

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Introducció

Tucídides (Atenes, 430 AC): "Els malalts de plaga troben compassió i ajut majoritàriament del qui s'ha recuperat de la malaltia. Aquests saben que el mateix home mai no ha estat atacat dues vegades, gairebé mai fatalment."

Francastoro (1500 DC, *On Contagion*): "Jo he conegut persones que són regularment immunes tot i estar envoltades de persones afectades per la plaga... Em demane si potser seria possible per a nosaltres immunitzar-nos contra les pestes febrils."

Mitridates VI, rei del Pont: "La ingesta de dosis creixents de verí dia a dia atorga immunitat contra els atemptats a la meua vida."

Innate Immunity

Pathogen recognized by receptors encoded in the germline

Receptors have broad specificity, i.e., recognize many related molecular structures called PAMPs (**pathogen-associated molecular patterns**)

PAMPs are essential **polysaccharides** and **polynucleotides** that differ little from one pathogen to another but are not found in the host.

Receptors are PRRs (**pattern recognition receptors**)

Immediate response

No memory of prior exposure

Occurs in all metazoans?

Adaptive Immunity

Pathogen recognized by receptors generated randomly

Receptors have very narrow specificity; i.e., recognize a particular epitope

Most epitopes are derived from **polypeptides** (proteins) and reflect the individuality of the pathogen.

In jawed vertebrates, the receptors are B-cell (**BCR**) and T-cell (**TCR**) receptors for antigen

Slow (3–5 days) response (because of the need for clones of responding cells to develop — Link)

Memory of prior exposure [Link]

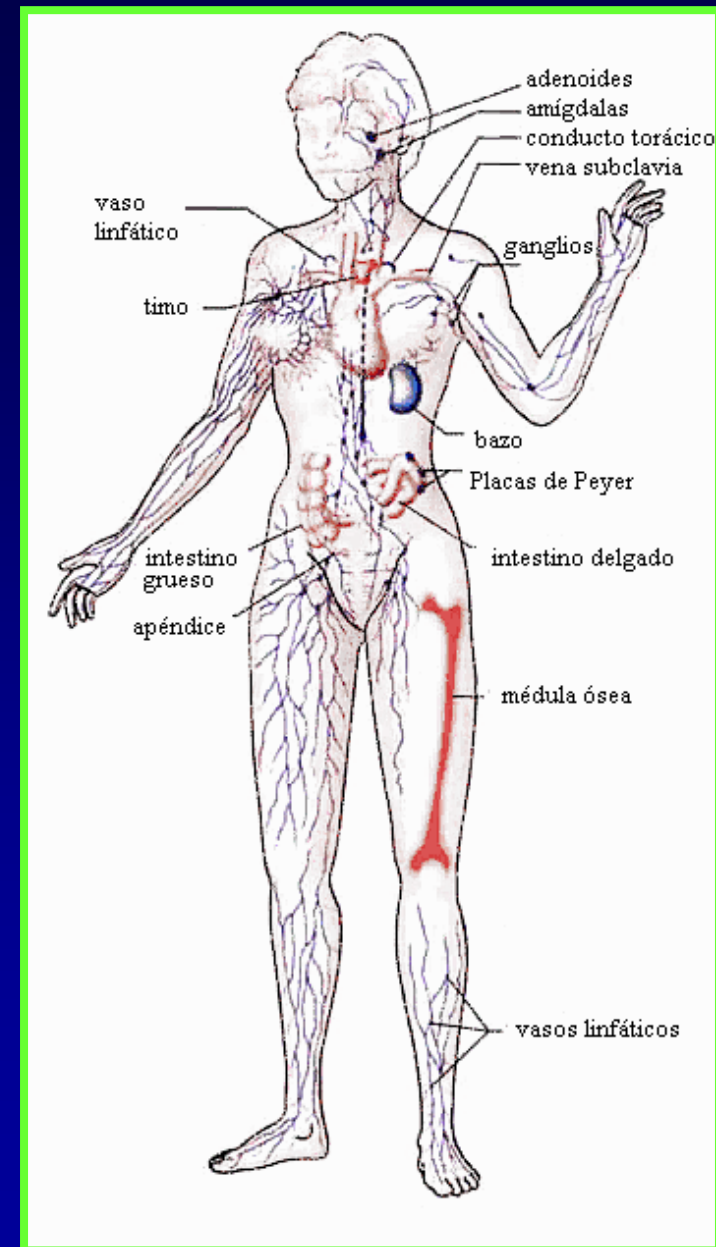
Occurs in vertebrates only

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

* Components

- Med. òssia
- Tim
- Melsa
- Ganglis limfàtics
- Acumulacions de limfòcits als pulmons
- Acumulacions de limfòcits a les vies mucoses intestinals
- Limfòcits de la sang i limfa
- Limfòcits i cèl·lules plasmàtiques dels teixits conjuntius



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

* Funció

- Protecció enfront de macromolècules exògenes (virus, bact., protoz.)

---> **Resposta immunitària**

- Identitat bioquímica única

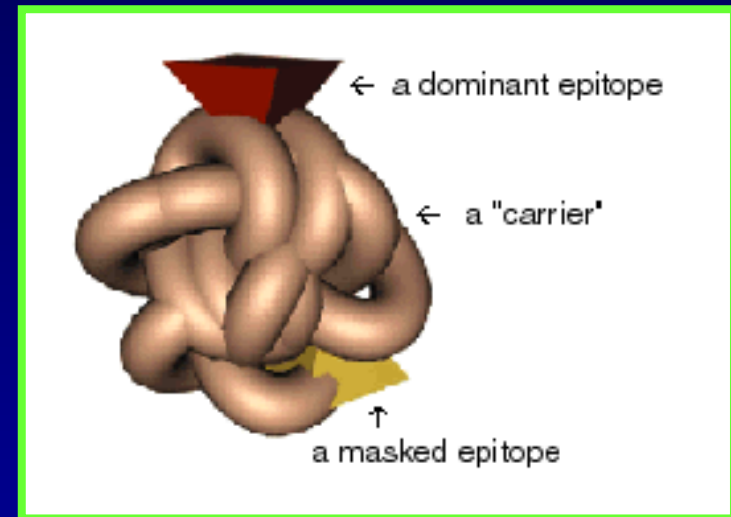
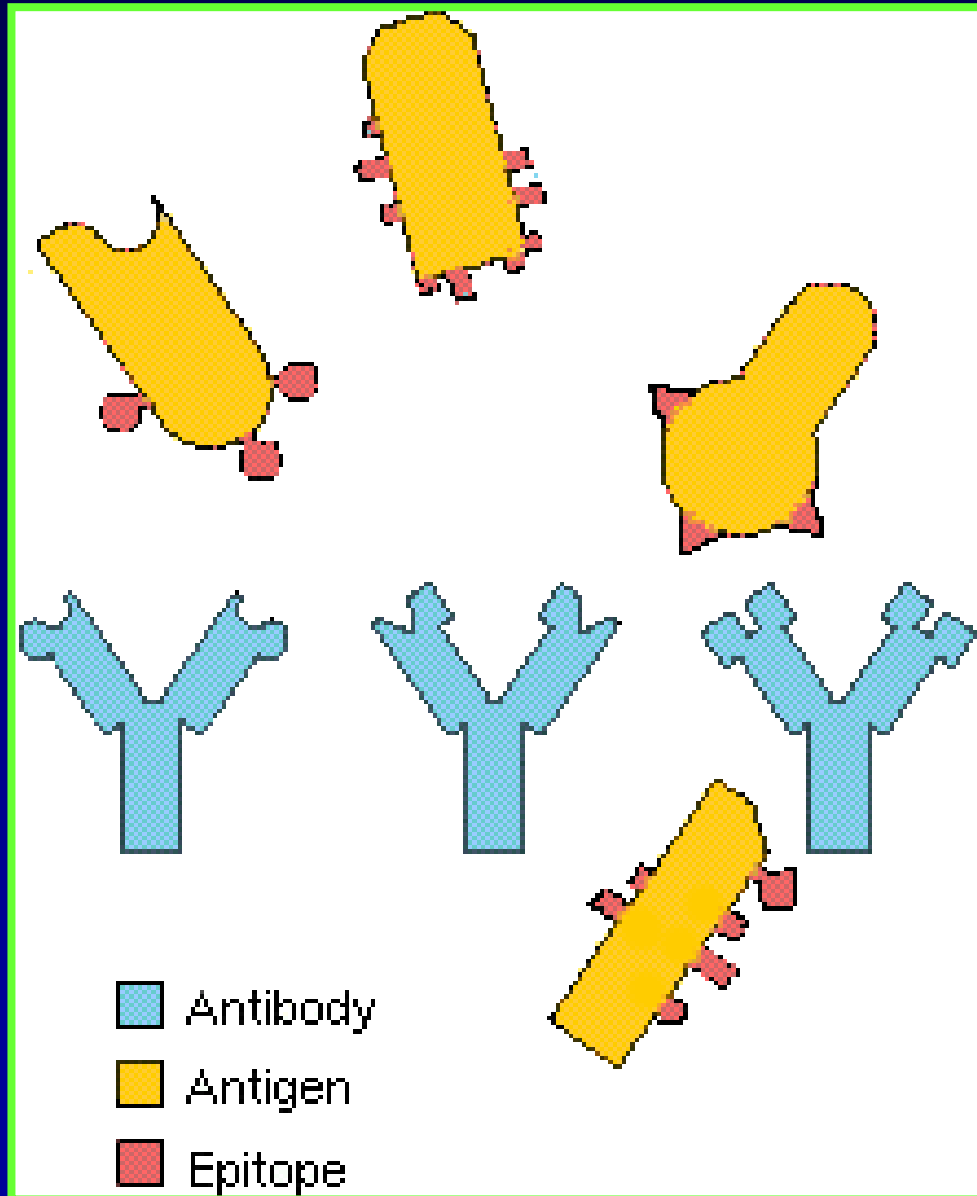
- Distinció del que és propi/estrany

- Ag (*Antibody generator*) <---> Ac: **resposta humoral immunitària**

- Limfòcits sense Ac en superfície (altres mol.) ---> unió directa cèl·l. infect. o estranyes ---> **Resposta cel·lular immunitària**

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata



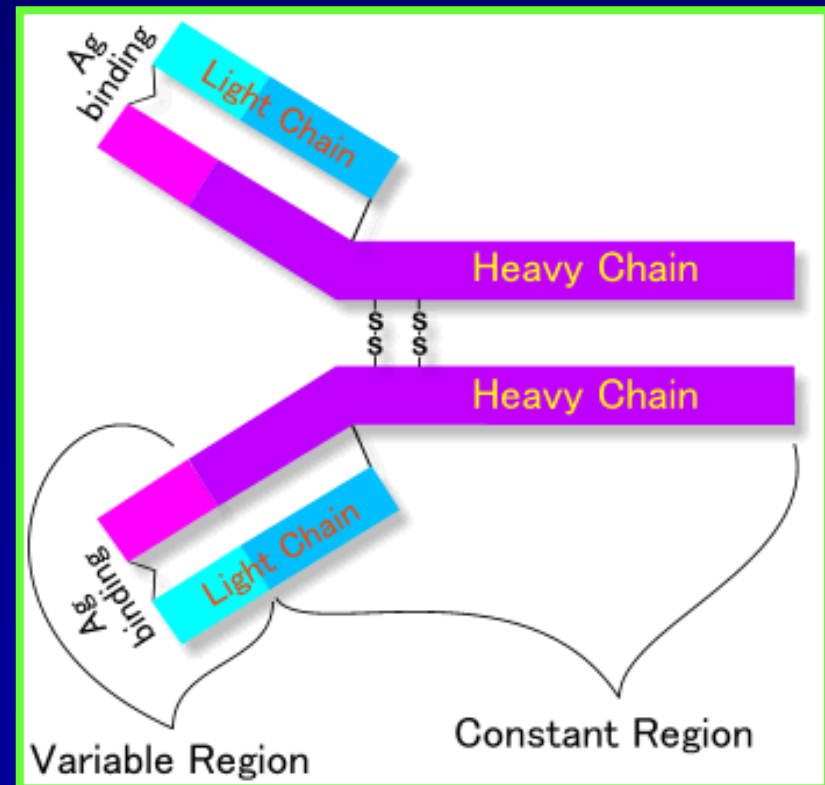
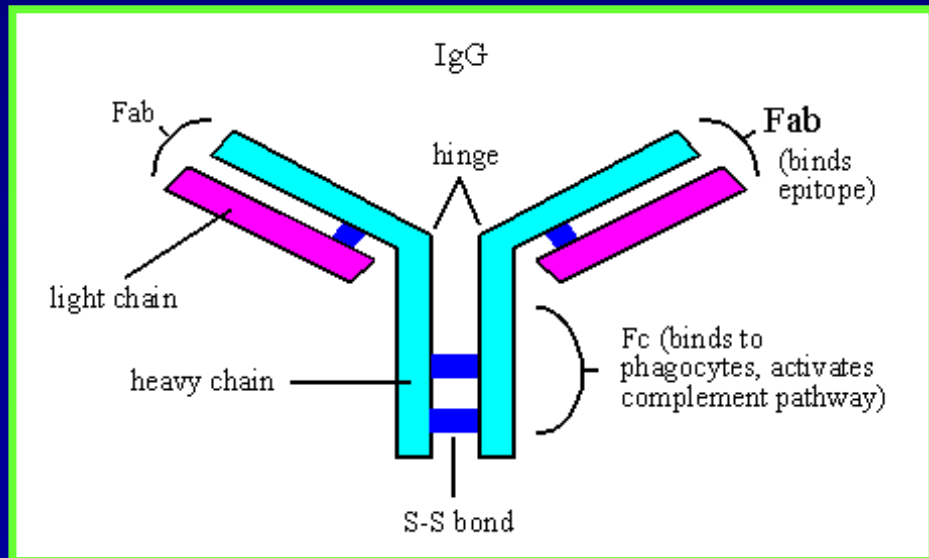
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Immunoglobulines

- Unió a antígens
- Funcions efectores

Fixació del complement, lisi de cèl·l., alliberament de molècules bioactives
Unió a diferents tipus cel·lulars: macròfags, limfòcits...

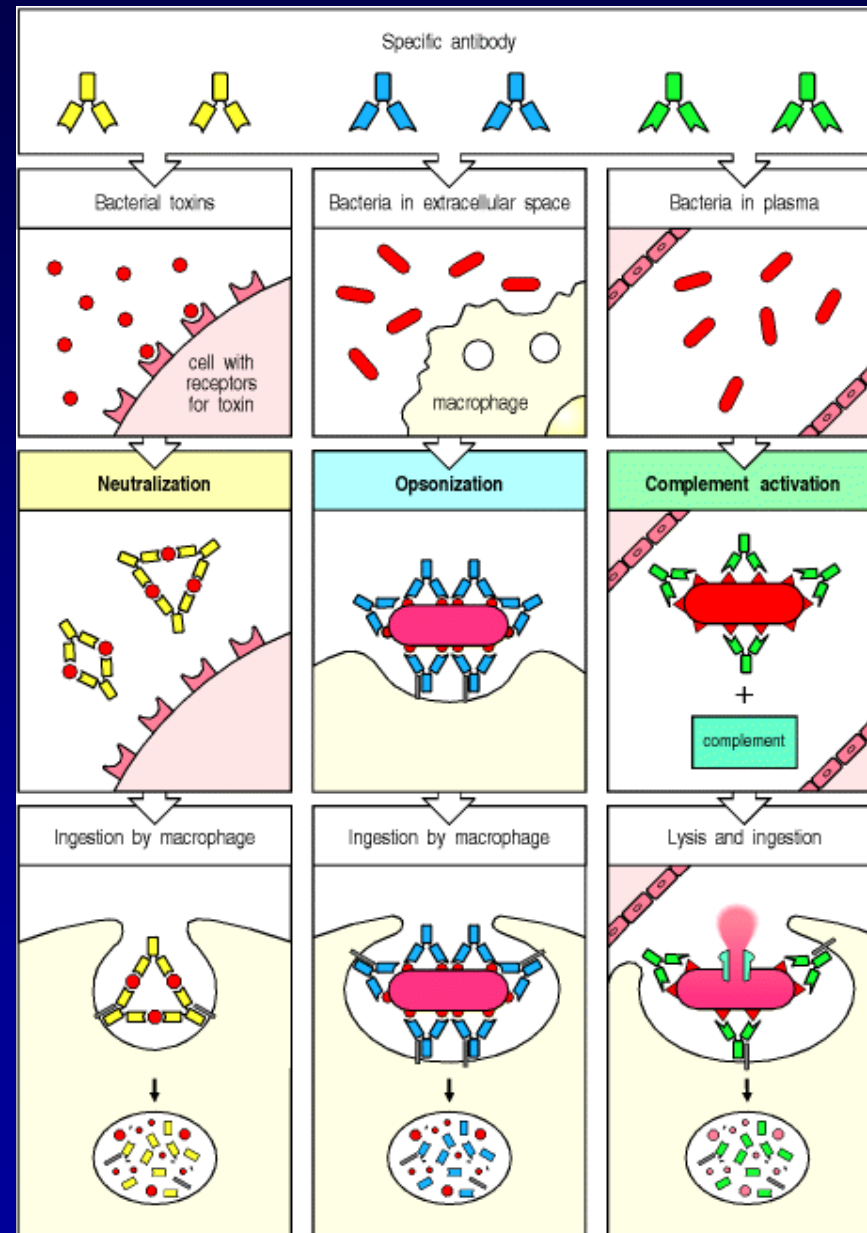


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Immunoglobulines

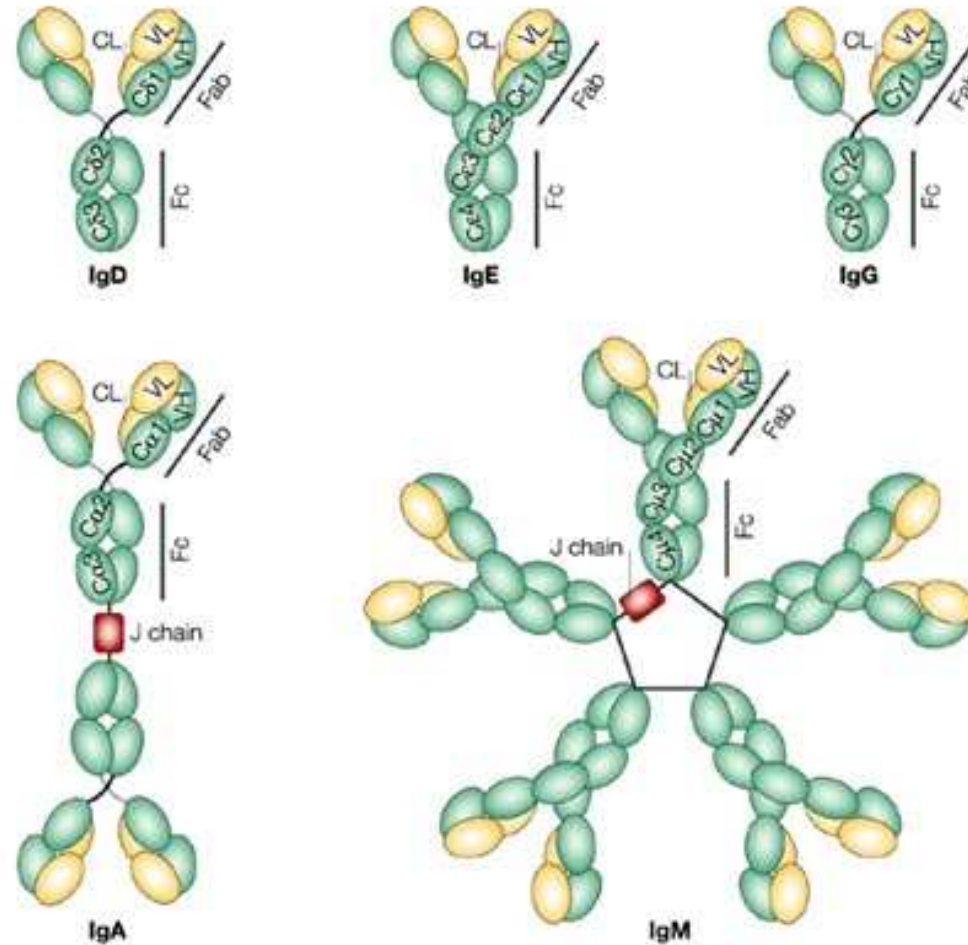
- Unió a antígens
- Funcions efectores



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Immunoglobulines



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Immunoglobulines

IgG

- Afinitat per "determinants antigènics" = epítops
- Estructura
- Haptè: part reconeguda però que no indueix resposta immunitària

IgM

- Transitòria (1a en embrió). Substitució per IgG
- Juntament amb IgD en superf. de linf. restiformes
- Rec. d'Ag ---> inducció de prolif. i producc. d'Ac en fases precoces
- Eficax en l'activació del complement

IgA

- En sang i secrecions glandulars
- Protecció d'epiteli intestinal

IgD

Juntament amb IgM en superf. limfoc. restiformes

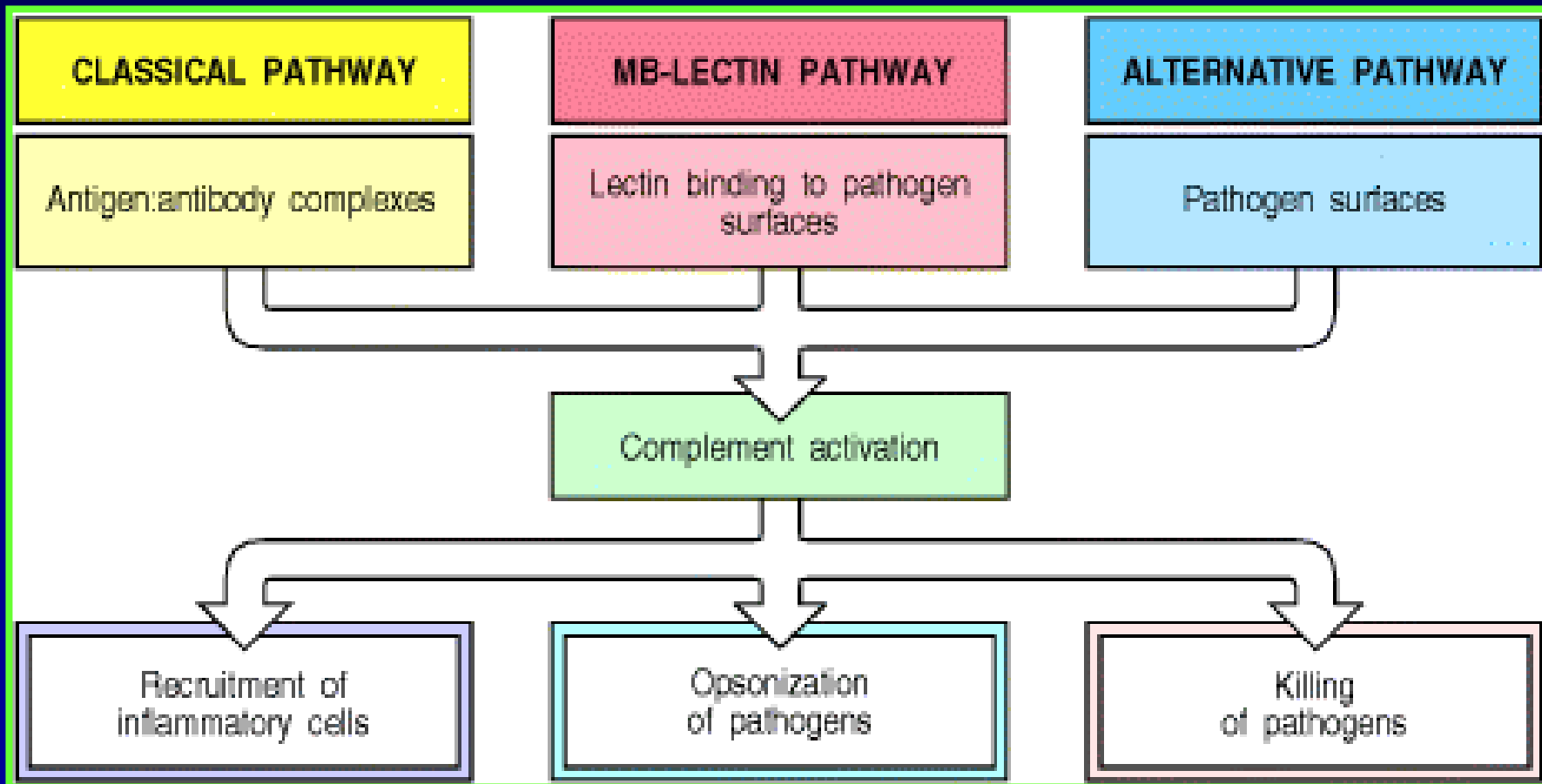
IgE

- Traça
- No defensa de microorganismes
- Reacc. al·lèrgiques

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

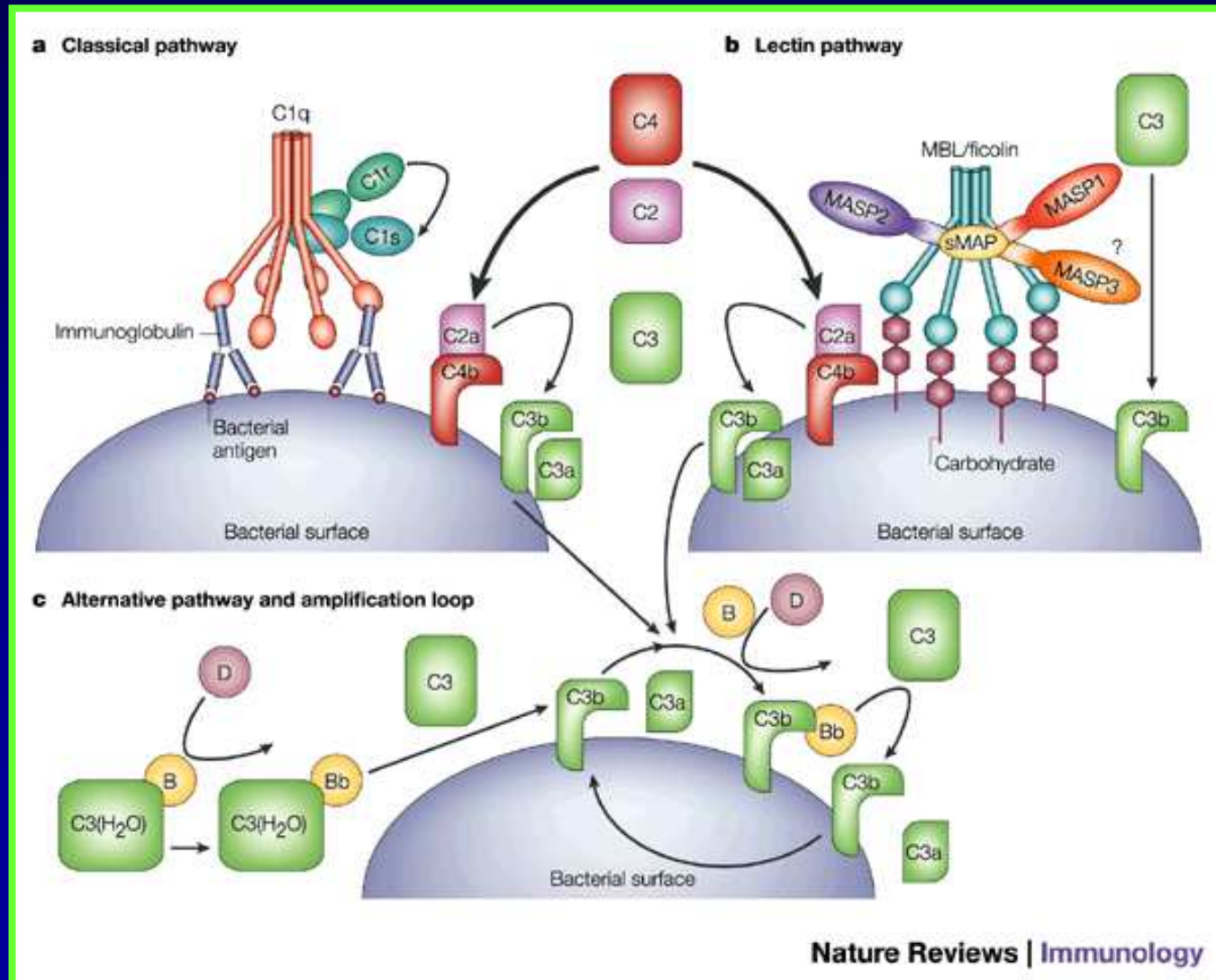
Complement



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

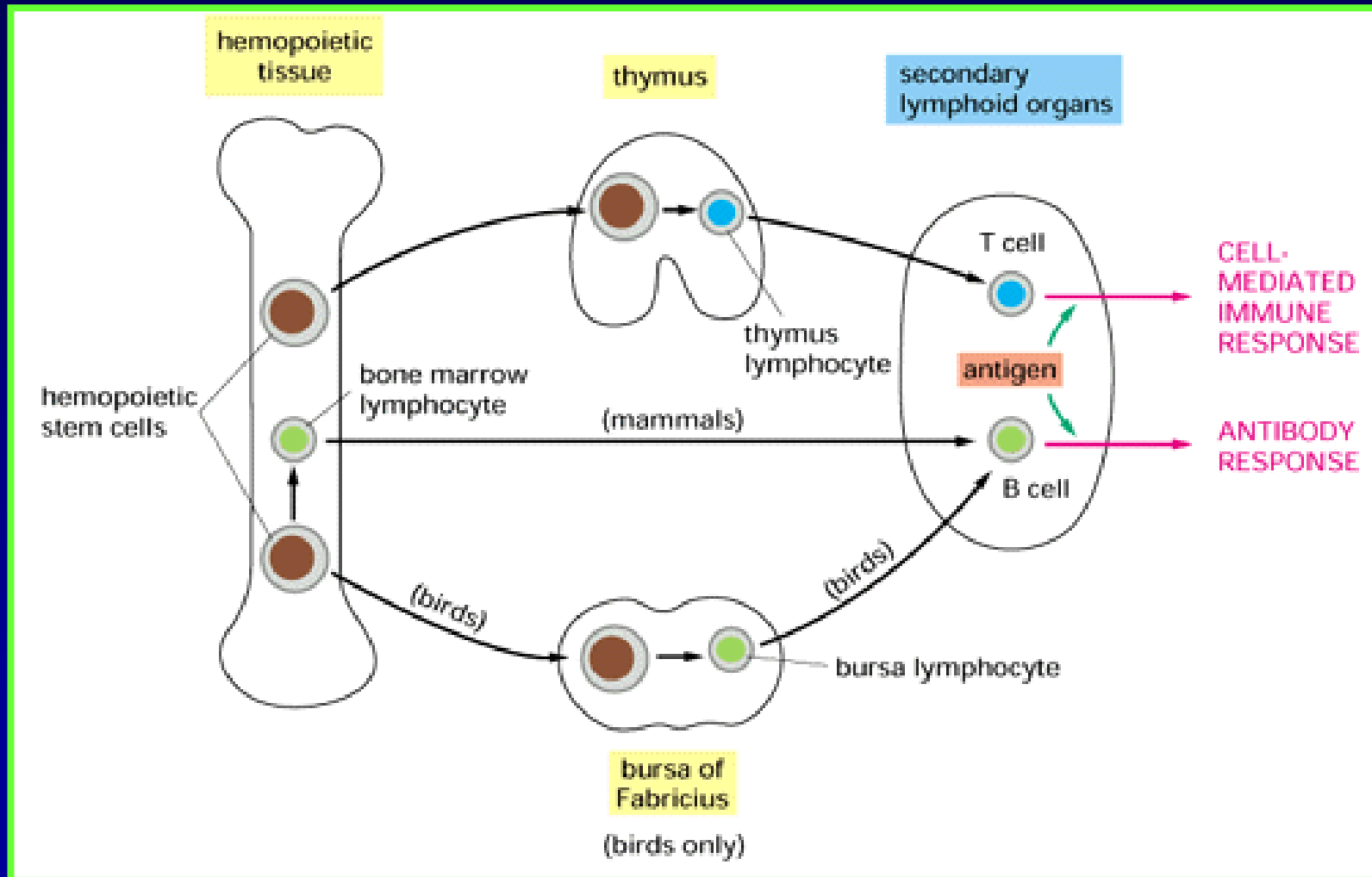
Complement



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Origen de limfòcits



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Origen de limfòcits

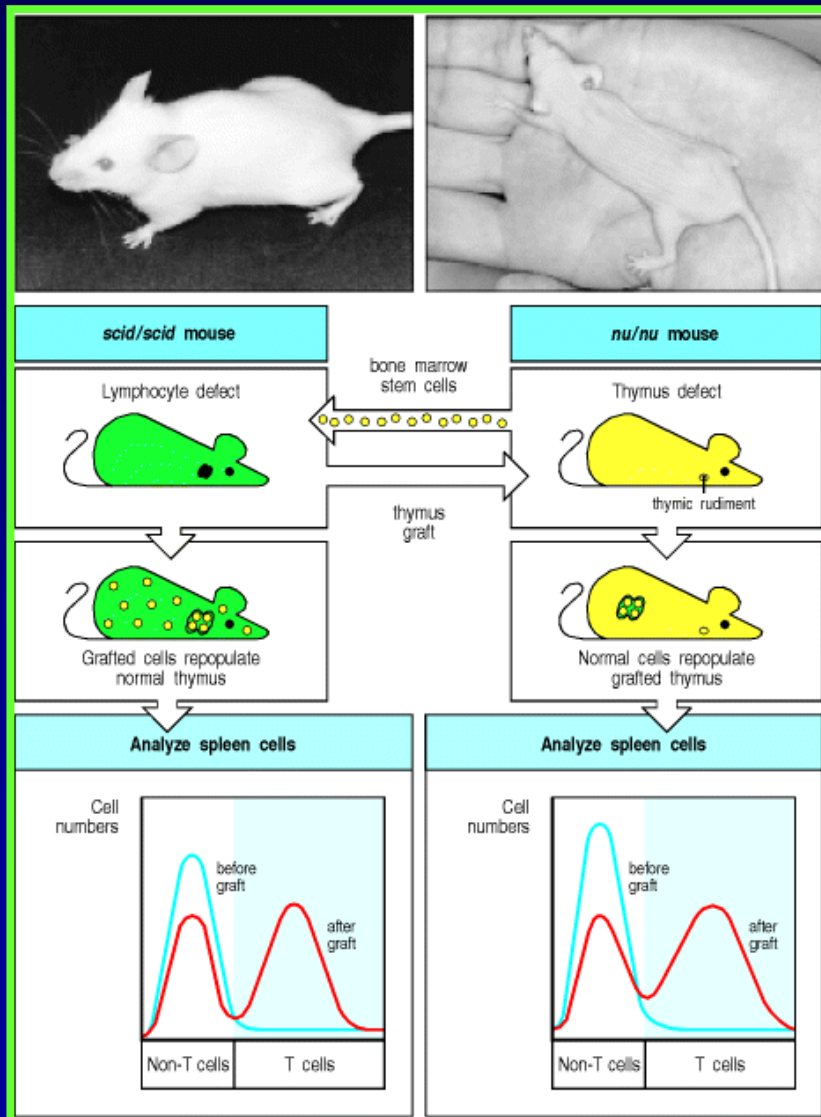


Figure 7.9. The thymus is critical for the maturation of bone marrow-derived cells into T cells. Mice with the **scid mutation** (upper left photograph) have a defect that **prevents lymphocyte maturation**, whereas mice with the **nude mutation** (upper right photograph) have a defect that **affects the development of the cortical epithelium of the thymus**. T cells do not develop in either strain of mouse: this can be demonstrated by staining spleen cells with antibodies specific for **mature T cells** and analyzing them in a flow cytometer (see Appendix I, Section A-22), as represented by the blue line in the graphs in the bottom panels. Bone marrow cells from *nude* mice can restore T cells to *scid* mice (red line in graph on left), showing that, in the right environment, the *nude* bone marrow cells are intrinsically normal, and capable of producing T cells. Thymic epithelial cells from *scid* mice can induce the maturation of T cells in *nude* mice (red line in graph on right), demonstrating that the thymus provides the essential microenvironment for T-cell development

Alberts et al. MBC 4a ed.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Cèl·lules del sistema immune

Limfòcits

- Medi líquid: rodons/teix. limf.: polièdrics
- Teixits: progressió ameboide
- Activació antigènica ---> limfoblast

C. plasmàtiques

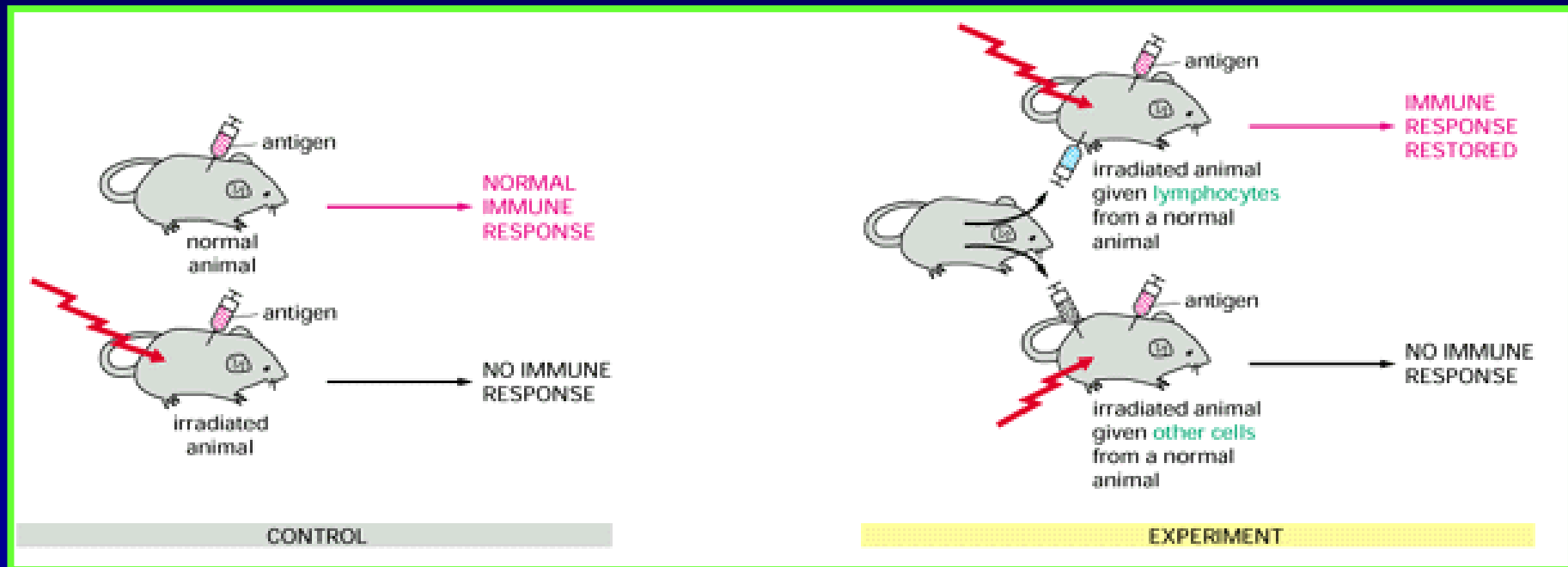
- Diferenciació de LB
- Molt nombroses a mucosa intestinal (secr. IgA en comptes d'IgG)

Macròfags/cèl·l. dendrítiques

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Cèl·lules del sistema immune



* Soques consanguínies

Alberts et al. MBC 4a ed.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari




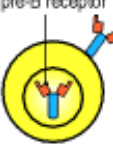



Propietats de la superfície dels limfòcits T i B

Morfologia = ---> immunocitoq.

Limfòcits B: detecció amb Ac enfront d'IgM o IgD en superf.

Limfòcits T: no Ig en superf. pero sí Rec d'Ag

* Citometria de flux (separació)

	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
							
H-chain genes	Germline	D-J rearranging	V-DJ rearranging	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ chain transiently at surface as part of pre-B-cell receptor. Mainly intracellular	intracellular μ chain	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

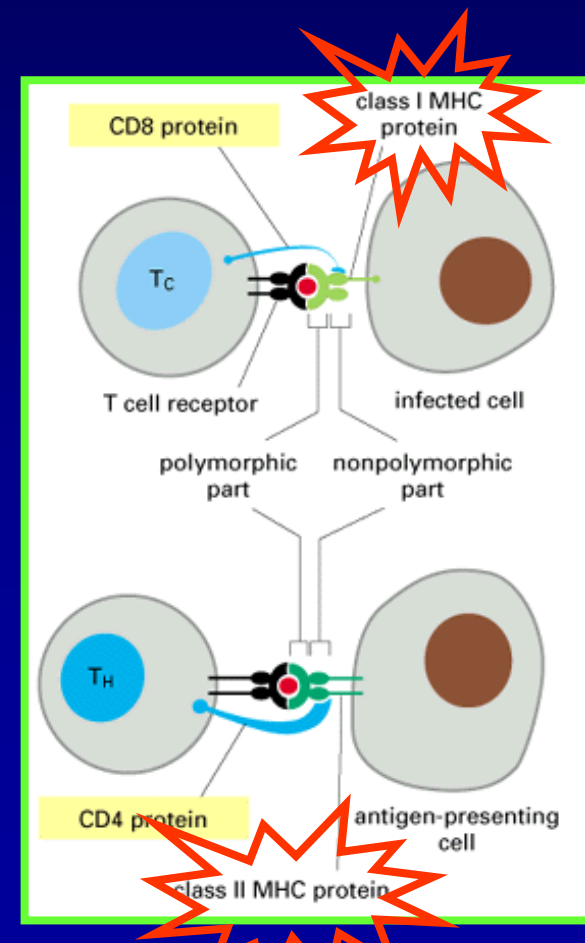
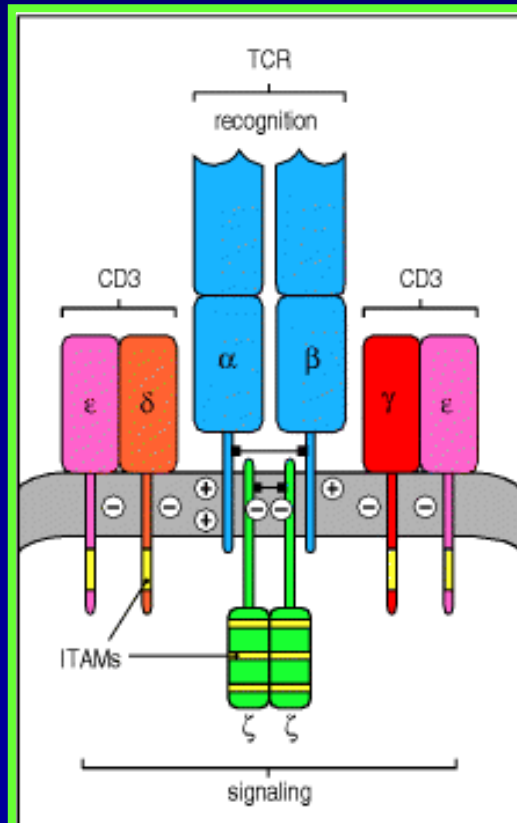
Propietats de la superfície dels limfòcits T i B

Morfologia = ---> immunocitoq.

Limfòcits B: detecc. amb Ac enfront d'IgM o IgD en sup.

Limfòcits T: no Ig en superf. pero sí Rec d'Ag

* Citometria de flux (separació)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Propietats de la superfície dels limfòcits T i B

Morfologia = ---> Immunocitoq.

Limfòcits B: detecc. amb Ac enfront d'IgM o IgD en sup.

Limfòcits T: no Ig en superf. pero sí Rec d'Ag

* Citometria de flux (separació)

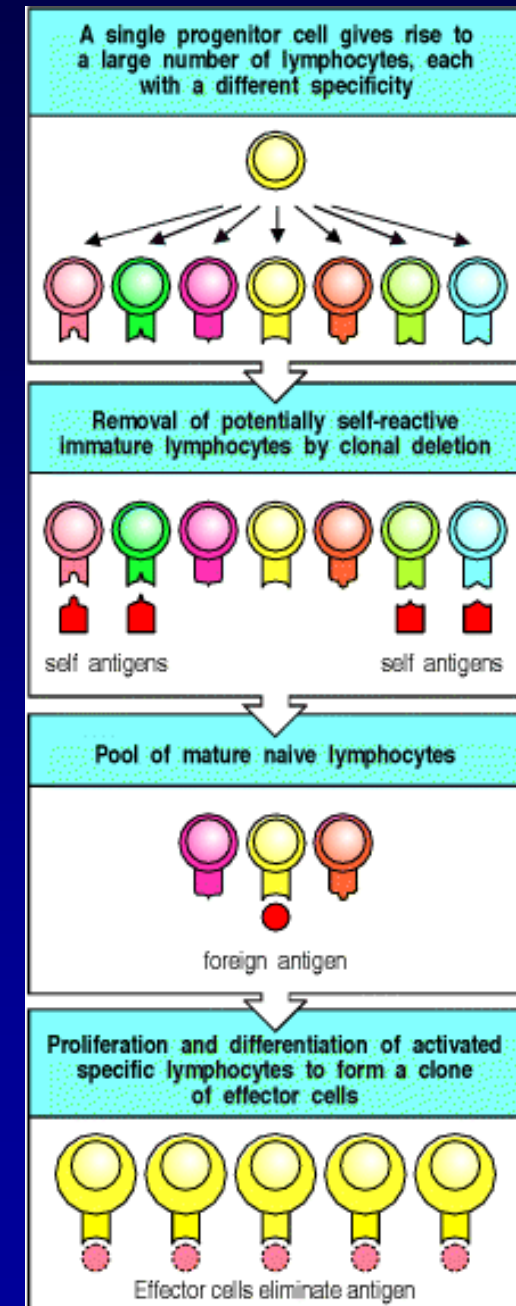
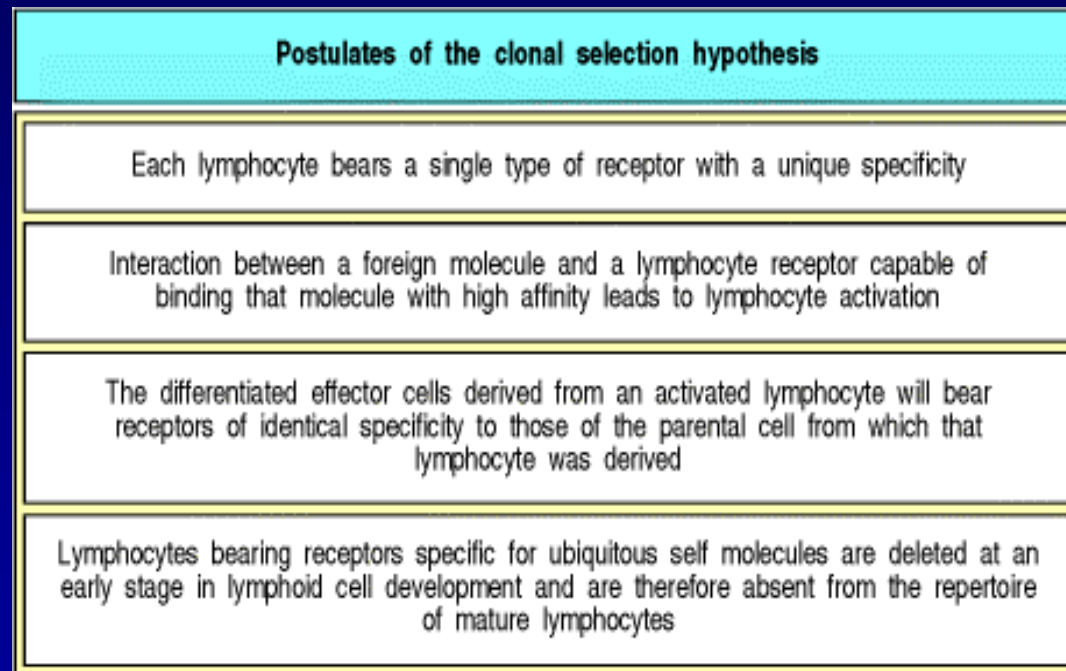
Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	65	70	52	~70
Diversity segments (D)	27	0	2	0
D segments read in 3 frames	rarely	—	often	—
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	3.4 x 10 ⁶		5.8 x 10 ⁶	
Junctional diversity	~3 x 10 ⁷		~2 x 10 ¹¹	
Total diversity	~10 ¹⁴		~10 ¹⁸	

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

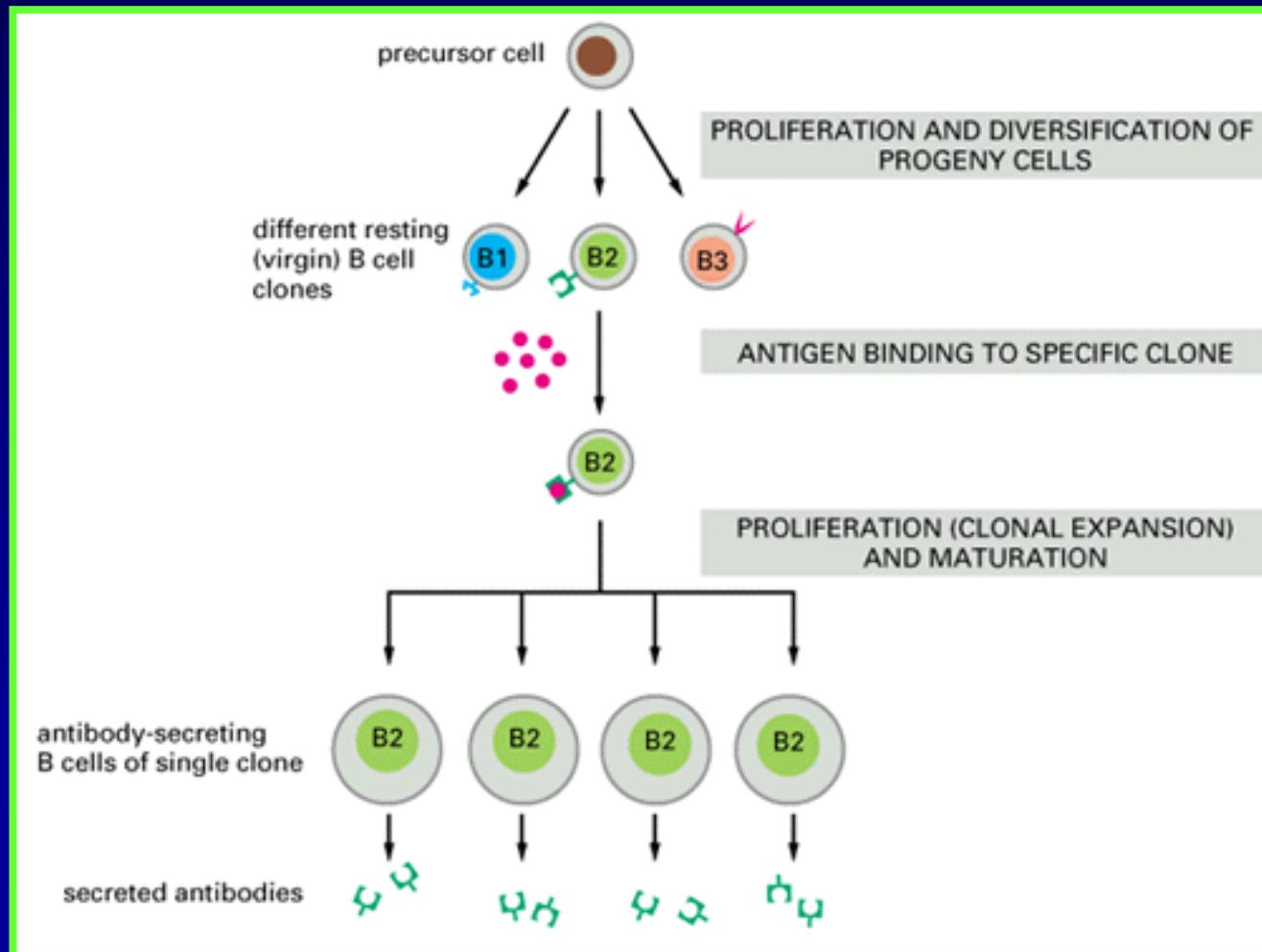
Histofisiologia del sistema immunitari

Teoria de la selecció clonal



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

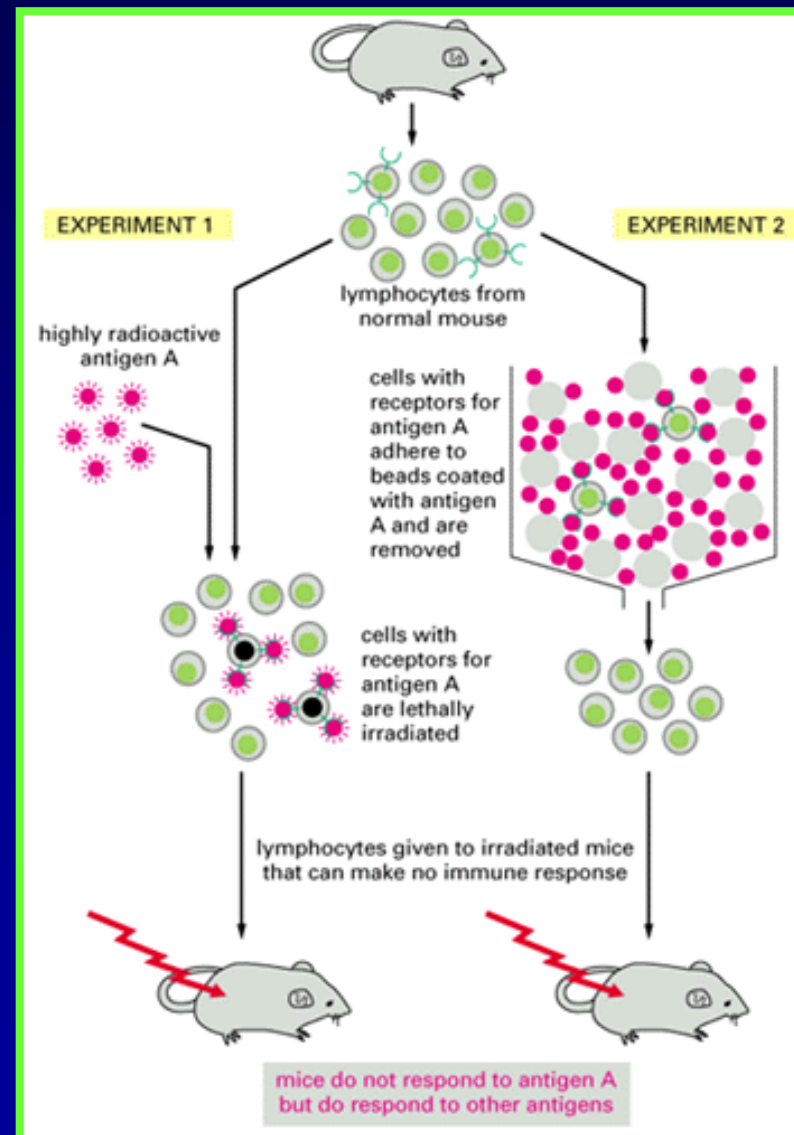
Histofisiologia del sistema immunitari Teoria de la selecció clonal



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Teoria de la selecció clonal

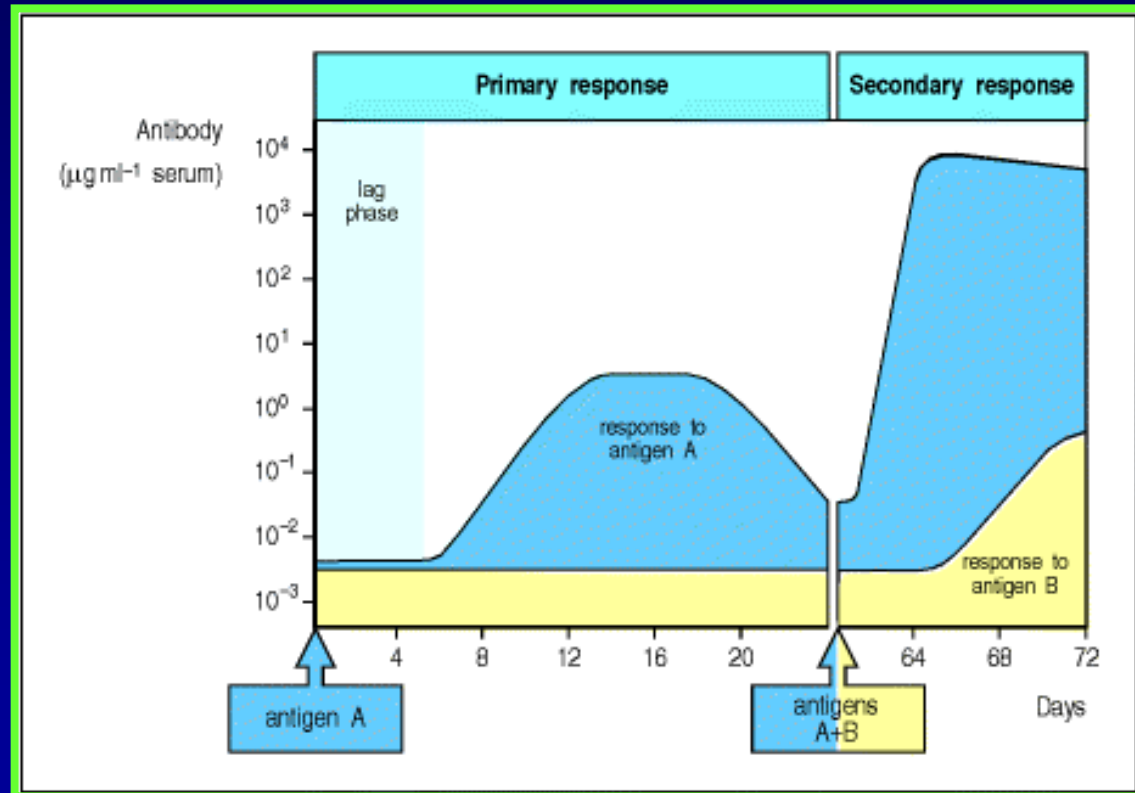
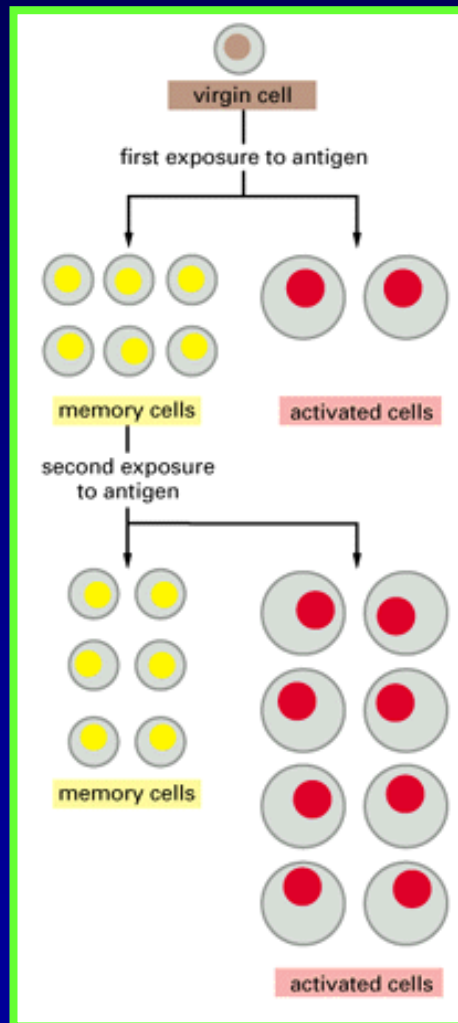


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Memòria immunològica



Alberts et al. MBC 4a ed.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits B als Ag

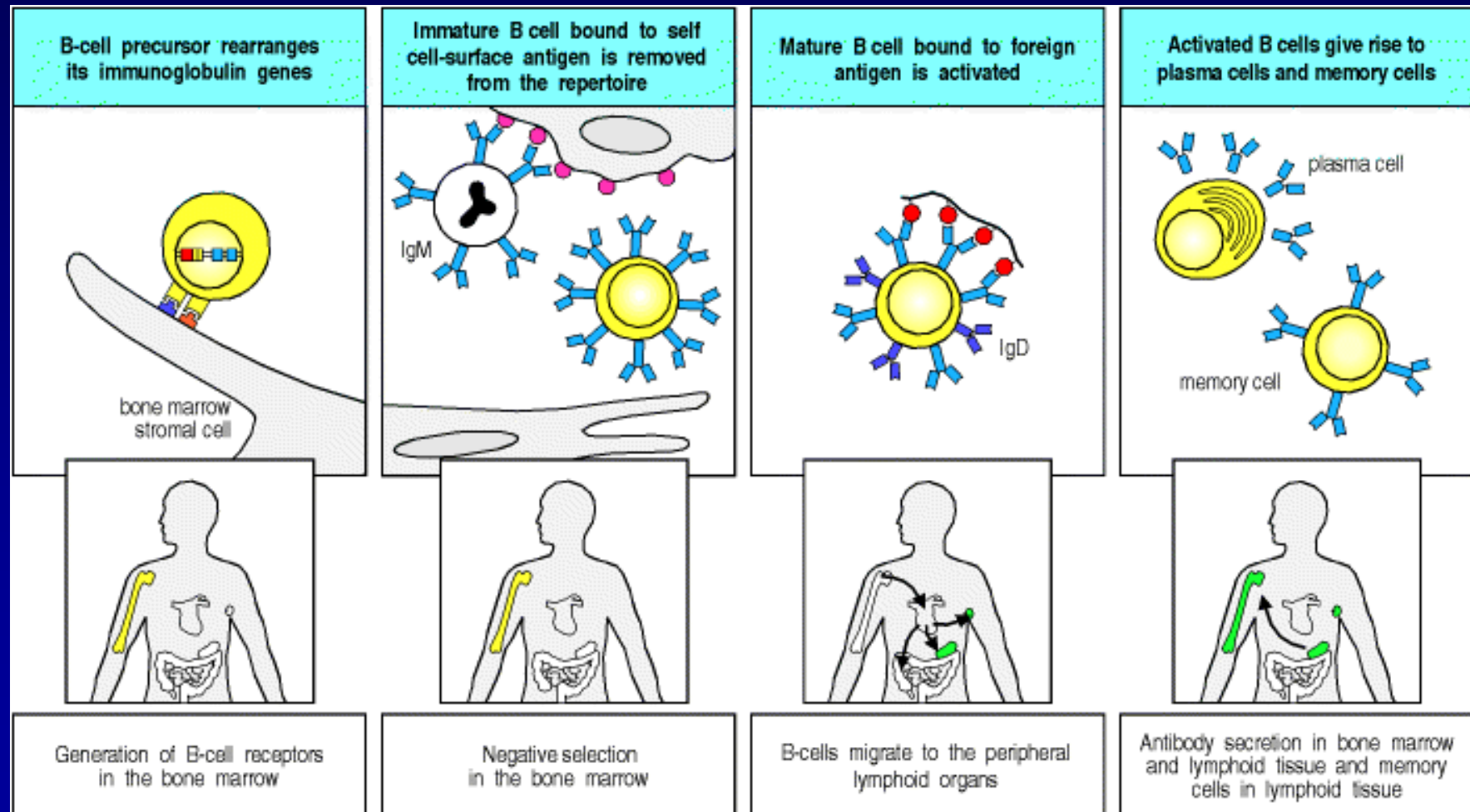
- Abans de contacte amb Ag: sint de IgM i D ---> Selecció clonal (Ac. monoclonals)
- Unió d'Ag ---> molts limfòcits diferents per 1 = Ag (Ac policl.)
- Fusió de limf. B i cèl·l. de mieloma: producció d'anticossos
- Unió de limf. T aux. a un altre determinant d'Ag ---> IL2 ---> Limf. B [IgM ---> ---> IgG] ---> C. plasm. ---> Pèrdua de Ig de superfície
- Alguns limf. B ---> Cèl·lules memòria (resp. 2)

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

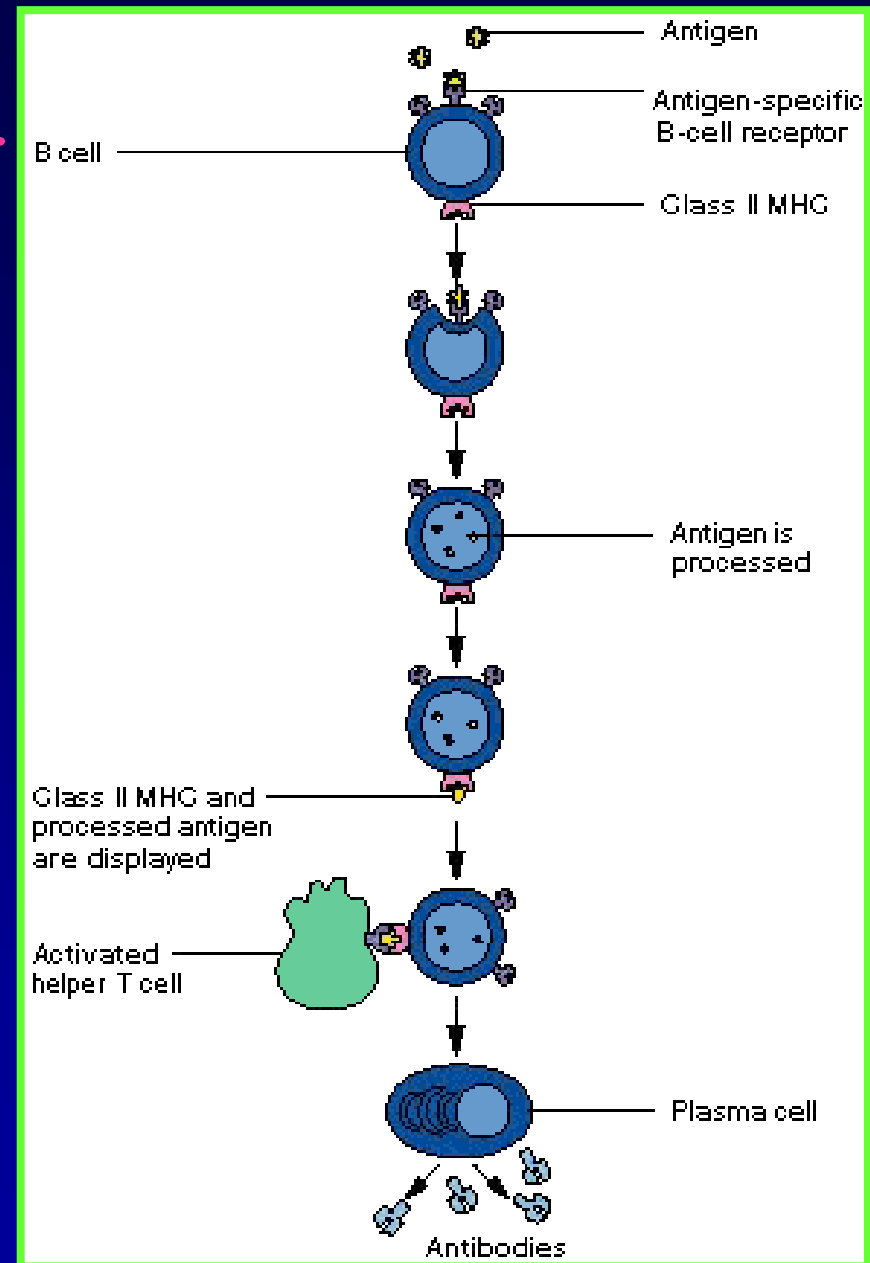
Resposta dels limfòcits B als Ag



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sist. immun.
Resposta dels limfòcits B als Ag



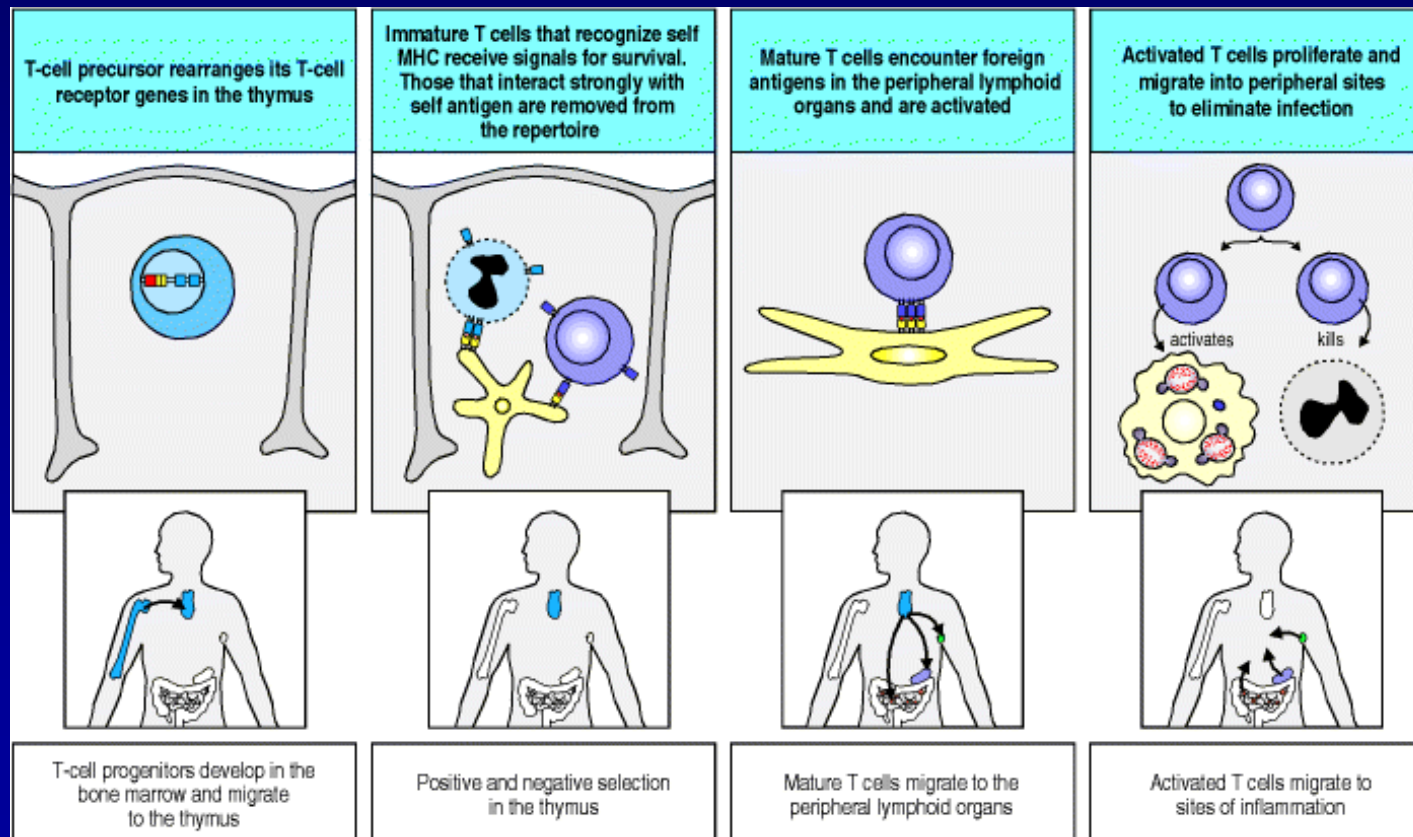
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

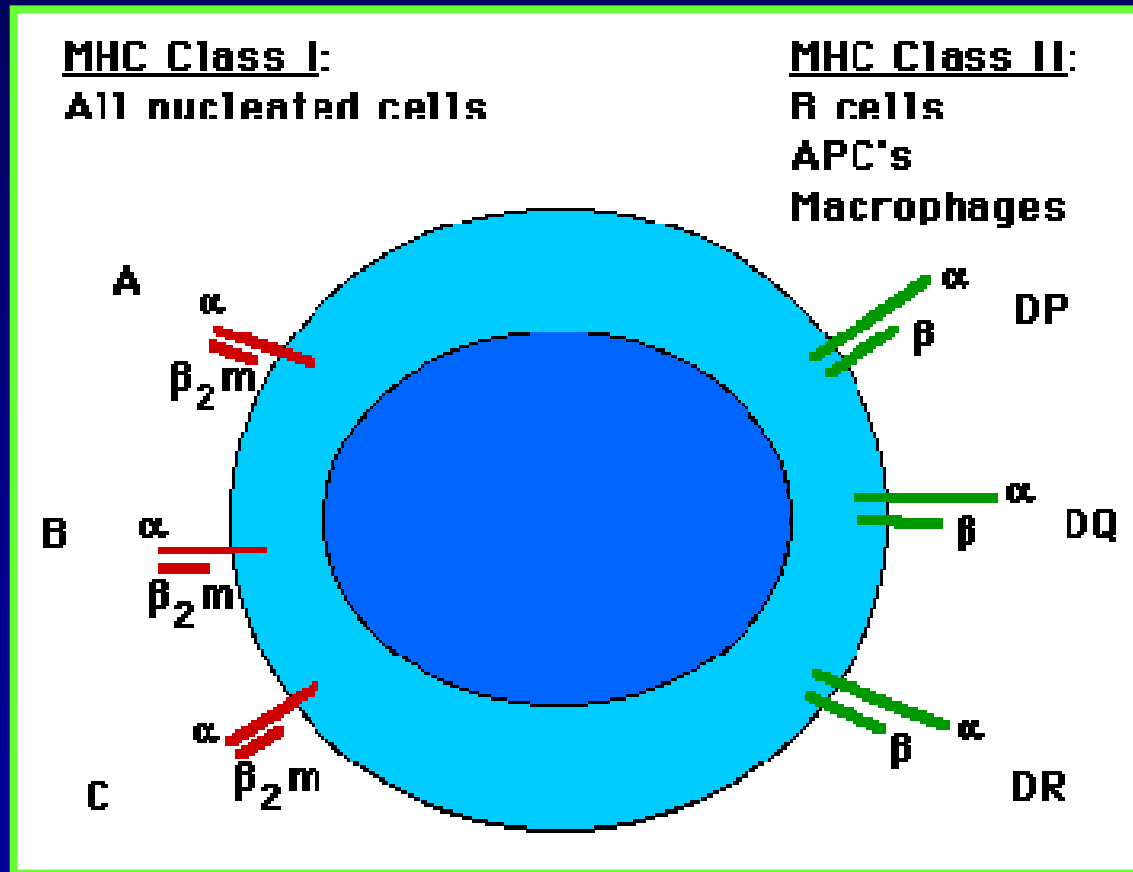
- Diferenciació de limfòcits T al tim (mort dels clons que interaccionarien amb **antigen** propi)
- Durant diferenciació: marcadors de superf.



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag



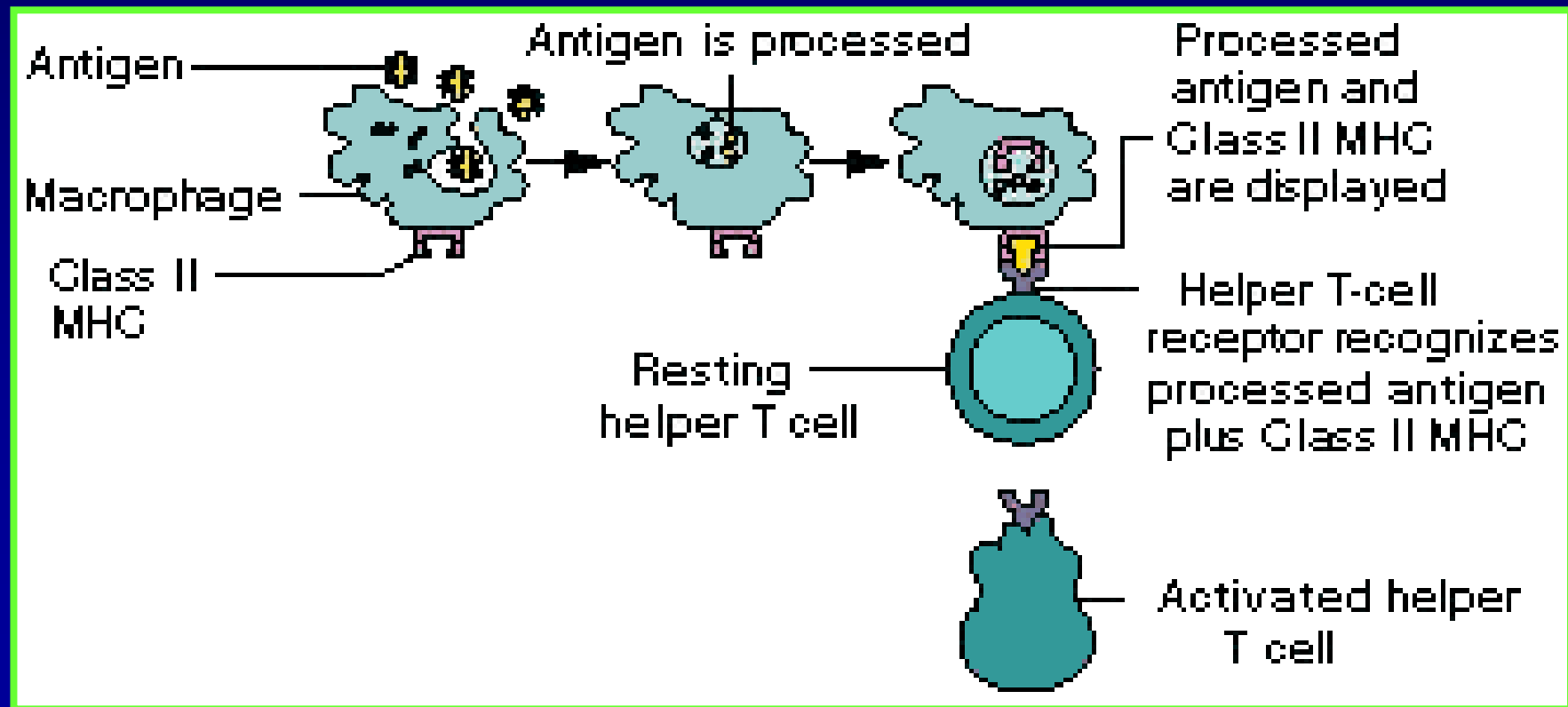
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Per activar-se, han d'interaccionar amb MHC (gens de classe I, II i III)
- MHC distint d'un individu a un altre ---> rebuig

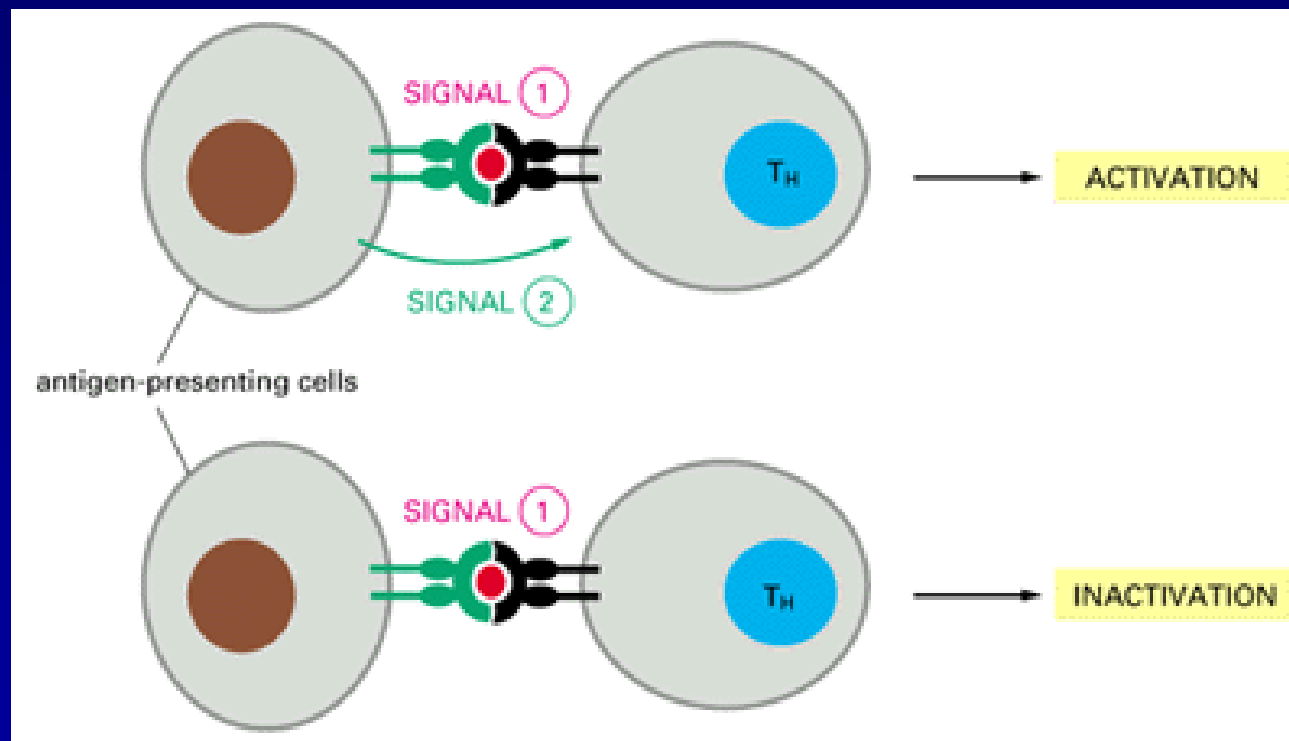


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Per activar-se, han d'interaccionar amb MHC (gens de classe I, II i III)
- MHC distint d'un individu a un altre ---> rebuig

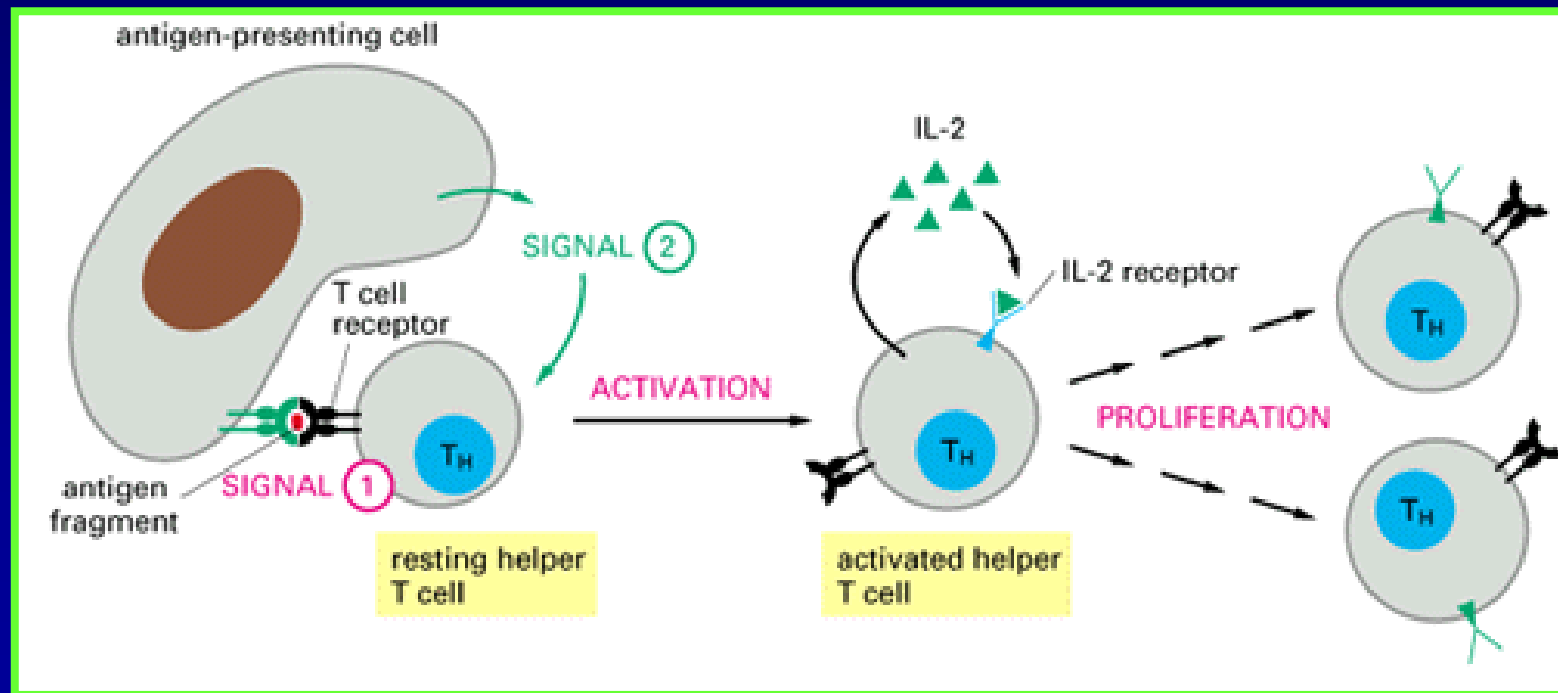


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Per activar-se, han d'interaccionar amb MHC (gens de classe I, II i III)
- MHC distint d'un individu a un altre ---> rebuig



Alberts et al. MBC 4a ed.

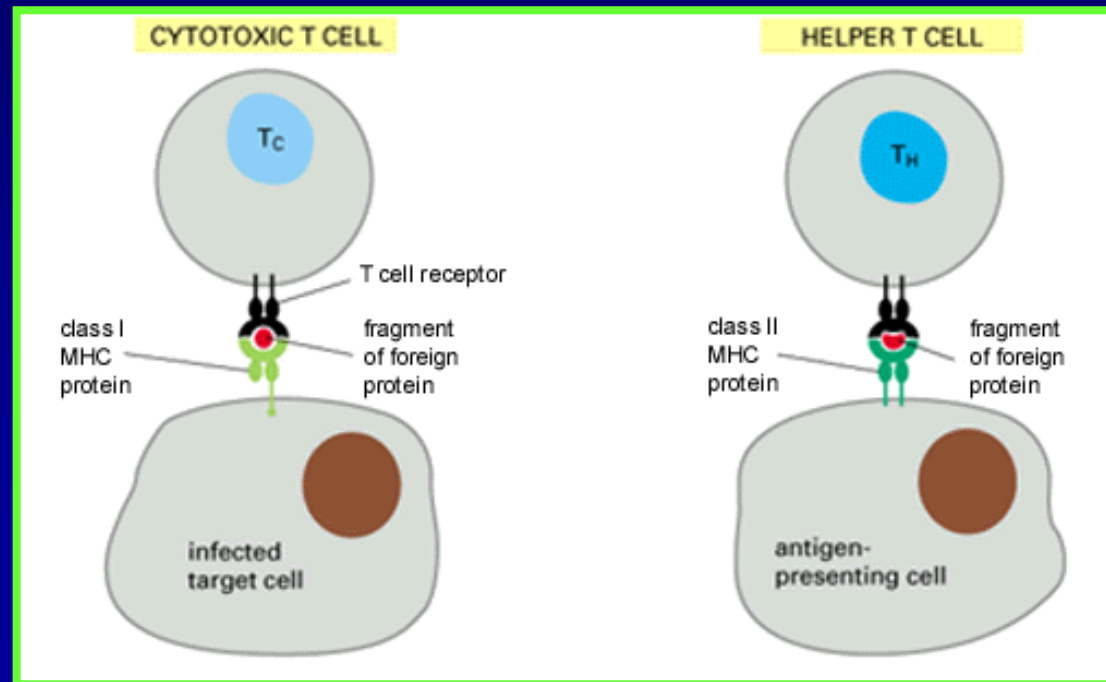
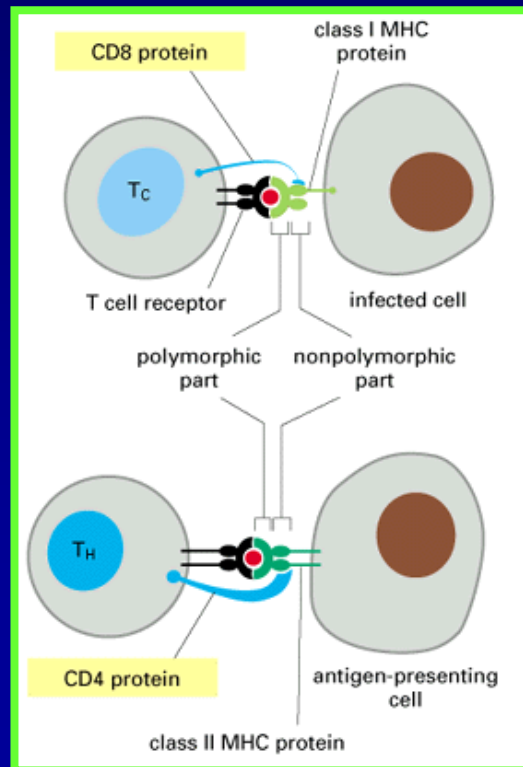
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Per activar-se, han d'interaccionar amb MHC (gens de classe I, II i III)
- MHC distint d'un individu a un altre ---> rebuig



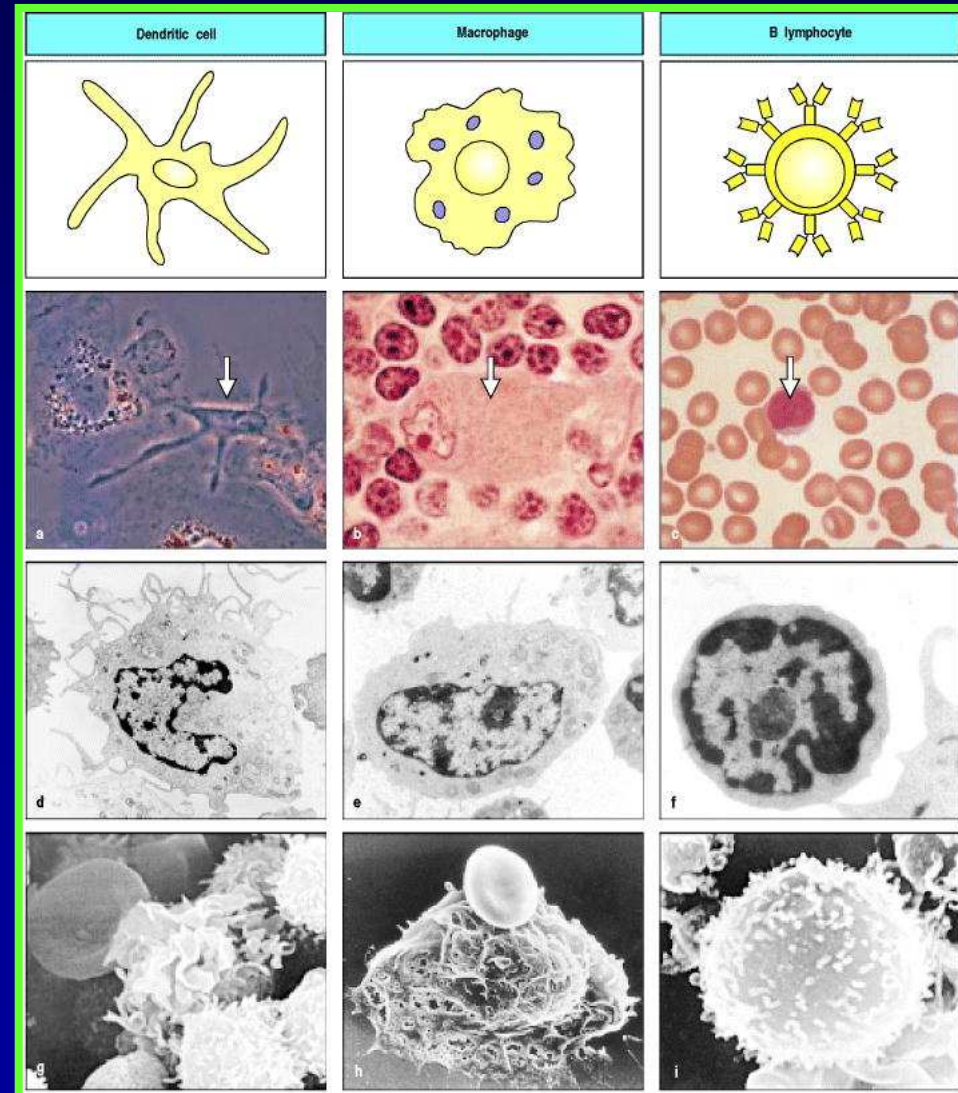
Alberts et al. MBC 4a ed.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Cèl.l. presentadores d'Ag

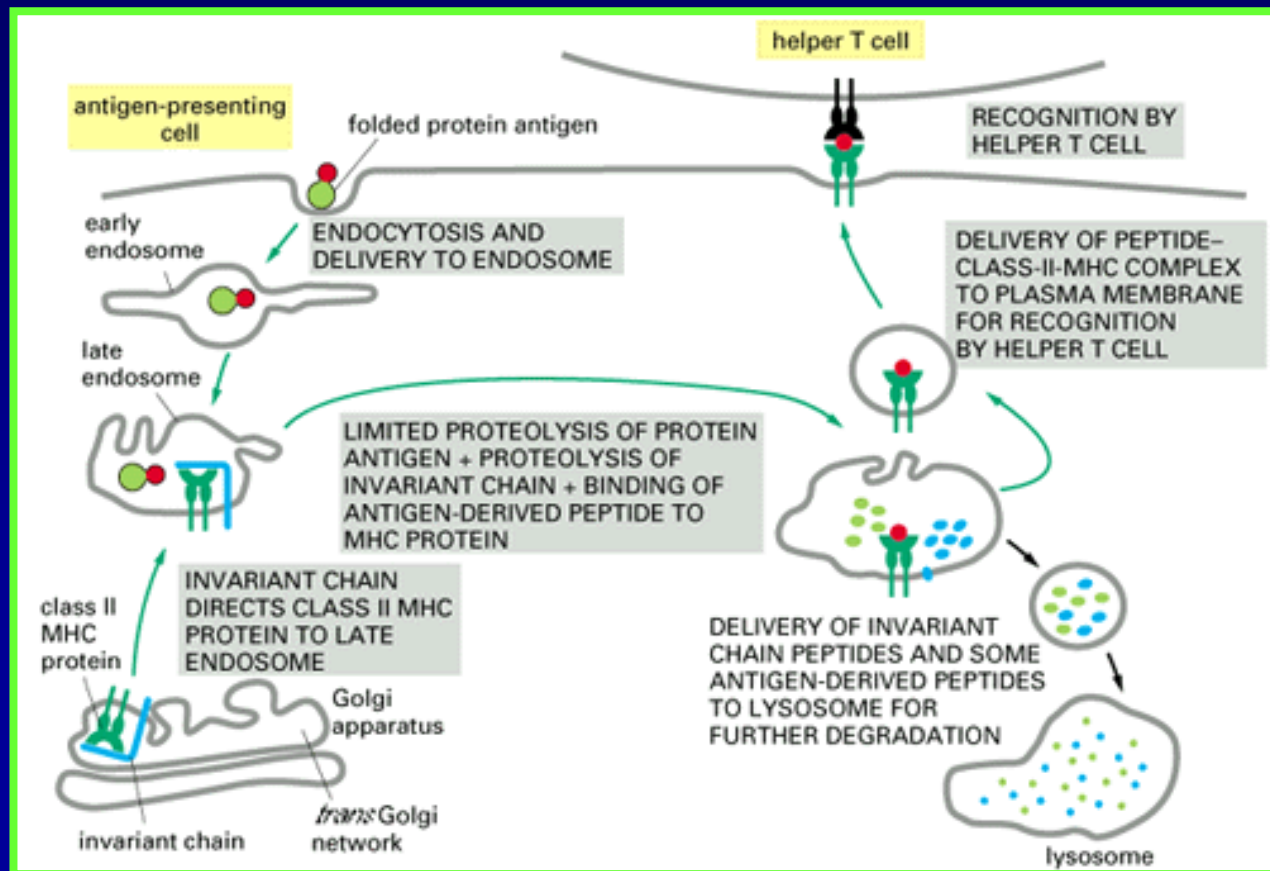


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Cèl.l. presentadores d'Ag
- Ex/Ag + MHC ---> reconegut per limf. T CD4 ---> activ.



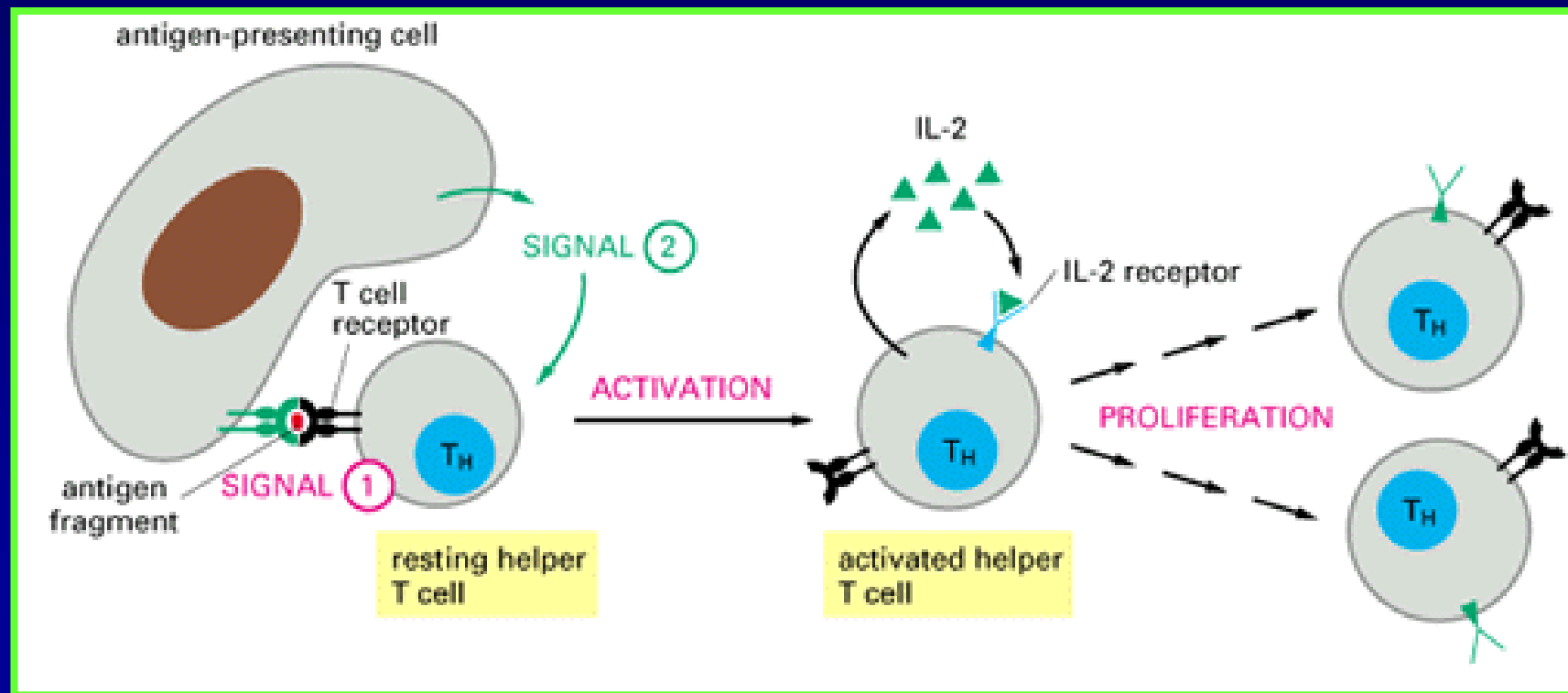
Alberts et al. MBC 4a ed.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Macròfags = cèl.l. presentadores d'Ag
- Ex/Ag + MHC ---> reconegut per limf. T CD4 ---> activ.



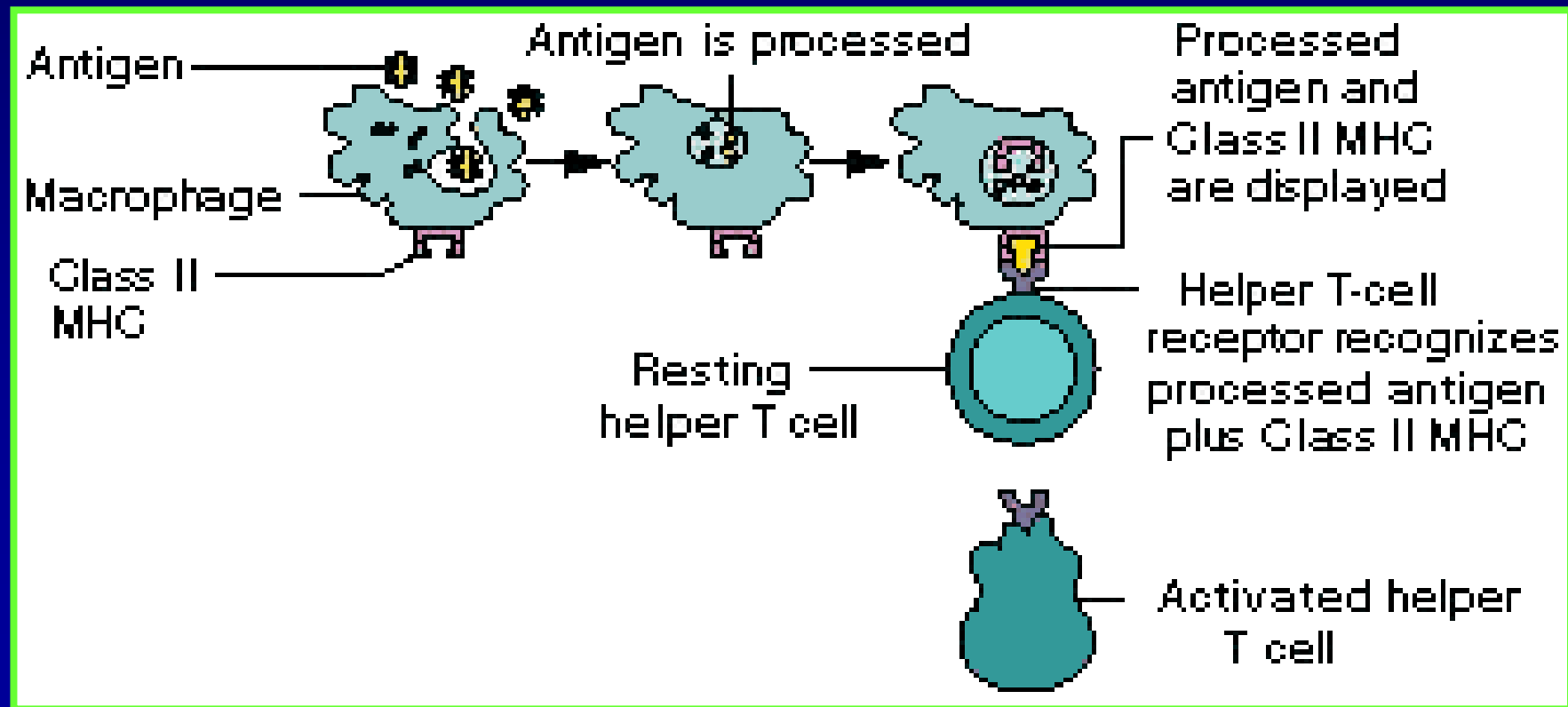
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

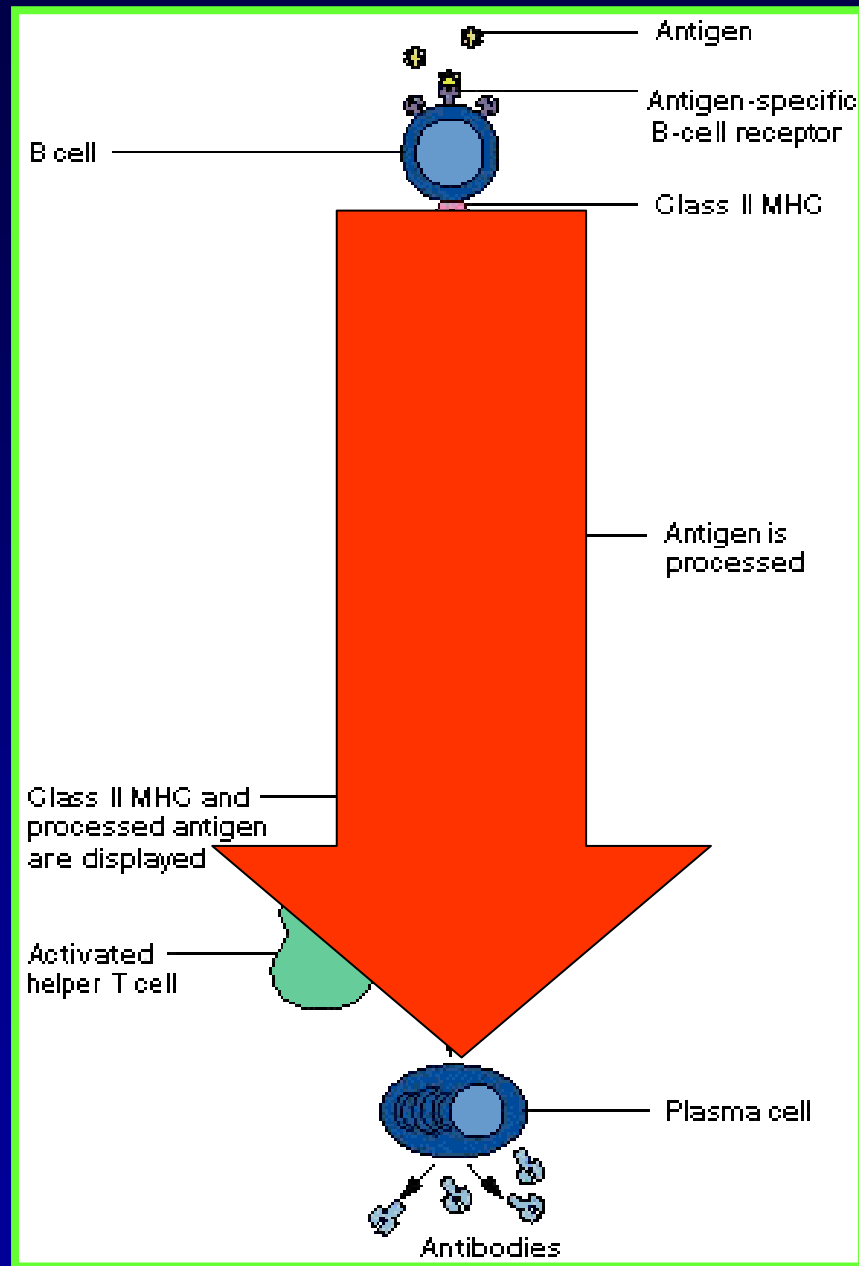
Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

- Macròfags = cèl.l. presentadores d'Ag
- Ex/Ag + MHC ---> reconegut per limf. T CD4 ---> activ.





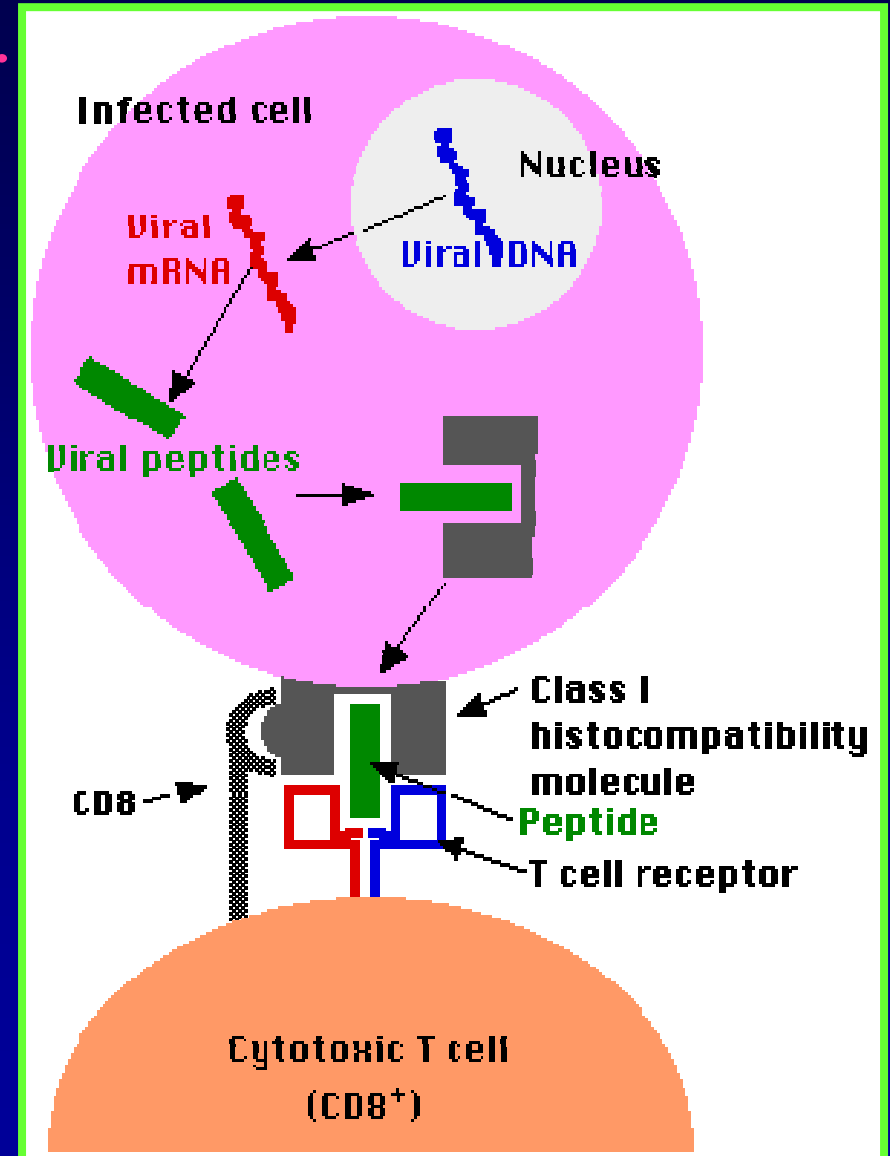
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Histofisiologia del sist. immun.

Resposta dels limfòcits T als Ag

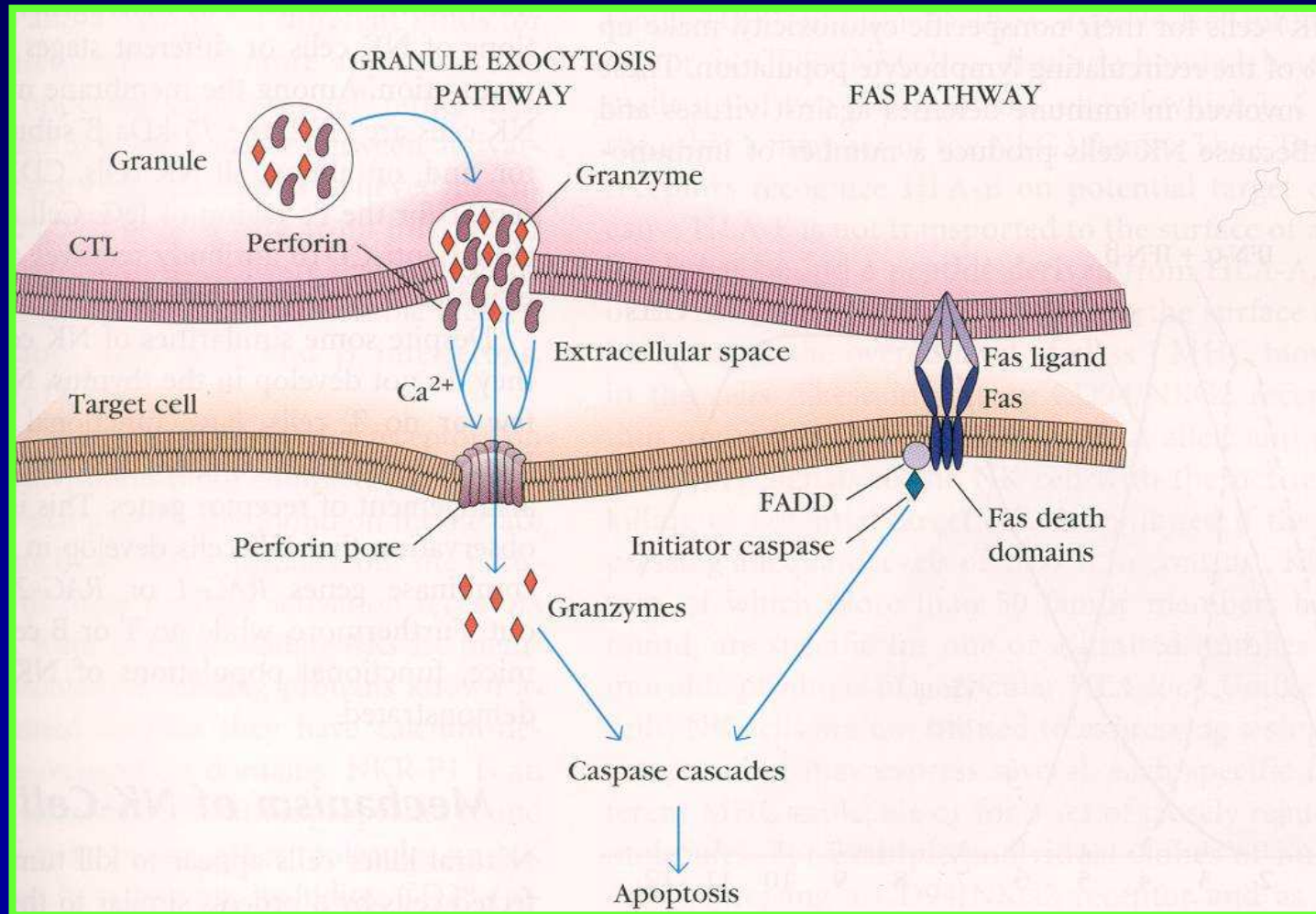
- Limf. T citotòxics o assassins --->
- > reconeixement de cèl·lules per MHC ---> diferent ---> fusió de MP ---> lisi osmòtica



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

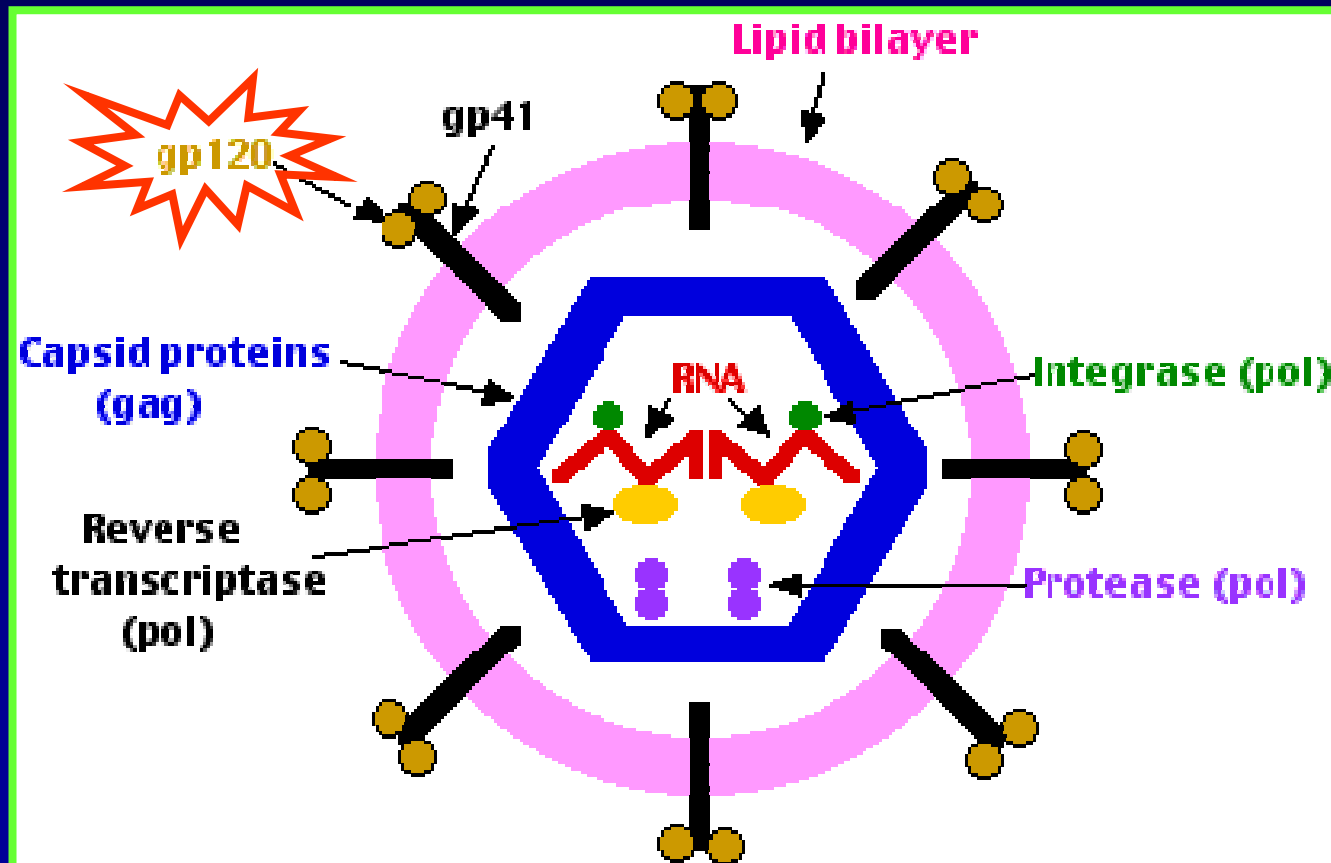


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Resposta dels limfòcits T als Ag

* HIV

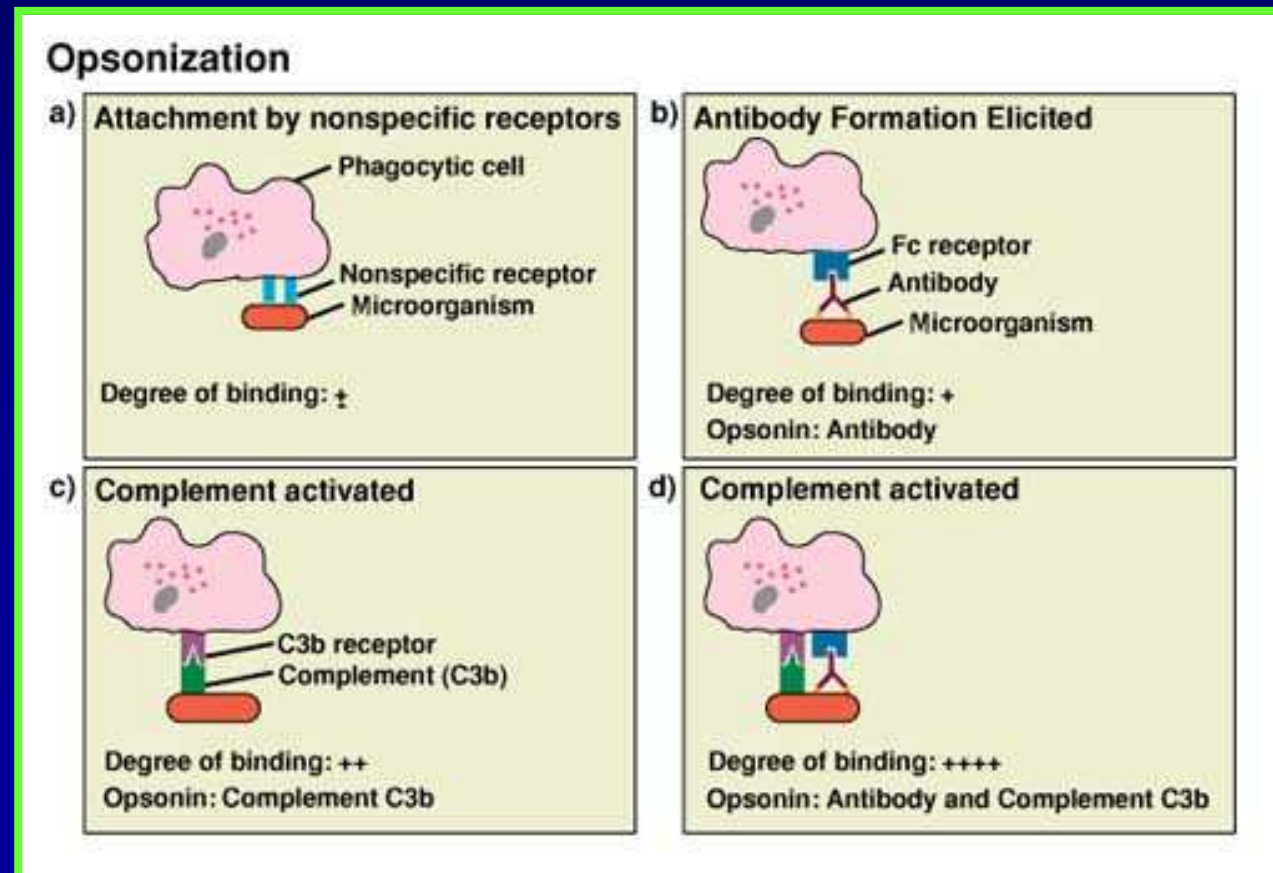


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Paper dels macròfags a la resposta immunitària

- Opsonització
- Ag captats per macròfags: bons immunògens
- Processament



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Histofisiologia del sistema immunitari

Estimulació inespecífica de limfòcits

PHA i Con 4 ---> limf. T

LPS ---> limf. B.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

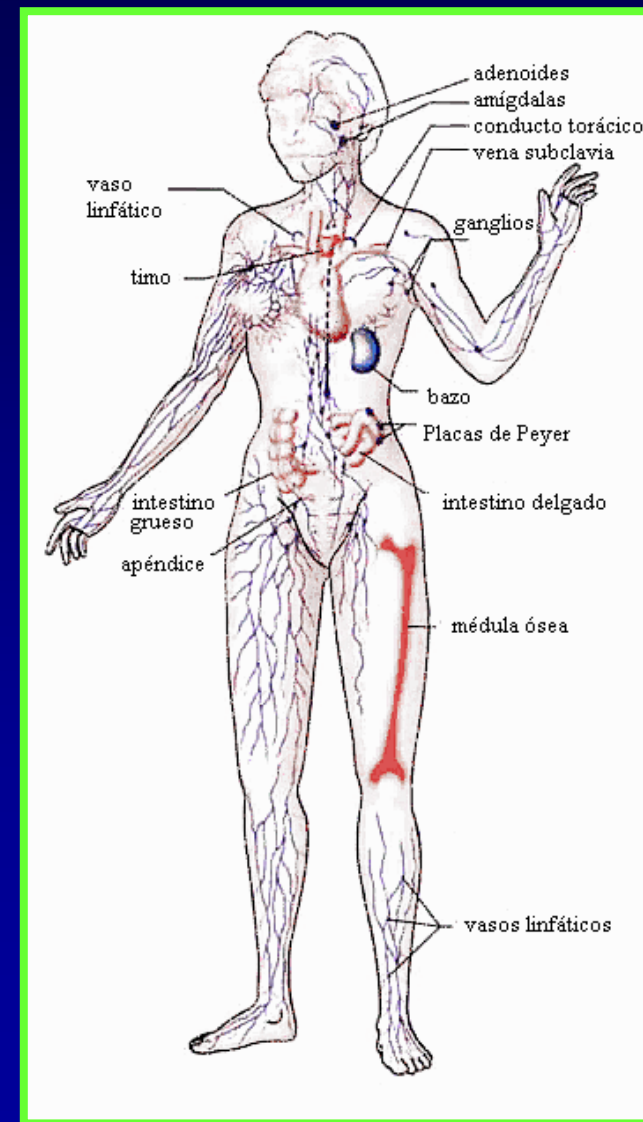
- Majoria de limfòcits en sang
- Organitzats en teixits:
 - * Medul·la òssia
 - * Melsa
 - * Amígdales, plaques de Peyer
 - * Tim - bossa de Fabrici
 - * Ganglis limfàtics
 - * Acumulacions difuses associades a mucoses

Òrgans limfoides primaris

- Diferenciació de precursors de limfòcits en limfòcits "programats" per a diferents Ag

Òrgans limfoides secundaris

- Ambient per a interacció limf.-> Ag i limf.-> limf.
- Des d'aquests es propaga la resposta immune
 - * Ganglis limfàtics
 - * Melsa
 - * MALT

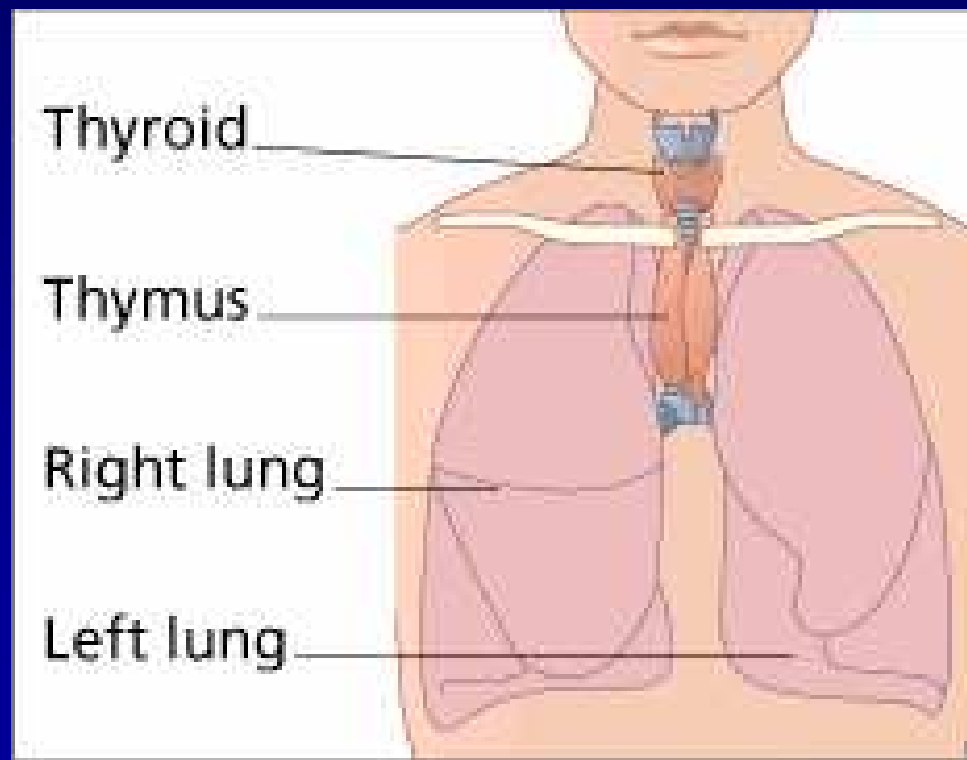


TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

TIM

- * Òrgan limfoide primari
- * Localització
- * Origen limfoepitelial - Involució (adipòcits)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris TIM

* Organització histològica

- Càpsula conjuntiva ---> trabècules = septes ---> lobels

Lobel escorça (fosca). Medul·la (clara) contínua

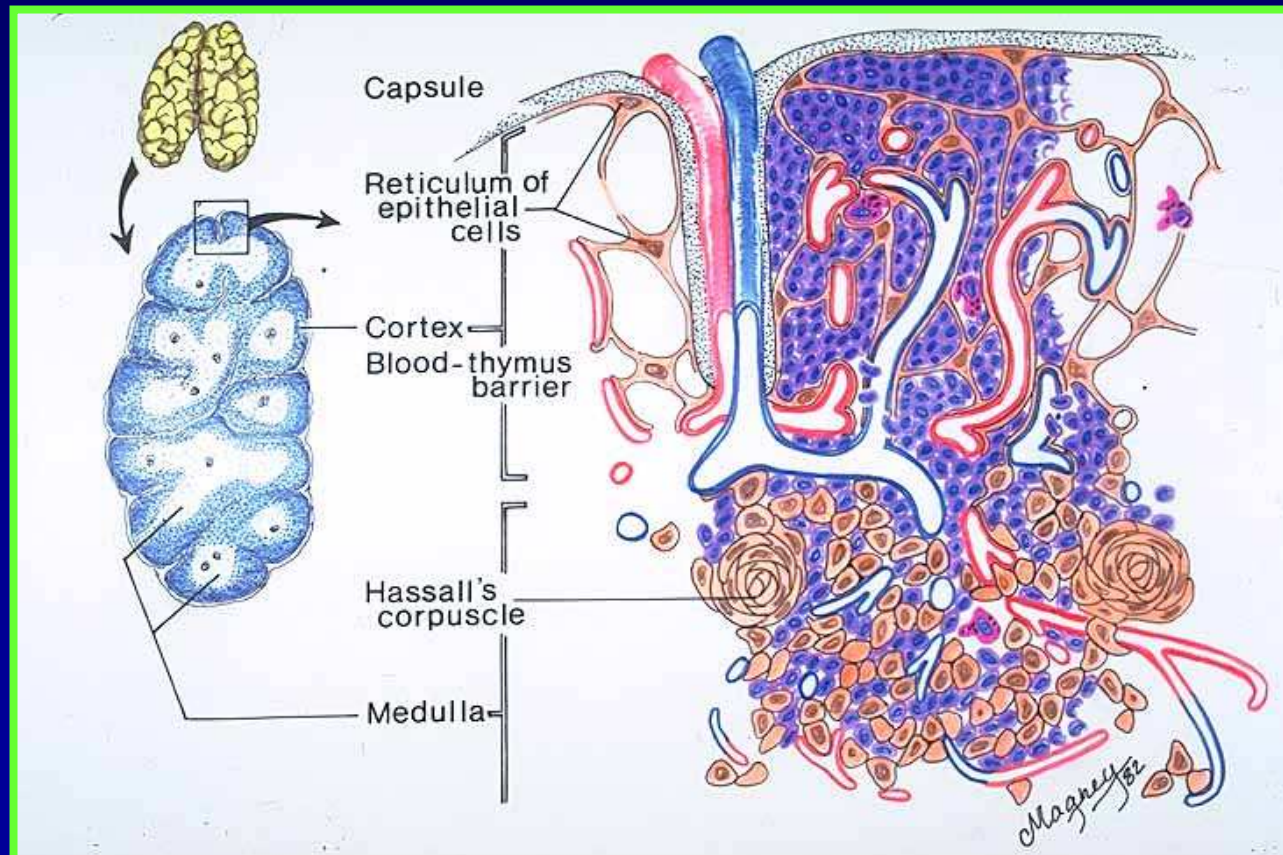


Figure 24. Structure of the thymus.

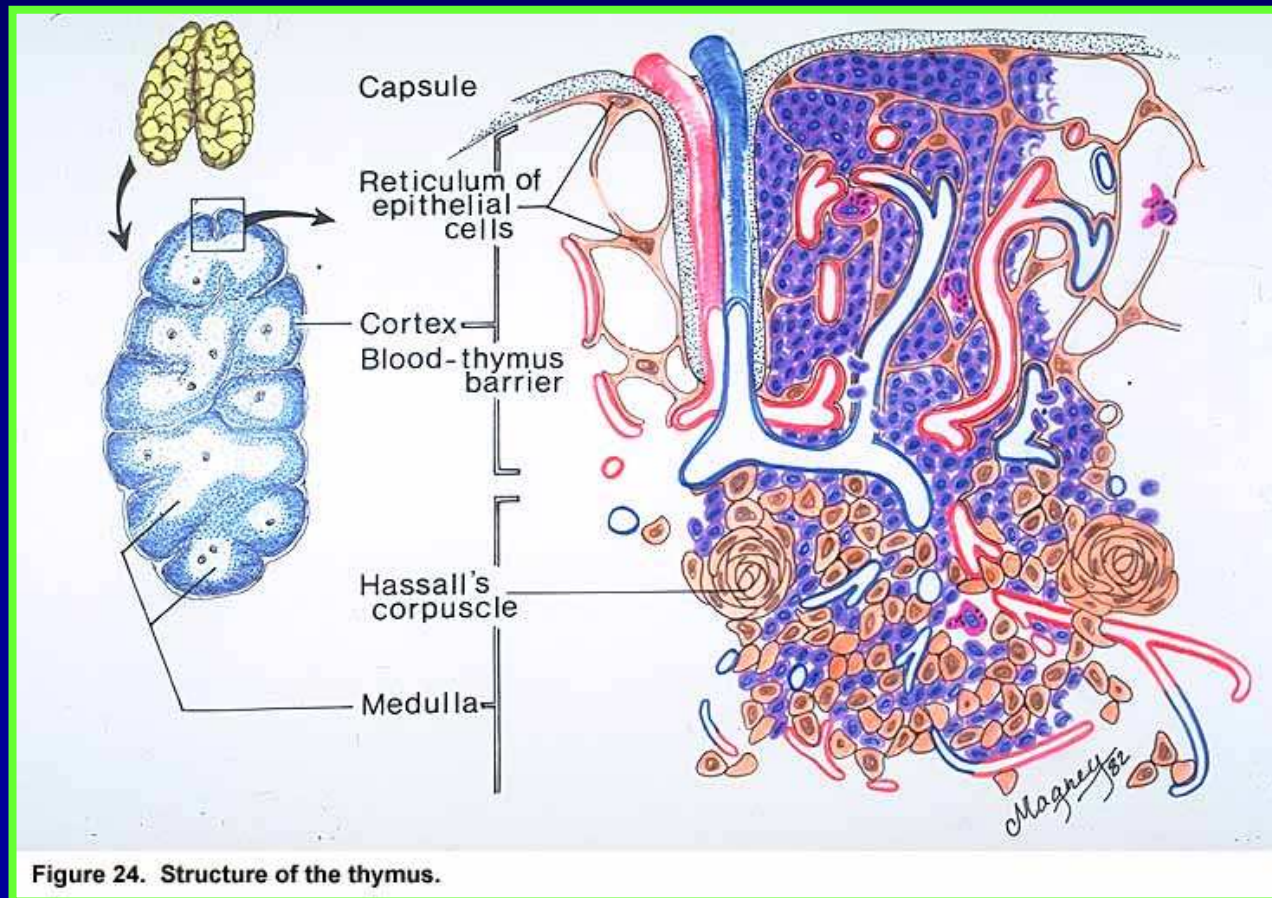
TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

TIM

* Cèl·lules

Limfòcits, macròfags (fagocit.), adipòcits (involució) i fins a 6 tipus de cèl·lules reticuloepiteliales (endodèrmiques)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

TIM

ESCORÇA

- Nombrosos limfòcits immadurs
- Cèl·lules epitelials de tipus 1
(epiteli subcapsular-perivascular)
- Cèl·lules epitelials de tipus 2
(regions externa i mitjana
del citoreticle)
- Cèl·lules epitelials de tipus 3
(regió profunda del citoreticle)
- * Participació de tipus 2 i 3 (MHC
en maduració de limfòcits)
- * Tipus 4 i 5 també en escorça profunda

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides. Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

TIM

MEDULLA

Limfòcits menys abundants

Cèl·lules epitelials de tipus 4

(citoreticle de la medul·la)

Cèl·lules epitelials de tipus 5

(en grups; cèl·lules indiferenciades)

Cèl·lules epitelials de tipus 6

(Participació en la formació de

corpuscles de Hassall: capes conc.

similars a epidermis; cerat.)

* 6 tipus diferents o = ??

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

TIM

Vasos i nervis

- * Artèries entren per límit corticomedul·lar
- * Escorça únicament irrigada per capil·lars (poc permeables) -->
- > **Barrera hematotímica** (encara que no aïlla total. d'Ag)

Podrien entrar els mateixos Ag.

- * Entrada de limfòcits a sang per vènules postcapil·lars medul·lars
- * Innervació noradrenèrgica

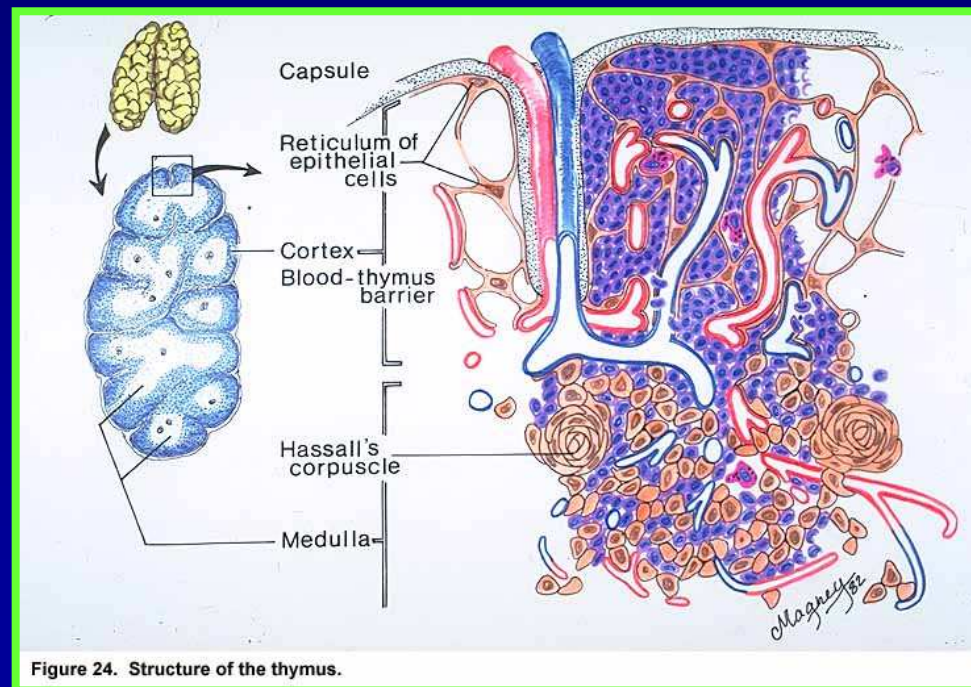


Figure 24. Structure of the thymus.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

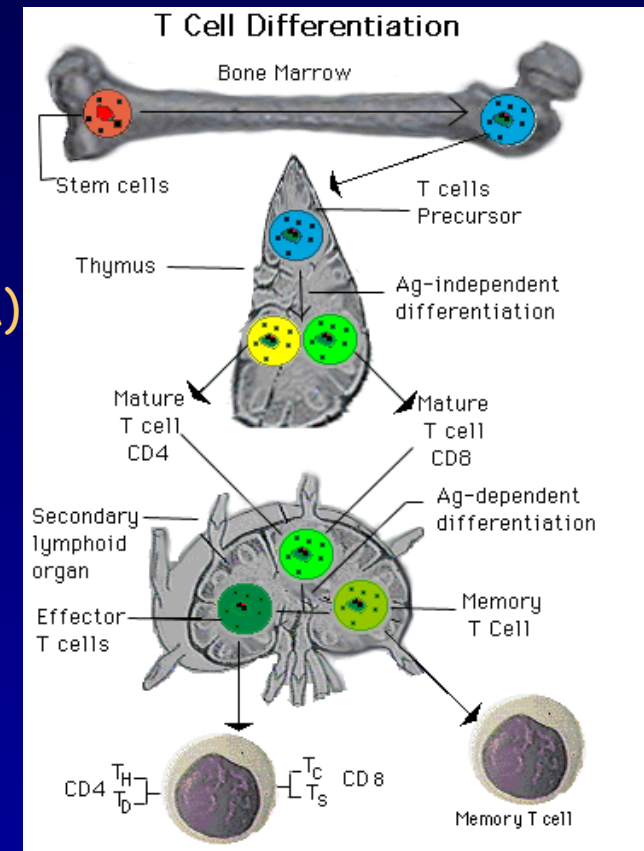
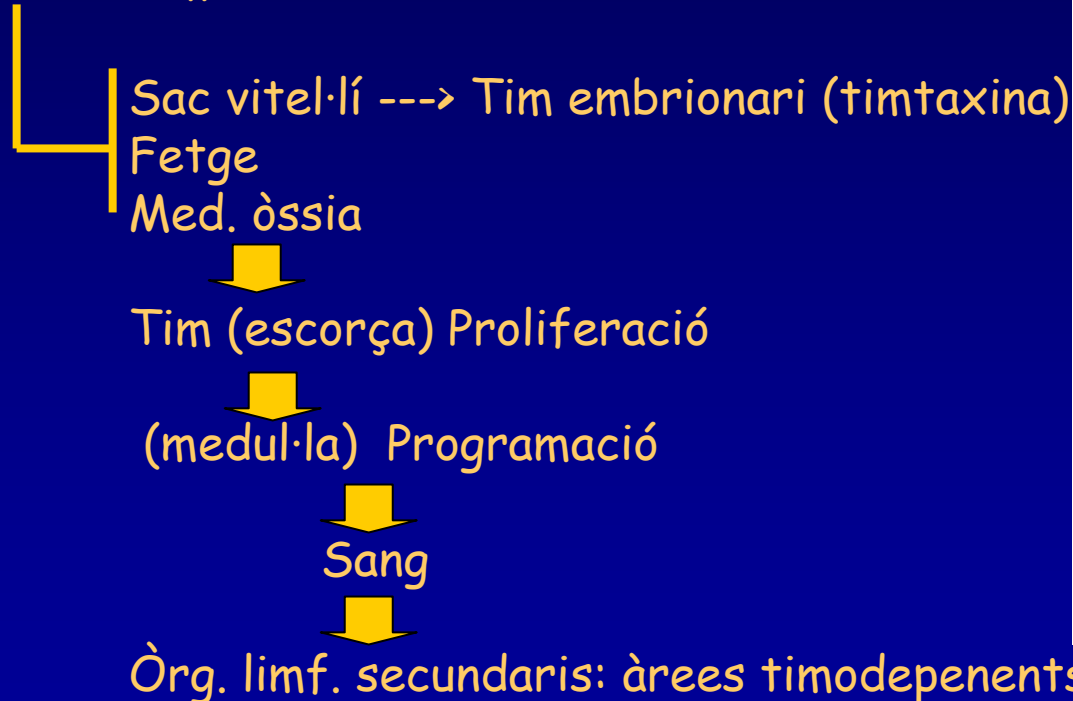
Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

TIM

Histofisiologia

- * Maduració de limfòcits T
- * Cèl·lules mare



- * Circulació per sang i òrg. limf. durant tota la vida. No tornen a tim.

TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

GANGLIS LIMFÀTICS

* Localització

* Organització histològica

- Càpsula conj. + trabècules
- Sins limfàtics (vasos limf/capil·lars)

Vasos l. aferents

Subcapsular

Intermedi

Medul·lars

Vasos l. eferents

- Parènquima

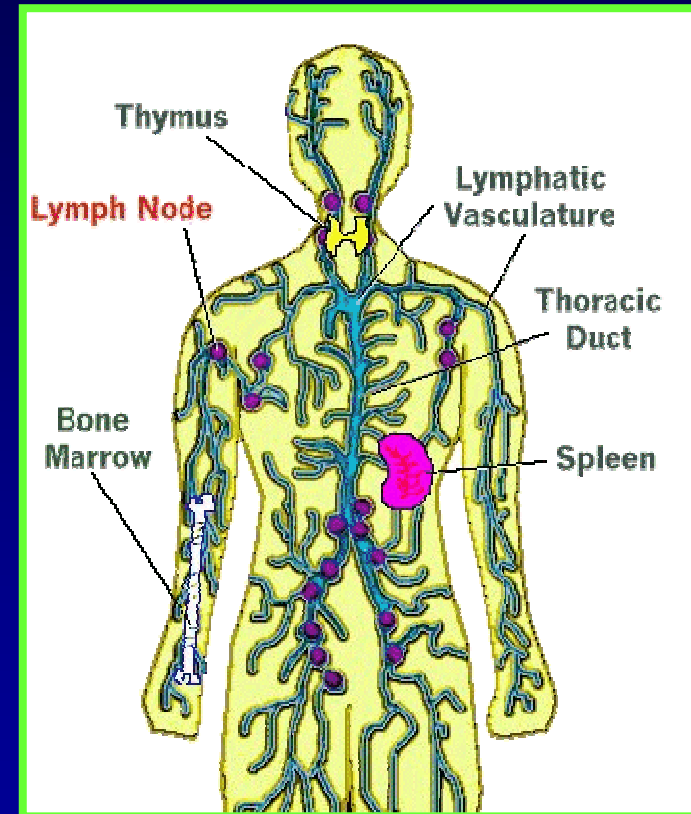
Cèl·lules reticulars + fibres
de reticulina

Limfòcits

C. plasmàtiques

Macròfags

C. dendrítiques (P. Ag)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

GANGLIS LIMFÀTICS

* Localització

* Organització histològica

- Càpsula conj. + trabècules

- Sins limfàtics (vasos limf./capil·lars)

Vasos l. aferents

Subcapsular

Intermedi

Medul·lars

Vasos l. eferents

- Parènquima

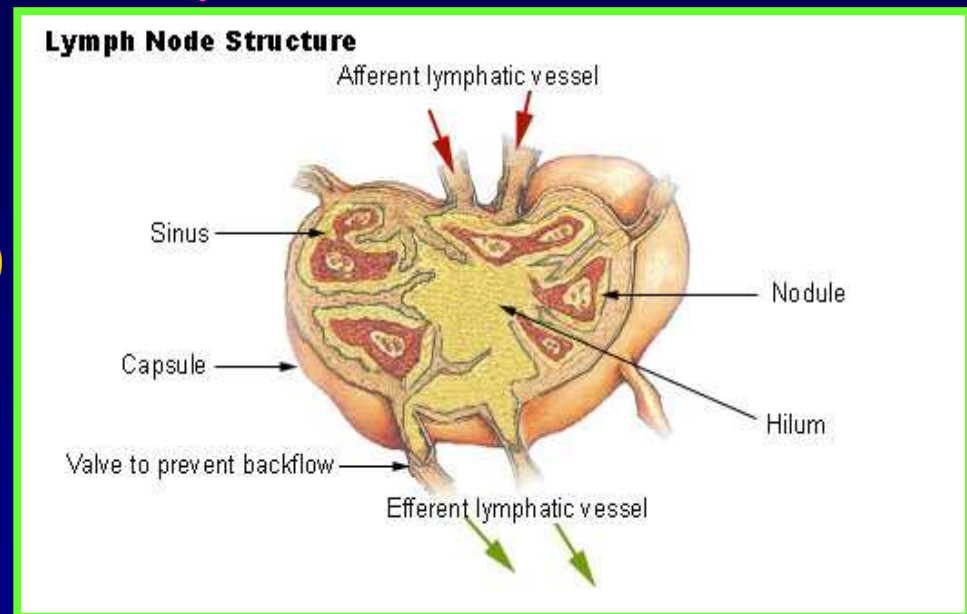
Cèl·lules reticulars + fibres de reticulina

Limfòcits

C. plasmàtiques

Macròfags

C. dendrítiques (P. Ag)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

GANGLIS LIMFÀTICS

ESCORÇA

* B dependent

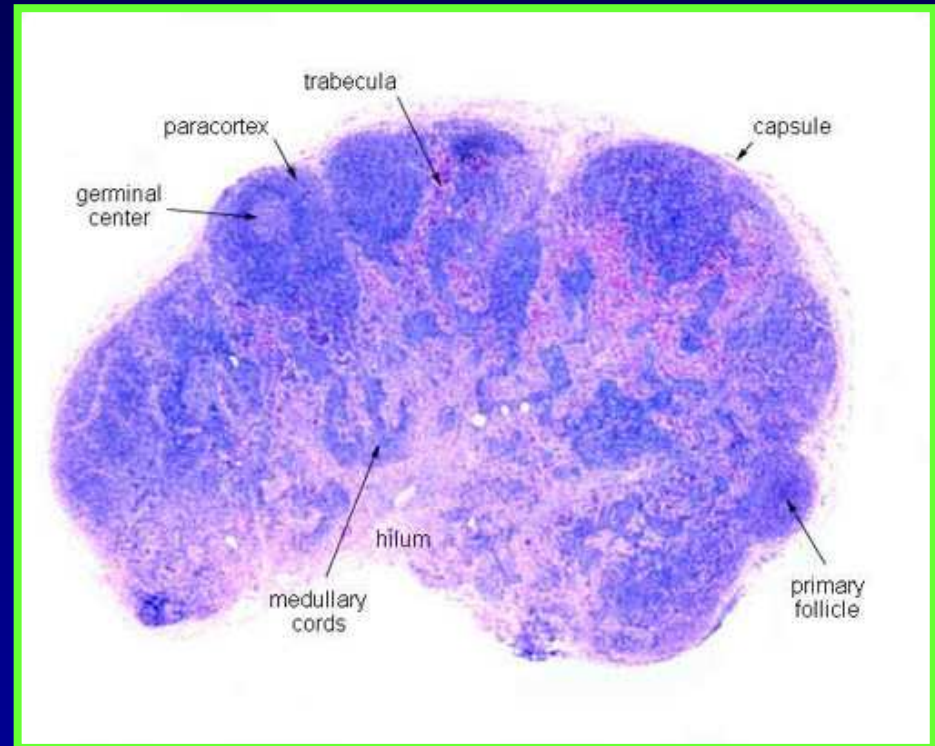
Fol·licles (separats per t. limf. difús)



Fol·licles (amb centres germinals)

Casquet perifèric (limfòcits en repòs)

Centre germinal (cèl·l. B en proliferació)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

GANGLIS LIMFÀTICS

ESCORÇA

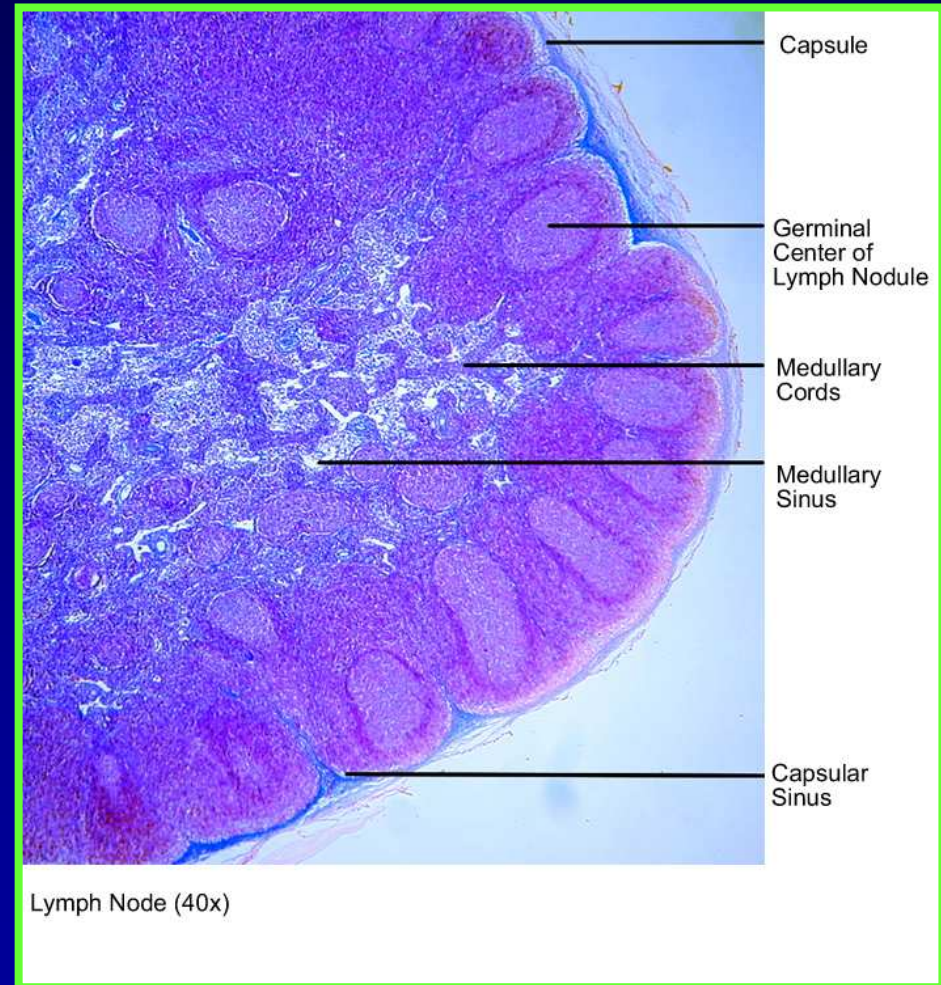
* B dependent

Fol·licles (separats per t. limf. difús)

Fol·licles (amb centres germinals)

Casquet perifèric (limfòcits en repòs)

Centre germinal (cèl·l. B en proliferació)



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris
GANGLIS LIMFÀTICS

PARAESCORÇA

* T dependent

T. limf. difús (limf T + cèl.l. dendrítiques)

MEDULLA

Cordons medul-lars (L. T, cèl.l. plasm)
i macròfags)

Sins medul-lars (sins limfàtics)

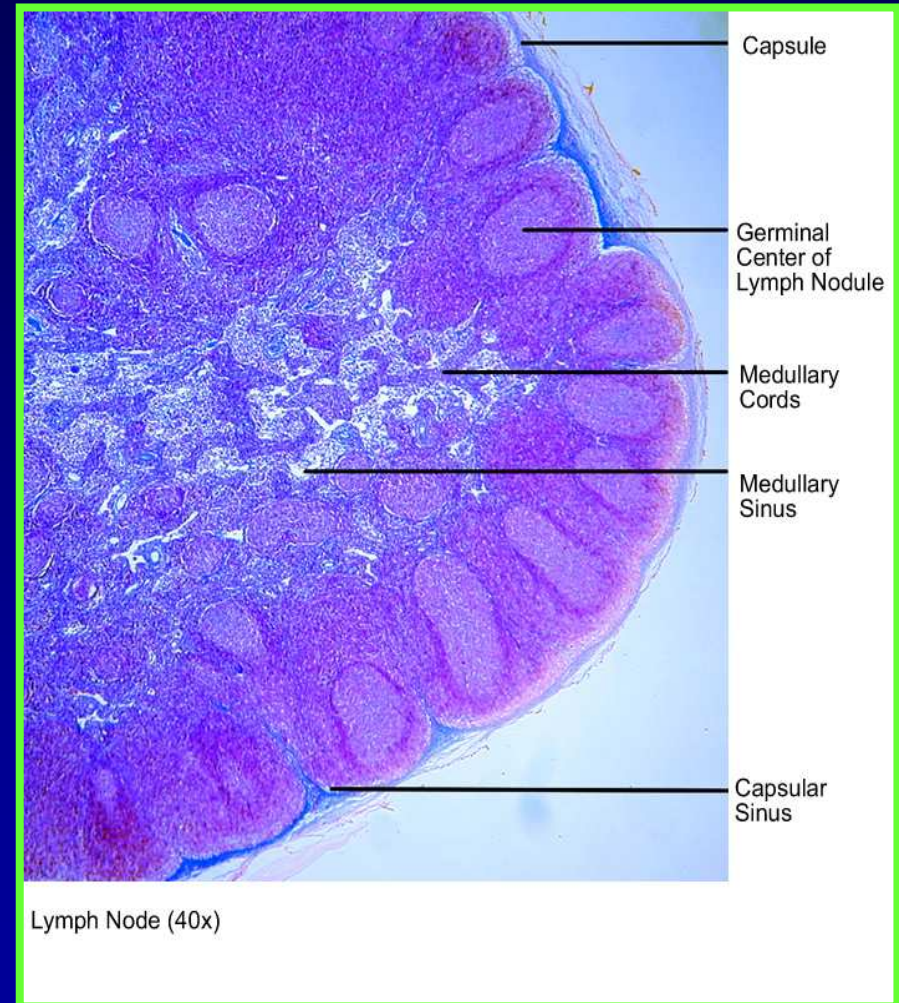
* Funció

- Filtració de la limfa

Cèl.l. reticulars = filtre mecànic

Macròfags = fagocitosi

- Proliferació de limfòcits T i B



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

MELSA

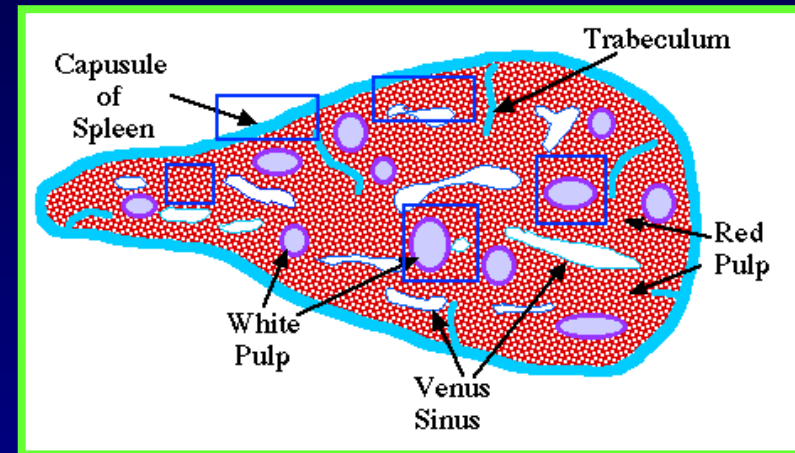
Òrgan limf. secundari

* Localització

* Organització histològica

- Connectat amb sistema circulatori

- Càpsula amb trabècules



TEMA 19. Limfòcits i sistema immunitari. Òrgans limfoides.

Immunitat innata

Teixit limfoide: òrgans limfoides primaris i secundaris

MELSA

- PARÈNQUIMA

* Polpa roja

Sinusoides sanguinis: destrucció d'eritròcits

Cordons cel·lulars: cèl.l. reticulars i macròfags

* Polpa blanca: teixit limf.

Al voltant d'arterioles

- Beina limfàtica periarteriolar (T dependent)

- Nòduls = fol·licles amb centres germinatius (B dependent)

