

Immunologia. Laboratori de Diagnòstic Clínic. CFGS

Gemma Giner

Immunologia. Laboratori de Diagnòstic Clínic. CFGS

Gemma Giner

Metodologia, 12

ÍNDEX

UNITAT DIDÀCTICA 1: INTRODUCCIÓ A LA IMMUNOLOGIA

1. Introducció al sistema immunitari	11
2. El sistema immunitari	11
3. El sistema limfoide	12
3.1. Òrgans limfoides primaris o centrals	12
3.1.1. Medul·la òssia	12
3.1.2. Tim	13
3.2. Òrgans limfoides secundaris o perifèrics	14
3.2.1. Circulació limfàtica	14
3.2.2. Ganglis limfàtics	15
3.2.3. Melsa	16
3.2.4. Teixit limfoide associat a mucoses (TLAM)	17
3.2.5. Medul·la òssia	17
4. Principals patologies del sistema limfoide	18
4.1. Alteracions de la medul·la òssia	18
4.2. Alteracions del tim	19
4.3. Alteracions dels vasos limfàtics	19
4.4. Alteracions dels ganglis limfàtics	19
4.5. Alteracions de la melsa	20
5. Complex principal d'histocompatibilitat: sistema HLA	20

UNITAT DIDÀCTICA 2: EL SISTEMA IMMUNITARI INESPECÍFIC

1. Introducció	23
2. Elements de la immunitat inespecífica	23
2.1. Defenses de superfície	23
2.1.1. Competència biològica	23
2.1.2. Barreres naturals	24
2.2. Elements cel·lulars de la immunitat innata	27
2.2.1. Granulòcits	27
2.2.2. Fagòcits mononuclears	29
2.2.3. Cèl·lules NK	29
3. Elements moleculars de la immunitat innata	30
3.1. Citocines	30
3.2. Proteïnes de fase aguda	31

UNITAT DIDÀCTICA 3: EL SISTEMA IMMUNITARI ESPECÍFIC

1. Introducció	35
2. La immunitat humoral	36
2.1. Formació dels limfòcits B	36

2.2. Selecció dels limfòcits B en la medul·la òssia	37
2.3. Els anticossos	37
2.3.1. Estructura dels anticossos.....	37
2.3.2. Variacions estructurals de les immunoglobulines	39
2.3.3. Característiques i funcions de les immunoglobulines.....	39
2.3.4. Anticossos monoclonals	41
3. La immunitat cel·lular	42
3.1. Formació dels limfòcits T	42
3.2. Selecció positiva i selecció negativa dels timòcits	43
3.3. El TCR.....	44
3.4. CD4 i CD8.....	45
4. Elements moleculars de la immunitat específica.....	46

UNITAT DIDÀCTICA 4: EL SISTEMA DE COMPLEMENT

1. Introducció	49
2. Nomenclatura del complement.....	49
3. Activació del sistema de complement	50
3.1. Via clàssica.....	50
3.2. Via alternativa	51
3.2.1. Activació alentida del C3	52
3.2.2. Procés d'amplificació	52
3.3. Fase final	52
3.3.1. Procés de formació del CAM.....	52
4. Funcions del complement	53
5. Regulació de l'activació.....	54
6. Procediments d'estudi quantitatiu i funcional del complement	55
6.1. Anàlisi antigènica.....	56
6.2. Activitat funcional dels components del complement	56

UNITAT DIDÀCTICA 5: LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA

1. Introducció	59
2. Mecanismes inespecífics.....	59
2.1. Primera línia de defensa o defenses superficials.....	59
2.2. Segona línia de defensa o defenses internes	60
2.2.1 La inflamació.....	60
2.2.2. La resposta de fase aguda.....	62
2.2.3. La reparació inflamatòria.....	62
2.2.4. La fagocitosi.....	62
2.2.5. El complement	63
2.2.6. L'interferó	63
2.2.7. Citotoxicitat per cèl·lules dependents d'anticossos	63
3. Mecanismes específics	63
3.1. El reconeixement immunitari	63
3.2. Activació immunitària.....	65
3.2.1. Activació de limfòcits B.....	65
3.2.2. Activació de limfòcits T.....	65
3.3. Resposta immunitària.....	66
3.3.1. Dels limfòcits B	66
3.3.2. Dels limfòcits T col·laboradors.....	67
3.3.3. Dels limfòcits T citotòxics	67
4. Control de la resposta immunitària.....	67

4.1. Control genètic	67
4.2. Mecanisme de retroacció.....	68
4.3. Control cel·lular.....	68
4.4. Les citocines.....	68
4.5. Control nerviós i endocrí.....	68
5. Respostes immunitàries davant dels diferents tipus de microorganismes.....	68
6. Immunitat protectora.....	69

UNITAT DIDÀCTICA 6: PATOLOGIA IMMUNITÀRIA

1. Introducció	71
2. Reaccions d'hipersensibilitat.....	71
2.1. Tipus I: Reaccions d'hipersensibilitat immediata o anafilàctica	71
2.1.1. <i>Concepte</i>	71
2.1.2. <i>Al·lèrgens</i>	72
2.1.3. <i>Factors ambientals i genètics de l'al·lèrgia atòpica</i>	73
2.1.4. <i>Proves diagnòstiques</i>	73
2.1.5. <i>Formes clíniques</i>	74
2.2. Tipus II: Reaccions d'hipersensibilitat citotòxica.....	74
2.2.1. <i>Concepte</i>	74
2.2.2. <i>Mecanismes patogènics</i>	74
2.2.3. <i>Formes clíniques</i>	75
2.3. Tipus III: Lesions per immunocomplexos.....	76
2.3.1. <i>Concepte</i>	76
2.3.2. <i>Mecanismes patogènics</i>	76
2.3.3. <i>Detecció dels immunocomplexos</i>	76
2.3.4. <i>Tipus de malalties per immunocomplexos</i>	76
2.4. Tipus IV: Reaccions d'hipersensibilitat retardada mitjançant cèl·lules.....	77
2.4.1. <i>Concepte</i>	77
2.4.2. <i>Mecanismes patogènics</i>	77
2.4.3. <i>Tipus de patologies en les reaccions del tipus IV</i>	77
2.4.4. <i>Proves cutànies d'hipersensibilitat retardada en la pràctica clínica</i>	78
3. Immunodeficiències.....	79
3.1. <i>Concepte</i>	79
3.2. <i>Immunodeficiències primàries</i>	79
3.3. <i>Immunodeficiències secundàries</i>	80
3.4. <i>Estudi de les immunodeficiències al laboratori</i>	82
4. Malalties autoimmunitàries.....	82
4.1. <i>Concepte</i>	82
4.2. <i>Autotolerància</i>	82
4.3. <i>Factors implicats en les malalties autoimmunitàries</i>	83
4.4. <i>Conseqüències de l'autoimmunitat</i>	83
4.5. <i>Autoanticossos</i>	84
4.6. <i>Malalties autoimmunitàries</i>	85
4.7. <i>Tècniques analítiques en els estudis d'autoimmunitat</i>	87

UNITAT DIDÀCTICA 7: PROCEDIMENTS D'ANÀLISI IMMUNOLÒGICA

1. Reaccions antígen-anticòs.....	89
2. Reaccions d'aglutinació	91
2.1. <i>Factors que influeixen en les reaccions d'aglutinació</i>	91
2.2. <i>Fenomen de zona</i>	91
2.3. <i>Tipus d'aglutinació</i>	92
3. Reaccions d'immunoprecipitació.....	94

3.1. Factors que influeixen en les reaccions de precipitació	94
3.2. Tipus d'immunodifusió	94
4. Immunoassaig	99
4.1. Enzimoimmunoassaig	99
4.2. Radioimmunoassaig	101
4.3. Immunofluorescència	101
5. Procediments per a l'estudi de cèl·lules immunitàries	103
5.1. Quantificació cel·lular	104
5.2. Anàlisis funcionals	104

UNITAT DIDÀCTICA 8: SERODIAGNÒSTIC DE MALALTIES INFECCIOSES

1. Proves serològiques	107
2. Serodiagnòstic de malalties bacterianes	108
2.1. Aglutinació	108
2.2. Immunofluorescència	109
2.3. Enzimoimmunoassaig	109
2.4. Automatització	109
3. Serodiagnòstic de malalties víriques	109
3.1. Hepatitis viral	110
3.2. Diagnòstic serològic de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana	111
3.2.1. Detecció d'antígens	111
3.2.2. Detecció d'anticossos	112
4. Serodiagnòstic de malalties per fongs	112
5. Serodiagnòstic de malalties parasitàries	113

INTRODUCCIÓ

Laboratori de Diagnòstic Clínic és un cicle formatiu de grau superior de la branca sanitària de la formació professional d'una durada de 2.000 hores distribuïdes en dos cursos acadèmics. Del total de les hores del cicle, 1.560 hores corresponen als crèdits de l'1 al 9 i l'11, i 440 hores al crèdit 10 de formació en centres de treball, on l'alumnat pot realitzar la primera presa de contacte amb el món laboral al qual accediran un cop hagin obtingut el títol de Tècnic Superior en Laboratori de Diagnòstic Clínic, segons el qual l'alumnat queda capacitat per desenvolupar activitats en laboratoris de diagnòstic clínic de centres hospitalaris i extrahospitalaris i també en altres àmbits com són la indústria alimentària, farmacèutica, cosmètica, veterinària, i en laboratoris de toxicologia i d'investigació.

Un dels crèdits que s'imparteixen en aquest cicle és el crèdit 6 d'Immunologia de 90 hores segons el DOGC núm. 2464 del 28 d'agost de 1997, en què el Decret 202/1997 de 30 de juliol estableix aquest cicle. Aquest crèdit tant es pot impartir al primer curs com al segon, segons estiguin distribuïts els crèdits en cada centre educatiu. Els continguts d'aquest crèdit inclouen tots aquells elements que conformen el sistema immunitari, el seu funcionament, les patologies relacionades i, també, els procediments d'estudi que utilitzen les reaccions immunitàries i que s'apliquen principalment en els departaments d'immunologia o de microbiologia d'un laboratori i als bancs de sang, entre d'altres.

La Immunologia és una ciència que intenta donar respostes a una funció tan complexa de l'organisme com és la del Sistema Immunitari. Per poder impartir el crèdit d'Immunologia cal adequar l'àmplia informació existent al nivell d'un cicle superior i al temps abans esmentat.

El present material didàctic representa aquesta tasca i va adreçat al professorat i a l'alumnat perquè tinguin l'eina adequada que permeti, al professorat, impartir el crèdit amb comoditat, i a l'alumnat, disposar de la informació necessària per poder assolir els objectius del crèdit. A més, cada unitat didàctica s'acompanya d'exercicis proposats perquè l'alumne/a treballi els continguts i l'ajudi a entendre millor la Immunologia.

Els continguts de fets, conceptes i sistemes conceptuals que es troben en el currículum del crèdit d'Immunologia són:

1. INTRODUCCIÓ A LA IMMUNOLOGIA
2. SISTEMA IMMUNITARI INESPECÍFIC
3. SISTEMA IMMUNITARI ESPECÍFIC
4. EL SISTEMA DE COMPLEMENT
5. LA RESPOSTA IMMUNITÀRIA
6. ELS ANTICOSSOS MONOCLONALS
7. PATOLOGIA IMMUNITÀRIA
8. PROCEDIMENTS D'ANÀLISI IMMUNOLÒGICA
9. DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT SEROLÒGIC DE MALALTIES INFECCIOSES

Aquests 9 punts s'han distribuït en 8 unitats didàctiques, ja que el punt 6, Els anticossos monoclonals, s'ha inclòs en la Unitat Didàctica 3, quan es parla dels anticossos, els seus tipus, característiques i funcions.

La Unitat Didàctica 7, Procediments d'anàlisi immunològica, fa referència a les diferents tècniques immunològiques que es poden aplicar en un laboratori d'acord amb l'estudi que s'estigui duent a terme, i per tant, és la unitat didàctica en la qual es poden desenvolupar en el laboratori del centre diferents pràctiques amb l'alumnat perquè puguin conèixer algunes de les proves immunològiques que s'utilitzen, de manera que podem parlar de diferents blocs de pràctiques d'acord amb els principals tipus de reaccions de què es tracti. A continuació anomenaré algunes de les pràctiques que es poden realitzar amb l'alumnat com a exemple, però cada professor podrà escollir les pràctiques que cregui més oportunes per impartir al seu alumnat.

Reaccions d'aglutinació

Detecció d'aglutinines sèriques amb suspensions bacterianes.

Test d'embaràs directe i indirecte (basats en una aglutinació indirecta en el primer cas, i en una inhibició de l'aglutinació en el segon cas).

Aglutinació amb làtex de diferents proteïnes sèriques.

Reaccions de precipitació

Determinació de proteïnes plasmàtiques per immunodifusió radial.

Determinació de proteïnes plasmàtiques per immunodifusió doble.

Estudi d'anticossos monoclonals i cadenes lleugeres amb immunofixació.

Immunoassaig

Detecció d'anticossos o d'antígens en sèrum o plasma amb kits comercials d'ELISA.

No tots els procediments es poden desenvolupar en un laboratori del centre escolar a causa de la seva complexitat o perquè necessiten instruments i aparells costosos, per això he posat pràctiques manuals en la llista anterior i no excessivament cares ni complicades, però recomano que es consultin els catàlegs de l'empresa que distribueixi els productes de laboratori per escollir-ne d'altres si s'escau.

UNITAT DIDÀCTICA 1: INTRODUCCIÓ A LA IMMUNOLOGIA

1. INTRODUCCIÓ AL SISTEMA IMMUNITARI

La *immunologia* és la ciència que s'ocupa dels mecanismes amb els quals els éssers vius es defensen contra tot allò que els resulta estrany. Immunitat, històricament, significa protecció davant la malaltia i, més específicament, davant la malaltia infecciosa.

El sistema orgànic encarregat de la defensa de l'hoste, de la immunitat, és el *sistema immunitari*, que està format per òrgans, cèl·lules i molècules repartides per tot l'organisme i estretament interrelacionades entre si.

Quan una substància estranya entra a l'organisme, el sistema immunitari dona una resposta global i coordinada anomenada *resposta immunitària*. Aquestes substàncies estranyes capaces d'entrar a l'organisme i afectar-lo poden ser infeccioses, com els microorganismes, o no infeccioses, com proteïnes i polisacàrids, i s'anomenen *antígens* (Ag). La presència d'aquests antígens donarà lloc a la formació d'*anticossos* (Ac) o *immunoglobulines* (Ig), que són unes proteïnes plasmàtiques, i a la proliferació de cèl·lules que actuaran contra aquests antígens.

Els *leucòcits* o glòbuls blancs són les cèl·lules sanguínies que participen en la defensa de l'organisme i n'hi ha de diferents tipus, amb funcions també diferents. Uns leucòcits tenen capacitat per fagocitar, com els *neutròfils* i els *macròfags*; d'altres, els *limfòcits B*, sintetitzen els anticossos, i els *limfòcits T CD8*, un subtipus de limfòcits T, són cèl·lules citotòxiques capaces de destruir els microorganismes.

2. EL SISTEMA IMMUNITARI

El sistema immunitari és més aviat una unitat funcional que una unitat estructural. És un mecanisme de defensa flexible i altament específic que ajuda a la supervivència en un entorn ple de possibles agressors.

El podem dividir en dos grups:

Sistema immunitari inespecífic, innat o natural:

És el sistema més antic de l'escala filogenètica i es troba present des del naixement dels éssers vius.

Representa la primera línia de defensa contra els agents estranys i es caracteritza pel fet que sempre està present i disposat a actuar. Les seves respostes de defensa són les mateixes davant diferents agents estranys.

Els principals elements de la immunitat innata són:

- Barreres *físiques i químiques*, com la pell i les mucoses, i les substàncies antimicrobianes produïdes en la superfície epitelial.
- *Proteïnes sanguínies*, com el sistema de complement.
- *Cèl·lules fagocítiques*, com els neutròfils i els macròfags, que quan troben agents infecciosos, els ingereixen i els destrueixen.

Sistema immunitari específic o adaptatiu:

És més complex perquè actua quan és estimulat per agents infecciosos i la seva capacitat de defensa roman després de l'exposició a un determinat microorganisme.

Actua, doncs, quan els agents estranys travessen les barreres protectores de la primera línia de defensa.

Les seves característiques són:

- *Especificitat* per a molècules diferents, és a dir, dona una resposta individual i específica per a cada antigen.
- *Especialització*, de manera que pot respondre de forma singular a diferents tipus de microorganismes.
- *Memòria immunitària*, que és la capacitat que li permet recordar i respondre amb més força quan hi ha exposicions repetides al mateix microorganisme.

Els components de la immunitat específica són els *limfòcits* i els *anticossos*.

Els mecanismes de les respostes immunitàries innata i específica formen un sistema integrat de defensa de l'hoste en què hi ha una cooperació funcional entre nombroses cèl·lules i molècules.

3. EL SISTEMA LIMFOIDE

Per optimitzar les interaccions cel·lulars necessàries perquè es doni una resposta immunitària adequada i eficaç, les cèl·lules que intervenen en el sistema immunitari es localitzen i concentren en òrgans i teixits anàticament definits, i que són també els llocs on es transporten i concentren els agents estranys. El conjunt d'aquestes estructures és el *sistema limfoide*, i es classifiquen en:

1. Òrgans limfoides primaris o centrals.
2. Òrgans limfoides secundaris o perifèrics.

3.1. Òrgans limfoides primaris o centrals

Són els llocs on es produeix la *limfopoesi*, o desenvolupament de limfòcits, és a dir, la diferenciació i proliferació fins a cèl·lules madures T i B, que són cèl·lules morfològicament semblants però amb funcions ben diferenciades.

Aquests òrgans són la *medul·la òssia*, on maduren els limfòcits B, i el *tim*, on maduren els limfòcits T, i en aquests òrgans els limfòcits adquireixen les característiques estructurals i funcionals pròpies de cada tipus de limfòcit.

3.1.1. Medul·la òssia:

-+*9

És el teixit encarregat de l'*hematopoesi*, que és la formació de les cèl·lules sanguínies.

Es troba a l'interior dels ossos i pot ser de dos tipus (vegeu figura 1-2):

La *medul·la òssia vermella*, que ocupa el teixit esponjós dels ossos plans com l'estèrnum, les vèrtebres, la pelvis i les costelles, i que té la funció hematopoètica.

La *medul·la òssia groga*, que és teixit adipós i es localitza en els canals medul·lars dels ossos llargs.

Totes les cèl·lules s'originen a partir d'una *cèl·lula mare* comuna que es va diferenciant cap a les diferents sèries cel·lulars sanguínies, les quals van madurant fins a les cèl·lules terminals que passen al torrent sanguini.

En la medul·la òssia s'inicia la limfopoesi i les cèl·lules terminals de la sèrie limfocítica no segueixen el mateix procés maduratiu. Els limfòcits B proliferen i maduren en la mateixa medul·la òssia, mentre que els limfòcits T surten de la medul·la òssia de forma immadura i acaben el seu procés de maduració al tim.

Un cop han madurat, els limfòcits B surten de la medul·la òssia, entren a la circulació perifèrica i es distribueixen pels òrgans limfoides secundaris.

3.1.2. Tim:

És l'òrgan on maduren els limfòcits T.

És un òrgan bilobulat, situat en la cavitat toràcica en la part anterior del mediastí, per sobre del cor i dels grans vasos sanguinis (vegeu figura 1-2).

Cadascun dels lòbuls principals està format per lòbuls més petits separats per trabècules de teixit conjuntiu. I cadascun d'aquests lobulets consten de dues zones:

- *L'escorça*, que és la més externa i és el lloc on s'agrupen els limfòcits immadurs o *timòcits* en fase de proliferació.
- *La medul·la*, que és la més interna i és on es troben els limfòcits T madurs.

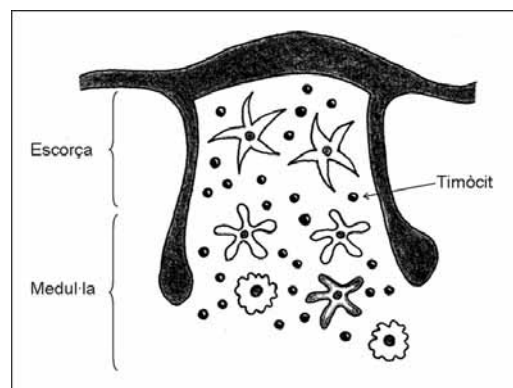


FIGURA 1.1. Estructura interna del tim

A mesura que els limfòcits T immadurs, anomenats *timòcits*, van madurant, es van desplaçant des de l'escorça fins a la medul·la, i durant aquest trajecte van adquirint les característiques que els divideixen en dos subgrups i els comprometen a unes funcions pròpies.

En el tim es porta a terme una selecció dels timòcits, de manera que sortiran del tim aquells timòcits madurs que hagin estat seleccionats positivament, els quals passaran al torrent sanguini per ser distribuïts pels òrgans limfoides secundaris.

Aquest òrgan en la pubertat (aproximadament als 12 anys) és quan té unes dimensions més grans i pesa entre 35 i 40 g. A partir d'aquest moment es produeix un procés d'invulsió, s'inicia la seva atrofia, es converteix en teixit adipós i passa a pesar 10 g. Aquest procés continua durant tota la vida de l'individu, però en la vida adulta encara hi maduren limfòcits T en petites quantitats.

3.2. Òrgans limfoides secundaris o perifèrics

Un cop han madurat els limfòcits en els òrgans primaris migren cap als òrgans secundaris, que són: els *òrgans limfoides sistèmics*, com la melsa, els ganglis limfàtics i el sistema limfàtic; i el *teixit limfoide associat a mucoses* (TLAM), com les amígdals i les plaques de Peyer.

Aquests òrgans tenen les condicions ambientals adequades perquè els limfòcits B i els limfòcits T puguin interaccionar entre si i amb els antígens. Així es podrà donar una resposta immunitària correcta.

Cada òrgan limfoide secundari s'encarrega de controlar i defensar una regió determinada de l'organisme.

3.2.1. Circulació limfàtica

Els limfòcits que es troben en els òrgans i teixits limfoides secundaris s'han de desplaçar per interaccionar amb altres cèl·lules del sistema immunitari o bé per arribar al lloc on es produeix una infecció. A més de la sang, els limfòcits també són transportats per la *circulació limfàtica*, que és una via accessòria que permet que el líquid intersticial torni cap a la sang.

Està formada per *vasos* i *ganglis limfàtics* (vegeu figura 1.2).

Els *vasos limfàtics* formen part d'una xarxa paral·lela als vasos sanguinis i recullen el líquid extravasat dels capil·lars (líquid intersticial), anomenat llavors *limfa*.

Els vasos limfàtics s'originen com a microscòpics vasos cecs terminals anomenats *capil·lars limfàtics* que es van unint formant vasos cada vegada més grans, les *venes limfàtiques*. Durant el seu trajecte, s'intercalen els *ganglis limfàtics*. Tots els vasos limfàtics es reuneixen en dos troncs limfàtics principals: la *gran vena limfàtica*, que recull la limfa del costat dret superior del cos, tòrax, braç i cara, i desemboca en la vena subclàvia dreta; i el *conduïte toràcic*, que neix en la *cisterna de Pecquet*, que és una espècie de dipòsit que recull la limfa que prové de l'intestí prim. El conduïte toràcic també recull la limfa d'altres parts del cos i desemboca en la vena subclàvia esquerra.

La funció dels vasos limfàtics és extreure, gràcies a la gran permeabilitat que tenen, substàncies de gran pes molecular que no poden ser absorbides pels capil·lars sanguinis, i d'aquesta manera poden tornar a la sang. També recullen greixos i substàncies nutritives de les vellositats de l'intestí prim. I juntament amb els ganglis limfàtics, també duen a terme la neteja del medi intern de partícules estranyes.

La *limfa* és un líquid grogós que circula per l'interior dels vasos limfàtics i que conté proteïnes, lípids, enzims, limfòcits i agents estranys, és a dir, té la funció de transportar molècules de grans dimensions i col·labora en la comunicació i interrelació dels elements del sistema immunitari.

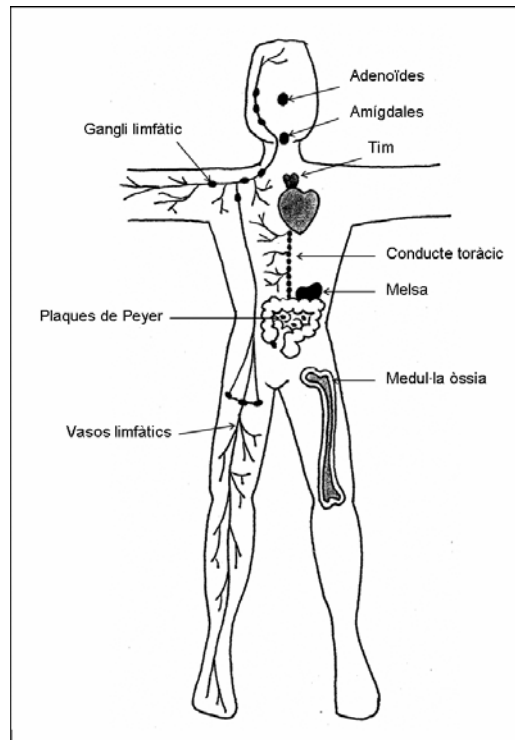


FIGURA 1.2. Òrgans limfoides primaris i secundaris

3.2.2. Ganglis limfàtics

Són petits òrgans arrodonits (forma de mongeta o ronyó), de 2 -10 mm, que acostumen a estar en zones de ramificació de vasos limfàtics i estratègicament situats per zones: coll, axil·les, mediastí, abdomen i engonals (vegeu figura 1.2).

Estan agrupats en determinades àrees i els grups de més importància clínica són:

- *Ganglis submentonians i submaxil·lars*, situats en el sol de la boca, drenen la limfa del nas, els llavis i les dents.
- *Ganglis cervicals superficials*, situats al costat del múscul esternocleidomastoïdal, reben la limfa del cap i el coll.
- *Ganglis supraepitroclears*, localitzats per sobre del colze, recullen la limfa de l'avantbraç.
- *Ganglis axil·lars*, situats en les axil·les i la regió superior del tòrax, drenen la limfa del braç i la porció superior del tòrax.
- *Ganglis inguinals*, situats als engonals, reben la limfa de les cames i dels genitals externs.

En l'estructura dels ganglis podem observar que estan rodejats d'una càpsula fibrosa perforada per nombrosos *vasos limfàtics aferents*, els quals fan arribar la limfa recollida. A l'interior s'observa una part més externa, que és l'*escorça* on es troben els *fol·licles*, que són agregats cel·lulars. Alguns fol·licles tenen unes àrees anomenades *centres germinals*, lloc on es produeix la proliferació cel·lular en cas d'una activació dels limfòcits. Els fol·licles que no tenen centres germinals es diuen *fol·licles primaris*, i els que sí que en tenen, *fol·licles secundaris*.

Després s'observa la *regió paracortical*, situada entre l'escorça i la medul·la.

I la *medul·la*, que és la part més interna dels ganglis.

La limfa entra als ganglis pels vasos aferents, es filtra a través de l'escorça i la medul·la i surt per un únic vas anomenat *vas limfàtic eferent*.

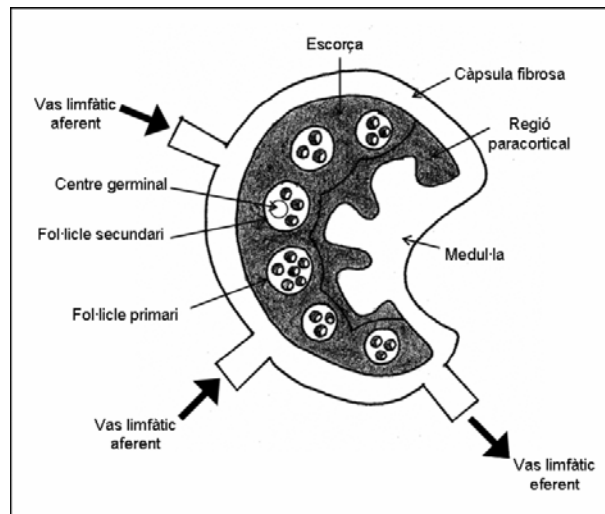


FIGURA 1.3. Estructura interna dels ganglis limfàtics

En els ganglis les cèl·lules del sistema immunitari estan distribuïdes en diferents zones:

- Els *fol·licles* són àrees riques en limfòcits B.
- Els *centres germinals* són territoris dels limfòcits B, ja que es produeixen les respostes immunitàries en presència dels antígens que arriben per via limfàtica.
- Els limfòcits T es troben en la *regió paracortical*.
- En la *medul·la* s'observen limfòcits B i T, cèl·lules plasmàtiques i macròfags.

Per tant, els ganglis limfàtics tenen una funció important com a òrgans de defensa, ja que atrapen els antígens que es troben en la limfa perquè interaccionin amb els limfòcits que contenen.

3.2.3. Melsa

És un òrgan que pesa aproximadament 150 g. Està situada al quadrant superior esquerre de l'abdomen, darrere de l'estómac i a prop del diafragma, té la mida d'un puny i està plena de sang (vegeu figura 1.2).

Consta de dos tipus de teixit:

- *Polpa vermella*, que conté cèl·lules plasmàtiques, hematies, macròfags i pocs limfòcits.
- *Polpa blanca*, que està disseminada entre la polpa vermella. Està formada per teixit limfoide disposat al voltant d'una arteriola central. S'hi troben els limfòcits T, al voltant de l'arteriola, i els limfòcits B, organitzats en fol·licles i centres germinals.

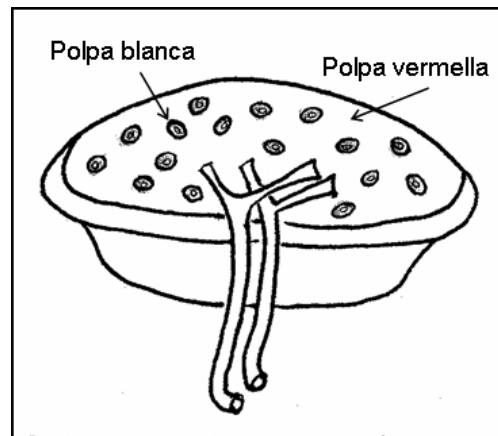


FIGURA 1.4. Estructura interna de la melsa

La funció immunitària de la melsa és atrapar els antígens que li arriben per via sanguínia per posar-los en contacte amb els limfòcits, funció semblant als ganglis limfàtics. La diferència essencial és que la melsa és el lloc de la resposta immunitària als antígens procedents de la sang, mentre que els ganglis limfàtics donen resposta als antígens procedents de la limfa.

Una altra funció de la melsa és la de filtrar de la sang substàncies estranyes i hematies velles en la polpa vermella.

3.2.4. Teixit limfoide associat a mucoses (TLAM)

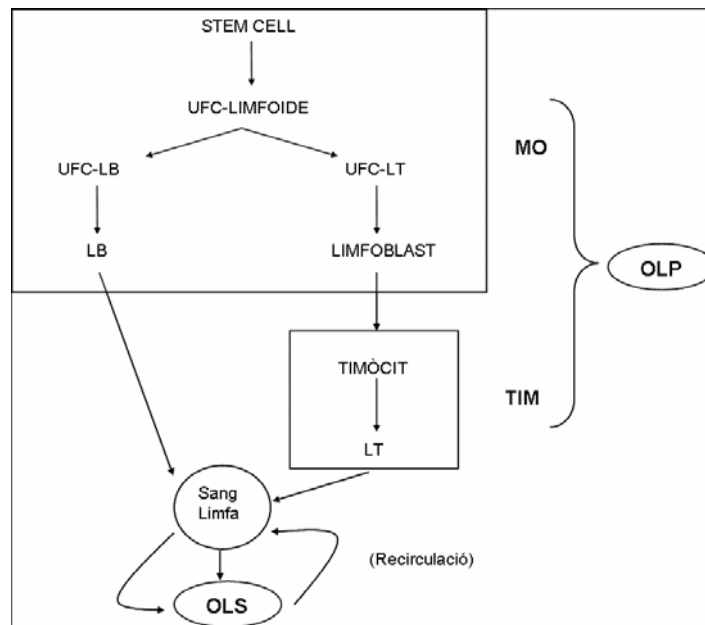
Els limfòcits també es troben en molts teixits, disseminats o en forma d'agregats. Alguns d'aquests grups estan anatòmicament ben organitzats, com són:

- Les *plaques de Peyer*, que són petites masses de cèl·lules limfoides que es troben a l'interior de la paret intestinal, més del 50% en l'íleon distal, ja que és una zona d'important entrada d'antígens.
- Les *amígdals*, que formen un anell que envolta la part posterior de la boca i la faringe. Hi ha les amígdals palatines, situades entre els arcs glossofaríngeus, i les amígdals linguals, situades en la base de la llengua.
- Les *adenoides*, situades en la nasofaringe.
- Els *fol·licles limfoides* de l'apèndix i de les vies aèries superiors.
- També es troba teixit limfoide en el tracte genitourinari.

Aquest teixit limfoide protegeix dels antígens que entren directament a l'organisme a través de les mucoses de les vies aèria i digestiva. Els limfòcits madurs B i T es reuneixen i interaccionen dins d'aquests òrgans i teixits (vegeu figura 1-2).

3.2.5. Medul·la òssia

A més de ser un òrgan limfoide primari, també pertany als òrgans limfoides secundaris ja que conté a més de les cèl·lules mare, limfòcits B, limfòcits T, cèl·lules plasmàtiques i cèl·lules fagocitàries per a la defensa de la mateixa medul·la.



Procés de maduració i circulació dels limfòcits en els òrgans limfoides

4. PRINCIPALS PATOLOGIES DEL SISTEMA LIMFOIDE

Les patologies del sistema limfoide es poden agrupar segons l'òrgan o el teixit limfoide que presenta l'alteració.

4.1. Alteracions de la medul·la òssia

Les patologies de la medul·la òssia afecten les cèl·lules que allí s'hi formen i, per tant, les cèl·lules del sistema immunitari.

Les patologies més importants són:

1. *Aplàsia medul·lar*. És una alteració en la qual la medul·la òssia no produeix cèl·lules sanguínies. Pot ser *parcial* i afectar únicament una línia cel·lular; o *global* i afectar les tres línies hematopoètiques, hematies, leucòcits i plaquetes. Segons la causa que l'origini pot ser *adquirida*, en la qual s'observa que la medul·la ha estat substituïda per teixit adipós per causes diverses, com radiacions ionitzants, que afecten la mitosi cel·lular; fàrmacs citostàtics, que destrueixen cèl·lules i també cèl·lules mare, amb possible recuperació quan es deixi el tractament; productes químics com el benzè o els hidrocarburs, que inhibeixen la síntesi de DNA en les cèl·lules hematopoètiques; i els virus, que infecten les cèl·lules de la medul·la, les quals no poden proliferar. L'*aplàsia congènita* es deu a alteracions genètiques.
2. *Síndromes mieloproliferatives adquirides*. Són un grup de patologies hematopoètiques caracteritzades per la presència d'alteracions morfològiques i funcionals de les cèl·lules de les diferents línies hematopoètiques. La causa d'aquesta alteració és desconeguda, però hi ha uns determinats factors que n'augmenten el risc, com poden ser la predisposició genètica i els tractaments citostàtics o amb radioteràpia. També es reconeixen alguns factors ambientals, com l'exposició al benzè.
3. *Leucèmies agudes*. Són malalties d'origen incert que es caracteritzen per una proliferació incontrolada d'un clon de cèl·lules immadures limfoides que infiltren la medul·la òssia, fet que suposa una supressió del creixement i la diferenciació de cèl·lules hematopoètiques normals. A

més, aquestes cèl·lules leucèmiques envaeixen la sang perifèrica i altres òrgans. Els factors que predisposen a una leucèmia són genètics, per immunodeficiències o per factors ambientals com les radiacions ionitzants, el benzol, els pesticides, els fàrmacs immunosupressors i citostàtics, i alguns virus.

4. *Síndromes mieloproliferatives cròniques*. Consisteixen en una proliferació excessiva de les tres línies hematopoètiques, granulocítica, eritrocítica i megacariocítica, amb origen en una cèl·lula mare comuna a totes elles. Les causes que provoquen aquesta alteració són desconegudes.
5. *Síndromes limfoproliferatives cròniques*. Engloben un grup heterogeni de malalties degudes a la proliferació monoclonal de cèl·lules limfoides. Aquestes malalties també envaeixen ganglis limfàtics, melsa i sang perifèrica. La causa d'aquestes alteracions és desconeguda.

4.2. Alteracions del tim

El *timoma* és un tumor del tim que cursa amb l'engrandiment d'aquest òrgan. És considerat un tumor benigne en la majoria dels casos.

Els timomes estan associats a altres patologies del sistema immunitari com la miastenia greu o la immunodeficiència amb timoma.

4.3. Alteracions dels vasos limfàtics

Les principals malalties que poden afectar els vasos limfàtics són les alteracions del retorn limfàtic i les infeccions.

1. *Limfedema*. Consisteix en la inflamació produïda per una acumulació del líquid procedent dels vasos limfàtics en els teixits intersticials deguda a la dificultat de retorn de la circulació limfàtica. Aquesta alteració pot ser de causa hereditària per una malformació hipoplàsica o secundària a altres alteracions com traumatismes, inflamacions, neoplàsies o infeccions. Els limfedemes de llarga evolució poden desenvolupar en un tumor anomenat *limfangiosarcoma*.
2. *Limfangitis*. És una inflamació-infecció dels vasos limfàtics que es pot desenvolupar sobre una extremitat sana, però normalment es presenta com una complicació del limfedema.
3. *Trastorns del reflux quilós*. Malformacions congènites dels vasos limfàtics, limfomes, neoplàsies que envaeixen el sistema limfàtic o traumatismes, tenen com a conseqüència una hipertensió limfàtica que, mantinguda, pot portar a una estasi venosa i a una inversió del flux de la limfa.

4.4. Alteracions dels ganglis limfàtics

Les alteracions que afecten aquests òrgans es poden classificar en tres grups:

1. *Síndromes adenopàtiques*. Es defineixen com un conjunt d'alteracions que poden afectar el sistema limfoide, és a dir, els ganglis limfàtics i també la medul·la òssia, la melsa, el tim i les plaques de Peyer. Aquests òrgans presenten un cúmul de limfòcits i les alteracions s'expressen en forma d'adenopaties, és a dir, amb inflamació dels ganglis limfàtics, que poden ser degudes a infeccions o a trastorns neoplàsics.
2. *Limfomes*. Són un grup complex de processos neoplàsics que afecten les cèl·lules limfoides i donen lloc a diferents tipus de limfomes: de limfòcits B, fol·liculars, del TLAM o de limfòcits T. En aquestes alteracions s'observa la proliferació excessiva de cèl·lules limfocitàries en els diferents òrgans o teixits del sistema limfoide.
3. *Malalties ganglionars no neoplàsiques*. Principalment són degudes a infeccions víriques que cursen amb adenopaties de predomini cervical o bacterianes, les quals produeixen adenitis satèl·lits en la zona de drenatge, que poden supurar. També poden ser adenopaties associades a

fàrmacs i a malalties autoimmunitàries, les quals presenten una clínica semblant a les adenopaties infeccioses.

4.5. Alteracions de la melsa

Les patologies que presenta la melsa es poden classificar segons els criteris següents:

- *Funcionalitat*. La melsa pot presentar *hiposplenisme*, que és una hipofunció esplènica, o *hipersplenisme*, que és una hiperfunció esplènica.
- *Mida*. Podem trobar una disminució del volum o *atròfia esplènica*, o un augment de la mida anomenat *esplenomegàlia*.
- *Naturalesa patològica*. Pot ser per malformacions, com l'*asplènia*, per problemes circulatoris, per neoplàsies o per traumatismes.
- *Origen*. Poden ser alteracions *primàries*, si s'origina en la mateixa melsa, com el *limfoma de melsa*, o *secundàries* a altres tipus de limfomes.

5. Complex principal d'histocompatibilitat; sistema HLA

El complex principal d'histocompatibilitat o complex *major d'histocompatibilitat*, CMH, és una regió cromosòmica formada per un grup de gens localitzats en el braç curt del cromosoma 6, els gens *d'histocompatibilitat*, els quals codifiquen unes glucoproteïnes que s'expressen en la superfície de diverses cèl·lules.

Els productes dels gens del CMH són expressats de forma codominant, és a dir, s'expressen els al·lels dels dos cromosomes d'una parella, i s'anomenen *HLA: antígens leucocitaris humans*.

Una de les funcions de les molècules HLA és participar en la resposta immunitària davant d'antígens proteics, ja que els limfòcits T no els reconeixen si aquests antígens no estan units a les molècules del CMH. A més, participen en el rebuig dels trasplantaments perquè són els responsables de diferenciar entre allò propi i allò aliè.

El CMH humà està format per dos grups d'HLA:

1. Molècules de classe I del CMH

Estan codificades pels gens de classe I i s'expressen en la membrana plasmàtica de totes les cèl·lules nucleades del cos.

Actuen com a marcadors del reconeixement d'allò propi per ser identificats pels limfòcits T. Els antígens HLA de classe I són: HLA-A, HLA-B i HLA-C.

Aquests tipus se subdivideixen en més de 20 subtipus, per això és molt difícil la compatibilitat entre persones, ja que els limfòcits T reconeixen les molècules de classe I en la superfície de les cèl·lules i si són estranyes les destrueixen.

Estructuralment, totes les molècules de classe I tenen dues cadenes polipeptídiques separades: una cadena α i una cadena β , i s'hi poden diferenciar 3 regions:

- Regió extracel·lular, formada, en la part més externa, per un extrem de la cadena α , és la zona que s'uneix al receptor del limfòcit T i li presenta l'antigen. La resta de la cadena α i la cadena β és la zona de la molècula que reconeix el limfòcit T i s'hi uneix, en aquest cas el limfòcit T és del tipus CD8.

- Regió transmembrana.
- Regió citoplasmàtica. Aquestes dues últimes regions estan formades per l'altre extrem de la cadena α i uneixen i fixen la molècula a la membrana de la cèl·lula.

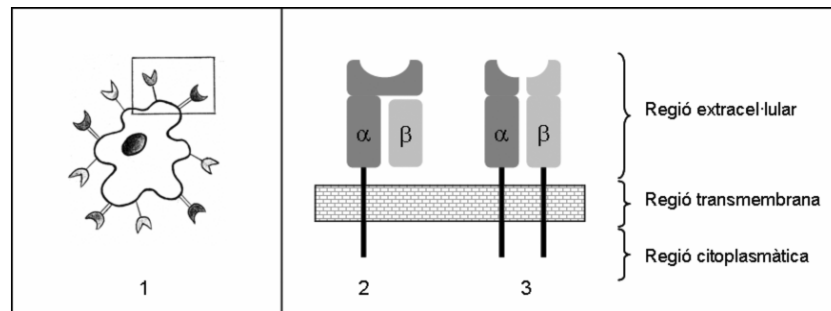


FIGURA 1.5. Molècules HLA de classe I i II.

1: Macròfag amb HLA de classe I i II. 2: Molècula HLA de classe I. 3: Molècula HLA de classe II

2. Molècules de classe II del CMH

Estan codificades pels gens de classe II i s'expressen en la superfície de limfòcits B i T, macròfags, monòcits i cèl·lules NK.

Actuen com a senyal de reconeixement entre la cèl·lula presentadora d'antigen i els limfòcits. Participen en la interacció i cooperació entre cèl·lules del sistema immunitari.

Els antigens HLA de classe II són: HLA-DP, HLA-DQ i HLA-DR.

També se subdivideixen en més subtipus.

Estructuralment, totes les molècules de classe II estan formades per dues cadenes polipeptídiques similars: una cadena α i una cadena β , amb les mateixes regions que les molècules de classe I i les mateixes funcions, però amb algunes diferències estructurals:

- Regió extracel·lular, formada, en la part més externa, per un extrem de la cadena α i un extrem de la cadena β , és la zona que s'uneix al receptor del limfòcit T i li presenta l'antigen. La resta de la cadena α i de la cadena β és la zona de la molècula que reconeix el limfòcit T i s'hi uneix, en aquest cas el limfòcit T és del tipus CD4.
- Regió transmembrana.
- Regió citoplasmàtica. Aquestes dues últimes regions estan formades pels altres extrems de les cadenes α i β i també uneixen i fixen la molècula a la membrana de la cèl·lula.

S'han relacionat les molècules HLA amb algunes malalties i s'ha establert que hi ha unes malalties que es presenten amb més freqüència en individus que tenen determinats HLA.

Alguns exemples d'aquestes malalties són: associades a les molècules de classe I, l'espondilitis anquilosant, amb un 90% dels pacients que presenten l'antigen HLA B27, o la psoriasi, que presenta l'HLA Cw6; i associades a molècules de classe II, hi ha l'esclerosi múltiple, amb un 59% de pacients amb l'HLA DR2, o la diabetis insulínica, amb un 56% dels pacients amb l'HLA DR3 i un 75% que presenten el DR4.

Però aquesta relació no implica establir diagnòstics o fer prediccions sobre les possibles malalties que pugui patir una persona, sinó que es tracta de buscar una explicació dels mecanismes que produeixen aquestes malalties.

EXERCICIS UNITAT DIDÀCTICA 1

1. Ompliu els quadres següents sobre els òrgans limfoides.

Òrgans limfoides primaris	Localització	Principals característiques	Funcions

Òrgans limfoides secundaris	Localització	Principals característiques	Funcions

2. Feu un esquema de les principals patologies del sistema limfoide.

3. Feu un dibuix de les molècules de classe I i de classe II del CMH indicant-ne les parts, i digueu les funcions de cadascuna.