

IMUNITATEA. SISTEMUL IMUN. CELULELE IMUNOCOMPETENTE

TIPURILE DE IMUNITATE

- I. **Ereditară** (naturală, de specie). Poate fi absolută (lipsa țintei) sau relativă.
- II. **Dobândită (achiziționată, adaptativă)**
 1. *Activă* (postinfecțioasă) - Naturală
- Artificială (în urma vaccinării)
 2. *Pasivă*
 - Naturală (transplacentară, prin laptele matern)
 - Artificială (administrarea Ac / seruri imune sau a limfocitelor)

II. În funcție de mecanismele reacțiilor imune

- *Imunitate umorală*, exercitată prin intermediul unor proteine numite anticorpi (Ac, Ig), produse de **limfocitele B**. Fiind secrete în sânge și lichide biologice neutralizează și elimină microbii extracelulari și toxinele lor.
- *Imunitate celulară*, eficientă în eliminarea paraziților intracelulari sau a celulelor tumorale. Este exercitată prin intermediul **limfocitelor T** (citotoxicitate directă, activarea macrofagelor, celulelor NK, secreția citokinelor)

III. În dependență de persistența mi/o

- *Imunitate sterilă* – se manifestă după eliminarea agenților patogeni din organism (ex.: rujeolă)
- *Imunitate nesterilă* – nereceptivitatea se păstrează doar în perioada aflării mi/o în organism (tuberculoză, sifilis).

- **IMUNITATE** – nereceptivitatea organismului la orice agenți străini din punct de vedere genetic, inclusiv la mi/o și toxinele lor.
- **IMUNITATE** – capacitatea de apărare specifică a organismului față de agresori externi (virusuri, bacterii, fungi, protozoare, toxine) cât și față de propriile molecule și unele celule degradate sau modificate.
- Sarcina fundamentală a imunității – distincția dintre moleculele și celulele proprii (*self*) și cele străine (*non-self*)

Imunitatea dobândită se caracterizează prin:

1. Dezvoltare lentă și manifestare tardivă (*câteva zile, săptămâni după contactul cu un antigen*)
2. Specificitate față de antigen (*capacitatea de a recunoaște și răspunde specific la numeroase substanțe străine, inclusiv agenți infectioși*)
3. Memorie imunologică (*capacitatea de a elabora răspuns mai rapid, mai intens și eficient la întâlniri repetate cu un antigen*)

Imunitatea dobândită poate fi:

- I. Imunitate antibacteriană, antivirală, antimicotică, antitoxică, antitumorală, etc.

ANTIGENELE – substanțe străine (*non-self*) de natură endo- sau exogenă capabile să declanșeze un răspuns imun (umoral, celular, toleranță imunologică, memorie imunologică, paralizie imunologică).

Proprietățile de bază ale Ag:

1. **Imunogenitatea** – capacitatea Ag de a fi recunoscut ca străin și de a induce răspuns imun specific
2. **Antigenitatea (specificitatea)** – capacitatea Ag de a interacționa specific cu Ac sau cu receptorul pentru Ag complementar al limfocitelor sensibilizate

- Antigenele care posedă ambele caractere sunt **Ag complete**.

Cerintele față de Ag complete:

- Să fie substanțe străine
 - Să fie formate din gruparea *carrier* (purtător) și *epitopi* (*determinante antigenice*)
 - Să aibă o greutate moleculară de peste 10 kDa
 - Să aibă structură chimică complexă (**proteine, polizaharide, LPZ, etc**)
 - Să aibă o conformație spațială stabilă
- **Antigenele incomplete (haptenele)** posedă antigenitate dar sunt lipsite de imunogenitate.

Antigenele incomplete (haptenele):

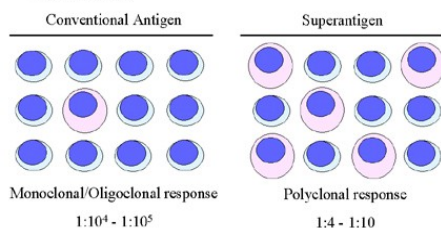
- Au masă moleculară mică
- Pot deveni imunogene combinându-se cu macromolecule purtătoare (proteine sau polizaharide)

Exemple de haptene: săruri ale metalelor grele (Cr, Ni), substanțe de origine vegetală, medicamente, coloranți, oligonucleotide.

Superantigene – molecule proteice particulare (enterotoxinele stafilococice, toxina șocului toxic stafilococic, toxina exfoliativă a stafilococilor, nucleocapsida virusului rabic), capabile să stimuleze un număr mare de limfocite T (10-40%). N – 0.01%. SuperAg provoacă reacții imunopatologice.

Superantigens

• Definition



Se disting arbitrar:

- **Ag solubile:** proteine plasmatică, toxine, enzime, hormoni, etc
- **Ag figurate** (celulare, corpusculare): celule, bacterii, paraziți, etc.

În funcție de proveniență se deosebesc:

- **Ag heterofile** – Ag comune mai multor specii animale. Ex.: **Ag polizaharidice Forssman**, prezente în hematiile de cal, câine, oaie, cobai; **sistemul Rh** al eritrocitelor se întâlnește la om și maimuțele *Macacus rhesus*, etc

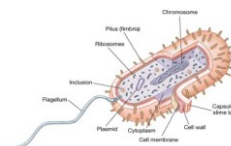
- **Ag heterologe (xeno-Ag, hetero-Ag)** – Ag provenite din organismul altei specii
- **Izo-Ag (alo-Ag)** – Ag de grup în cadrul unei specii (sistemul ABO și Rh, clasele de Ig)
- **Idioantigene** – antigenele specifice unui individ. Corespund moleculelor CMH
- **Autoantigene** – Ag proprii unui organism, devenite imunogene în anumite condiții (spermatozoizii, tiroglobulina, insulina, cristalinul, țesutul nervos, etc)
- **Exoantigene** (provenite din compartimentul extracelular - bacterii, fungi, protozoare fagocitate)
- **Endoantigene** (provenite din citoplasma celulelor, reprezintă proteine proprii modificate sau proteine virale sintetizate de celulele macroorganismului)

• Structura antigenică a celulei bacteriene

- Ag structurale** (**Ag O/R** – somatice, LPZ, termostabile; **Ag H** – flagelar, proteic, termolabil; **Ag K** – capsular, termovariabil; **Ag F** – fimbrial)

- Ag solubile** (enzime de patogenitate, exotoxine)

- **Antigene virale:** proteir nucleoproteine, enzime



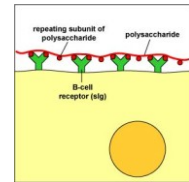
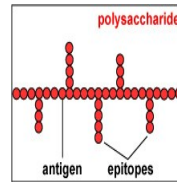
Determinantele antigenice (epitopii)

Imunogenitatea este o caracteristică a întregii macromolecule Ag.

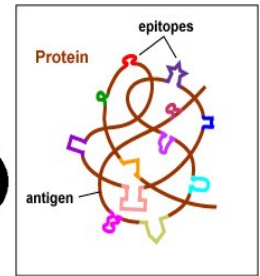
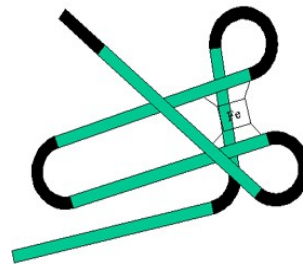
Antigenitatea (specificitatea) este determinată de anumite secvențe ale Ag.

Suprafețe limitate din macromolecula Ag apte să se combine cu Ac specifici sau cu receptori de pe limfocitele sensibilizate se numesc determinante antigenice sau epitopi.

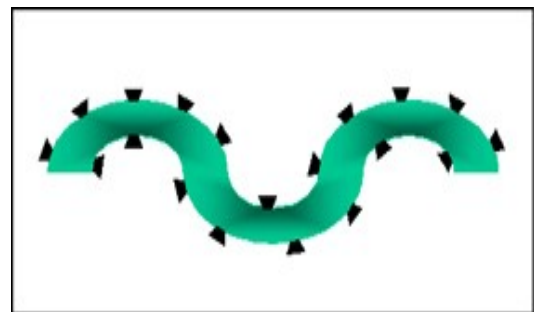
- **La glucide** epitopul este format din 4-6 monozaharide. Polizaharidele sunt formate dintr-un epitop repetat sau dintr-un număr redus de epitopi diferiți.
- Polizaharidele sunt **Ag T-independente**, pot induce sinteza Ac fără intervenția TL.

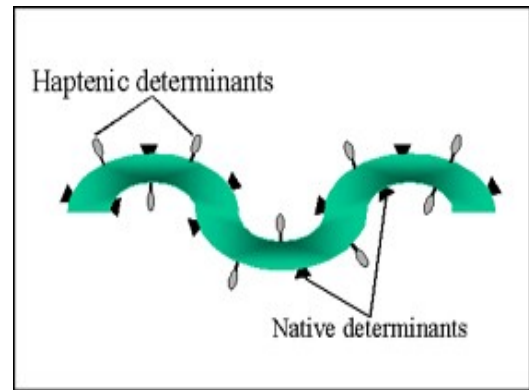
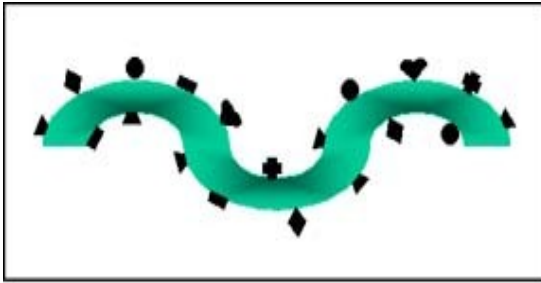


- **Epitopul proteic** este constituit din câțiva aminoacizi (AA).
- **Epitopii liniari (secvențiali)** sunt determinați de structura primară a AA (8-30 AA)
- **Epitopii conformaționali** sunt determinați de structura secundară sau terțiară a moleculei proteice (juxtapoziția în spațiu a AA situați la distanță). Se modifică la denaturarea proteinei.



- Fiecare moleculă proteică reprezintă un mozaic de epitopi, fie diferiți, fie identici.
- Proteinele sunt **Ag T-dependente**, deoarece ele induc sinteza Ac doar prin cooperarea dintre T și B limfocite.
- Numărul de epitopi de pe o moleculă imunogenă reprezintă **valența Ag**.





Sistemul Imun reprezintă un ansamblu de celule, molecule și tesuturi (organe) distribuite în tot organismul, care participă la instaurarea imunității.

Funcțiile Sistemului Imun:

1. Aparare contra infecțiilor
2. Recunoașterea tesuturilor și proteinelor străine și răspunsul la ele
3. Protecție contra tumorilor

TESUTURILE SISTEMULUI IMUN

Organele centrale (primare) ale SI – **măduva osoasă** și **timusul** la vertebrate (ficatul în perioada embrionară), bursa Fabricius la păsări. Apar primele în timpul vieții embrionare.

Rolul – sursa celulelor-stem, “instruirea”, maturizarea și selecția celulelor imunocompetente (limfocitele T și B).

- În măduva osoasă se află celulele-stem, precursori ai T și B-limfocitelor. Pre-T limfocitele migrează ulterior în timus, unde va avea loc *instruirea și maturizarea* lor, devenind celule imunocompetente, capabile să recunoască specific un singur Ag (prin achiziționarea unor receptori specifici).

Instruirea și maturizarea B-limfocitelor are loc în măduva osoasă.

- *Aceste procese sunt independente de orice stimulare antigenică a organismului.*
- După părăsirea organelor centrale limfocitele nu mai revin aici, ele se stabilesc în organele limfoide secundare, recirculând prin sânge, limfă.

• Organele periferice (secundare) ale SI

În ele se realizează contactul dintre antigen, celulele prezentatoare de antigen (CPA) și celulele imunocompetente, cu inducerea unui răspuns imun.

- **Ganglionii limfatici** (răspuns imun contra Ag transportate cu limfa)
- **Splina** (răspuns imun contra Ag transportate cu sangele)
- **Formațiunile limfoide ale mucoaselor digestive și respiratorii** (amigdale, plăci Peyer, apendice), **țesutul limfoid asociat tegumentului** (răspuns imun contra Ag ce penetrează prin epitelii)

- **Ariile timo-independente** (populate de limfocite B) ale organelor limfoide secundare sunt: *foliculii cortexului extern din ganglionii limfatici* (paracortex), *manșonul limfoid periarteriolar al pulpei albe a splinei* și *foliculii zonei periferice din pulpa albă a splinei*.
- **Ariile timo-dependente** (populate de limfocite T) sunt: *zona paracorticală a ganglionilor limfatici* (paracortex), *manșonul limfoid periarteriolar al pulpei albe a splinei* și *zonele interfoliculare ale plăcilor Peyer*.

Maturizarea **limfocitelor B** are loc în măduva osoasă prin intermediul interacțiunii directe cu celulele stromale, iar în stadiile tardive sub acțiunea citokinelor secretate de celulele stromale (în special IL-7). LB sunt supuse unei *selectii pozitive* în favoarea expresiei de receptori intacti și unei *selectii negative* contra recunoașterii puternice a antigenelor proprii.

- In organelor limfoide secundare limfocitele B se localizează în *foliculii cortexului extern din ganglionii limfatici*, *foliculii din plăcile Peyer* și *foliculii zonei periferice din pulpa albă a splinei* (**arii timo-independente**).

- Receptorul pentru fragmentul Fc al IgG
- Receptor pentru fracțiunea C3b a complementului
- Receptori pentru interleukine (IL)
- Proteine ale Complexului Major de Histocompatibilitate - CMH
- Alte proteine specifice – CD79, CD19 – asociate BCR

CELULELE SISTEMULUI IMUN

1. **Limfocitele** (celule imunocompetente, recunoașterea Ag)
2. **Celulele efectoare** (eliminarea microbilor)
3. **Celulele prezentatoare de Ag (CPA)** (captarea și prezentarea Ag microbiene)

LIMFOCITELE

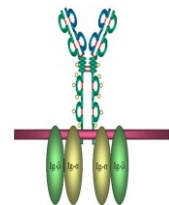
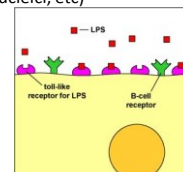
Toate limfocitele provin din celule-stem ale măduvei osoase, cu o etapă ulterioară de maturizare și selecție. Limfocitele T și B sunt unicele celule ce poartă receptori specifici de Ag (**celule imuno-competente**), fiind mediatorii principali ai imunității adaptative

LB mature se caracterizează prin prezența următorilor receptori de suprafață:

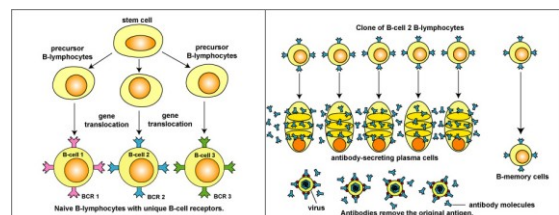
- **Receptorul pentru Ag (BCR)**. Este reprezentat de molecule de imunoglobuline – monomeri de Ig M și Ig D. Interacționează cu molecule

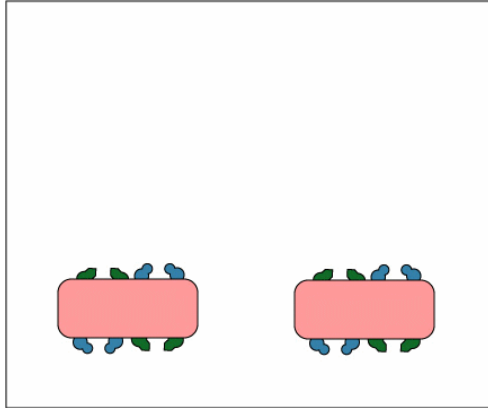
antigenice din soluții sau fixate pe membrane celulare (macromolecule native – proteine, glucide, acizi nucleici, etc)

B Cell Antigen Receptor (BcR)



Organismul conține 10^7 - 10^9 clone diferite de BL, fiecare cu BCR unic. **BCR recunoaște antigenele după configurația lor**. BL stimulate de Ag se multiplică și se diferențiază în celule efectoare - plasmocite secretoare de Ig (Ac) și în celule B-memorie.





Precursorii **limfocitelor T** migrează în timus, unde sub influența celulelor stromale și a corpusculilor Hassal se diferențiază în limfocite T mature. Migrația TL din cortex spre medula timică este însoțită de achiziția unor proteine de suprafață specifice (receptori: TCR, CD3, CD4, CD8, etc).

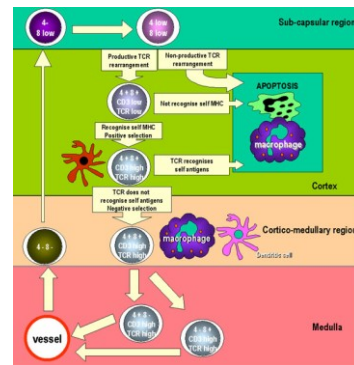
La o etapa precoce de selectie doar limfocitele cu TCR functional vor supravietui.

Dezvoltarea ulterioara a TL este caracterizată printr-o **selecție pozitivă** (supraviețuiesc TL care recunosc moleculele Complexului Major de Histocompatibilitate (CMH) propriu). Aceste molecule sunt prezente pe suprafata celulelor dendritice si a macrofagelor din timus.

Limfocitele T care au trecut selecția pozitivă, dar care sunt capabile să recunoască cu afinitate înaltă peptide proprii asociate cu CMH suportă o **selecție negativă** (moarte programată prin apoptoză). **Selecția constă în eliminarea clonelor de limfocite potențial autoreactive (potențial reactive față de moleculele proprii).**

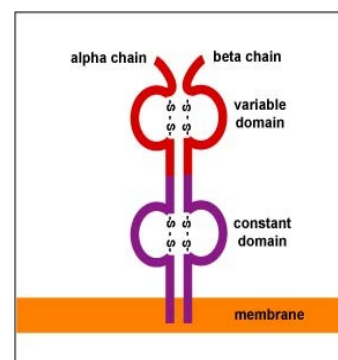
“Timusul selecționează utilul, ignoră inutilul și distruge nocivul.” (Von Boehmer).

La etapa finală limfocitele T care sunt capabile să recunoască peptide în asociație cu moleculele CMH I pierd receptorul CD4 (devenind celule **TCD8**), iar cele ce recunosc complexe peptid-CMH II pierd receptorul CD8 (devenind celule **TCD4**)



Receptorii TL:

- **TCR**, receptorul pentru Ag - format din 2 catene polipeptidice α și β (90%) sau γ și δ . *TCR poate recunoaște doar peptide antigenice asociate cu molecule ale CMH, localizate pe suprafața unei Celule Prezentatoare de Antigen - CPA. Nu interacționează cu Ag solubile.*
- **CD3** (Cluster Differentiation 3) – asociat TCR, ajută la transmiterea în celulă a semnalului de recunoaștere a Ag și de activare a limfocitului
- **CD2** – prezent la toate TL, fixează hematii, poate fi depistat prin testul de formare a rozetelor.



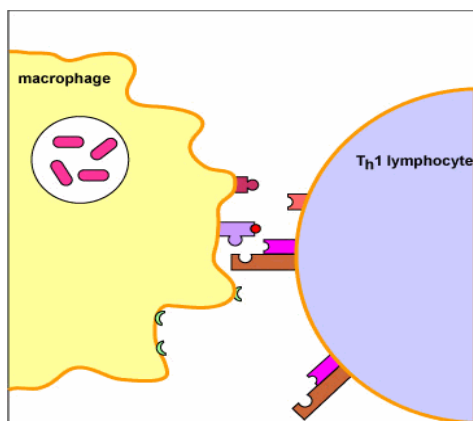
-Unii markeri (receptori) de suprafață definesc 2 varietăți principale de LT: limfocitele **T CD4+** și **TCD8+**

- **CD4** – exprimat pe 60% din TL. Recunosc antigenele peptidice legate cu moleculele CMH clasa II (exprimate pe celulele dendritice, macrofage și LB).

Limfocitele TCD4 (T4) au funcția de coordonator central al răspunsului imun și la activare se diferențiază în subpopulația de Thelper (**Th**). Th acționează prin producerea citokinelor. În funcție de profilul de citokine elaborate se disting 2 grupe de Th: Th1 și Th2.

Diferențierea în **Th1** este favorizată de IL-12 produsă de macrofage.

Citokinele secretate de Th1 (**IL-2**, **TNF** și **IFN-γ**) stimulează răspunsul imun celular și hipersensibilitatea tardivă (activarea macrofagelor pentru distrugerea mi/o intracelulare, proliferarea și diferențierea limfocitelor T citotoxice (Tc), activează procesul inflamator). De asemenea stimulează producerea Ac opsonizanți -Ig G.

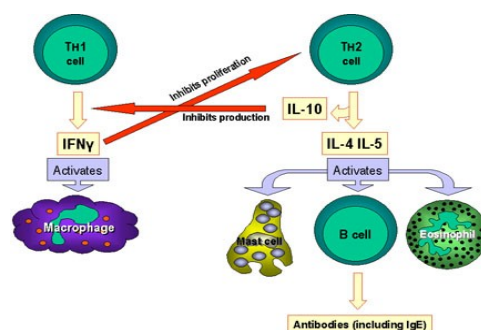
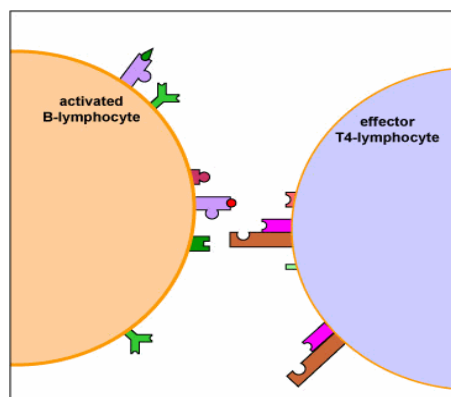


Th2 recunosc Ag prezentate în special de B-limfocite. Stimulează imunitatea contra helminților.

Secretă **IL-4**, **IL-5**, **IL-10** și **IL-13**.

IL-4 stimulează producerea Ac Ig E, iar IL-5 activează eozinofilele.

Există o competiție între cele două tipuri de Th: IFN-γ inhibă diferențierea și proliferarea Th2, iar IL-4, IL-10 și IL-13 inhibă activitatea Th1.



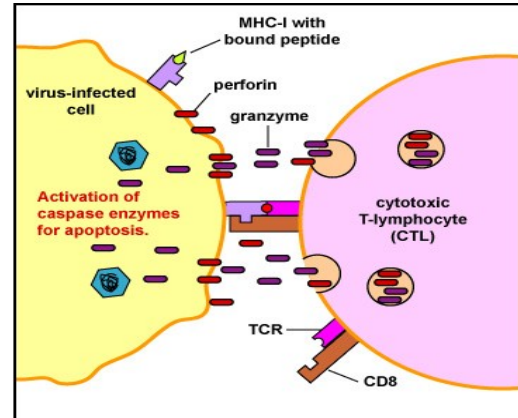
- **CD8** – exprimat pe 40% LT. Recunosc antigenele peptidice asociate cu moleculele CMH de clasa I (exprimate pe toate celulele nucleate). Pot produce citokine, dar în special manifestă activitate citotoxică.

La activare se diferențiază în limfocite T citotoxice (**Tc**) și T- supresoare (**Ts**).

Tc distrug celulele infectate cu virus, cu bacterii intracelulare sau celulele canceroase, intervin în respingerea grefelor.

Ts suprimă răspunsul imun fiind responsabile de toleranța imunologică.

T-memorie asigură memoria imunologică



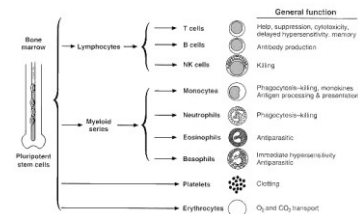
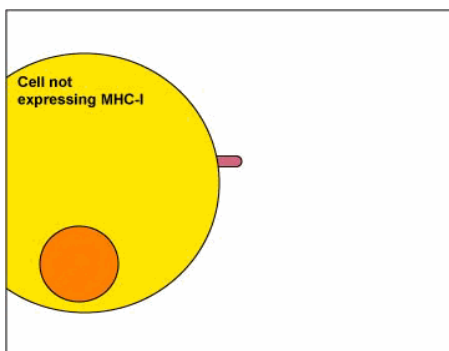
Limfocitele B și T naive sunt celulele care încă nu s-au întâlnit cu un Ag. După interacțiunea cu Ag urmează activarea lor, proliferarea și diferențierea în **celule efectoare** (LB – în **plasmocite**, LT în **Th, Tc**), care vor elimina microbii sau neutraliza toxinele lor prin diferite mecanisme

LB reprezintă 10-15% din populația limfocitară, cu o durată de viață scurtă, de 3-5 zile, iar LT constituie 70% cu o durată de viață lungă (luni, ani).

Raportul limfocitelor CD4/CD8 este de 1,5

Alte celule limfocitare (nule, neimuno-competente) – 15%

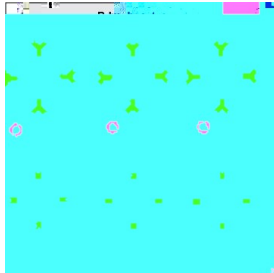
- **Celule NK**, capabile să distrugă spontan celule canceroase și celule infectate cu virus
- **Celule K**, posedă pe membrana lor receptori pentru fragmentul Fc al Ig. Distrug celulele-țintă acoperite cu Ac (Ig) – fenomen de citotoxicitate Ac -dependentă.





CELULELE PREZENTATOARE DE ANTIGEN (CPA)

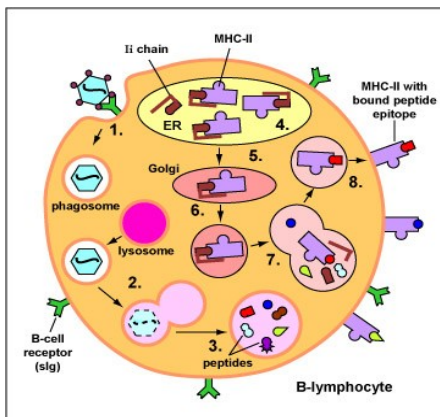
- BL recunosc direct prin intermediul BCR epitopi antigenici conformaionali solubili sau fixați pe membrane celulare.
- *TL pot recunoaște numai epitopi proteici liniari asociați cu molecule ale CMH expuși pe suprafața unor celule specializate – CPA (restricție CMH).*



CPA "profesioniste" includ **celulele dendritice foliculare și tisulare, monocitele / macrofagele și limfocitele B**

Funcțiile CPA

1. Captarea, fragmentarea (*processing*-ul) Ag proteice, selectia și expunerea pe suprafața sa a peptidelor antigenice (epitopi liniari) asociate cu moleculele CMH.
 2. Transportarea acestor complexe spre tesutul limfoid periferic, unde complexul CMH-peptid va fi prezentat **LT naiv** cu TCR specific, declanșand activarea lui.
- CPA care exprima peptide asociate cu **CMH I** vor interactiona cu limfocite **TCD8**, iar CPA care exprima peptide în asociație cu **CMH II** – cu **TCD4**
3. Producerea semnalelor secundare de activare a LT (secreția unor citokine)



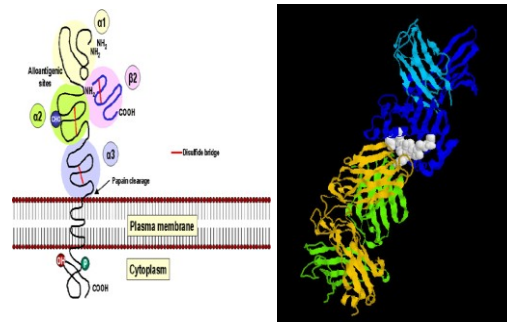
COMPLEXUL MAJOR DE HISTOCOMPATIBILITATE

Moleculele CMH reprezintă un ansamblu unic de glicoproteine exprimate pe suprafața celulelor organismului, care sunt veritabili markeri / antigene de identitate ai fiecărui individ.

Rolul moleculelor CMH:

- Participă la prezentarea antigenelor peptidice limfocitelor T
- Responsabilitate în respingerea grefelor

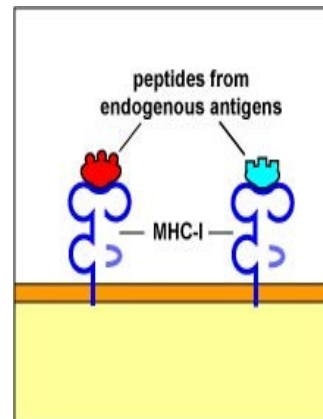
- CMH este transmis genetic. Genele CMH sunt situate pe cromozomul 6 la om, locus numit HLA (*Human Leukocyte Antigen*).
- Moleculele CMH sunt formate din 2 catene polipeptidice, constituite din domenii extracelulare, un fragment transmembranar și o regiune intracitoplasmatică. Structura tridimensională a moleculei duce la formarea unei cavități, la fundul căreia se află receptorii care vor interacționa cu peptide antigenice proprii sau străine. Alți receptori ai CMH interacționează cu moleculele CD4 sau CD8 de pe TL.



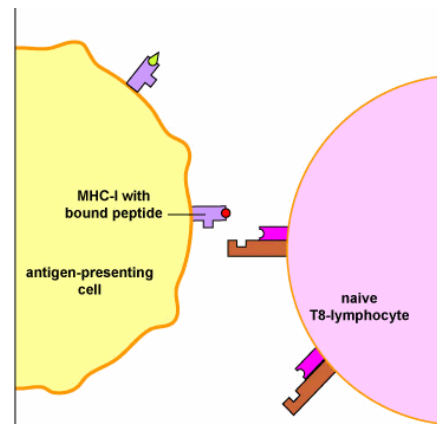
- Se disting molecule (antigene) CMH de clasa I și de clasa II.

Moleculele **CMH de clasa I** sunt exprimate pe toate celulele nucleate ale organismului. **CMH I** recunoaște și interacționează cu receptorul **CD8** de pe T-limfocite.

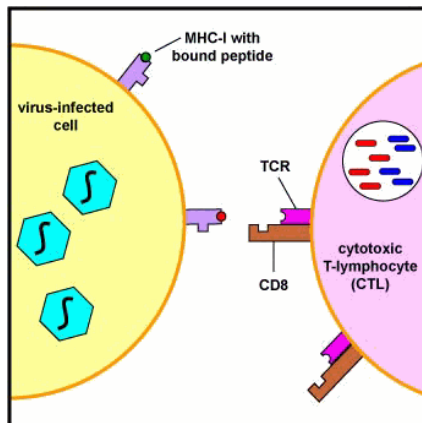
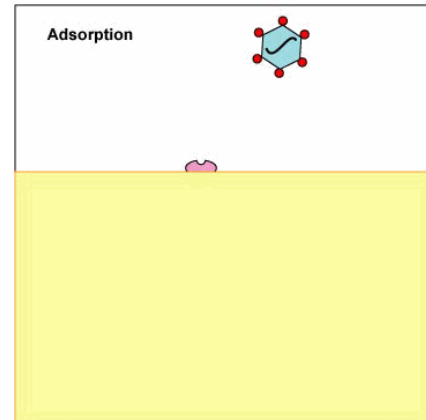
CMH I participă la prezentarea peptidelor antigenice scurte (9 AA) obținute în cursul degradării în citoplasma (de către proteasome) a *antigenelor endogene* (molecule proprii sau proteine virale sintetizate de celula prezentatoare).



- Complexul **peptid/CMH I** de pe suprafața Celulelor Prezentatoare de Antigen - CPA (macrofage, celule dendritice) poate fi recunoscut de complexul **TCR/CD8** complementar de pe limfocite T CD8 naive (rezultă activarea limfocitelor, diferențierea lor în limfocite Tc - **inițierea răspunsului imun celular**)

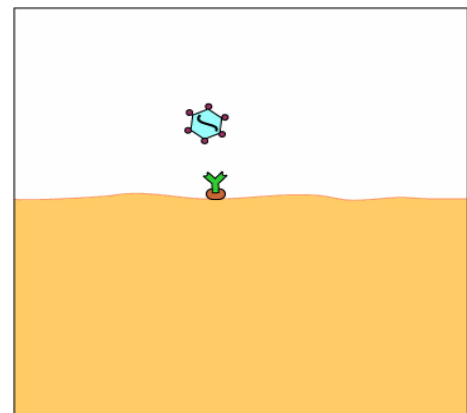
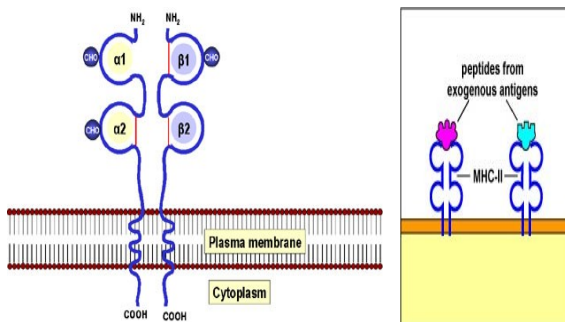


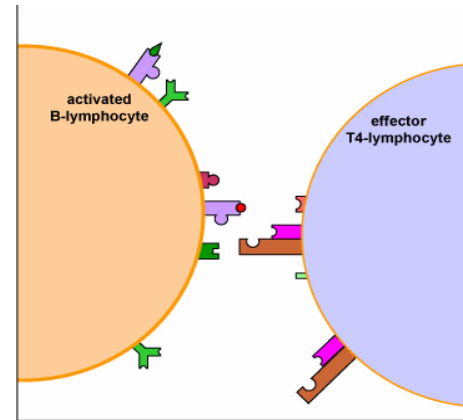
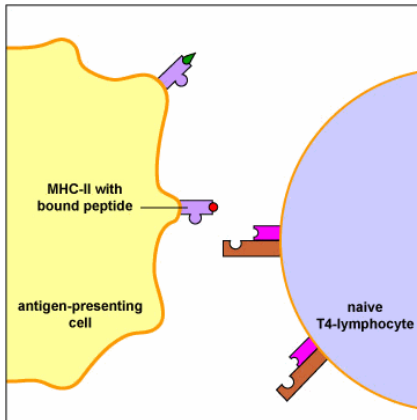
- Complexul **peptid /CMH I** de pe suprafața celulelor infectate sau a celulelor tumorale poate fi recunoscut de complexul **TCR/CD8** complementar de pe limfocitele efectoare Tc (rezultă **distrugearea celulelor ce conțin antigenul endogen**)



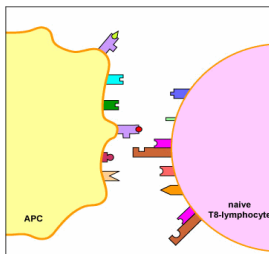
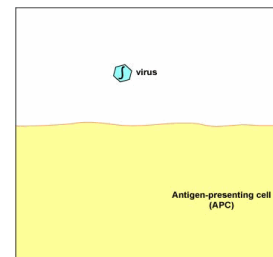
- Moleculele **CMH de clasa II** sunt exprimate pe celulele specializate în prezentarea Ag **limfocitelor CD4**: limfocite B, celule dendritice, monocite, macrofage. Ele pot prezenta peptide din 12-30 AA derivate din degradarea în fagolizosome a **Ag exogene** (bacterii, protozoare, fungi, virioni liberi). Complexul **peptid/CMH II** de pe celulele prezentatoare de Ag interacționează cu complexul **TCR/CD4** de pe limfocitele CD4 naive sau efectoare (Th1, Th2).

Astfel moleculele CMH II sunt implicate în ambele tipuri de imunitate: umorală și celulară.

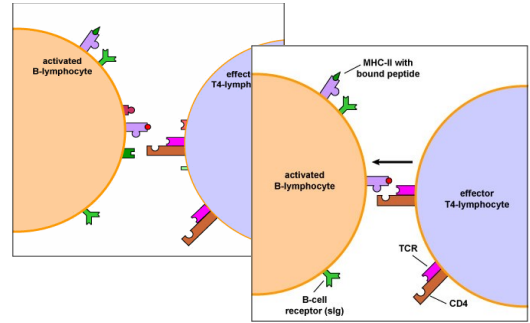
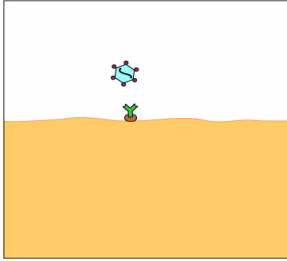




- **Prezentarea Ag limfocitelor T.** Ag este prezentat receptorului TCR sub formă de peptide asociate moleculelor CMH de clasa I sau II de pe CPA.
- **Limfocitele T CD8** recunosc în special **Ag endogene**, provenite din proteine citoplasmatică (molecule proprii modificate sau proteine virale) degradate de către proteasome. Aceste **peptide din 9 AA** sunt prezentate în asociație cu **moleculele CMH de clasa I** de pe **macrofage, celule dendritice**, dar și de pe suprafața **tuturor celulelor nucleate** ale organismului.



- **Limfocitele T CD4** recunosc **Ag exogene** (provenite din bacterii, protozoare, virusuri libere). Prezentarea este asigurată de către **celule dendritice tisulare, celule Langerhans din epidermă, limfocite B, monocite/macrofage** (celule fagocitare).
- După captarea Ag și fragmentarea lor (în fagolizosome) **peptidele antigenice** selectate (**15-30 AA**) sunt atașate de **moleculele CMH II** și expuse pe suprafața CPA pentru a fi prezentate limfocitelor **TCD4 naive**, urmând activarea și diferențierea lor în celule efectori Th1 sau Th2



- **Prezentarea Ag limfocitelor B** poate fi realizata prin intermediul **celulelor dendritice foliculare** din splină și ganglioni limfatici. Aceste celule nefagocitare fixează prin intermediul receptorilor membranari Ag polizaharidice sau proteice prezentându-le ulterior limfocitelor B.