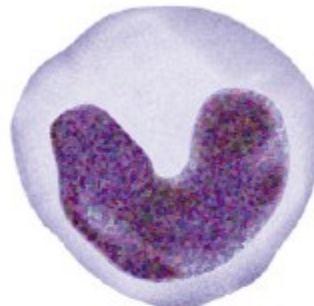
- Les cèl·lules assassines naturals són un tipus particular de limfòcits amb activitat citotòxica innata.
- Es troben pul·lulant per la sang i s'encarreguen de destruir **cèl·lules canceroses** o **cèl·lules infectades per virus** d'una manera molt poc específica.
- Les cèl·lules NK tenen receptors a la seva superfície que els permeten reconèixer certes característiques generals de la superfície de les cèl·lules infectades per virus o cèl·lules canceroses (per exemple l'absència de molècules MHC, presents en totes les cèl·lules normals).
- Un cop unides a la cèl·lula diana, alliberen substàncies químiques que produeixen la mort de la cèl·lula infectada per apoptosi.



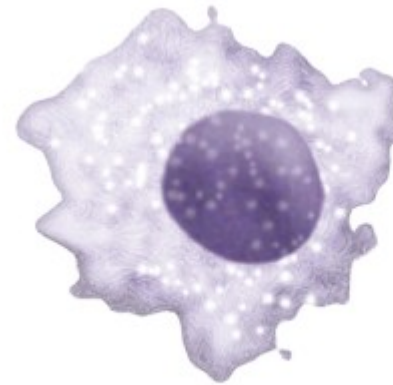
Mastocito



Célula NK



Monocito



Macrófago



Neutrófilo

Células involucradas en el sistema inmunitaria innato

3a línia defensiva: immunitat adquirida

- L'última barrera defensiva dels animals davant de l'atac de microorganismes, un cop superada la barrera fagocítica són les **defenses adquirides específiques**, representades per...
 - Molècules com els anticossos
 - Cèl·lules com els limfòcits B o T
 - Molècules antimicrobianes com l'interferó gamma.
- El conjunt de les defenses internes específiques constitueix l'anomenat **sistema immunitari adquirit o adaptatiu**.

Recorda!!

- Totes les molècules que provoquen una resposta immunitària reben el nom d'**antígens**.
- En principi, qualsevol macromolècula aliena a l'organisme és reconeguda pel sistema immunitari, que desencadena una resposta immunitària. Aquestes respostes poden ser de dos tipus:
 - Respostes propiciades per cèl·lules (**immunitat cel·lular**).
 - Respostes produïdes per molècules anomenades **anticossos** (**immunitat humoral**).
- Els dos tipus de resposta estan relacionades amb les cèl·lules sanguínies anomenades **limfòcits**.

Els limfòcits

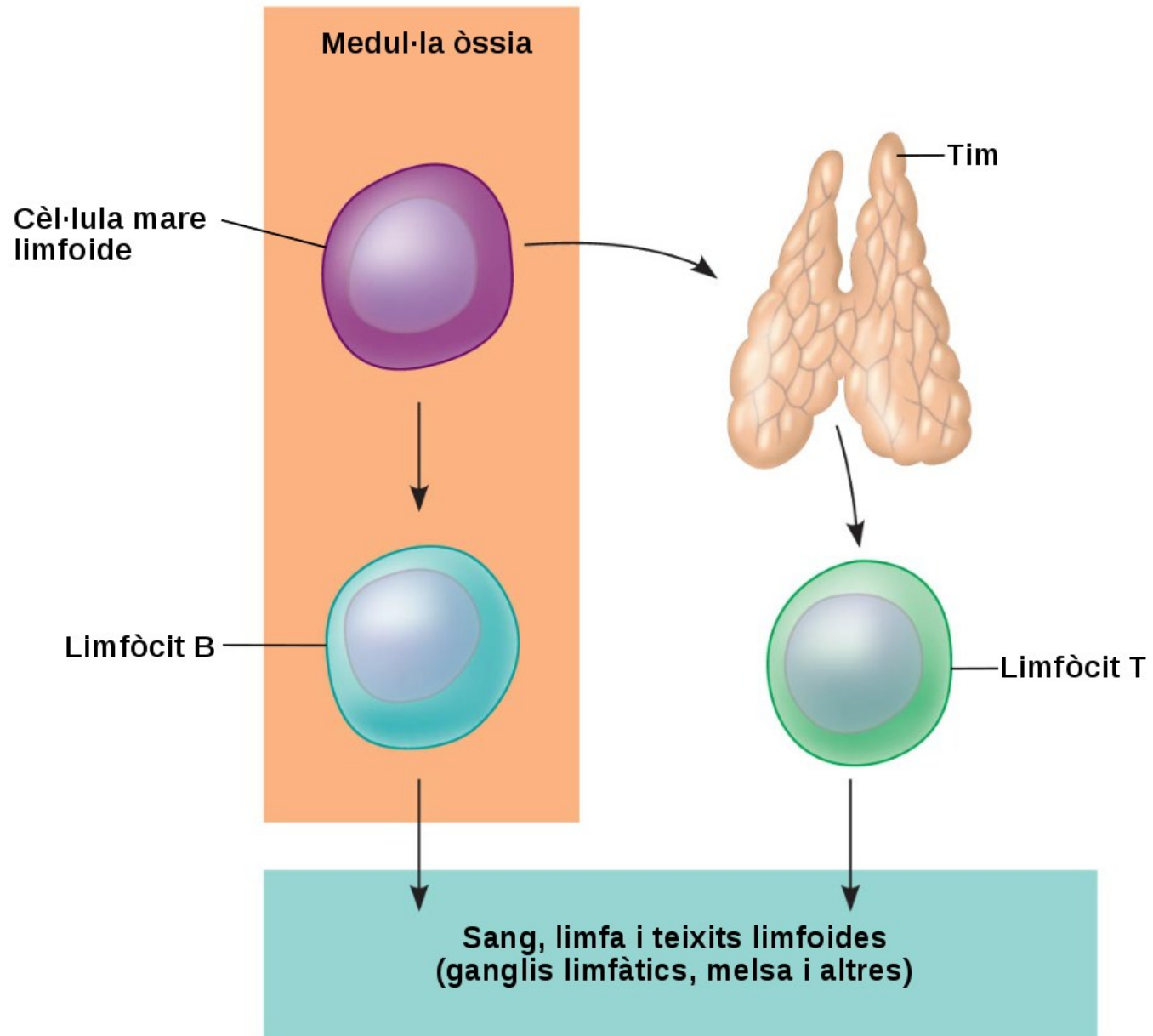
Són les cèl·lules responsables de desencadenar la resposta immunitària de tipus específic.

Circulen per la sang i per la limfa i també s'hi troben acumulats en la melsa, ganglis limfàtics i altres òrgans limfoides on exerceixen la seva funció.

Existeixen dos tipus fonamentals:

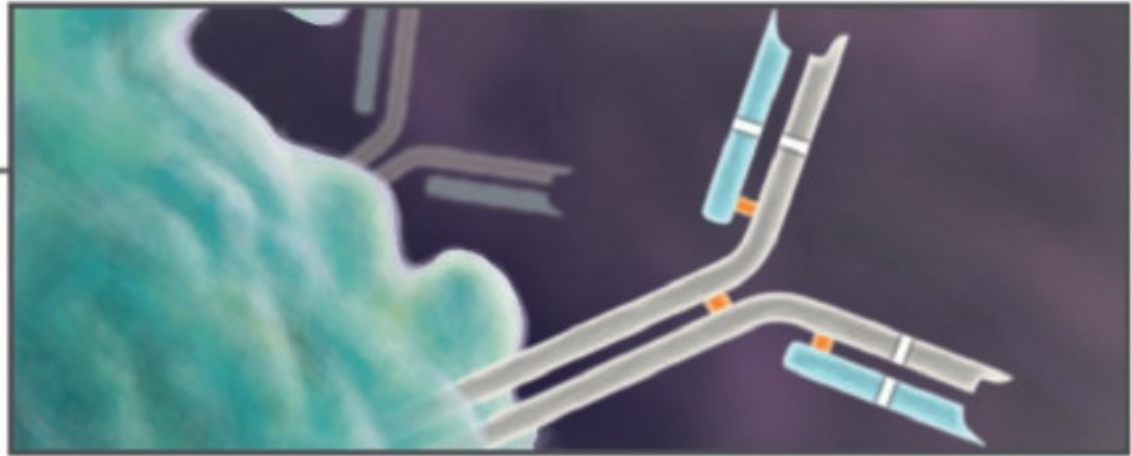
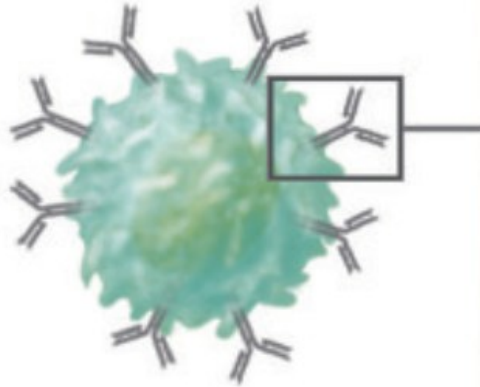
- **Limfòcits T**: responsables de la **immunitat cel·lular** adquirida.
- **Limfòcits B**: responsables de la **immunitat humoral** adquirida.

Els limfòcits s'originen a partir de les cèl·lules mare de la medul·la òssia. Els limfòcits B es formen i maduren a la medul·la òssia. Els limfòcits T es formen i maduren al tim.

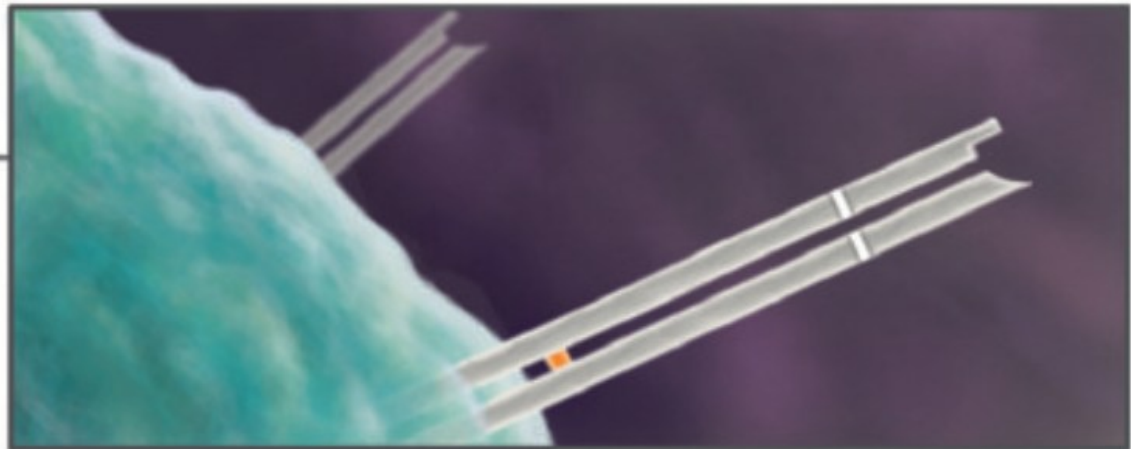
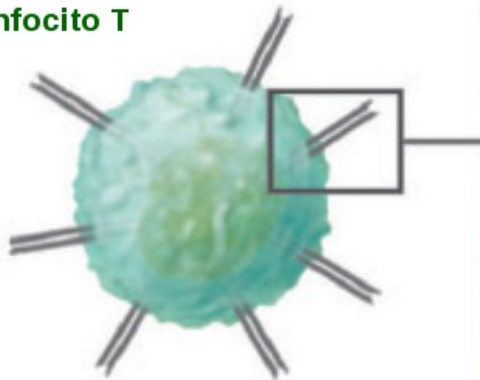


- Ambdós tipus de limfòcits (B i T) reconeixen antígens mitjançant **receptors específics d'antigen** que tenen incrustats en les seves membranes plasmàtiques.

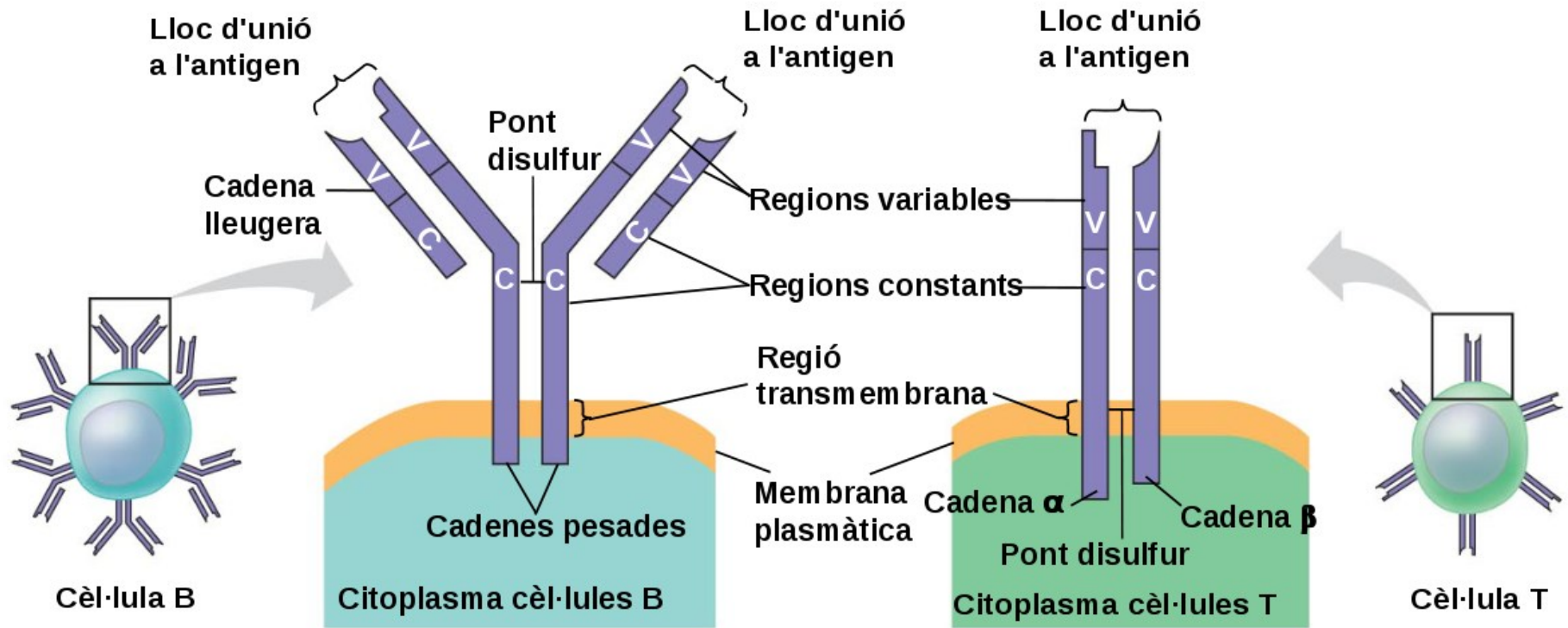
Linfocito B



Linfocito T



Diferències estructurals entre els receptors d'antigen dels limfòcits B i els dels limfòcits T



Un receptor de cèl·lula B es compon de quatre cadenes polipeptídiques: dues pesades idèntiques i dues lleugeres idèntiques, unides per ponts disulfur. Cada receptor de cèl·lula B té dos llocs d'unió a l'antigen.

Un receptor de cèl·lula T es compon de dues cadenes polipeptídiques diferents: una cadena α i una cadena β , unides per un pont disulfur. Cada receptor de cèl·lula T té un sol lloc d'unió a l'antigen.

Receptors d'antigen dels limfòcits. Tots els receptors d'antigen d'una cèl·lula B o T particular s'uneixen al mateix antigen. Les regions variables són molt diferents en les diferents cèl·lules, la qual cosa explica l'especificitat. Aquestes regions són el lloc d'unió a l'antigen. Les regions constants varien poc o gens entre les diferents cèl·lules.

Limfòcits B o cèl·lules B

- Es formen i maduren a la medul·la òssia vermella.
- Responsables de la **immunitat humoral**.
- Presenten a la seva membrana **anticossos de superfície** (receptors d'antigen) capaços de reaccionar amb **antígens específics** de microorganismes.
- Quan s'activen a partir del contacte amb un antigen, es divideixen (per augmentar en número) i formen un clon de limfòcits específics que es converteixen en:
 - **cèl·lules plasmàtiques**, de vida curta, que s'encarregaran de produir anticossos lliures específics.
 - **cèl·lules B de memòria**, que sobreviuen gran part de la vida de l'animal.

Cèl·lules B
que es diferencien
en l'especificitat
antigènica

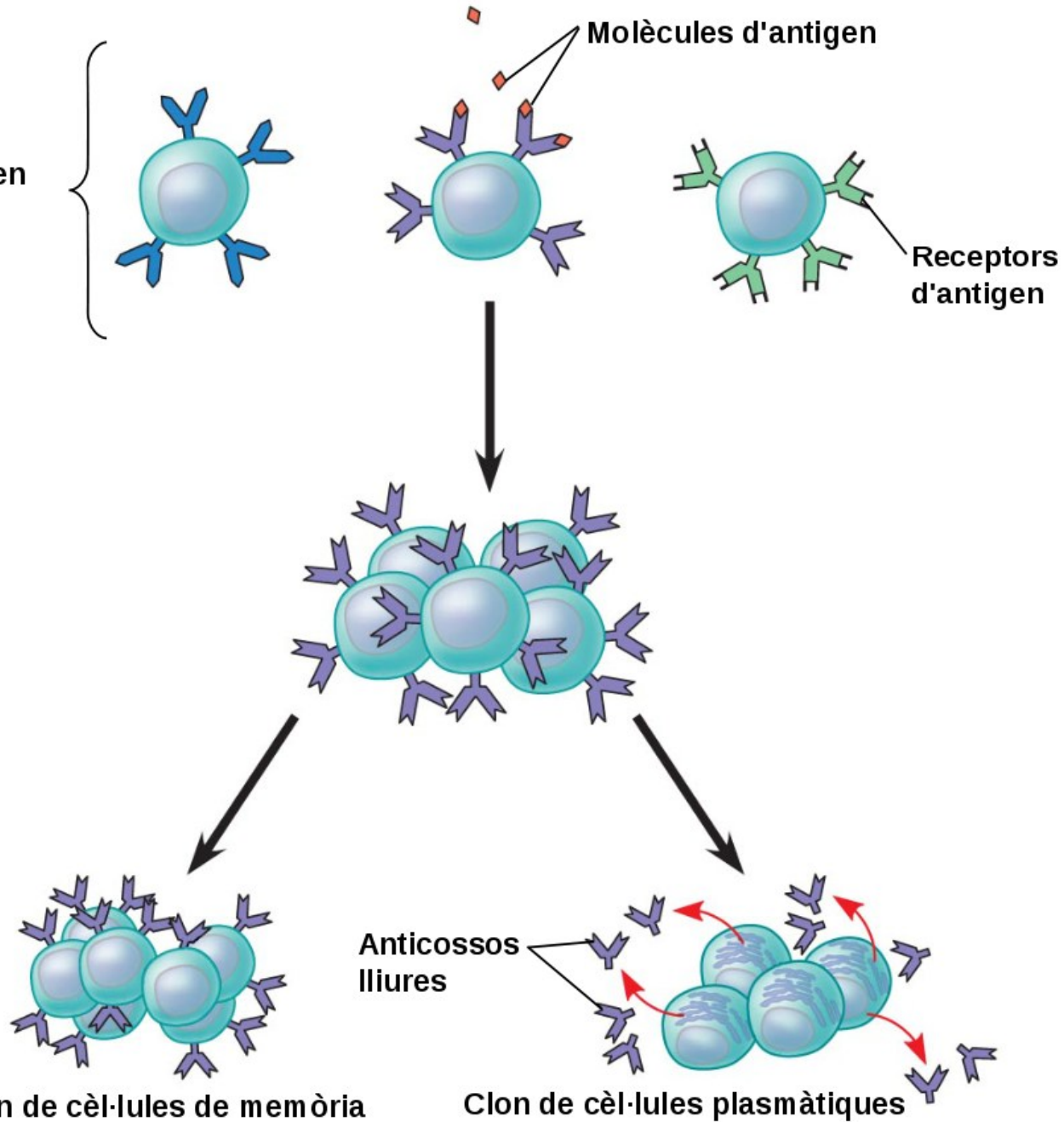
Molècules d'antigen

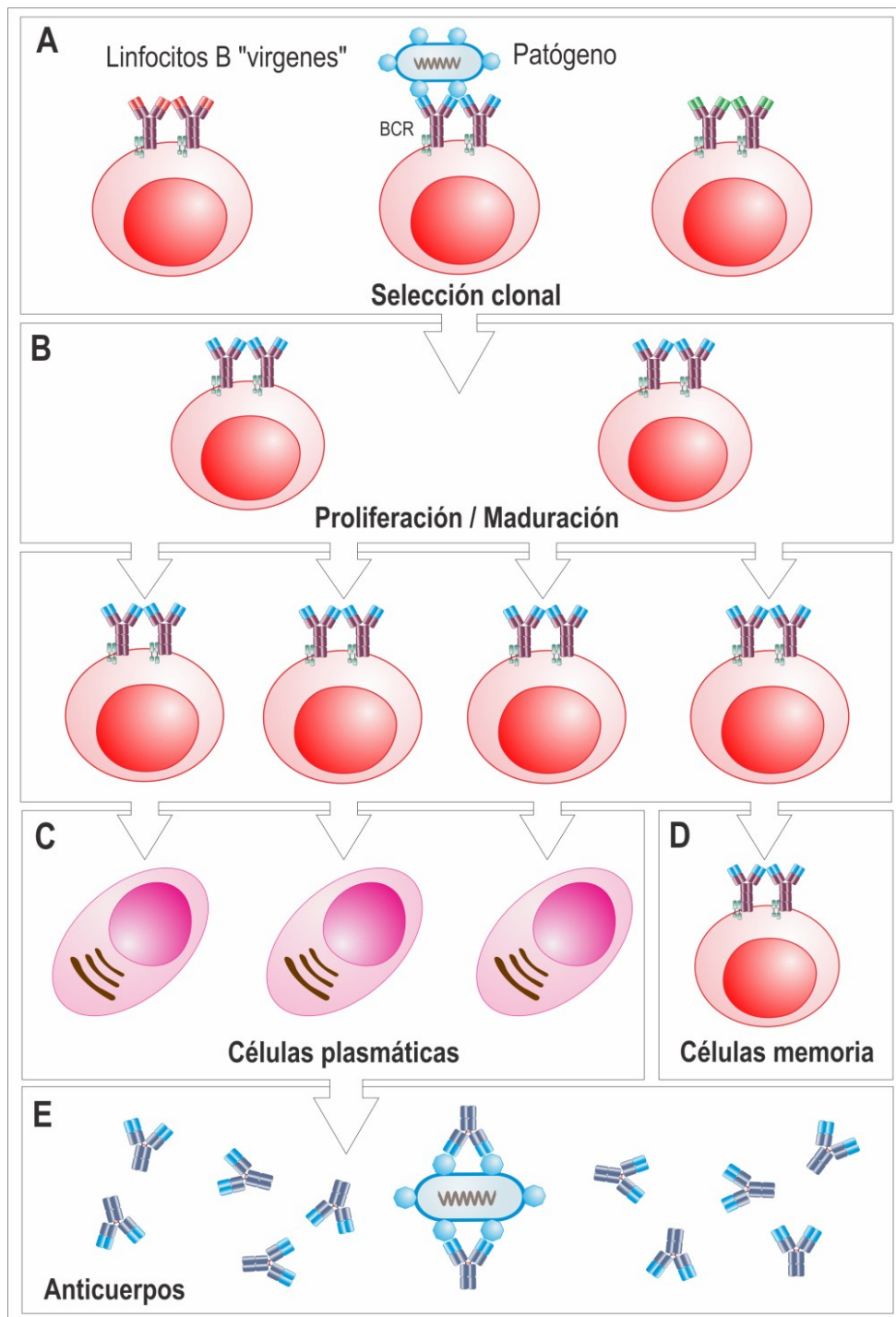
Receptors
d'antigen

Clon de cèl·lules de memòria

Clon de cèl·lules plasmàtiques

Anticossos
lliures





La selección clonal.

Los linfocitos B utilizan para reconocer patógenos receptores de membrana denominados BCR (B Cell Receptor, que es un anticuerpo). Estos receptores son diferentes en cada linfocito. Ante un patógeno concreto sólo algunos de los linfocitos van a responder. Estos linfocitos activados son los que se involucran en la respuesta específica a ese patógeno y lo recordará en el futuro. Para ello, como al principio son muy pocos, necesitan primero dividirse para aumentar en número y constituir lo que se llama un clon de linfocitos.

Parte del clon se diferencia a células plasmáticas que sintetizan anticuerpos, versiones solubles del BCR. Otra parte del clon se diferencia a células de memoria cuya misión es perdurar varios años para recordar a ese patógeno en particular y responder más rápido la próxima vez.

Limfòcits T o cèl·lules T

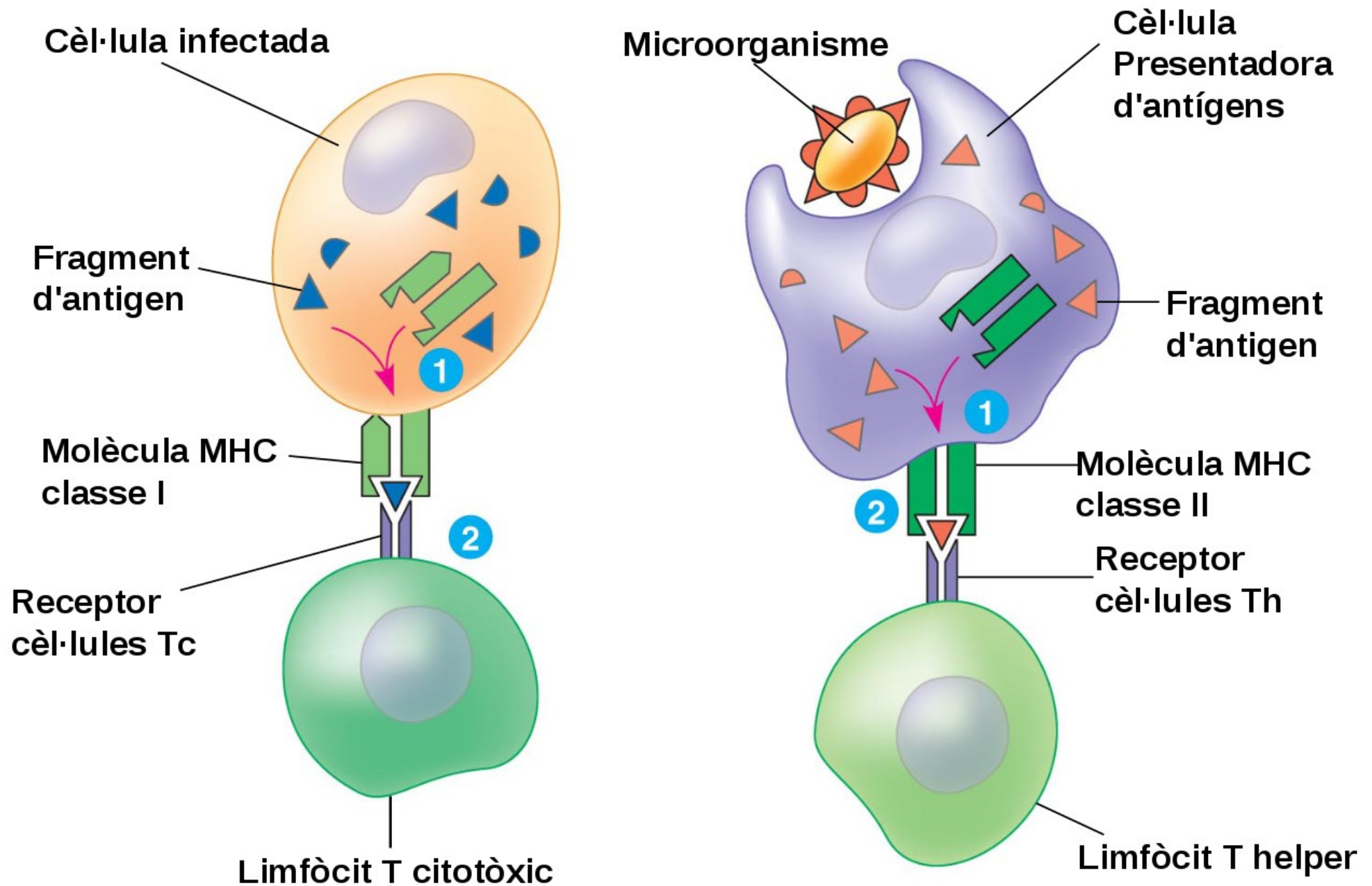
- Es formen i maduren al tim.
- Responsables de la **immunitat cel·lular**.
- No produeixen anticossos.
- Presenten a la seva membrana **receptors de superfície** capaç de reconèixer “petits fragments” d'antígens que estan units a unes proteïnes de membrana anomenades MHC presents en gran part de les cèl·lules del cos.
- Hi ha diferents tipus de limfòcits T. Hi destaquen:
 - **Limfòcits T citotòxics:** destrueixen cèl·lules infectades, cèl·lules canceroses o trasplantades, mitjançant l'alliberament de **citotoxines** (com les *perforines*) que indueixen l'aparició de porus a la membrana de les cèl·lules infectades i la seva mort per apoptosi.
 - **Limfòcits T col·laboradors** (o cèl·lules Th, *helper T-cell*): secreten **interleucines** que activaran els limfòcits B i els limfòcits T citotòxics.

Els receptors de les cèl·lules T reconeixen i s'uneixen als antígens de forma tan específica com els receptors de les cèl·lules B. Tot i així, mentre que els receptors de les cèl·lules B reconeixen antígens intactes, els receptors de les cèl·lules T reconeixen petits fragments d'antígens (pèptids) que estan units a unes proteïnes de membrana anomenades **molècules del MHC** (molècules del complex d'histocompatibilitat).

Cèl·lules presentadores d'antigen

- Totes les cèl·lules nucleades de l'organisme tenen molècules MHC de tipus I i són, per tant, susceptibles de presentar fragments d'antigen als limfòcits Tc (limfòcits T citotòxics) quan són infectades per un virus o tenen algun tipus d'alteració (com les cèl·lules canceroses) .
- Un grup de cèl·lules del sistema immunològic tenen, a més, molècules MHC de tipus II. Aquestes cèl·lules privilegiades són les úniques que poden presentar fragments d'antigen als limfòcits Th (limfòcits T helper) i reben el nom de cèl·lules presentadores d'antigen (APC) “professionals” . Són cèl·lules presentadores d'antigen els *macròfags*, les *cèl·lules dendrítiques* i les *cèl·lules de Langerhans* de la pell. Totes aquestes cèl·lules tenen una característica comuna, la capacitat de captar antígens mitjançant la fagocitosi. Un cop englobats al seu interior són degradats i transformats en petits fragments parts dels quals aniran a parar a la membrana plasmàtica associats amb les proteïnes MHC.

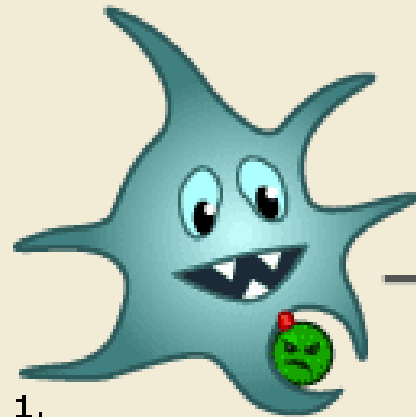
(Els limfocits B, també presenten molècules MHC de tipus II).



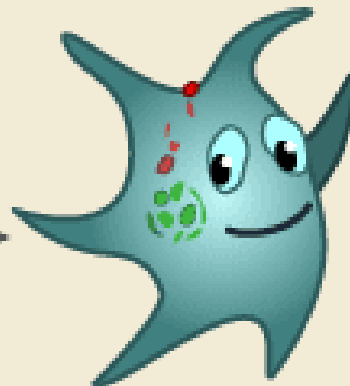
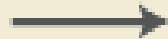
Interacció dels limfòcits T amb les molècules del MHC. Les molècules MHC exhibeixen fragments peptídics dels antígens.

Antigen Presentation

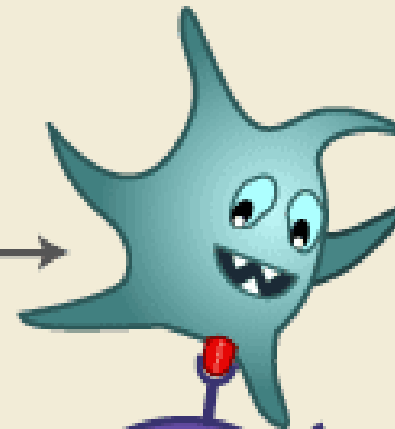
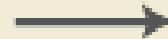
dendritic cell



1.
A phagocyte "eats"
a bacteria.



2.
Parts of the bacteria
(antigen) goes to the
surface of the phagocyte



3.
The phagocyte
presents the antigen
to a helper T cell



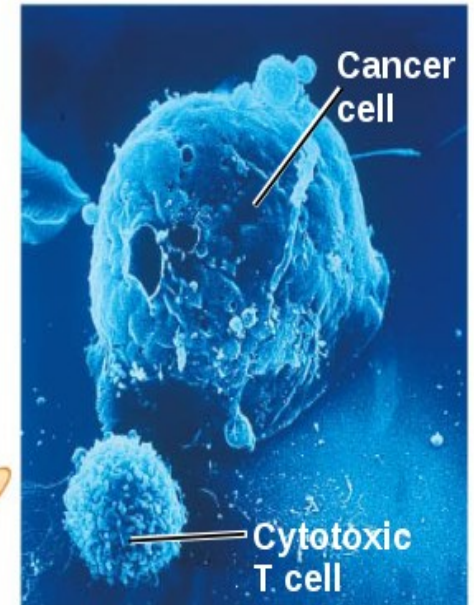
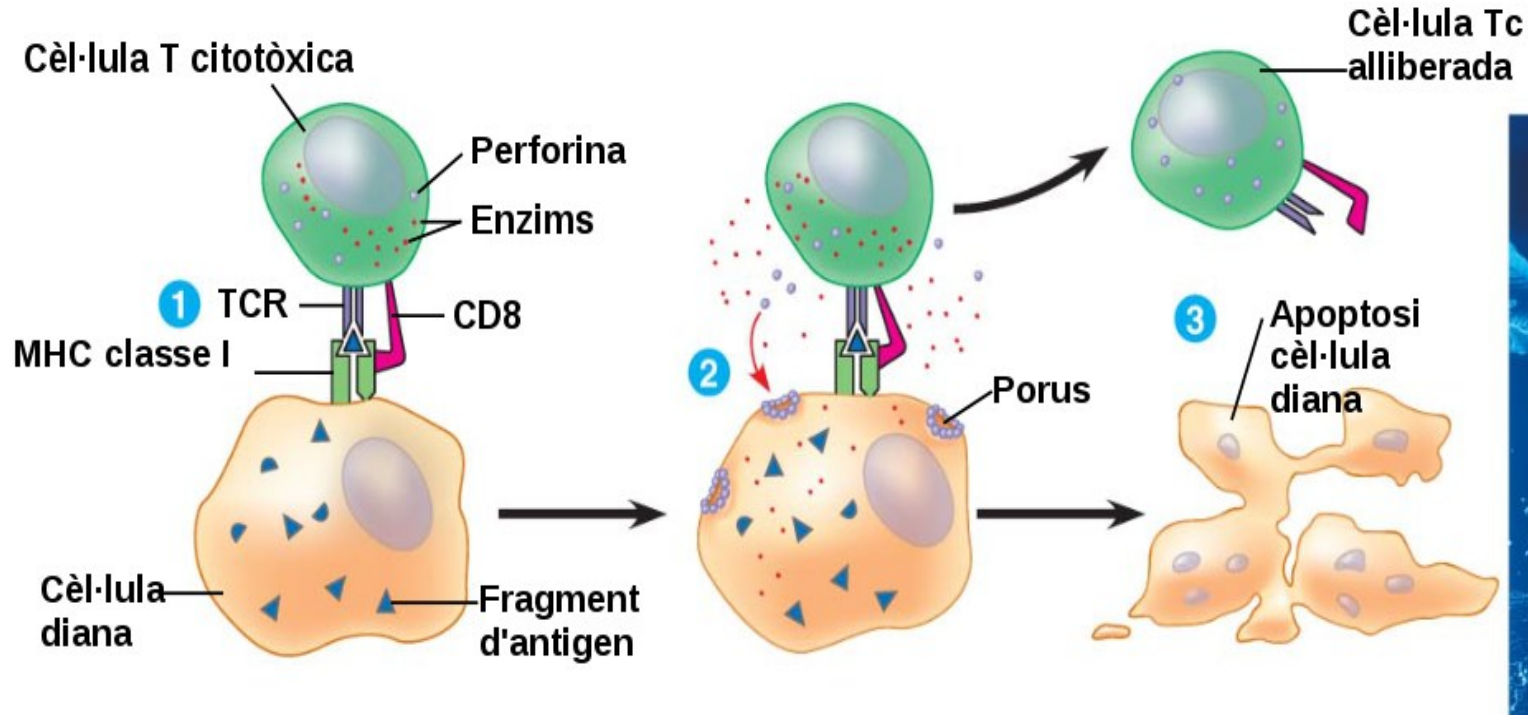
activated
helper T cell

4.
The helper T cell
is activated.

helper T cell



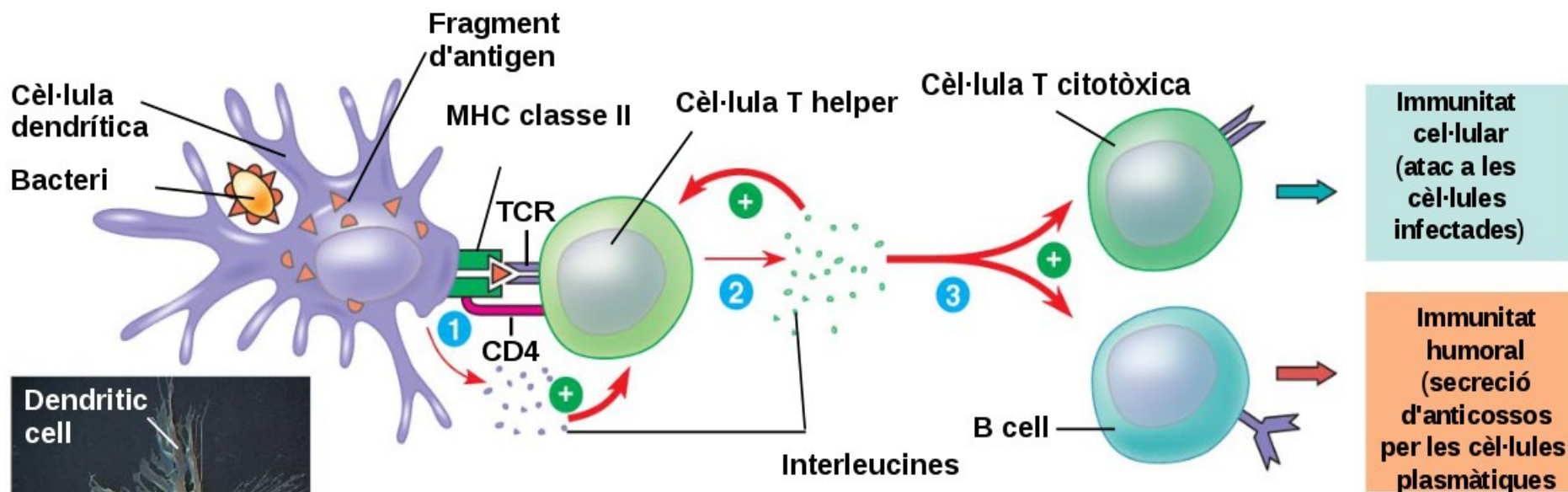
Acció dels limfòcits T citotòxics



Després d'interactuar amb una cèl·lula diana com pot ser una cèl·lula infectada o una cèl·lula cancerosa, la cèl·lula T citotòxica s'activa i secreta *perforines* i enzims proteolítics que indueixen la mort de la cèl·lula diana per apoptosi.

Paper de les cèl·lules T helper en la resposta immunitària humoral i la resposta immunitària propiciada per cèl·lules.

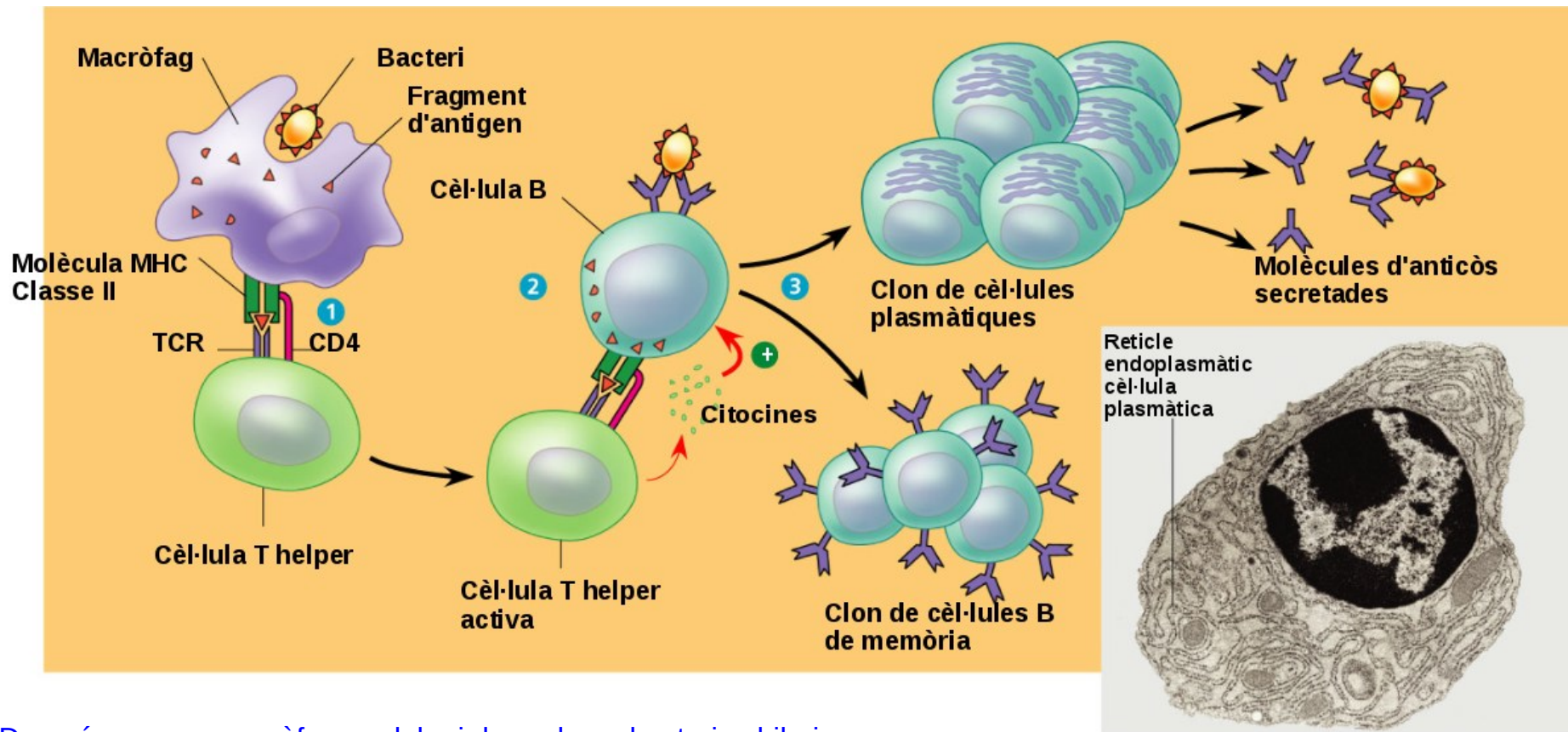
1. Després que una cèl·lula dendrítica engloba i degrada un bacteri exhibeix fragments de l'antigen bacterià (pèptids) a la seva superfície, formant complexos amb una molècula MHC de tipus II. Una cèl·lula T helper específica s'uneix al complex. Aquesta unió estimula la secreció de citocines per part de la cèl·lula dendrítica i de la cèl·lula T helper.



2. La proliferació de la cèl·lula Th estimulada per les citocines dona lloc a un clon de cèl·lules T helper actives (no es mostra en el dibuix), totes elles amb receptors específics per al mateix antigen.

3. Les cèl·lules T del clon secreten més citocines que ajudaran a activar a les cèl·lules B i a les cèl·lules T citotòxiques.

Resposta immunitària humoral



1. Després que un macròfag engloba i degrada un bacteri exhibeix fragments de l'antigen bacterià a la seva superfície, formant complexos amb una molècula MHC de tipus II. Una cèl·lula T helper específica s'uneix al complex i s'activa.

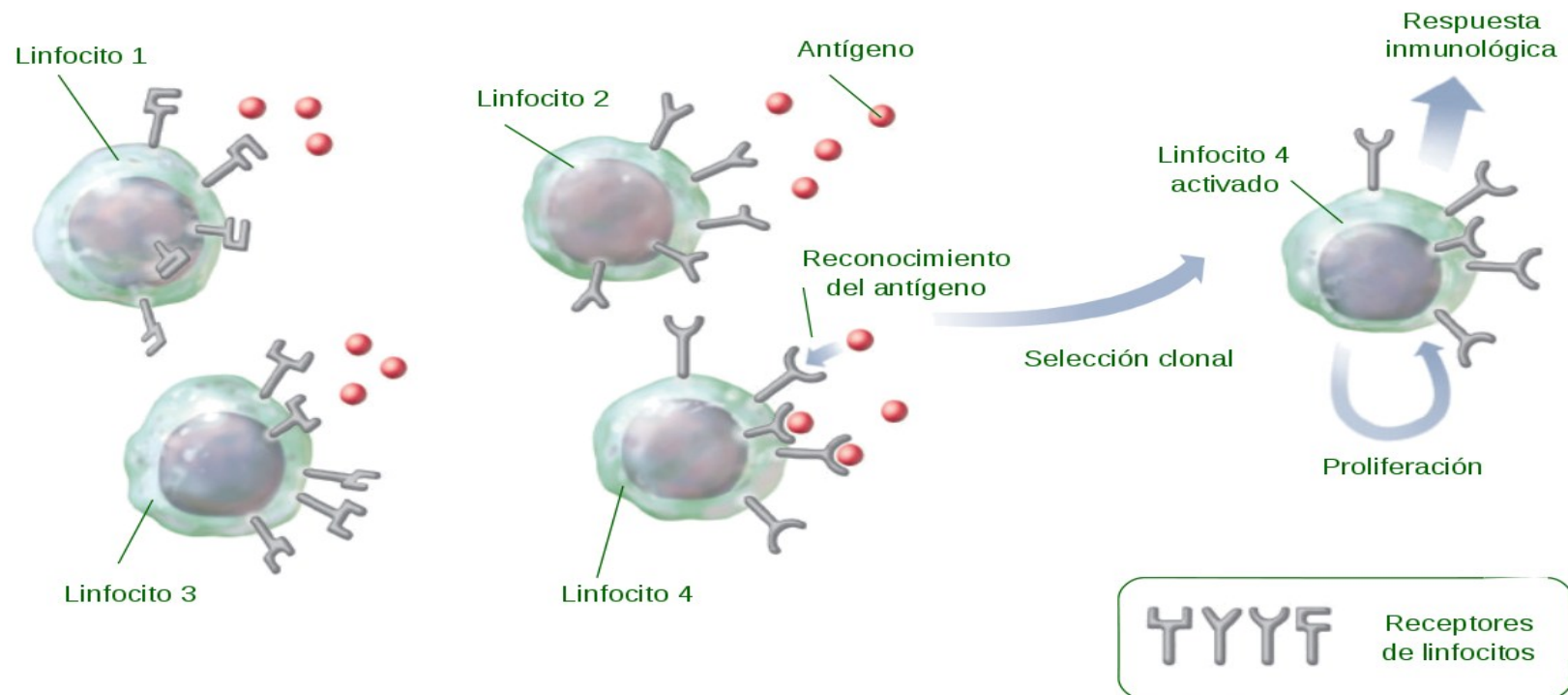
2. Una cèl·lula B que ha incorporat i degradat el mateix bacteri exhibeix igualment fragments de l'antigen bacterià a la seva superfície. Una cèl·lula T helper activa s'uneix als receptors específics de la cèl·lula B. Aquesta interacció estimula la secreció de citocines per part de la cèl·lula Th que activaran a la cèl·lula B.

3. La cèl·lula B activa prolifera i es diferencia en cèl·lules B de memòria i cèl·lules plasmàtiques secretores d'anticòssos. Els anticòssos secretats són específics per al mateix antigen bacterià que ha iniciat la resposta.



Selecció clonal

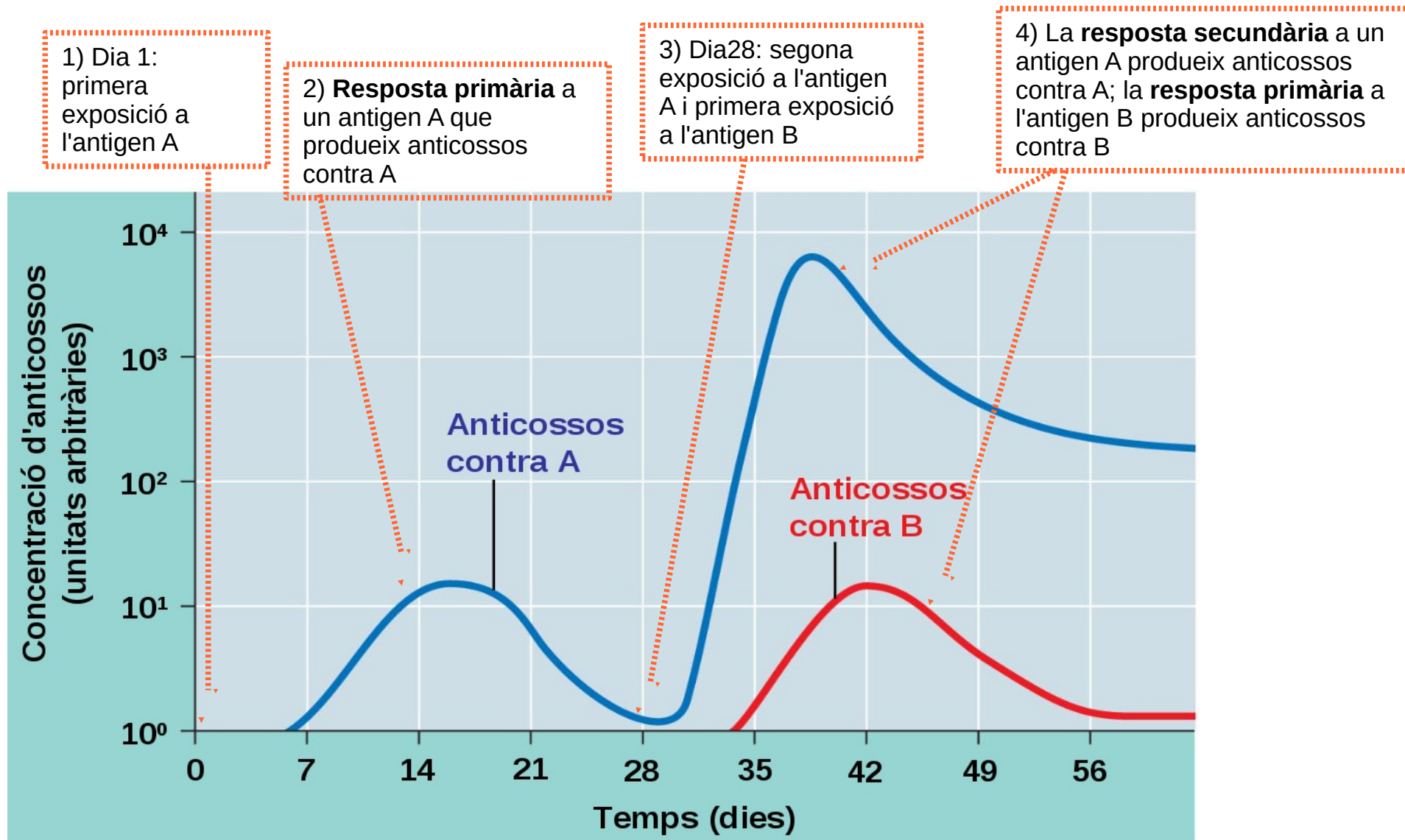
- El concepte de selecció clonal es fonamental per comprendre la immunitat adquirida.
- Cada antigen a l'unir-se a receptors específics, activa de forma selectiva una fracció diminuta de cèl·lules del conjunt de limfòcits de l'organisme. Aquest nombre més o menys petit de cèl·lules seleccionades dona lloc a milions de cèl·lules (clon), totes elles específiques per a aquest antigen i disposades a eliminar-lo.



Resposta immunitària: resposta primària i secundària

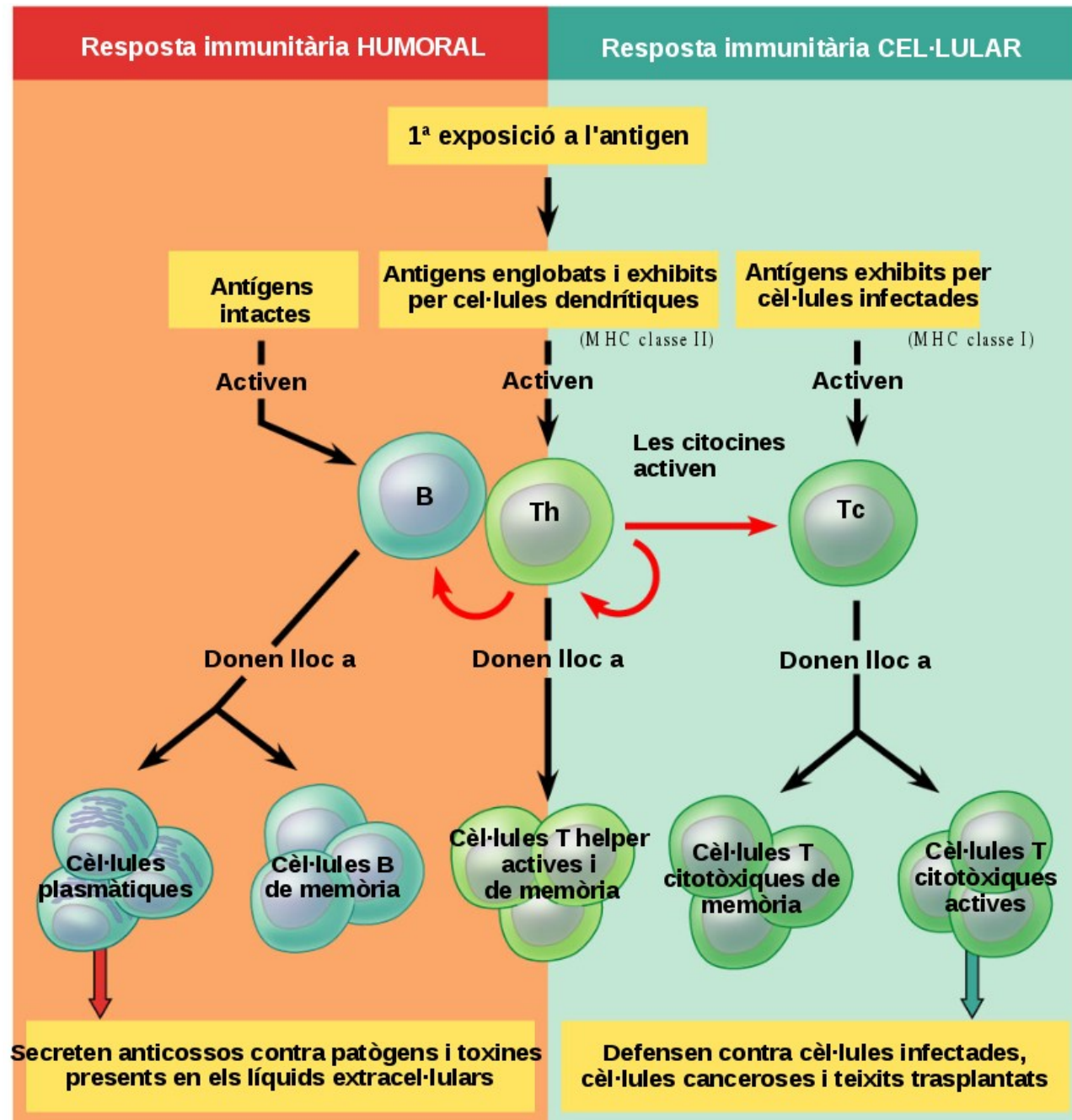
- La proliferació selectiva i la diferenciació dels limfòcits que té lloc el primer cop que el cos s'exposa a un antigen concret representa la **resposta immunitària primària**. En la resposta primària, la resposta màxima no es produeix fins al cap de 10 a 17 dies després de l'exposició inicial a l'antigen. Durant aquest temps les cèl·lules B seleccionades generen cèl·lules plasmàtiques i les cèl·lules T seleccionades s'activen realitzant diferents tipus d'accions. Mentre les cèl·lules actuen l'individu es posa malalt. Finalment, els símptomes de la malaltia disminueixen i desapareixen a mesura que els anticossos i les cèl·lules T van eliminant l'antigen de l'organisme.
- Si un individu s'exposa de nou al mateix antigen, la resposta és més ràpida (entre 2 i 7 dies), de major magnitud i més prolongada. És la **resposta immunitària secundària**. La capacitat de generar resposta secundària és la **memòria immunològica**, i depèn dels clons de cèl·lules de memòria T i B de vida llarga generades després de l'exposició inicial a l'antigen. Aquestes cèl·lules de memòria proliferen i es diferencien amb gran rapidesa quan entren en contacte de nou amb l'antigen.

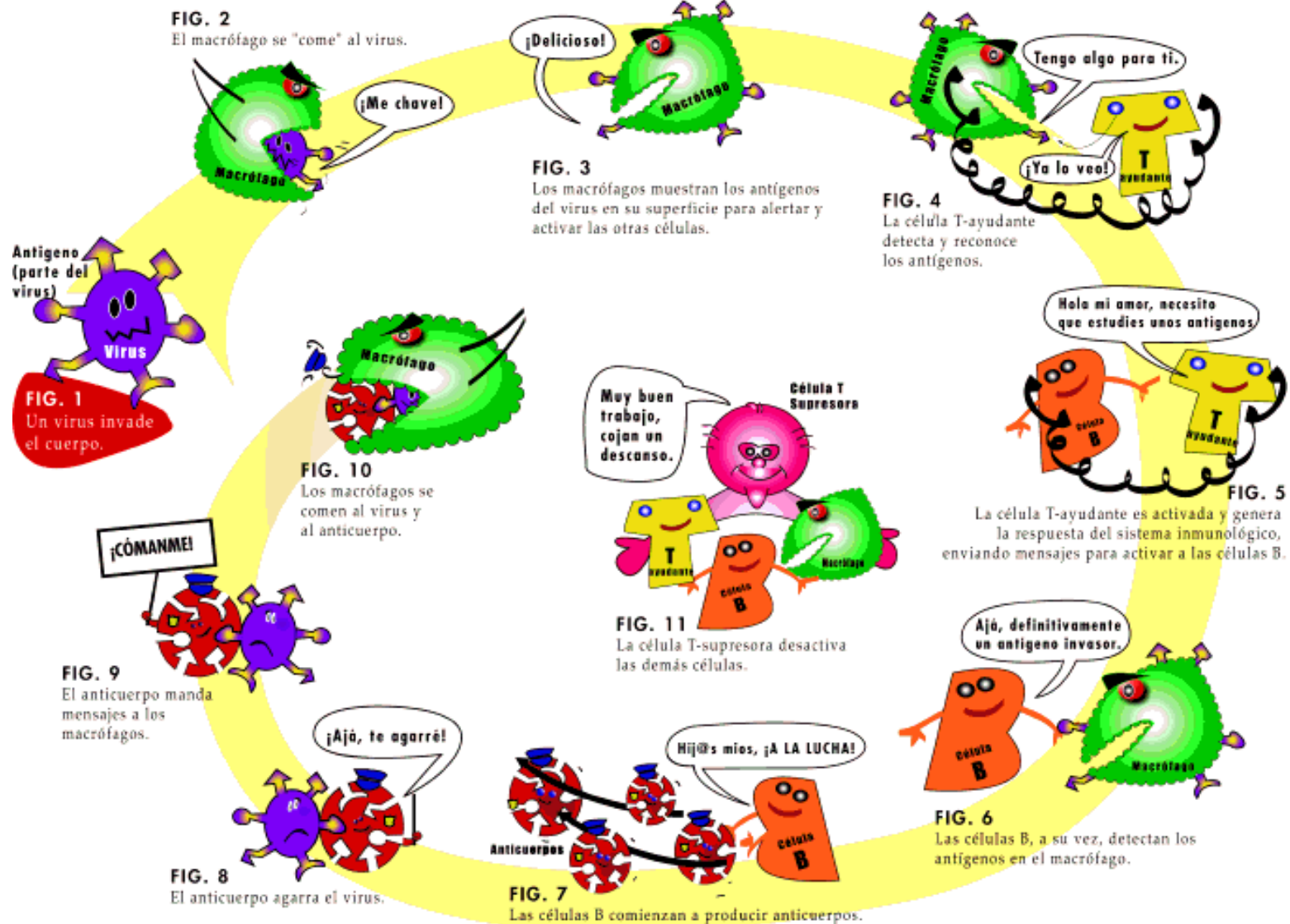
Resposta immunitària primària vs secundària



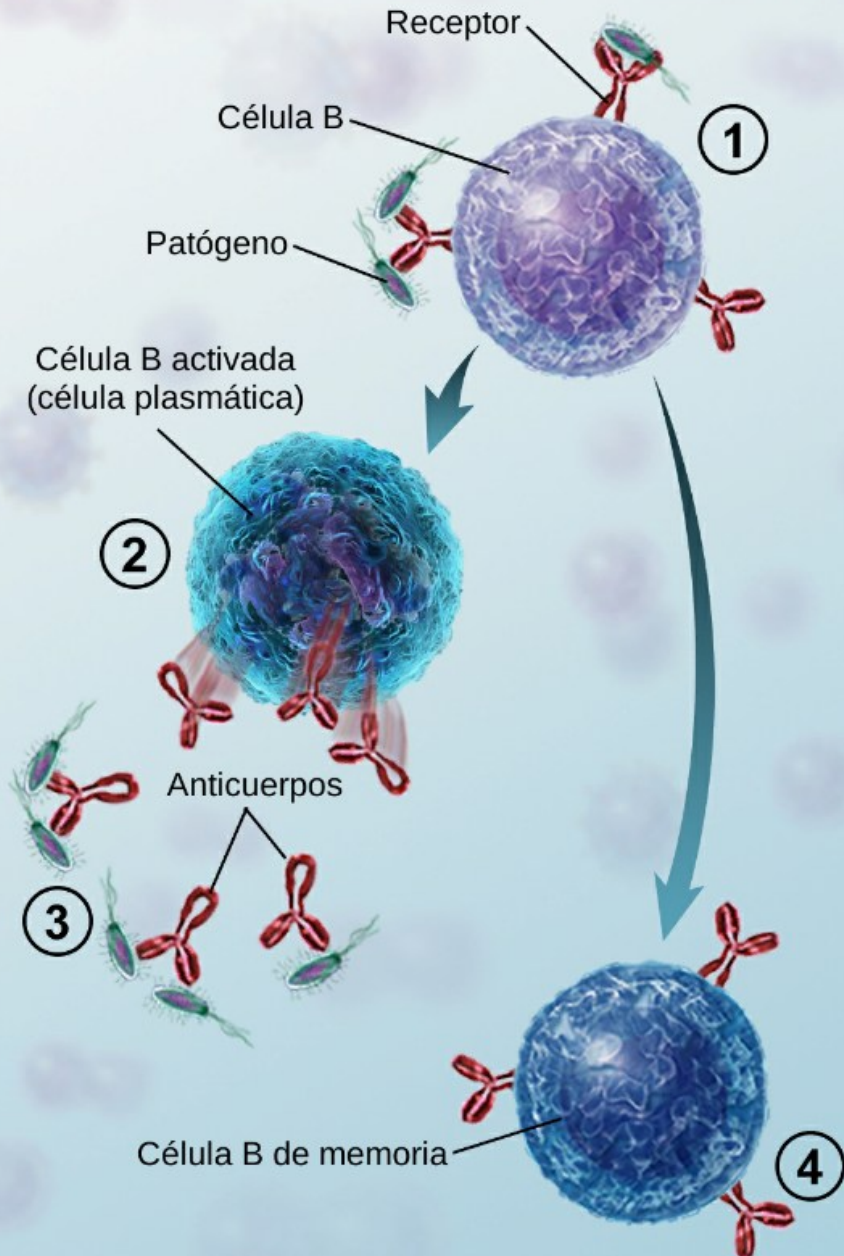
Especificitat de la memòria immunològica. Les cèl·lules de memòria de vida llarga, generades a la resposta primària a un antigen A, donen lloc a una resposta secundària augmentada al mateix antigen, però no afecten la resposta primària a un antigen diferent.

Panoràmica general de la resposta immunitària adquirida





Inmunidad mediada por anticuerpos



Inmunidad mediada por células

