

## **La identitat immunitària**



INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS  
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

## **La identitat immunitària**

Discurs de recepció de  
JORDI VIVES I PUIGGRÒS  
com a membre numerari de la  
Secció de Ciències Biològiques,  
llegit el dia 16 de novembre de 2009

BARCELONA  
2009

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

**Vives i Puiggròs, Jordi, 1941-**

La Identitat immunitària

Bibliografia

ISBN 9788492583652

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques II. Títol

1. Immunitat 2. Sistema immunològic

612.017

© Jordi Vives i Puiggròs

© 2009, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: novembre de 2009

Tiratge: 600 exemplars

Text revisat lingüísticament per la Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

Compost per Víctor Igual, SL

Mallorca, 374. 08013 Barcelona

Imprès a ALTÉS arts gràfiques, SL

Carrer de Cobalt, 160. 08907 L'Hospitalet de Llobregat

ISBN: 978-84-92583-65-2

Dipòsit Legal: B. 36900-2009

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

En primer lloc, vull agrair a l'Institut d'Estudis Catalans i, especialment, a la Secció de Ciències Biològiques l'honor que m'ha dispensat en fer-me membre d'aquesta institució.

Quan em vaig plantejar escollir un tema per al meu discurs de recepció, volia triar un tema que lligués la meva professió amb les funcions de l'IEC. Vaig considerar que una de les tasques fonamentals de l'IEC és mantenir la nostra identitat com a país mitjançant els instruments pertinents, un dels quals és la nostra llengua. No em va ser fàcil relacionar els signes d'identitat del nostre país amb la meva professió, però el concepte d'identitat podria ser un concepte que em servís de reflexió. Com a immunòleg em vaig preguntar: tenint en compte que la llengua és un dels factors que determinen la nostra identitat com a país, quins podien ser els factors que determinaven la identitat immunitària d'un individu? I és d'aquesta manera com em vaig posar a reflexionar sobre els elements que componen la identitat immunitària.

## **1. INTRODUCCIÓ**

El concepte d'identitat té diferents significats i s'utilitza en una gran varietat de contexts. La identitat és un concepte ambigu desenvolupat per la psicologia social. Els seus límits són algunes vegades imprecisos. En aquesta presentació intentaré que perdi aquesta imprecisió. En centrar-me en el sistema immunitari i altres mecanismes de defensa, m'esforçaré a donar una forma precisa i objectiva a la seva delimitació.

Abans d'endinsar-me en el tema, haig de remarcar que la construcció de la identitat és un procés d'autoafirmació, la qual cosa implica la diferenciació res-

pecte dels altres. Fins i tot es podria dir que la identitat ha sorgit com una necessitat d'afirmació i diferenciació envers l'entorn. És per això que la identitat es podria definir en termes de diferenciació dels altres. D'altra banda, no hem de concebre la identitat com si fos quelcom immodificable. La construcció de la identitat pròpia és un procés que s'allarga en el decurs de tota la vida.

En començar a parlar de la identitat immunitària, voldria recordar que la seva formació és un procés que requereix la presència d'elements constitutius a partir dels quals es construeix. Per això exposaré breument en què consisteix el sistema immunitari.

## **2. SISTEMA IMMUNITARI**

El nostre sistema immunitari té com a funció fonamental salvar-nos de morir per malalties infeccioses.

El sistema immunitari és un mecanisme de defensa que es divideix en dos grans tipus: la immunitat innata i l'adquirida. La primera és filogènicament més antiga i és present en organismes molt primitius, mentre que la immunitat adquirida apareix tardanament en l'evolució.

En primer lloc, parlaré de la immunitat innata, de la qual un es podria preguntar per què rep aquest nom. Es denomina d'aquesta manera perquè la tenim des del moment del naixement. Consta de components físics, químics i cel·lulars. El component físic és el més evident i consisteix en la pell. La pell que recobreix l'organisme és un obstacle de primera importància per evitar l'entrada dels gèrmens a l'organisme. Per il·lustrar aquest fet, només cal pensar en els individus que pateixen ferides o cremades. En aquests casos, els gèrmens no tenen cap obstacle per penetrar a l'organisme, i vertaderament les infeccions són, de bon tros, la causa de morbiditat més important en aquestes situacions. A més, el paper protector de la pell és ampliat per la sudoració i les secrecions sebàcies, que són riques en àcid làctic i àcids grassos, a més de tenir un pH molt baix que dificulta el creixement bacterià.

Conjuntament amb la pell, les membranes de les superfícies internes, però exposades a l'exterior, com ara les membranes que recobreixen els tractes orals, genitourinaris o oculars, constitueixen barreres mecàniques que impedeixen l'entrada dels gèrmens. A més, el paper defensiu d'aquestes membranes és reforçat per components químics, com els àcids de les secrecions gàstriques, l'espermina del semen o el liozim present a les llàgrimes, les secrecions nasals i la saliva.

No obstant això, tot i aquestes barreres físiques i químiques, els gèrmens poden penetrar en l'organisme, ja sigui per les vies naturals obertes a l'exterior, com són les orals, genitals o altres, ja sigui a través de les obertures provocades per ferides o, les més greus, les ocasionades per cremades. En aquestes situacions, els

gèrmens es troben amb una segona barrera defensiva de la immunitat innata i que està composta per elements cel·lulars i factors solubles. Els primers estan constituïts bàsicament per unes cèl·lules denominades *macròfags*, els quals són presents en diverses formes per tot l'organisme. Aquestes cèl·lules capten, a través de mecanismes que veurem més endavant, els gèrmens que hi han penetrat i els engoleixen cap a l'interior en un procés que s'anomena *fagocitosi*. Un cop a l'interior dels macròfags, els gèrmens són destruïts mitjançant l'acció d'enzims i altres elements bioquímics.

A més dels elements físics, químics i cel·lulars, la immunitat innata consta també d'altres factors solubles, com són, per exemple, els factors que formen el sistema del complement. Aquests factors es troben en les secrecions i en la sang, són activats per l'entrada dels gèrmens i desencadenen un procés que implica diversos elements cel·lulars i solubles, que s'anomena *procés inflamatori* i del qual parlaré amb detall més endavant.

Tots els elements de la immunitat innata descrits fins ara són presents en tots els individus i es pot considerar que, genèricament, no constitueixen un factor d'identitat immunitària. El que succeeix és que, entre els diversos individus, hi pot haver variants en alguns elements cel·lulars o solubles que sí que contribueixen a configurar aquesta identitat. D'aquests elements, en parlaré més endavant quan descrigui aquest tipus de variants.

En el curs de l'evolució ha sorgit un altre sistema immunitari anomenat *adaptatiu*, que dóna lloc a la immunitat adquirida. Evolutivament, la immunitat adquirida apareix en els vertebrats i presenta més complexitat. Una diferència rellevant entre la immunitat innata i l'adquirida és que la primera es manté sempre igual, mentre que els contactes repetits amb els gèrmens o substàncies estranyes fan que l'adquirida augmenti d'intensitat i eficàcia. La immunitat adquirida representa un pas endavant molt avantatjós en relació amb els mecanismes de defensa de l'organisme.

Tant la immunitat innata, en alguns dels seus elements, com l'adquirida contribueixen a formar la identitat immunitària dels individus, però la immunitat adquirida hi contribueix en una proporció molt més gran. És per això que començaré parlant d'aquesta immunitat i, d'ara endavant, quan faci referència al sistema immunitari, em referiré bàsicament a la immunitat adquirida.

### **3. IMMUNITAT ADQUIRIDA**

L'estudi del sistema immunitari es va desenvolupar a partir de la freqüent observació que les persones que es recuperaven de certes malalties hi quedaven posteriorment «immunes». Els que les patien rarament les desenvolupaven de nou. I aquesta immunitat era molt específica, ja que un individu que es recuperava, per

exemple, d'una verola, estava protegit contra el virus de la verola, però no ho estava contra infeccions com la rubèola o la varicel·la. Aquestes proteccions eren degudes a respostes específiques que constitueixen el que s'anomena *immunitat adquirida*.

Les respostes específiques del sistema immunitari conformen un procés dirigit a destruir i eliminar els organismes invasius i les molècules tòxiques que aquests produeixen. I a causa del fet que les reaccions immunitàries són destructives, és imprescindible que estiguin dirigits tan sols contra molècules o altres elements forans i no contra molècules de l'hoste. Precisament aquesta capacitat de distingir les molècules foranes de les pròpies constitueix una característica fonamental del sistema immunitari.

El sistema immunitari està integrat per dos tipus d'òrgans, els primaris i els secundaris. Els primaris estan constituïts pel moll d'os i el timus, on maduren els limfòcits, que són les principals cèl·lules del sistema immunitari. Els òrgans secundaris estan distribuïts per tot l'organisme i és on té lloc la resposta immunitària. En aquest moment, no en faré una llista, sinó que tan sols en mencionaré un dels més representatius, els ganglis limfàtics. Els òrgans secundaris estan formats fonamentalment per limfòcits, que també es troben en gran quantitat a la sang perifèrica.

Els limfòcits es divideixen en dos grans tipus: els limfòcits B, que un cop activats donen lloc a les cèl·lules plasmàtiques productores d'anticossos, i les cèl·lules T, que maduren en el timus i que, per la seva banda, es divideixen en limfòcits T CD4 i T CD8. Aquests últims tenen funcions citotòxiques, mentre que els primers es consideren com les cèl·lules reguladores de la resposta immunitària.

En un organisme humà adult hi ha al voltant de  $2 \times 10^{12}$  limfòcits, i si agrupéssim totes les cèl·lules i òrgans del sistema immunitari, aquest tindria unes dimensions equivalents al cervell o el fetge i un pes en l'adult del voltant d'un quilo i mig. El sistema immunitari ocupa, doncs, un espai considerable en l'organisme.

Les respostes immunitàries específiques són responsabilitat dels limfòcits, els quals circulen contínuament per l'organisme aprofitant, en part, les vies de circulació sanguínia. Aquesta contínua recirculació té una doble funció: en primer lloc, assegurar que el limfòcit específic contacti amb l'antigen o substància estranya que ha penetrat en l'organisme i, en segon lloc, possibilitar que els diversos tipus de limfòcits contactin entre si, ja que, com veurem, la interacció cel·lular és indispensable per portar a terme la resposta immunitària.

Una de les característiques principals del sistema immunitari és, doncs, que les seves cèl·lules tenen la capacitat de reconèixer específicament les substàncies estranyes a l'organisme. Cada limfòcit que hi ha en l'organisme reconeix de manera específica una substància estranya. El sistema immunitari té la capacitat de reconèixer totes les possibles substàncies estranyes que hi poden haver en el seu en-



torn i, junt amb aquesta capacitat de reconeixement, disposa de mecanismes efectors per destruir allò que és estrany a l'organisme. Per això, es fa necessari que, per evitar un procés autodestructiu, el sistema immunitari aprengui a distingir el que li és propi de l'estrany. Cal, per tant, un procés d'aprenentatge que li permeti portar a terme aquesta distinció. La pregunta ara és: quines són les característiques que ha de tenir aquest element propi? Aquest element propi que el sistema immunitari ha d'aprendre a reconèixer ha de tenir la característica de ser diferent de tota la resta d'elements del seu entorn, fins i tot ha de ser diferent dels elements que posseeix en comú amb la resta d'individus que constitueixen la població humana. Però quins són els elements diferents en cada individu? Aquests elements que veritablement distingeixen un individu d'un altre són les molècules que conformen el que s'anomena *complex d'histocompatibilitat principal* (MHC, de l'anglès *major histocompatibility complex*). I són precisament aquestes molècules un dels elements essencials que configuren la identitat immunitària dels individus.

Com veurem més endavant, el sistema immunitari, a través del receptor específic dels limfòcits T, reconeix les substàncies estranyes sempre que formin un complex molecular amb les molècules d'histocompatibilitat pròpies. Tot seguit veurem a grans trets en què consisteix aquest sistema.

#### **4. COMPLEX D'HISTOCOMPATIBILITAT PRINCIPAL (MHC)**

El nom de *histocompatibilitat* es deu al fet que va ser descobert fent experiments de trasplantament, en els quals s'observà que, si es trasplantaven teixits d'un ratolí a un altre, aquests eren rebutjats. Els trasplantaments només eren acceptats quan els teixits provenien d'un ratolí bessó. A partir d'aquestes observacions fetes en les primeres dècades del segle passat, es van portar a terme estudis que demostraren que existien unes molècules en les membranes de les cèl·lules que eren les responsables que els ratolins receptors dels trasplantaments reconeguessin el teixit trasplantat com a estrany i el rebutgessin. Les diferents soques de ratolins posseïen molècules diferents, i per això eren rebutjades. Eren incompatibles. El trasplantament només era acceptat quan les molècules del donant i del receptor eren idèntiques, és a dir, compatibles. Posteriorment es va demostrar que aquestes molècules eren codificades per gens procedents dels dos progenitors: s'expressaven en forma codominant. També es va veure que no era un sol gen el responsable, sinó que eren un conjunt de gens situats en una mateixa regió cromosòmica i que configuraven un sistema que es va denominar *complex d'histocompatibilitat principal* (MHC). Poc després del seu descobriment, es va encunyar el terme de *haplotip* per denominar tots aquells gens del complex situats en un mateix cromosoma i que s'hereten en bloc. Per tant, tot individu té dos haplotips MHC, un procedent del pare i l'altre, de la mare.

Dècades més tard es van fer estudis semblants en l'ésser humà i es va descobrir l'existència d'un complex d'histocompatibilitat equivalent que es va denominar *sistema HLA* (*human leukocyte antigen*) perquè, malgrat que moltes de les seves molècules són presents en totes les cèl·lules de l'organisme, el sistema va ser descobert per primera vegada en els leucòcits.

Aquí no parlaré de l'origen ni de l'evolució d'aquestes proteïnes. Només em limitaré a assenyalar que es troben en espècies tan primitives com els amfibis i les aus (Hughes i Nei, 1993).

En l'ésser humà han estat també els trasplantaments l'estímul fonamental per a l'estudi de l'MHC. I veritablement, com més compatibilitat hi hagi entre donant i receptor, més alt serà el grau de supervivència de l'empelt i menys intensa haurà de ser la terapèutica immunosupressora per aconseguir més tolerància del trasplantament.

Un gran problema que planteja el complex d'histocompatibilitat és el seu elevat grau de polimorfisme. El sistema HLA és el sistema genètic més polimòrfic que existeix en els humans. En aquest moment, cal recordar que per *polimorfisme* s'entén l'existència de dos o més al·lels amb una freqüència significativa en una població determinada. Entenem per *al·lels* les diverses formes alternatives que pot presentar un gen en una posició cromosòmica determinada anomenada *locus*. Per exemple, casos senzills de polimorfisme són els grups sanguinis, en els quals el *locus* corresponent pot estar ocupat pel gen que codifica el grup sanguini A, B o 0. El mateix succeeix amb els gens que codifiquen per al grup sanguini Rh. Aquests sistemes sanguinis també són polimòrfics, si bé el grau de polimorfisme és petit, de tres i dos al·lels, respectivament. Aquest no és el cas del sistema HLA. Aquest sistema està integrat per més de vint-i-cinc gens distribuïts al llarg de la regió gènica de l'MHC. El nivell de polimorfisme de cada un dels *loci* del sistema HLA és molt divers i va des d'alguns *loci* que tan sols tenen un al·lel fins a altres com l'HLA-DRB, dels quals ja s'han descrit set-cents al·lels. Tenint en compte, com s'ha dit, que els gens HLA s'expressen en la membrana de les cèl·lules i que tot individu expressa els al·lels dels dos progenitors, els al·lels dels diferents *loci* es poden combinar i donar lloc a uns quants mils de milions d'haplotips diferents.

Cal dir, no obstant això, que aquesta gran diversitat d'haplotips queda limitada pel fet anomenat *desequilibri de lligament*, que fa que alguns haplotips es presentin en una freqüència superior a la que correspondria a l'atzar. Això es deu al fet que, molt probablement, alguns haplotips deuen presentar algun avantatge evolutiu, el qual ha originat que tinguessin més preponderància.

El grau de coneixement del polimorfisme HLA s'ha anat incrementant en paral·lel a la precisió de les tècniques emprades en la seva detecció. A l'inici del seu estudi, en la dècada dels seixanta del segle passat, s'utilitzaven tècniques serològiques per definir els diversos al·lels. Quan es van introduir tècniques basades en

l'estudi del DNA, la descripció de nous al·lels es va incrementar espectacularment, sobretot quan ja a partir d'aquest segle es va utilitzar de manera sistemàtica la seqüenciació de bases. El nombre d'al·lels descrits no deixa d'incrementar-se any rere any; fins ara se n'han descrit més de 3.400.

Aquest elevat polimorfisme del sistema HLA fa que, en cas de trasplantament entre donant i receptor no emparentats, sigui extraordinàriament difícil trobar una parella de donant i receptor compatibles. Per això, en el trasplantament de ronyó, per exemple, s'han creat organitzacions com Eurotransplant. En aquestes organitzacions existeixen llistes de malalts en espera. No poques vegades succeeix que els receptors potencials presenten uns al·lels molt poc freqüents, amb poques possibilitats de trobar un ronyó compatible. Si es dona la situació que, en algun país integrant de l'organització, s'ha obtingut un ronyó de cadàver que hi sigui compatible, l'òrgan viatja al lloc on es troba el receptor potencial.

En els casos de trasplantament de moll d'os, els donants acostumen a ser voluntaris disposats a donar moll d'os, és a dir, cèl·lules mare. Per a aquest tipus de trasplantament també existeixen organitzacions que treballen a escala mundial. En aquests casos, la llista, que consta ja de cents de mils de persones, no està composta de receptors potencials, sinó de donants. Quan sorgeix el cas d'un malalt afectat de leucèmia o una altra malaltia que requereix un trasplantament de moll d'os, es busca en la llista el donant més compatible. En aquest cas, se li fa una extracció de moll d'os, que és traslladat on es troba el receptor compatible.

Per explicar les vies per les quals s'ha originat aquest gran polimorfisme del complex MHC, present no tan sols en els humans, sinó també en altres mamífers, s'ha postulat l'existència d'un alt grau de mutació o bé un mecanisme de conversió gènica. Aquests mecanismes generadors del polimorfisme han actuat, en el decurs dels anys, en les diverses poblacions existents, la qual cosa ha originat que hi hagi alguns al·lels que només siguin presents en algunes poblacions. Això ha permès que, quan s'han fet estudis poblacionals de les diverses ètnies existents, l'estudi del polimorfisme HLA hagi estat l'element més valuós per a l'anàlisi de les migracions humanes en el decurs de la història. Per exemple, ha estat mitjançant l'estudi del polimorfisme HLA que es va concloure que les ètnies gitanes provenien d'algunes zones de l'actual Pakistan. D'aquesta manera veiem, doncs, que el polimorfisme MHC ens identifica les diverses poblacions i, dintre d'aquestes, els diferents individus que les componen.

Tenint en compte el gran polimorfisme del conjunt de gens que conformen l'MHC, es pot postular que els al·lels HLA presents en cada individu constituïran el nucli central de la seva identitat immunitària. Cal afegir, endemés, que aquesta diversitat és incrementada per l'existència de complexos d'histocompatibilitat menors, que també són polimòrfics i, en certa manera, estan relacionats amb el sistema HLA. Em refereixo als anomenats *MHC no clàssics*, que presenten diversos graus

de polimorfisme, si bé en un grau molt inferior al del sistema HLA. Aquestes molècules s'anomenen *MIC-A* i *MIC-B* i estan localitzades dintre de la regió gènica de l'MHC. De moment, ja s'han identificat més de cinquanta al·lels. La seva estructura és molt semblant a la del sistema HLA, però no tenen capacitat d'unió a pèptids i la seva distribució està restringida a les cèl·lules endotelials, epitelials i fibroblasts.

El que s'ha dit sobre els trasplantaments i les dificultats per trobar una compatibilitat entre donant i receptor és tan sols una conseqüència del gran polimorfisme del sistema HLA. Òbviament, la funció del sistema HLA no consisteix a dificultar els trasplantaments, sinó que el complex d'histocompatibilitat principal té un paper central en el procés de reconeixement de les substàncies estranyes per part dels limfòcits, ja que la seva funció consisteix a presentar els antigens als limfòcits (entemem per *antigens* totes les molècules estranyes capaces de desencadenar una resposta immunitària). És important assenyalar que la molècula HLA té una configuració que deixa en el centre una concavitat on s'insereix l'antigen (Bjorkman *et al.*, 1987). Com veurem, el receptor dels limfòcits T reconeix el complex format per l'antigen i la molècula HLA, i a partir d'aquest reconeixement s'indueix la resposta immunitària. Tot element estrany és reconegut sempre que formi un complex molecular amb les molècules HLA pròpies. El sistema immunitari reconeix, doncs, els elements estranys sempre que aquests siguin presentats per molècules HLA pròpies. I aquesta és, precisament, una característica fonamental del receptor de les cèl·lules T.

## 5. RECEPTOR DE CÈL·LULES T I AUTORECONEIXEMENT

Hem vist fins ara que la identitat immunitària es basa en el genotip HLA. Hi ha, no obstant això, un segon element immunitari que serà diferent en cada individu i que, com veurem tot seguit, depèn en certa manera d'aquest genotip HLA. Em refereixo al receptor per a l'antigen de les cèl·lules T. Per comprendre'l s'haurà de descriure, encara que sigui breument, la funció de les cèl·lules T.

Els limfòcits T són les cèl·lules centrals del sistema immunitari. Com tots els limfòcits, s'originen en el moll d'os, però a diferència de les cèl·lules B, maduren en el timus. D'aquí ve la seva denominació. Per entendre la funció de les cèl·lules T, cal dir que la resposta immunitària no depèn d'un sol tipus de cèl·lula, sinó que requereix la col·laboració de diverses cèl·lules, en què la cèl·lula T CD4 té un paper central, tal com he mencionat anteriorment.

A grans trets, la resposta immunitària funciona de la manera següent: quan un element estrany entra en l'organisme, ja sigui un microorganisme o qualsevol altre element forà, és fagocitat per les cèl·lules anomenades *presentadores d'antigen*, entre les quals cal destacar els macròfags i les cèl·lules dendrítiques. Aquestes cèl·lules destrueixen i processen els elements fagocitats, i els esmicolen en petits

pèptids que s'uneixen a les molècules HLA de la cèl·lula. Ambdues molècules formen un complex que va a parar a la membrana cel·lular, amb la qual cosa el pèptid estrany queda exposat a l'exterior de la cèl·lula. Aquests complexos formats per la molècula HLA i el pèptid són reconeguts per les cèl·lules T CD4 i, a partir d'aquí, es desencadena la resposta.

Veiem, doncs, que les cèl·lules T han de tenir un receptor específic capaç de reconèixer al mateix temps el sistema HLA propi i les substàncies estranyes. Aquest doble reconeixement converteix el receptor de les cèl·lules T en un receptor molt peculiar fruit d'un procés de selecció. En el curs de la maduració de les cèl·lules T en el timus, es produeix una doble selecció. D'una banda, se seleccionen aquelles cèl·lules que tenen receptors que reconeixen l'MHC propi. La resta de cèl·lules mor per apoptosi. En segon lloc, i entre els limfòcits seleccionats, s'eliminen aquells que reconeixen les molècules pròpies que no siguin d'histocompatibilitat. Es podria dir, doncs, que per constituir el repertori de receptors de cèl·lules T es porta a terme un doble aprenentatge: s'aprèn a reconèixer les molècules d'histocompatibilitat pròpies i, en relació amb les molècules que no siguin d'histocompatibilitat, s'aprèn a distingir les molècules pròpies de les estranyes.

Aquestes característiques peculiars converteixen els receptors de les cèl·lules T en el segon factor d'identitat immunitària. Tenint en compte el gran polimorfisme del sistema HLA, òbviament, un repertori de receptors per a antígens estranys que tingui com a base la necessitat de reconèixer al mateix temps les molècules HLA pròpies ha de ser molt individualitzat. Per això, per a un mateix antigen estrany els receptors T seran diferents en cada individu, ja que han de reconèixer al mateix temps unes molècules HLA diferents.

En situacions en les quals no han entrat substàncies estranyes a l'organisme, les molècules HLA formen complexos moleculars amb pèptids endògens. La concavitat que forma la molècula HLA sempre està ocupada, ja sigui per un pèptid forà o propi, però com que hi ha hagut un procés de selecció, normalment no existeixen receptors que reconeguin els complexos formats amb pèptids endògens. No obstant això, alguns allels HLA confereixen una gran susceptibilitat a contreure malalties autoimmunitàries. Molt probablement la base d'aquesta susceptibilitat rau en el fet que els receptors de les cèl·lules T, per motius que no descriuré en aquest moment, poden reconèixer amb més o menys afinitat els complexos formats per alguns allels HLA amb pèptids endògens, la qual cosa desencadena processos autoimmunitaris.

Deixant de banda aquesta petita dissertació sobre les possibles implicacions patogèniques d'alguns allels HLA, i tornant de nou al tema de la identitat, cal remarcar que, així com el primer element d'identitat, el polimorfisme HLA, es defineix objectivament per mètodes biològics, la individualitat del segon, és a dir, el receptor dels limfòcits T, és deduïda a partir del primer com a conseqüència de la

necessitat d'aquests receptors de reconèixer les molècules estranyes formant un complex molecular amb l'MHC propi.

Tan bon punt hem conclòs que el polimorfisme MHC i els receptors de cèl·lules T donen lloc a dos factors centrals de la identitat immunitària dels individus, passarem a descriure un altre element important per a la constitució d'aquesta identitat i que està basat en l'experiència immunitària que s'adquireix al llarg del temps.

## 6. EXPERIÈNCIA IMMUNITÀRIA

Un altre tret fonamental del sistema immunitari és que, com el sistema nerviós, té capacitat de recordar. I aquesta és la base que ens permet desenvolupar una immunitat que dura tota la vida a diverses malalties infeccioses. Si un individu s'infecta amb un germen determinat, es produeix una resposta immunitària que s'anomena *resposta primària* i que té lloc al cap d'un període d'incubació d'alguns dies. Si, al cap d'un temps, que pot ser de setmanes, mesos o anys, penetra de nou el mateix germen infecciós, en l'organisme es produeix el que s'anomena *resposta secundària*, molt diferent de la primària, ja que té un període d'incubació més curt i la resposta és molt més intensa. Això farà que els gèrmens siguin ràpidament destruïts, la qual cosa impedirà que es desenvolupi la malaltia infecciosa. Aquestes diferències respecte de la resposta primària ens indiquen que el sistema immunitari de l'individu ha «recordat» el seu primer contacte amb els gèrmens. La segona resposta, tremendament eficaç i que ha permès prevenir el desenvolupament de la malaltia infecciosa, és deguda a l'existència d'una memòria immunitària específica per al germen en qüestió.

A nivell cel·lular, el fenomen de la memòria immunitària s'explica tenint en compte que, quan les cèl·lules entren per primera vegada en contacte amb l'antigen, proliferen i donen lloc a dos tipus de cèl·lules. Uns limfòcits es convertiran en cèl·lules efectores i, després d'un cert nombre de proliferacions, donaran lloc a la producció d'anticossos si són cèl·lules B, o desenvoluparan funcions citotòxiques en el cas de les cèl·lules T CD8. Però, d'altra banda, moltes de les cèl·lules que han proliferat passaran a l'estat de repòs i constituïran les anomenades *cèl·lules de memòria*, que estaran en contínua circulació per l'organisme. Aquestes seran específiques i extraordinàriament nombroses, de tal manera que, quan torni a penetrar de nou l'antigen a l'organisme, hi haurà un gran nombre de limfòcits específics per a aquest antigen que desencadenaran una resposta secundària. Aquesta resposta serà immediata i intensa, i evitarà que es desenvolupi la malaltia infecciosa, en el cas que els antigens en qüestió siguin gèrmens patògens.

Precisament, en aquest punt vull fer una petita menció de les vacunacions. El procés de vacunació consisteix a induir el desenvolupament de cèl·lules de memòria. Les vacunes més freqüents estan formades per una suspensió de gèrmens que,

en el laboratori, han estat modificats de tal manera que mantenen la capacitat d'induir una resposta immunitària, però no de causar la malaltia. L'administració d'aquests gèrmens atenuats induirà una resposta primària generadora de cèl·lules de memòria. D'aquesta manera, l'individu quedarà immunitzat. Si, a partir d'aleshores, entra el germe infecciós a l'organisme, aquest serà ràpidament destruït per les cèl·lules de memòria, que en gran quantitat seran presents en l'organisme.

La diversitat de cèl·lules de memòria de cada individu li vindrà donada per la seva experiència immunitària, que serà diferent segons l'entorn on hagi crescut i s'hagi desenvolupat. Pensant en el desenvolupament de l'individu des de la seva naixença, veiem que, a mesura que creix, va tenint contactes amb els gèrmens del seu entorn, els quals l'immunitzaran i, d'aquesta manera, anirà adquirint una experiència immunitària, que tindrà com a base cel·lular els limfòcits de memòria. Si bé en cada població humana hi haurà experiències comunes, com per exemple les basades en les vacunacions que es fan en els infants de les diverses poblacions, no hi ha cap dubte que hi haurà una experiència individual, que tindrà menys característiques en comú com més allunyats sociològicament o geogràficament estiguin els individus. L'experiència immunitària d'un individu crescut a la conca mediterrània serà diferent de la d'un habitant dels països escandinaus o africans, i no diguem dels trets particulars i molt individualitzats d'un individu nascut a l'Europa central i que en diverses etapes de la seva vida hagi viscut a l'Àfrica, Indonèsia o l'Amèrica Llatina, per posar un exemple.

Tenim, doncs, que l'experiència immunitària, retinguda en les cèl·lules de memòria, constitueix un altre tret d'identitat immunitària, conjuntament amb el complex d'histocompatibilitat. Però a més, cal afegir que l'element d'identitat que està centrat en la memòria immunitària té una altra característica que el fa més subtil. I aquesta característica té a veure amb el fet que, a mesura que es produeixen immunitzacions per antígens, o contactes repetits amb els mateixos gèrmens, augmenta l'afinitat dels anticossos, és a dir, els anticossos s'uneixen amb més eficàcia amb l'antigen. Això és degut al fet que, en les proliferacions de les cèl·lules de memòria, es produeixen variacions, consistents en mutacions dels gens que codifiquen per a la zona d'unió amb l'antigen. Entre les diverses variants que sorgeixen d'aquest procés que té lloc en el si dels òrgans secundaris, hi ha un procés que condueix, en últim terme, a seleccionar les cèl·lules de memòria que produeixen anticossos amb una afinitat més gran. I són precisament aquests processos de mutacions els que donen lloc al que s'anomena *maduració de l'afinitat*, la qual motiva que, encara que diversos individus hagin patit una mateixa infecció, els tipus de cèl·lules de memòria enfront d'uns mateixos gèrmens siguin diferents. I aquest és un matis diferenciador que persistirà i s'incrementarà amb els repetits contactes amb els mateixos gèrmens o antígens. És a dir, la memòria immunitària dels individus serà diferent encara que hagin patit el mateix tipus d'infeccions.



És per això, doncs, que aquesta experiència immunitària basada en les respostes immunitàries específiques de cada individu representa un tercer element constitutiu de la identitat immunitària.

## 7. IMMUNITAT INNATA

Clarament, els elements exposats fins aquí formen el nucli de la identitat immunitària de tot individu, és a dir, els allels HLA, el receptor de les cèl·lules T i l'experiència immunitària individual. Però la identitat immunitària no tan sols està formada pels elements mencionats, sinó que hi ha tot un conjunt de polimorfismes dels components de la resposta innata que fan que aquest tipus de resposta sigui molt individualitzada i passi a formar part de la identitat immunitària dels individus.

La majoria dels polimorfismes de la immunitat innata han estat descrits gràcies a l'aplicació de tècniques d'anàlisi de DNA. Un gran nombre d'aquests polimorfismes es basen en el canvi d'un sol nucleòtid i per això s'anomenen *polimorfismes de nucleòtid simple* o *SNP* (*single nucleotide polymorphisms*). Es calcula que en el genoma humà existeixen pels volts d'1,42 milions de SNP, dels quals tan sols aproximadament seixanta mil es troben dintre de les regions codificants. Aquí em limitaré a descriure els polimorfismes que afecten els gens que intervenen en la resposta innata, és a dir, aquells que, segons el meu entendre, formen part de la identitat immunitària dels individus.

Com recordarem, la immunitat innata representa la primera línia de defensa de l'organisme i és necessària per limitar la infecció en les primeres hores d'entrada dels gèrmens. Des del punt de vista cel·lular o molecular, implica la posada en marxa en forma consecutiva de dos mecanismes: el reconeixement dels microorganismes per part dels macròfags i la fagocitosi i l'eliminació d'aquests microorganismes.

Quant al reconeixement per part de les cèl·lules, un es podria preguntar: què és el que reconeixen els macròfags en els gèrmens per induir la fagocitosi? Les cèl·lules reconeixen uns elements constitutius de les membranes dels microorganismes. Aquestes estructures moleculars s'anomenen *patrons moleculars associats a patògens* o *PAMP* (*pathogen-associated molecular patterns*) i són reconegudes per receptors cel·lulars que s'anomenen *receptors de reconeixement de patrons* o *PRR* (*pattern recognition receptors*), els quals tenen com una de les seves característiques fonamentals que no reconeixen cap estructura pròpia de l'organisme.

Entre els PRR existents, els que sembla que tenen un paper preponderant són els anomenats *receptors de tipus Toll* o *TLR* (*Toll-like receptors*), els quals, tan bon punt han contactat amb els PAMP, desencadenen una cascada de senyals intracel·lulars que culminen en l'expressió de molècules que intervenen molt activament en el desenvolupament d'un procés anomenat *inflamació*.



En aquest moment, m'agradaria fer un parèntesi per formular un aclariment. És evident que, per a la majoria de la població, la inflamació està estigmatitzada. No poques vegades sentim a dir que aquesta persona o aquella altra pateix un procés inflamatori. I això es diu en un sentit pejoratiu. I en part és veritat, ja que els processos inflamatoris poden donar lloc a malalties cròniques molt nocives per a l'individu, però hem de remarcar que la inflamació en si és un procés positiu que forma part dels mecanismes de defensa de l'organisme i que s'inicia, entre altres situacions, quan hi ha una entrada de gèrmens. La inflamació consisteix en tot un conjunt de processos cel·lulars i moleculars encaminats a delimitar, combatre i eradicar la infecció incipient.

En una perspectiva macroscòpica, el procés inflamatori dona lloc a signes molt evidents i comuns com són: rubor (coloració vermella), tumefacció (inflor de les zones implicades), calor, dolor i es podria afegir, també, pèrdua de la funció de la part afectada.

Diverses causes poden desencadenar una inflamació, com ara infeccions, picades d'insectes, cremades, radiacions, al·lèrgies... Aquí em limitaré a parlar de les inflamacions causades per l'entrada de gèrmens a l'organisme.

En línies generals, el procés inflamatori segueix els passos següents: els gèrmens, en entrar, són reconeguts pels macròfags, en concret pels PRR, que reconeixen els PAMP dels bacteris, als quals s'uneixen, i a partir d'aquesta unió s'inicia la fagocitosi. En aquest procés de fagocitosi, els macròfags s'activen i alliberen a l'exterior unes substàncies denominades *citocines* i *quimiocines*. Aquestes faran que altres cèl·lules, com ara diversos tipus de leucòcits com els granulòcits i els basòfils, emigrin al lloc on ha penetrat el germen i col·laborin a combatre'l.

A més, s'ha de dir que els gèrmens són també reconeguts per un conjunt de proteïnes que conformen el denominat *sistema del complement*. Alguns dels seus membres s'uneixen als gèrmens. A partir d'aquesta unió s'activaran altres membres del sistema del complement, els quals provocaran l'alliberament d'una sèrie de molècules que, conjuntament amb altres factors de la immunitat innata, causaran un augment del flux de sang cap a la zona i hi provocaran vermellor i calor; també produiran un augment de la permeabilitat vascular, la qual farà que part del líquid sanguini flueixi cap a la zona afectada i es presenti tumefacció, dolor i alteració funcional. L'augment del flux sanguini cap a la zona afectada, si bé provoca els trastorns esmentats, és, d'altra banda, altament positiu, ja que aporta una extraordinària quantitat de leucòcits, macròfags i elements solubles que col·laboren en la ràpida eliminació dels agents infecciosos. Precisament les parts de l'organisme que són poc irrigades tendeixen a patir infeccions cròniques de llarga duració.

Veiem, doncs, que els elements de la immunitat innata estan involucrats en els processos inflamatoris. No obstant això, la intensitat d'aquests no serà igual en tots els individus. Això dependrà, en part, dels al·lels dels diversos polimorfismes dels components que configuren la immunitat innata i, en aquest cas concret,

dels que intervinguin en el procés inflamatori. Per exemple, avui dia s'han descrit més d'onze membres de la família dels TLR. Molts presenten un ampli polimorfisme, i alguna de les seves formes s'ha associat a una més gran susceptibilitat a patir sèpsies greus i fins i tot xocs sèptics, la qual cosa implica que hi ha hagut una fallida en alguna de les fases del procés inflamatori.

Quant a les citocines i les quimiocines, de les primeres ja se n'han descrit unes quantes desenes, entre les quals cal esmentar, per la seva importància, la IL-2, la IL-3, la IL-1, la TNF, la INF, la IL-8, la IL-7 i la IL-10. Mereix un esment especial aquesta última, de la qual s'han descrit vint-i-vuit polimorfismes. D'aquests, catorze són presents en algunes poblacions amb una freqüència superior al 5 %.

Algunes formes polimòrfiques de les citocines o dels seus receptors poden provocar més o menys susceptibilitat a contreure certes malalties (Soriano *et al.*, 2005). En relació amb aquests polimorfismes, s'ha de mencionar també que la majoria estan localitzats en les regions promotores, intròniques o 3' no traduïdes. Cal remarcar que la freqüència d'algunes formes polimòrfiques varia segons la població. Un cas molt il·lustratiu d'aquest fet el tenim en la citocina IL-10, on l'allel *1082G* es troba present en el 40,60 % de la població caucasiana, però tan sols en un 2,5 % en algunes poblacions asiàtiques (Lazarus *et al.*, 2002). Aquest fet és de gran importància, ja que s'han descrit fortes susceptibilitats a contreure diverses malalties segons l'allel de IL-10.

Pel que fa a les quimiocines, cal esmentar que tant els seus polimorfismes com els dels seus receptors donen lloc, en certs casos, a una més gran o més petita susceptibilitat a patir certes infeccions, ja siguin bacterianes (Smithson *et al.*, 2005) o virals. Un cas il·lustratiu d'aquestes últimes fa referència al receptor de quimiocina CCR5. Se sap que el virus HIV-1, causant de la sida, utilitza la interacció amb aquest receptor per infectar els macròfags i les cèl·lules T CD4. No obstant això, no totes les formes polimòrfiques d'aquest receptor tenen un mateix comportament. Així, s'ha observat (Carrington *et al.*, 1999) que l'allel *Delta 32* del CCR5 confereix resistència a la infecció per HIV-1, mentre que altres formes al·lèliques faciliten la infecció i una ràpida progressió de la malaltia. Per tant, i com es pot deduir fàcilment, la identificació de les formes al·lèliques que presenta un individu té un gran valor de cara al pronòstic i a les pautes terapèutiques que s'han d'utilitzar.

En relació amb el sistema del complement, avui dia i gràcies a la tecnologia de DNA, ja s'han clonat més de quaranta gens que codifiquen per als seus factors, subunitats o bé els seus receptors cel·lulars (Schneider *et al.*, 1998). La majoria d'aquests components del complement presenten formes polimòrfiques (Kenn, 2002), algunes de les quals s'han associat a una més gran susceptibilitat a contreure certes malalties infeccioses.

Igualment, s'han de mencionar altres receptors solubles que també presenten formes polimòrfiques, entre els quals cal destacar la lectina d'unió a man-

nosa o MBL (*mannose binding lectin*) (Garred, 2008). Aquesta és una proteïna que, com alguns factors del complement, s'uneix directament a la paret dels bacteris i desencadena un procés que acabarà destruint-los. El promotor del gen que codifica l'MBL és polimòrfic. Aquest polimorfisme origina canvis en les quantitats produïdes d'aquesta proteïna, i existeixen al·lels d'aquest gen que donen lloc a la producció d'unes quantitats molt baixes; s'ha descrit que, en alguns casos, aquests baixos nivells de MBL estarien associats a l'existència d'una gran susceptibilitat a patir pneumocòccies greus o meningococèemies letals.

En aquests darrers anys, dintre de la immunitat innata està adquirint una importància creixent un tipus de cèl·lula anomenada *citocida natural* o *NK* (*natural killer*), que és molt heterogènia i que, per les dades que s'estan obtenint darrerament, sembla que obrirà nous horitzons dintre dels mecanismes de defensa de l'organisme. Per aquest motiu, ara hi dedicaré una atenció especial.

## 8. CÈL·LULES CITOCIDES NATURALS (NK)

Fa relativament pocs anys es van descobrir un tipus de cèl·lules que tenien característiques limfoides, però que eren diferents dels limfòcits T o B. Es va observar que també s'originaven en el moll d'os i que tenien com a funció fonamental la detecció i la destrucció de cèl·lules infectades per virus i de cèl·lules tumorals. Per la seva funció agressora se les va denominar *natural killer* ('assassines' o 'agressores'). El nom de *natural* li ve donat pel fet que no tenen receptors específics per a antígens o elements bacterians. Les cèl·lules NK tenen uns receptors que les caracteritzen i que s'anomenen *receptors citocides de tipus immunoglobulina* o *KIR* (*killer immunoglobulin-like receptor*). Aquest nom és degut al fet que tenen una estructura semblant a les immunoglobulines.

Un dubte que òbviament sorgeix és que, si aquests receptors no reconeixen elements estranys, com serien les molècules de les parets bacterianes, quin podria ser el tipus de molècules que reconeixen. Estudis molt inicials ja van demostrar que els receptors KIR reconeixien certes parts constants de les molècules HLA, i que s'activaven tan sols quan deixaven d'estar en contacte amb les molècules HLA. D'aquesta manera es va evidenciar que, quan els receptors KIR de les cèl·lules NK estaven units amb les molècules HLA d'altres cèl·lules, es produïa un efecte inhibidor de la capacitat citotòxica de les cèl·lules NK. Si a causa d'una infecció viral o bé d'una transformació maligna, les cèl·lules perdien l'expressió de determinats tipus de molècules HLA, aleshores les cèl·lules NK s'activaven i destruïen les cèl·lules infectades per virus o les cèl·lules tumorals.

Els receptors KIR són evolutivament molt recents, ja que no són presents en mamífers com els ratolins i tan sols s'han descrit fins ara en els humans i alguns tipus de primats. Aquesta manca d'expressió en animals més primitius ha dificul-

tat la progressió en el seu coneixement. No obstant això, en aquests darrers anys i mitjançant la utilització de cultius cel·lulars i línies tumorals, s'ha demostrat l'existència d'un alt grau de complexitat de les NK, ja que alguns tipus de receptors tenen una funció inhibidora sobre l'activitat citotòxica d'aquestes cèl·lules. És a dir, hi hauria receptors KIR amb activitats contràries: alguns activarien la funció citotòxica de les NK i altres la inhibirien. Totes les cèl·lules NK expressen en un mateix moment diversos tipus de receptors KIR. El predomini d'un tipus o un altre de receptors determinaria que es portés a terme o no l'activitat citotòxica de les cèl·lules NK. Aquests diversos tipus de receptors estarien codificats per gens diversos. Fins ara se'n han descrit quinze, tots localitzats en una regió gènica del cromosoma 19 anomenada *complex receptor leucocitari* o *LRC* (*leukocyte receptor complex*). Quant a la seva expressió, s'ha observat que no tots els KIR s'expressaven al mateix temps, sinó que els diversos tipus de cèl·lules NK expressaven individualment diversos receptors KIR dependent de les citocines que els activaven. Un altre factor que contribuïa al seu nivell d'expressió era la presència de diferents al·lells, tant dels gens codificants com de les zones promotores; cal dir que ambdós són altament polimòrfics (Parham, 2003).

Les darreres observacions sobre els receptors KIR indiquen que aquests estarien involucrats en processos més enllà de les infeccions víriques o cèl·lules tumorals, ja que últimament s'ha vist que podrien estar implicats en algunes malalties autoimmunitàries o processos inflamatoris crònics. I remarcant la complexitat del paper d'aquests receptors, s'ha observat també que existeixen algunes combinacions d'haplotips HLA i KIR que, quan estan expressats en un mateix individu, poden conferir més o menys susceptibilitat a patir trastorns tan diversos com hepatitis virals, artritis psoriàsica, diabetis o melanomes malignes.

Tots aquests fets indueixen a postular que els receptors KIR representen també un element important en el moment de definir la identitat immunitària. A més, cal remarcar que l'expressió dels gens KIR no és la mateixa en tots els individus. Podem trobar que uns individus expressin tan sols quatre gens, mentre que uns altres arribin a expressar-ne catorze.

Tot el que s'ha exposat ens indica que estem davant d'un camp de coneixement en ràpida expansió i que, en un futur no llunyà, ens aportarà noves dades que contribuiran en gran manera a completar la identitat immunitària dels individus.

## 9. CONCLUSIONS

Hem vist que la identitat immunitària no tan sols ve donada pel sistema HLA, els receptors de les cèl·lules T o l'experiència immunitària, sinó que la immunitat innata, ja sigui a través dels seus receptors cel·lulars o de factors solubles i els receptors de les NK, presenta una gran varietat de polimorfismes que constitueixen

elements que incrementen la diversitat immunitària de la població humana. I aquesta diversitat té repercussions que es concreten en una més gran o més petita resistència a les infeccions o fins i tot a contreure malalties autoimmunitàries o altres que tenen, en més o menys grau, un component immunitari. En general, aquestes susceptibilitats no vénen donades per un sol gen o allel, sinó que és la complexitat de les interaccions o sumes de diversos elements genètics el que configurarà aquesta predisposició a tenir malalties. No hi ha dubte que, en certes situacions, alguns gens poden exercir un paper més predominant, com és el cas d'alguns allels del sistema HLA que confereixen un alt risc a patir certs trastorns, sobretot de tipus autoimmunitari.

En aquesta presentació s'han mencionat els elements que, segons el meu entendre, constitueixen la base de la identitat immunitària dels individus. Sóc conscient que no s'han mencionat tots. N'hi ha alguns altres que no s'han inclòs perquè el seu grau de polimorfisme no és gaire elevat i, segons el meu punt de vista, tenen un paper més secundari en el sistema immunitari.

En conclusió, es podria postular que la identitat immunitària està formada per quatre elements, que serien:

1. sistema HLA
2. receptor de cèl·lules T
3. experiència immunitària
4. polimorfismes de la immunitat innata.

No vull acabar sense esmentar que les diverses identitats estan interrelacionades i es necessiten recíprocament. Les identitats no poden ser considerades com a entitats aïllades, sinó que en part vénen definides també per les seves relacions. És per això que cal afegir que la identitat, des de la perspectiva del sistema immunitari, està també influenciada pels altres sistemes de l'organisme, de manera que el que succeeix en un sistema afecta els altres.

Cal recordar el fet que les identitats no són estàtiques, sinó que es transformen en el decurs del temps. I aquesta evolució no és aïllada, sinó que les identitats evolucionen conjuntament amb la resta d'identitats amb les quals es relacionen.

S'ha d'esmentar, igualment, que és possible que elements forans puguin arribar a ser considerats com a propis en el decurs del temps i poden portar, en últim terme, a canviar en gran manera la identitat immunitària d'un individu. Trobem un exemple molt clar d'aquest fet en els trasplantaments de moll d'os. En aquests trasplantaments, i a partir de les cèl·lules mare, es reconstruirà de nou tot el sistema immunitari, i si bé el sistema HLA continuarà sent el mateix, tant els receptors de les cèl·lules T com els de les NK, l'experiència immunitària o els múltiples polimorfismes de la immunitat innata seran diferents. Òbviament, després d'un tras-

plantament de moll d'os la identitat immunitària d'un individu ja no serà la mateixa que abans del trasplantament.

D'altra banda, la identitat immunitària de cada individu és la que és, sense que s'hagin d'aplicar judicis de valor. Un gran nombre d'elements que constitueixen la identitat immunitària potser conferiran certa propensió a contreure diverses malalties, però altres elements dintre del mateix individu conferiran més resistència enfront d'altres malalties.

Com és obvi, la identitat immunitària, com passa amb la resta d'identitats, pateix un desgast en el decurs del temps i segons les circumstàncies. L'envelliment o les situacions molt adverses faran que la identitat immunitària sigui objecte d'un procés de degradació.

No vull acabar sense fer esment que la majoria dels elements que componen la identitat immunitària es poden identificar mitjançant diverses proves biològiques i tècniques de biologia molecular. No cal dir que conèixer la identitat immunitària dels individus ens permetrà saber-ne la potencialitat immunitària o, al contrari, les susceptibilitats i mancances. En conèixer-les ens serà factible, en alguns casos, aplicar les mesures adients a fi de prevenir l'aparició d'infeccions o altres malalties.

## 10. BIBLIOGRAFIA

- BJORKMAN, P. J.; SAPER, M. A.; SAMRAOUI, B.; BENNETT, W. S.; STROMINGER, J. L.; WILEY D. C. «The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens». *Nature*, vol. 329 (1987), p. 512-518.
- CARRINGTON, M.; DEAN, M.; MARTIN, M. P.; O'BRIEN S. J. «Genetics of HIV-1 infection: chemokine receptor CCR5 polymorphism and its consequences». *Hum. Mol. Genet.*, vol. 8 (1999), p. 1939-1945.
- GARRED, P. «Mannose-binding lectin genetics: from A to Z». *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 36 (2008), p. 1461-1466.
- HUGHES, A. L.; NEI, M. «Evolutionary relationships of the classes of major histocompatibility complex genes». *Immunogenetics*, vol. 37 (1993), p. 337.
- KENN, L. J. «The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism». *Transpl. Immunol.*, vol. 10 (2002), p. 143-146.
- LAZARUS, R.; KLIMECKI, W.; PALMER, L.; KWIATKOWSKI, D.; SILVERMAN, E.; BROWN, A.; WEISS, S. «Single-nucleotide polymorphisms in the interleukin-10 gene: differences in frequencies, linkage disequilibrium patterns, and haplotypes in three United States ethnic groups». *Genomics*, vol. 80 (2002), p. 223-228.
- PARHAM, P. «Immunogenetics of killer-cell immunoglobulin-like receptors». *Tissue Antigens*, vol. 62 (2003), p. 194-200.
- SCHNEIDER, P. M.; RITTNER, C. H.; MAUFF, G.; WÜRZNER, R. «VIIIth Complement Genetics Workshop and Conference». *Exp. Clin. Immunogenet.*, vol. 15 (1998), p. 201-202.
- SMITHSON, A.; SARRIAS, M. R.; BARCELO, J.; SUÁREZ, B.; HORCAJADA, J. P.; SOTO, S. M.; SORIANO, A.; VILA, J.; MARTÍNEZ, J. A.; VIVES, J.; MENSA, J.; LOZANO, F. «Expression

of interleukin-8 receptors (CXCR1 and CXCR2) in premenopausal women with recurrent tract infections». *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 12 (2005), p. 1358-1363.

SORIANO, A.; LOZANO, F.; OLIVA, H.; GARCÍA, F.; NOMDEDÉU, M.; DE LAZZARI, E.; RODRÍGUEZ, C.; BARRASA, A.; LORENZO, J. I.; DEL ROMERO, J.; PLANA, M.; MIRÓ, J. M.; GATELL, J. M.; VIVES, J.; GALLART, T. «Polymorphisms in the interleukin-4 receptor alpha chain gene influence susceptibility to HIV-1 infection and its progression to AIDS». *Immunogenetics*, vol. 57 (2005), p. 644-654.

