

MARKERI si RECEPTORI CELULARI

Markerii-reprezinta semne particulare caracteristice unor populatii celulare

Se cunosc mai multe categorii de markeri:morfologici, functionali si antigenici .

Markerii **morfologici si functionali** permit identificarea populatiilor celulare dar nu ajută la diferentierea subpopulatiilor celulare.

Markerii antigenici- ai celulelor sistemului imun,

- reprezintă glicoproteine de suprafață
- sunt denumiți CD (cluster of differentiation) pe baza identificării lor cu ajutorul unui grup de anticorpi monoclonali
- realizeaza o caracterizare fina a subpopulatiilor celulare implicate in raspunsul imun
- se caracterizează prin **modulația antigenică** care semnifică alternanța dintre exprimarea și lipsa de exprimare a unei molecule de pe suprafața unei celule, în diferite stadii de dezvoltare ale acesteia,
- sunt asociati unor funcții celulare

CD3 -complex trimeric alcătuit (γ , δ și ϵ) care împreună cu homodimerul $\xi\xi$ acționează ca o unitate semnal transductoare pentru receptorul celulei T;

CD4 - glicoproteină de suprafață, uzual întâlnită pe celulele T helper, care recunoaște moleculele MHC clasa II de pe celulele prezentatoare de antigen;

CD8 - glicoproteină întâlnită uzual pe suprafața celulelor T citotoxice care recunoaște moleculele MHC clasa I de pe moleculele țintă

moleculele de adeziune intercelulară sunt glicoproteine membranare care intervin în recunoașterea intermoleculară din sistemul imun moleculele **CD54** (ICAM-1=Intercelular adesion molecule 1).

selectine(CD62, E, L,P)

exprimate pe leucocite (L), sau pe celule endoteliale activate și plachete sanguine (E și P); selectina L – rol in procesul *homing limfocitar*

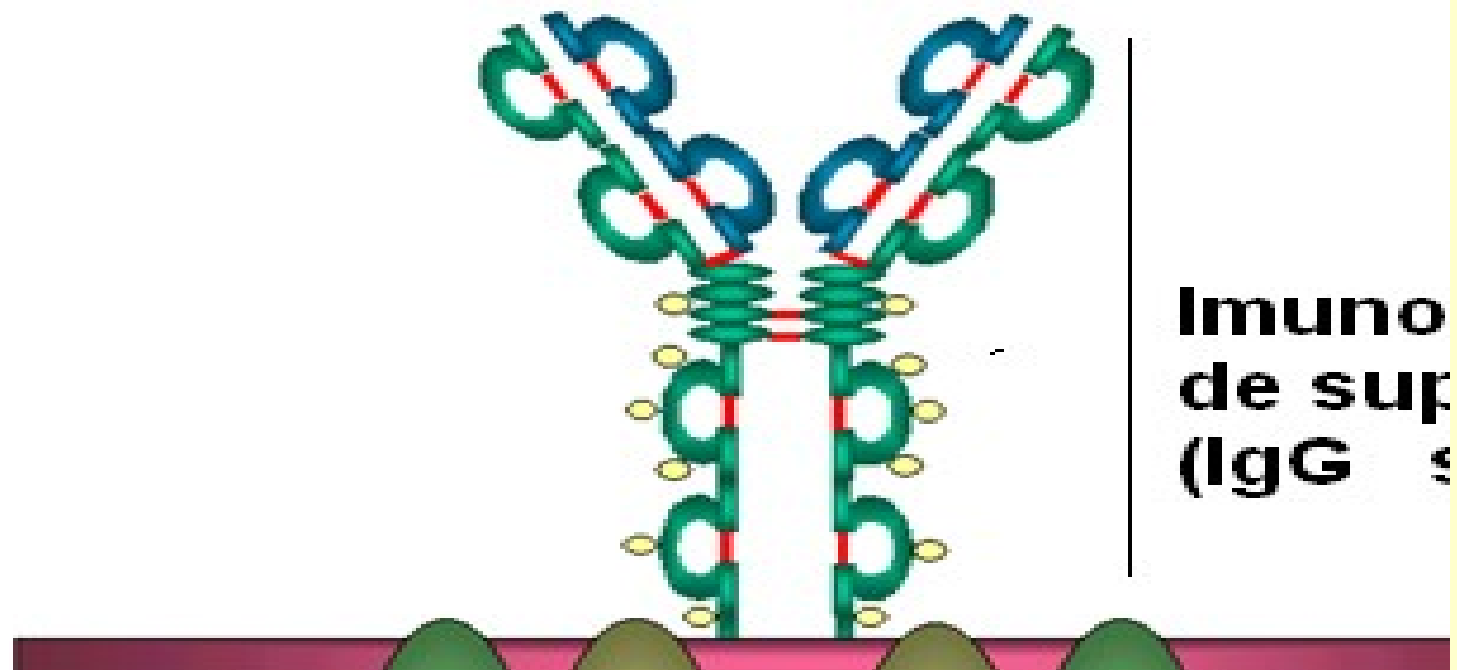
Unii markeri sunt receptori pentru diferiti liganzi:

RFc, RC3, R pentru interleukine,

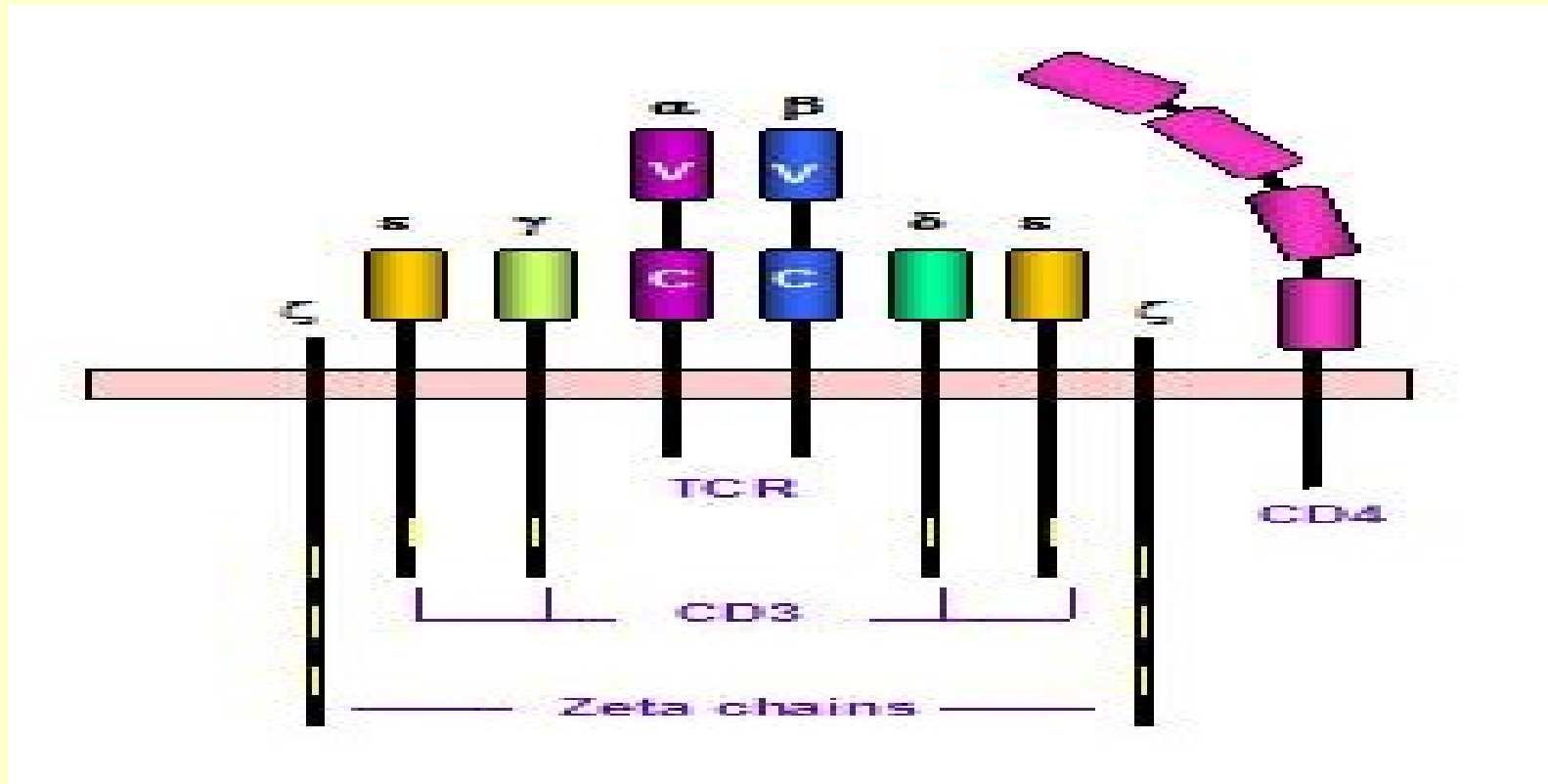
receptorii pentru antigen ai celulei T(TCR), ai celulei B(BCR).

RECEPTORII PENTRU ANTIGEN

- Receptorul pentru antigen de pe celula B

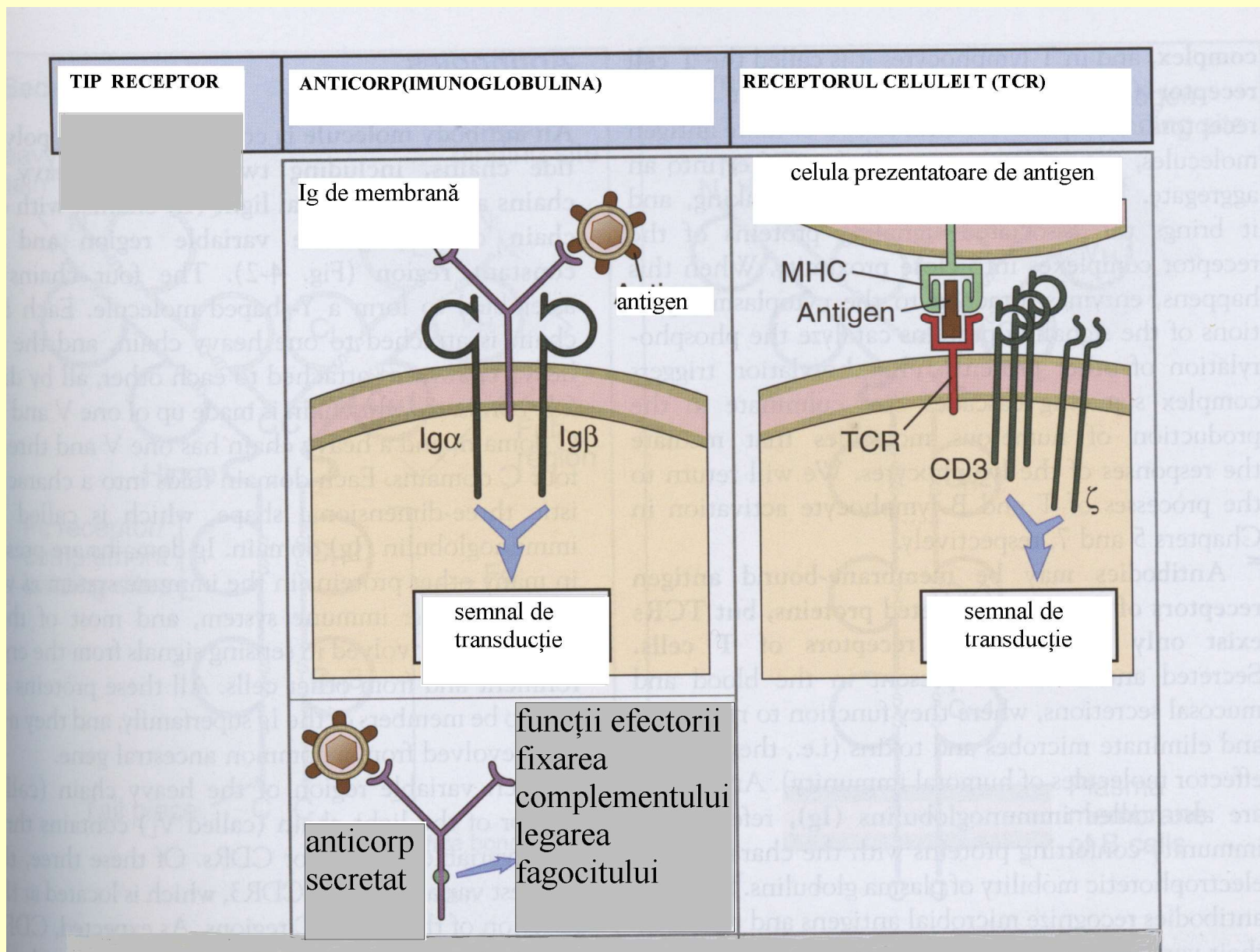


Receptorul pentru antigen de pe celula T (TCR)



Complexul CD3- TCR

- CD3 reprezintă un complex trimeric alcătuit din lanțurile γ , δ și ϵ care împreună cu homodimerul $\xi\xi$ sau heterodimerul $\xi\eta$ acționează ca o unitate semnal transductoare pentru receptorul celulei T.



BCR

- reprezentat de Ig transmembrane-Ig de suprafață- tip monomer:
- initial IgM, apoi IgD, IgA, IgG -prin rearanjamente de gene **VJC** $\kappa\lambda$ (kapa sau lambda) și **VDJC**(μ),
- **Ig secretate de limfocitul respectiv au aceeași specificitate cu Ig de suprafață prin mecanismul de imbinare genică diferențială**
- **este complexat cu glicoproteine de membrana Ig alfa și Ig beta care interacționează cu Ig de suprafață și transduce semnalul antigenic intervenind în activarea celulei**

TCR

- moleculă de membrană compusă din 2 lanțuri transmembranare, $\alpha\beta$ sau $\gamma\delta$ legate prin legatura disulfidică.
- fiecare lanț are 2 domenii, unul cu o structură relativ invariantă, celălalt cu un grad înalt de variabilitate; **zona interacțiune cu atg-reg.complementare CDR (zone hipervariabile)-suportul variabilității TCR**
- **complexul CD3-parte integrantă a TCR(transm. semnal în lymf.T scoțându-l din G0) alcătuit : lanțuri γ, δ, ϵ plus dimerul lanțurilor $\xi-\xi$ (care pot fi înlocuite cu lanțuri η).**

Dezvoltarea repertoriilor imune ale ly T si B

Există clone cu diferite specificități antigenice -exprimă Receptori care diferă în secvența și recunoaștere.

Numeroasele clone de Ly cu specificități distincte iau naștere înainte de întâlnirea cu antigen –generarea diversității receptorilor este legată de procesul de maturare a Ly

Producția diversității receptorilor pentru antigen

- Celula stem din măduva osoasă și progenitorii limfoizi timpurii conțin gene pentru Ig și TCR în configurația mostenită (germline):
- Locii pentru lanț H și L ale Ig, locii pentru lanț $\alpha\beta$ TCR au sute de gene pentru regiunea V și câteva gene pentru regiunea C.
- Între aceste gene sunt nucleotide mici-numite J, D. Toți locii pentru antigen conțin gene V, J, C iar pentru lanț H al Ig și pentru lanțul β al TCR conțin și segmente de gene D

Exprimarea și diversitatea BCR, TCR este inițiată prin

- ❖ recombinări ale segmentelor de gene V, D, J în diferite clone limfocitare (diversitate combinatorie) și prin
- ❖ schimbări în secvența nucleotidelor în urma introducerii de segmente de gene V, D, J la joncțiuni (diversitate joncțională)

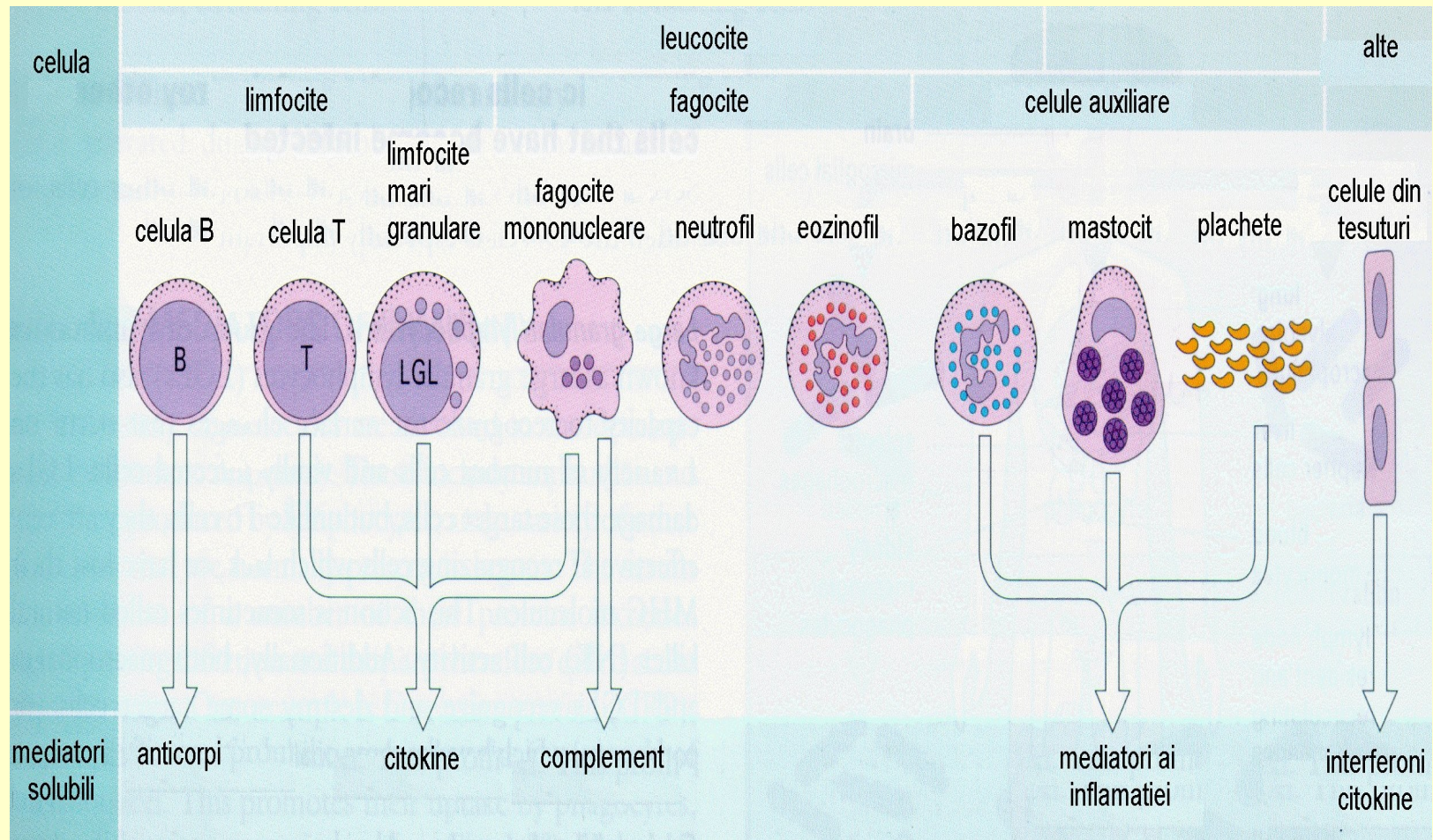
Recombinarea genelor pentru Ig are loc pe parcursul maturării lyB în m.o iar pentru TCR în cursul maturării lyT în timus.

ELEMENTELE SISTEMULUI IMUN

Complexitatea sistemului imun derivă din structura de *rețea* complicată de comunicații intercelulare

Sistemul imun include

- ✓ *organele limfoide,*
- ✓ *tipurile de celule cu funcții imune esențiale sau periferice și*
- ✓ *mediatorii solubili ai acestora*



Organele limfoide

Organele limfoide sunt grupate în două categorii: organe limfoide primare (centrale) și organe limfoide secundare (periferice).

În esență, limfocitele sunt produse în organele limfatice primare și funcționează în organele și țesuturile limfatice secundare.

Organe limfoide primare (centrale)

- Sunt reprezentate la om de: **ficat (la făt), măduva osoasă (la adult), timus**
- Au rol esențial în ontogeneză prin aprovizionarea cu precursori celulari. Constituie sedii primare de diferențiere (din celula stem), proliferare și maturizare a limfocitelor în celule funcționale.

Organele limfatice secundare (periferice)

- sunt populate tardiv cu limfocite care și-au dobândit competența funcțională în organele limfoide primare;
- reprezintă suportul anatomic al răspunsului imun și sunt reprezentate de următoarele tipuri de structuri

organe anatomice distincte (splina și ganglionii limfatici-organe incapsulate);

structuri difuze alcătuite din populații celulare care constituie țesutul limfoid asociat mucoaselor = **MALT** (mucosal associated lymphoid tissue).

Complexul MALT(mucosal associated lymphoid tissue).

poziționat la nivelul mucoaselor ca să protejeze principalele porți prin care microorganismele încearcă să intre în corp,

este constituit din:- țesutul limfoid asociat tractului gastro-intestinal = GALT (gut associated lymphoid tissue);

- țesutul limfoid asociat tractului respirator - BALT (bronchus associated lymphoid tissue);
- țesutul limfoid asociat ductului mamar;
- țesutul limfoid asociat tractului urogenital

Agregate de țesut limfatic (neîncapsulate) sunt găsite în special în

- lamina proprie și
- ariile submucoase ale tracturilor respirator, digestiv și genito-urinar.
(placile Peyer, tonsile-cercul lui Waldeyer, apendice vermiform)

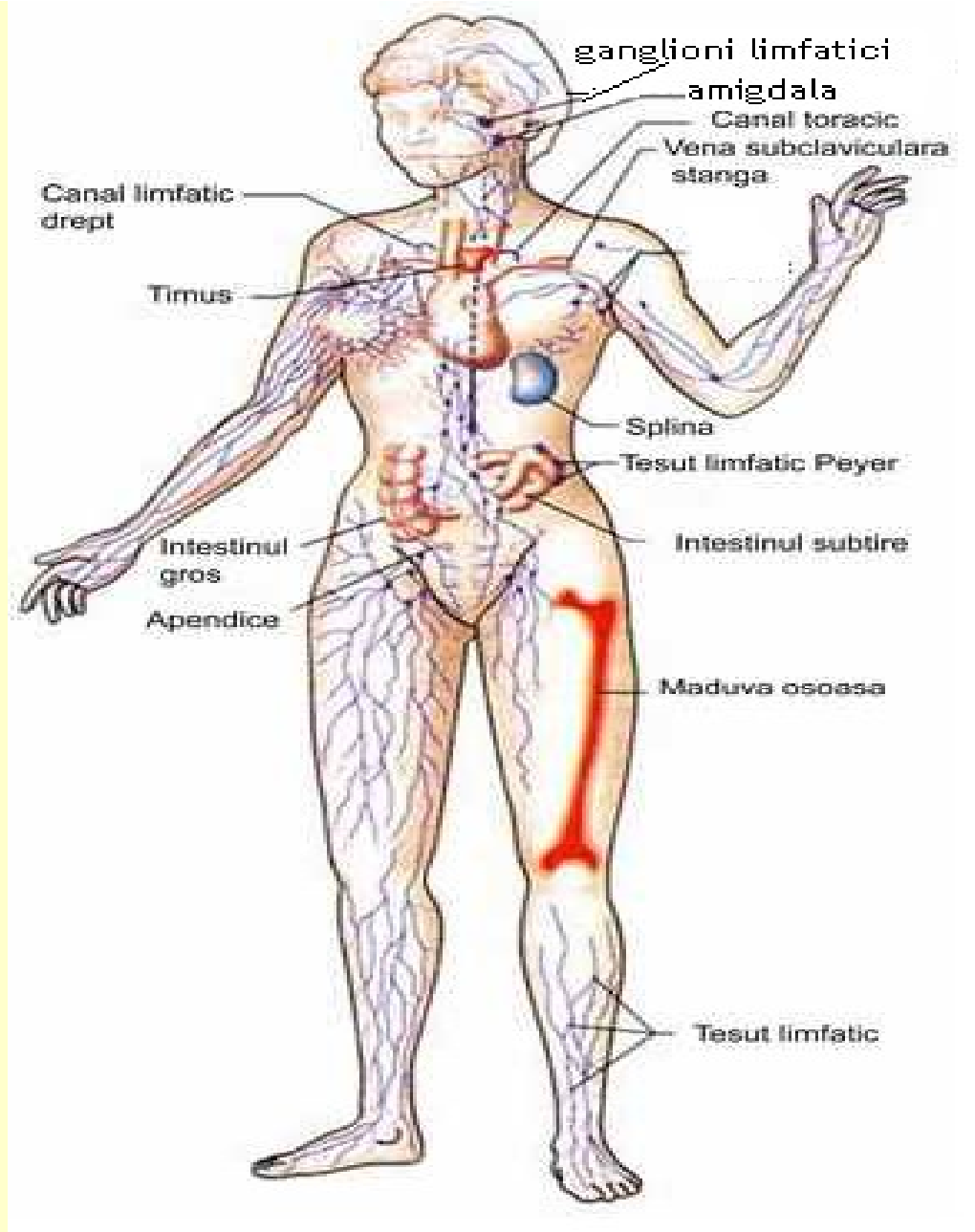
GALT care include tonsilele, adenoidele, apendicele și structuri specializate denumite placile Payer din intestinul subțire, colectează antigenul de la suprafața epitelului tractului gastro-intestinal.

În placile Payer, care sunt cele mai importante și mai bine organizate dintre aceste țesuturi, antigenul este colectat în special de către celulele epiteliale specializate denumite multi-fenestrate sau celulele M. Limfocitele formează un folicul constituit dintr-un dom larg central de limfocite B înconjurat de un număr mic de limfocite T.

Limfocitele de la nivelul mucoaselor

Limfocitele din lamina propria (LPL) - sunt reprezentate predominant de limfocitele *T activate* alături de *limfocite B activate* și *plasmocite*; plasmocitele secretă în principal IgA care sunt transportate prin celulele epiteliale și eliberate în lumen ca IgA secretorii.

Limfocitele intraepiteliale (IEL) sunt în *majoritate celule T*, dar diferite de cele din lamina proprie, ele fiind în mare proporție celule T $\gamma\delta$ (10 - 40%) și limfocite CD8+ (70%).

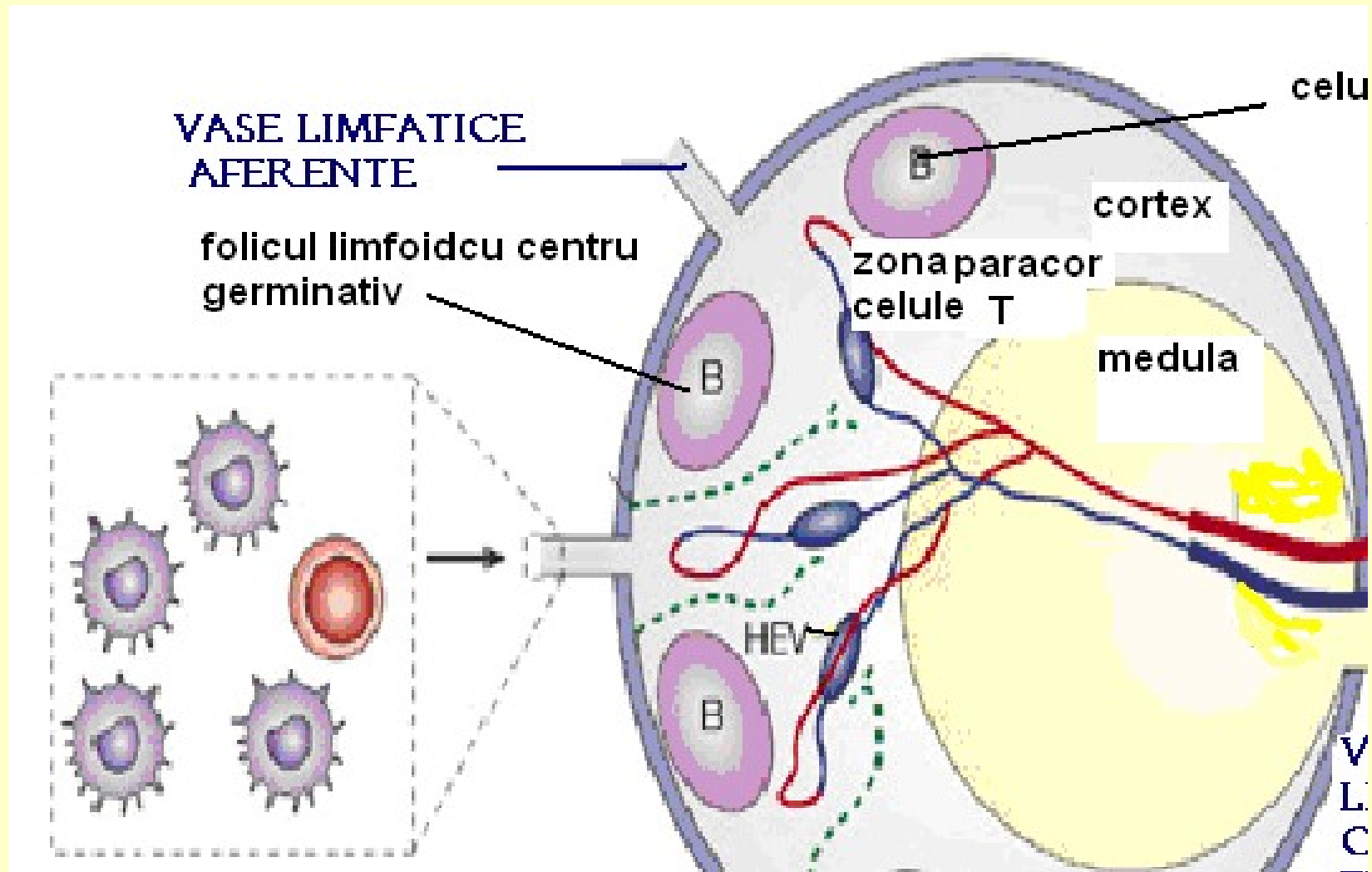


Sistemul limfoid

Structura ganglionilor limfatici

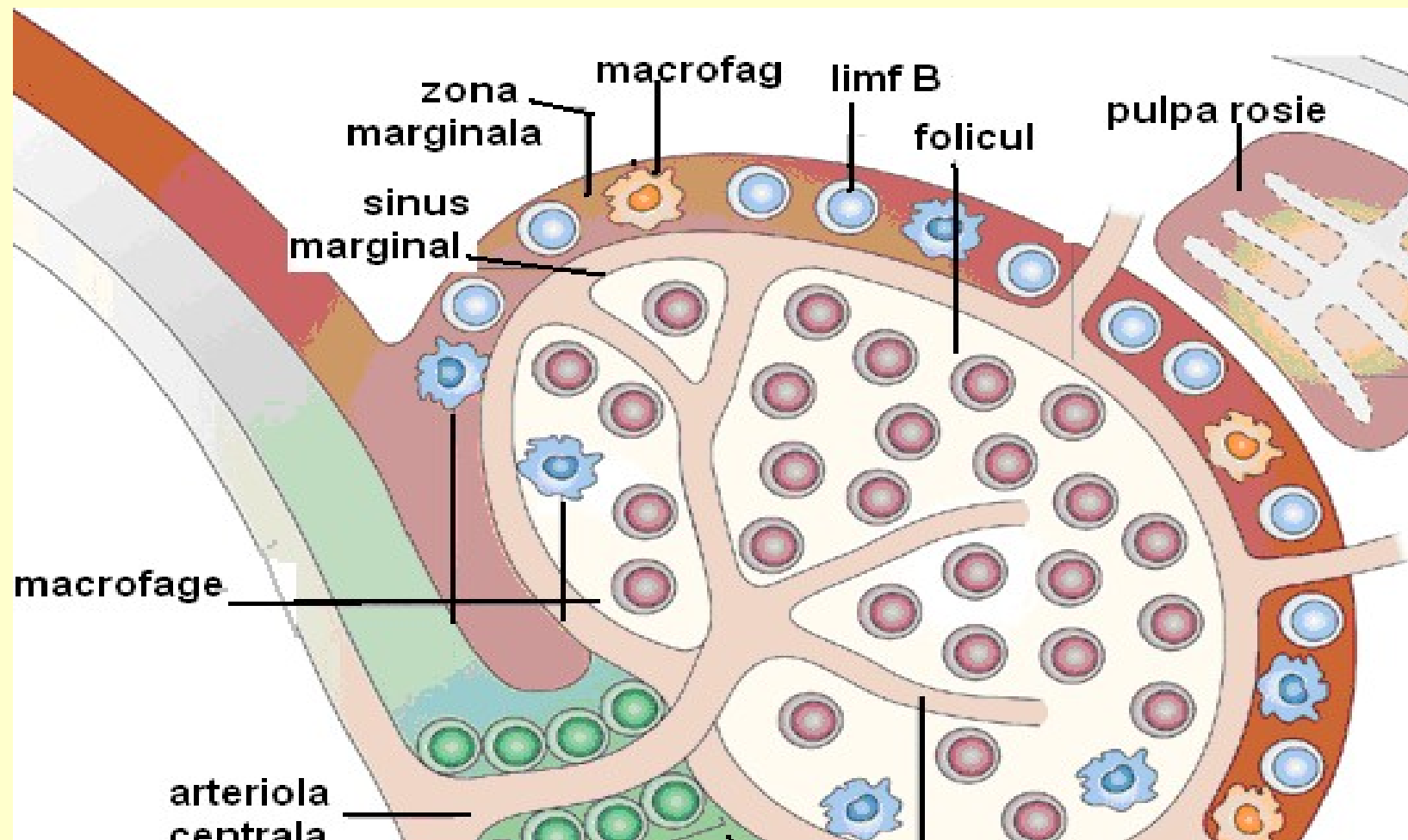
- -sunt organe limfoide secundare, situate in grupuri pe traseul vaselor limfatice care dreneaza ariile superficiale ale pielii sau viscerele, cu dimensiuni de la cativa mm pana la 1cm;
- -suprafata lor este acoperita de o **capsula conjunctiva** din care pornesc numeroase trabecule ce strabat parenchimul gglionar; - capsula este formata din tesut colagenic dens.
- -se distinge **stroma**, formata din fibre si celule reticulare; - celulele reticulare sunt fibroblaste mari, ramificate, care produc fibre reticulare;
- - in ochiurile retelei se gasesc celule limfoide, macrofage, vase limfatice si sangvine , care formeaza **parenchimul** ganglionar;
- -ggl. limfatici au o vascularizatie dubla:limfatice si sangvina; - limfa este adusa in ggl. prin cele 5,6 **vase limfatice aferente**, care se varsa in **sinusul subcapsular**; - de aici, printre trabeculele conjunctive, pornesc radiar sinusurile corticale, care ulterior devin sinusuri medulare; - acestea se continua cu **vasele limfatice eferente**.
- - parenchim ggl. are o structura diferentiata zonal: **zona corticala si cea medulara**;
- - **zona corticala** este divizata in doua subzone: **corticala externa** foarte bogata in limfocite B si **corticala profunda** (paracorticala), populata de limfocite T
- - in **subzona corticala externa** se gasesc numeroase aglomerari de limfocite B mici si de celule foliculare dendritice, denumite **foliculi limfoizi primari**;
- - dupa stimularea antigenica, in timpul elaborarii raspunsului imun, foliculii primari devin **foliculi limfoizi secundari**, cu o zona centrala formata din celule limfoide mai mari(celulele B de memorie), macrofage si celule foliculare dendritice, denumita **centru germinativ**
- - **subzona corticala profunda(paracortexul)** este o arie limfoida situata sub cortex, intre foliculi si zona medulara;- este o arie T-dependenta, limfocitele T in repaos si activate fiind majoritare; contine vase postcapilare, venule cu un endoteliu cu celule inalte(HEV-high endothelial venules), specializate in traficul limfocitelor din patul vascular in ganglionul limfatic.
- - **zona medulara** contine tesut limfoid dens sub forma unor cordoane asezate printre sinusurile medulare; - in cordoane predomina limfocitele B producatoare de anticorpi(plasmocite mature), asociate cu macrofage, celule T.

Structura ganglionilor limfatici (zonele T si B dependente)



Structura splinei

- -este acoperita de o ***capsula conjunctiva***,cu rare fibre musculare; - de la nivelul capsulei porneste o retea de trabecule conjunctive, ce impart tesutul splenic in compartimente comunicante.
- in fiecare compartiment se gasesc ***pulpa alba si pulpa rosie***, sprijinita pe tesut conjunctiv reticular.
- - in trabeculele conjunctive se gasesc arterele trabeculare(ramificatii ale arterei splenice); arterele parasesc trabeculele conjunctive si patrund in ***parenchimul*** splenic.Ele dau ramificatii laterale(arteriole), fiecare arteriola fiind acoperita de un manson dens de tesut limfoid, distribuit intr-o stroma conjunctiva ce formeaza ***teci limfoide periarteriolare***. Arteriola are o pozitie centrala in ***mansonul limfoid***.
- totalitatea tecilor periarteriolare(mansoane limfoide coaxiale) formeaza ***pulpa alba a splinei***; - mansoanele au o zona interna, bogata in limfocite T si o zona externa bogata in limfocite B, grupate in aglomerari denumite ***foliculi***.
- - ***pulpa rosie*** inconjura ***pulpa alba si*** este formata din cordoane de tesut splenic(cordoane Bilioth)situate printre sinusurile venoase;
- -in pulpa alba se gasesc ***foliculii limfoizi primari***. Sunt localizati la periferia tecii limfoide periarteriolare sau in imediata ei vecinatate .
- - in mansoanele limfoide periarteriolare, limfocitele au o distributie selectiva: celulele T segrega predominant in tecile periarteriolare iar celulele B in foliculii limfoizi.
- - ***antigenele*** din sange sunt preluate de macrofagele zonei marginale si ajung in pulpa alba;
- - sinteza ***anticorpilor*** fata de antigenele circulante este una din functiile majore ale splinei; - celulele B activate in pulpa alba, migreaza in pulpa rosie, unde se gasesc majoritatea plasmocitelor.
- - limfocitele parasesc splina prin vena splenica.



Repartizarea limfocitelor T și B la nivelul splinei

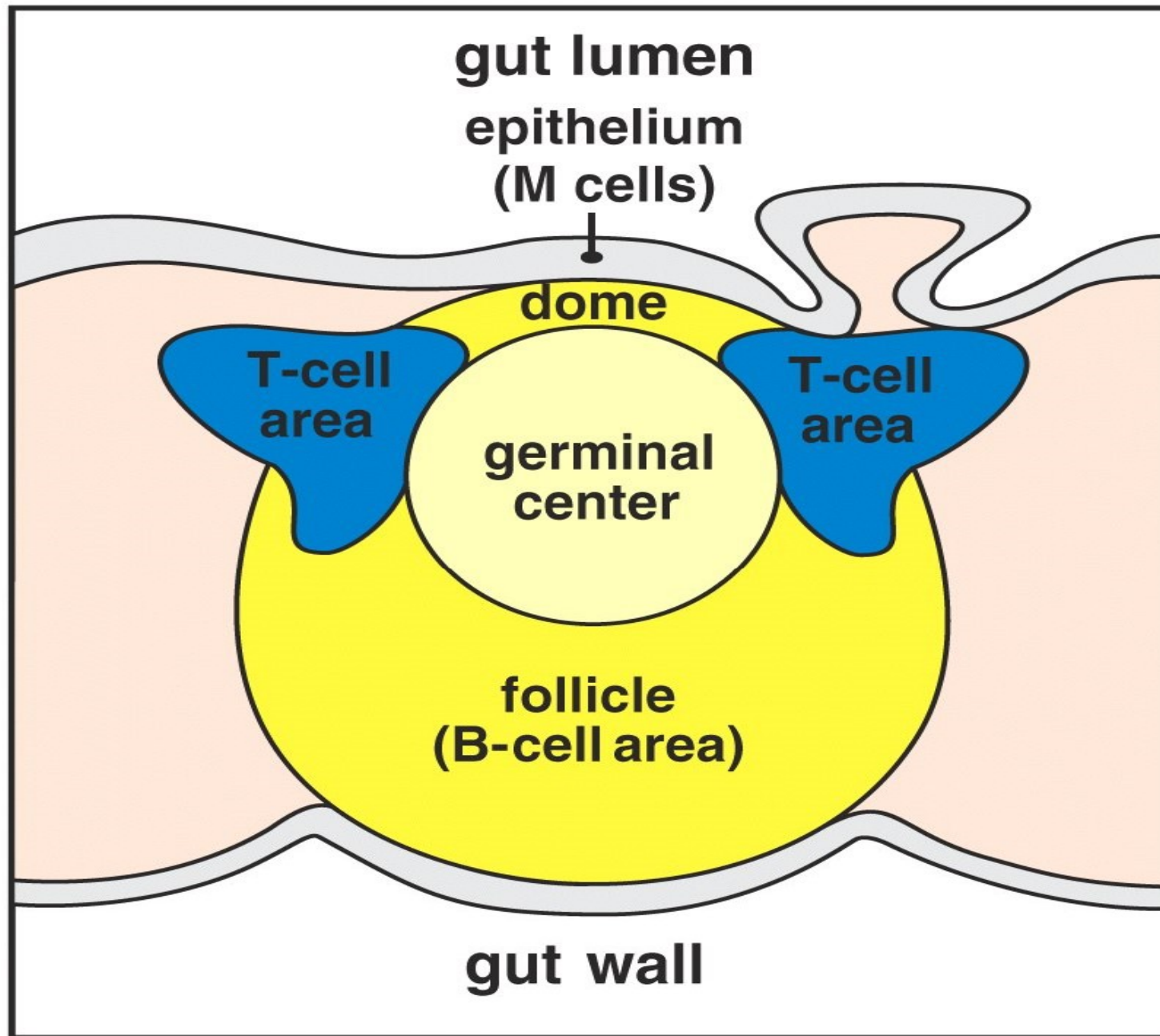


Figure 1-10 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

LIMFOPOIEZA

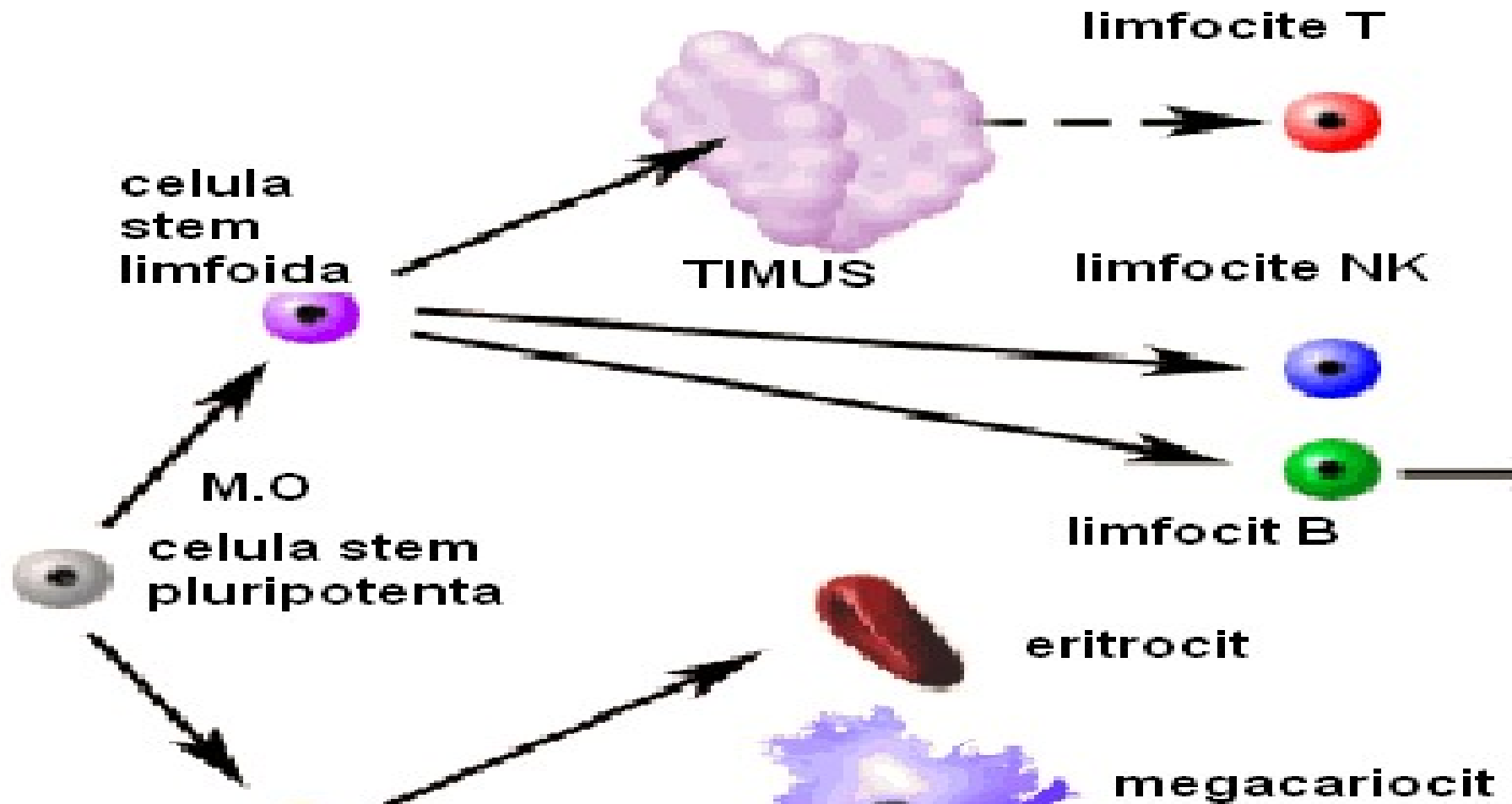
Sistemul vascular al maduvei osoase este adaptat functional pentru producerea de celule sanguine.

Hematopoieza are loc in parenchimul maduvei, delimitat de sinusoide.

Celulele suse (stem) si celule progenitoare nu pot fi recunoscute morfologic pe frotiurile de maduva, dar pot fi studiate prin teste functionale.

Celula hematopoietica primitiva, denumita si celula stem pluripotenta, va da nastere la doua tipuri de celule principale:

- celula stem **meiloida** multipotenta- liniile eritroidă, megacariocică-plachete, mieloidă (granulocite, fagocite mononucleare)
- celula stem **limfoida**.



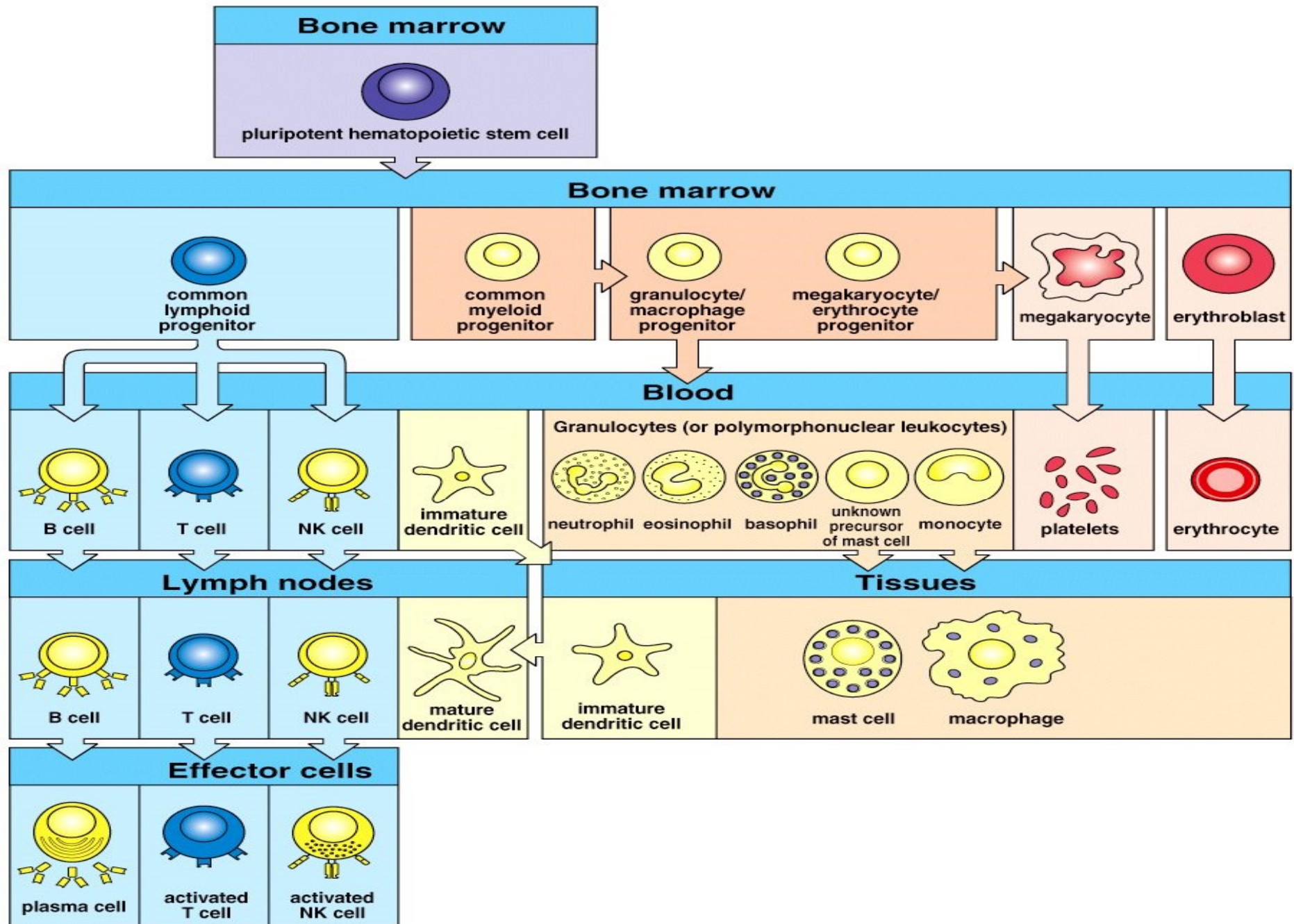


Figure 1-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

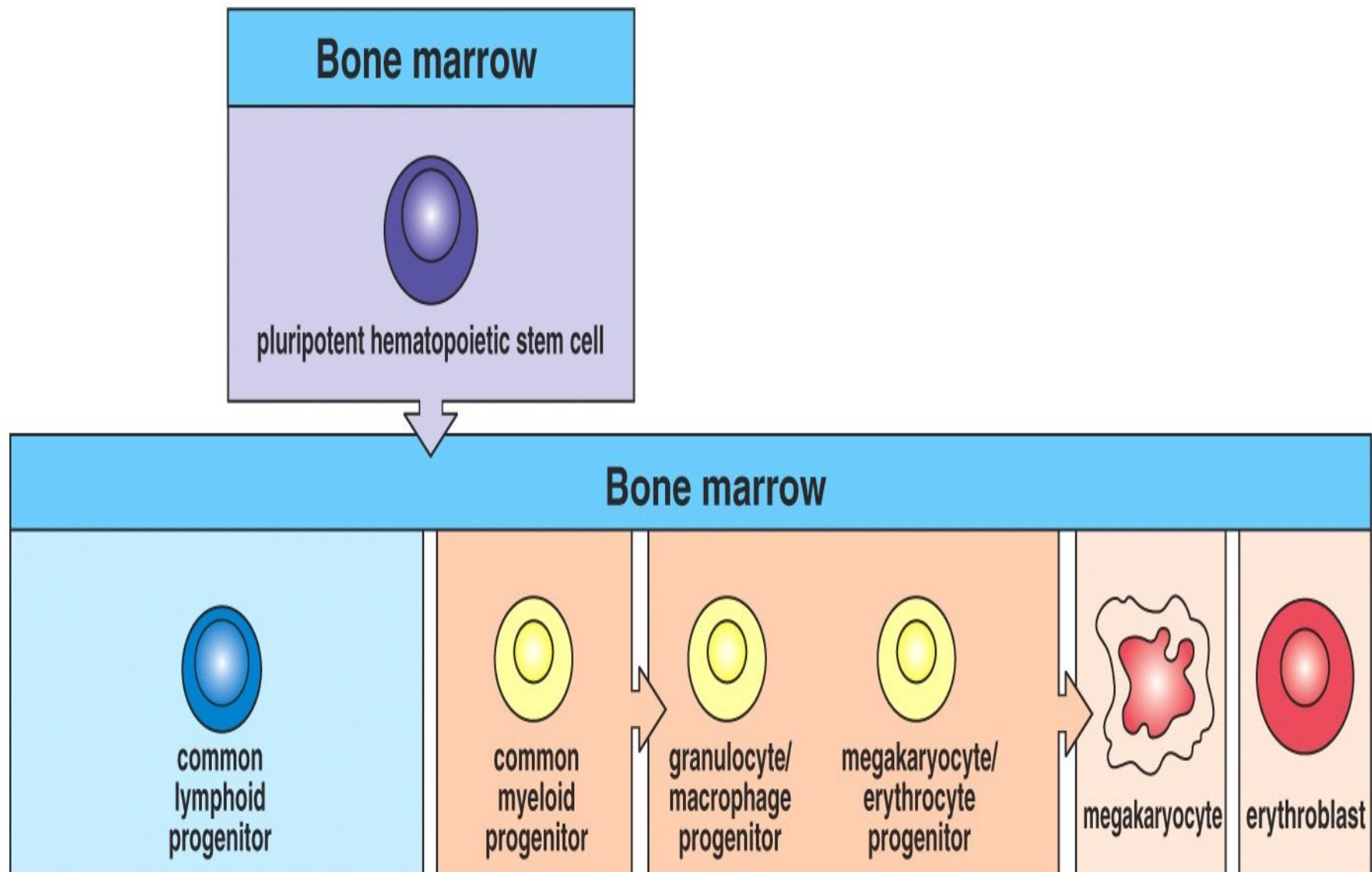


Figure 1-3 part 1 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

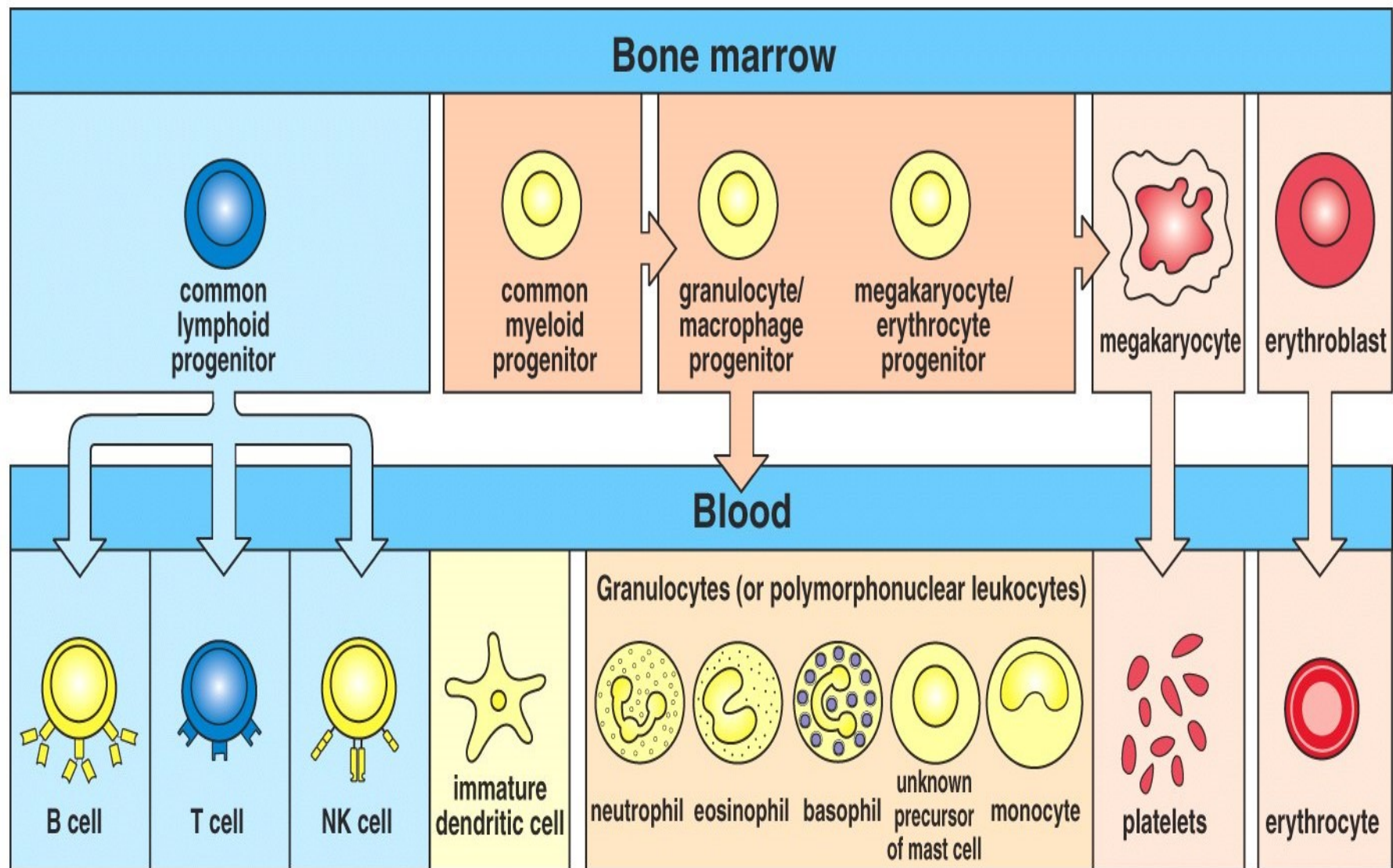


Figure 1-3 part 2 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

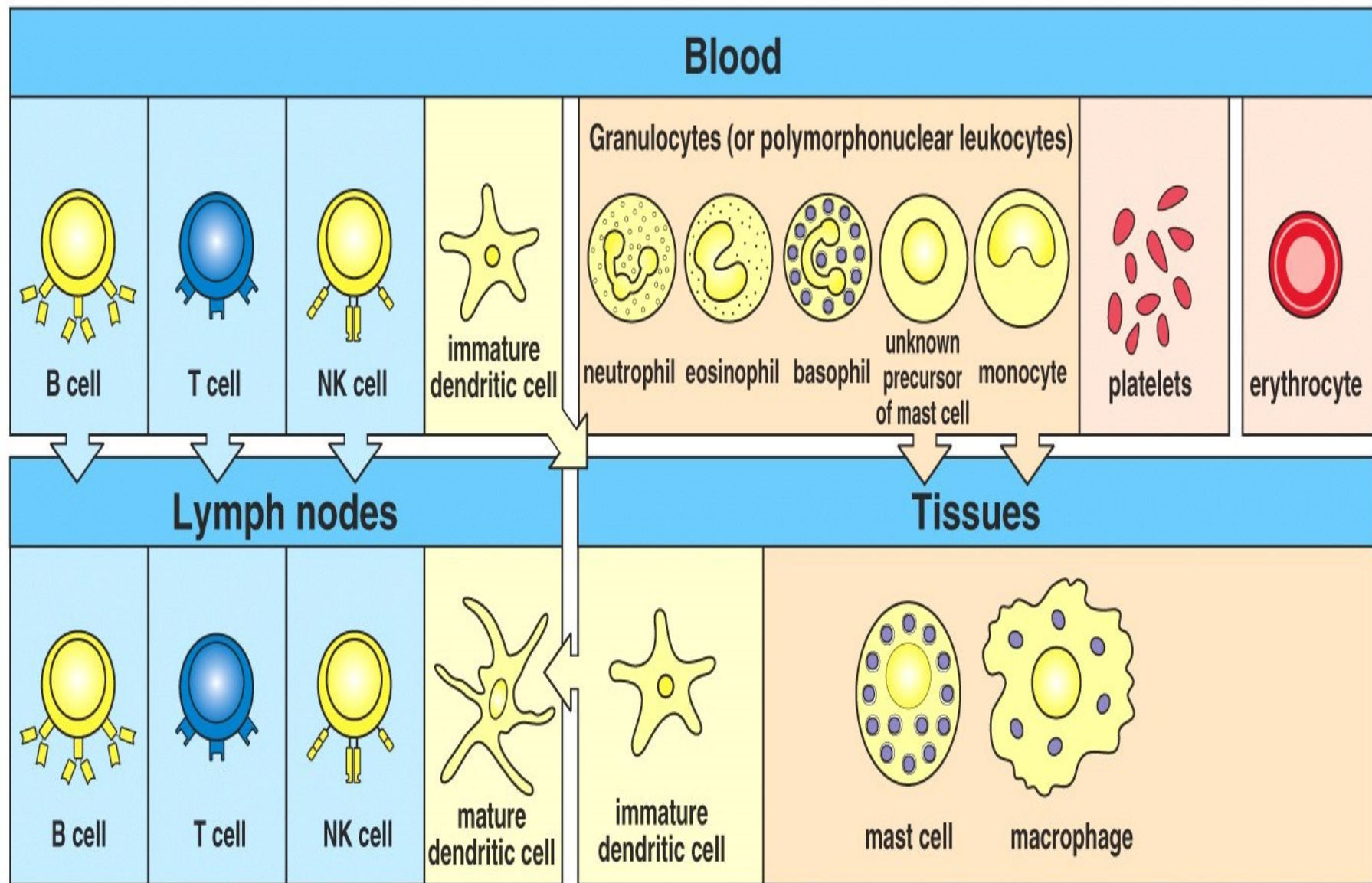


Figure 1-3 part 3 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

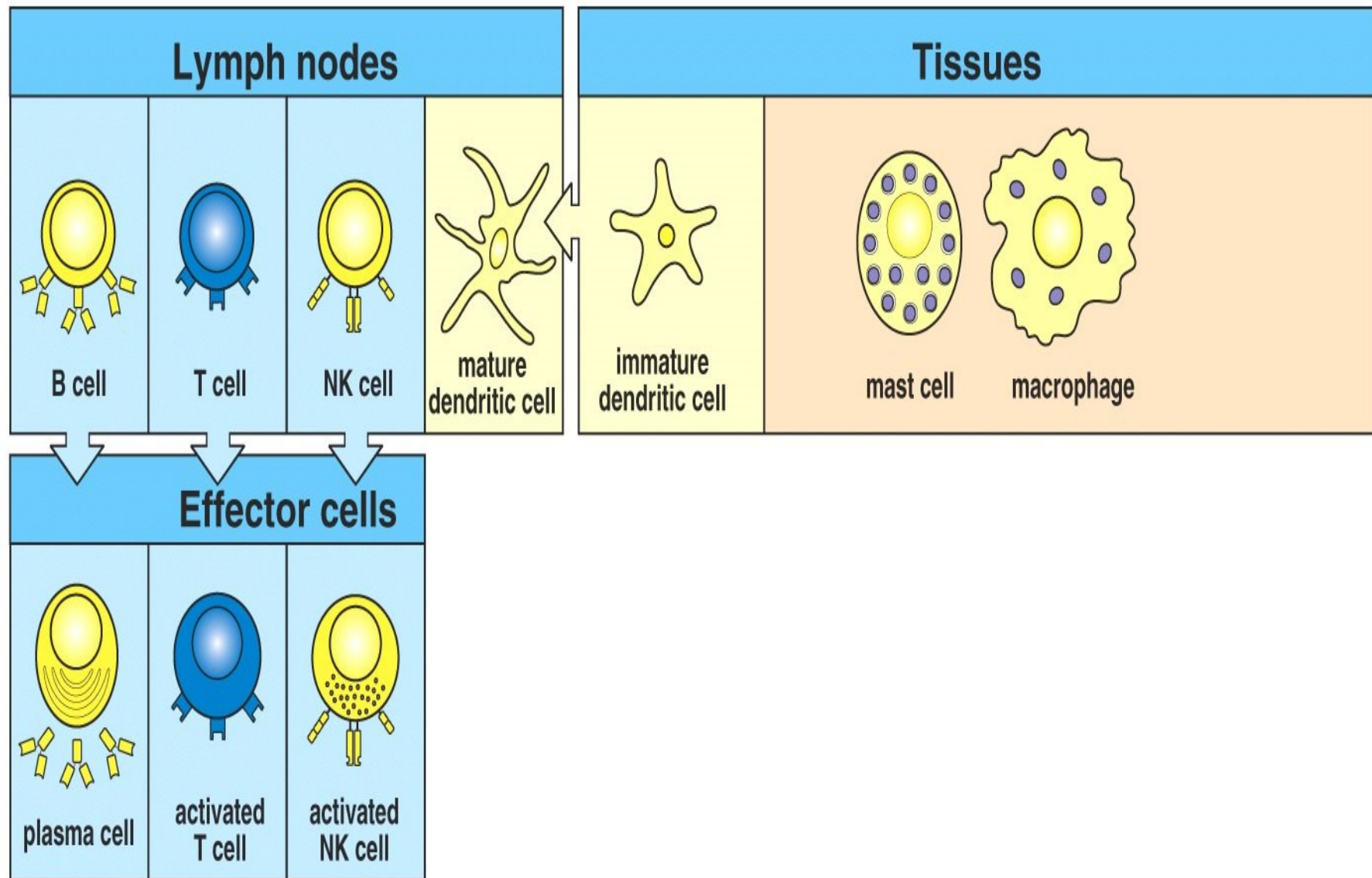


Figure 1-3 part 4 of 4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

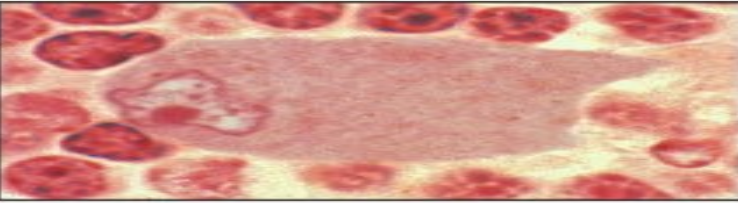
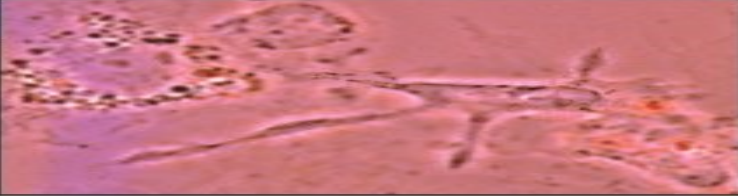
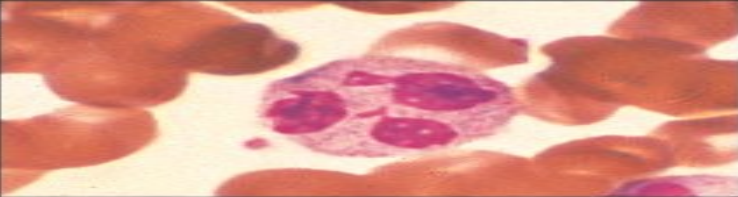
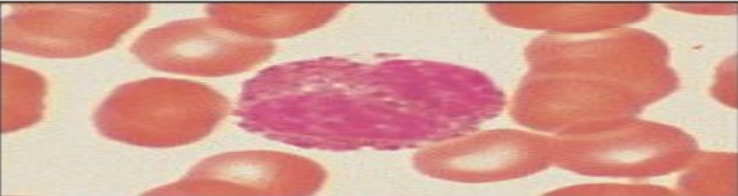
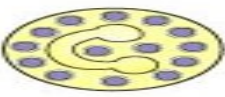
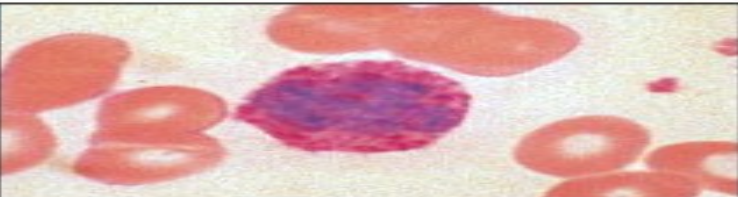
Cell		Activated function
Macrophage 		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell 		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes
Neutrophil 		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
Eosinophil 		Killing of antibody-coated parasites
Basophil 		Unknown
Mast cell 		Release of granules containing histamine and other active agents

Figure 1-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

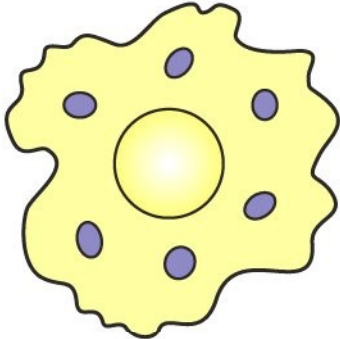
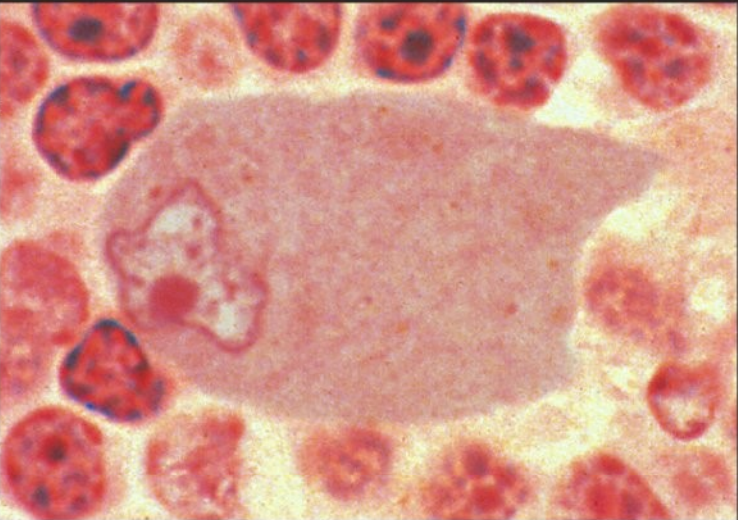
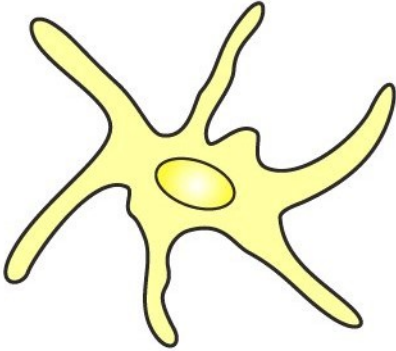
Cell	Activated function
Macrophage 	 Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell 	 Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes

Figure 1-4 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

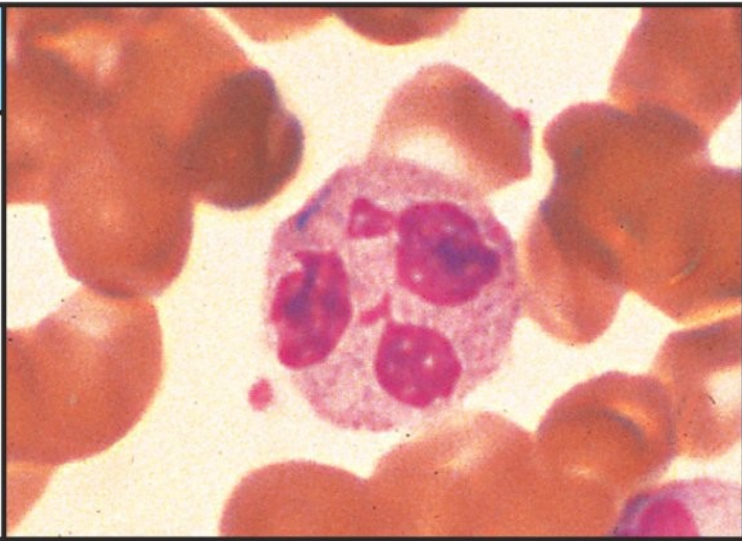
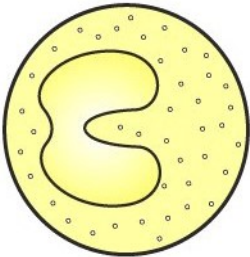
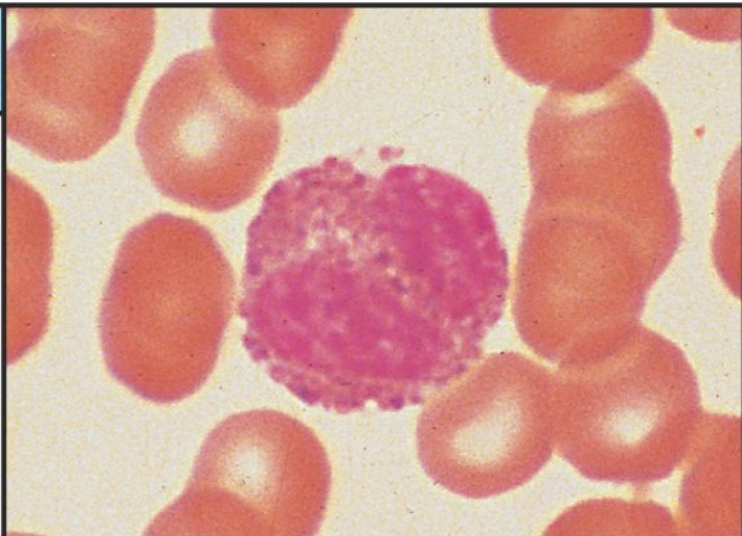
Cell	Activated function
Neutrophil 	 Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms
Eosinophil 	 Killing of antibody-coated parasites

Figure 1-4 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

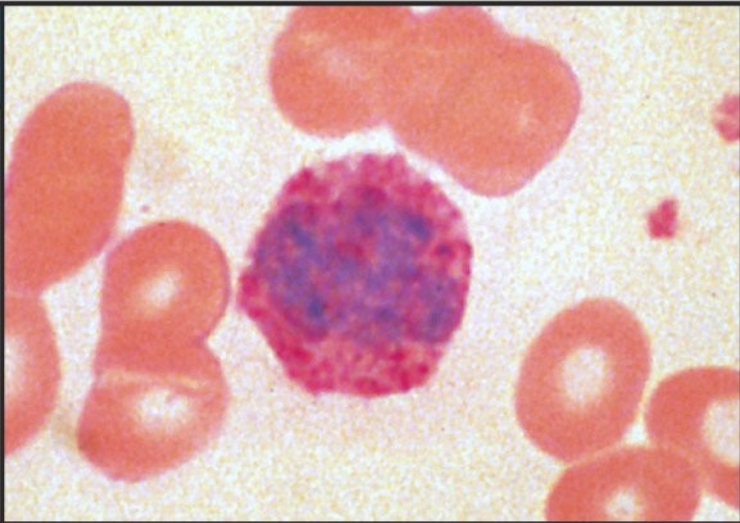
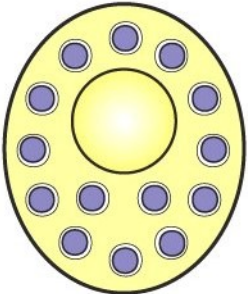
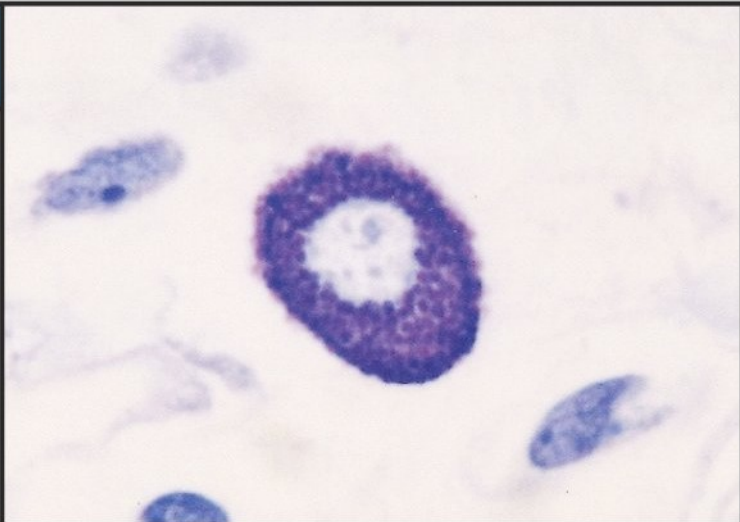
Cell	Activated function
Basophil 	 Unknown
Mast cell 	 Release of granules containing histamine and other active agents

Figure 1-4 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

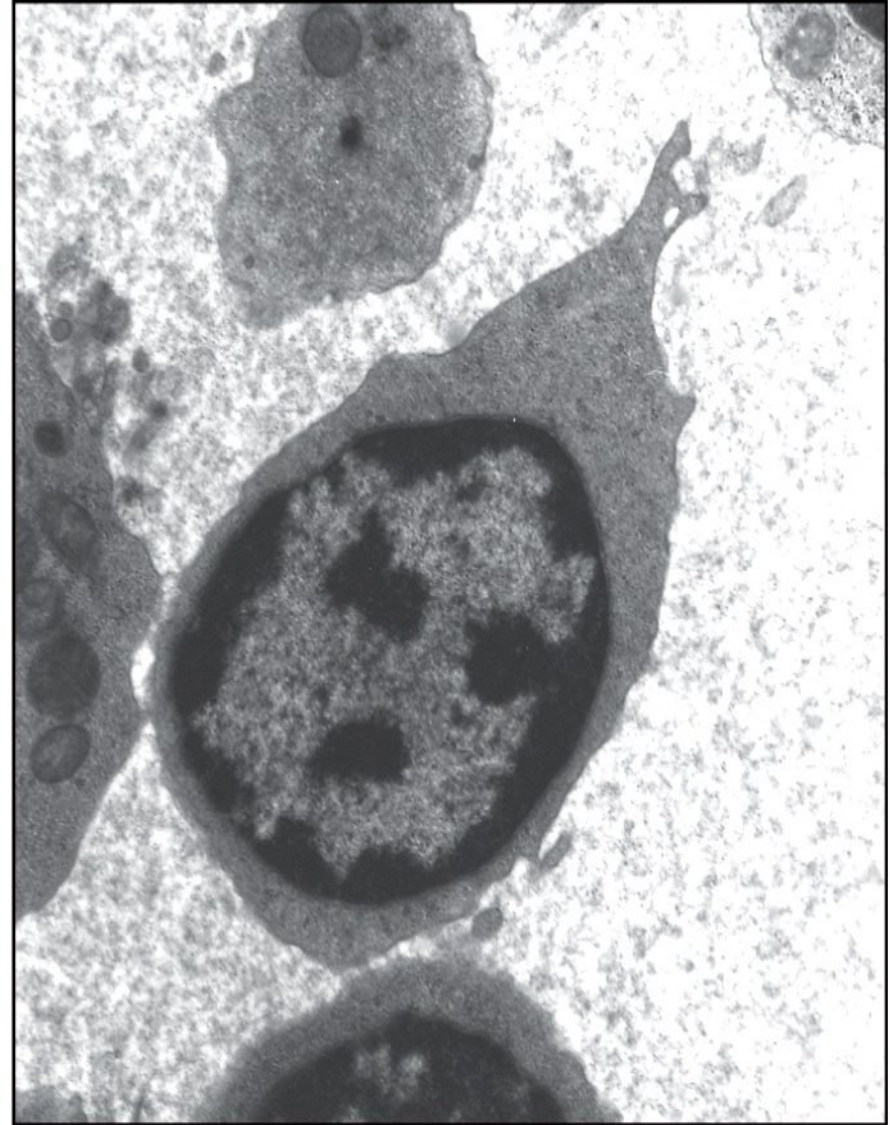
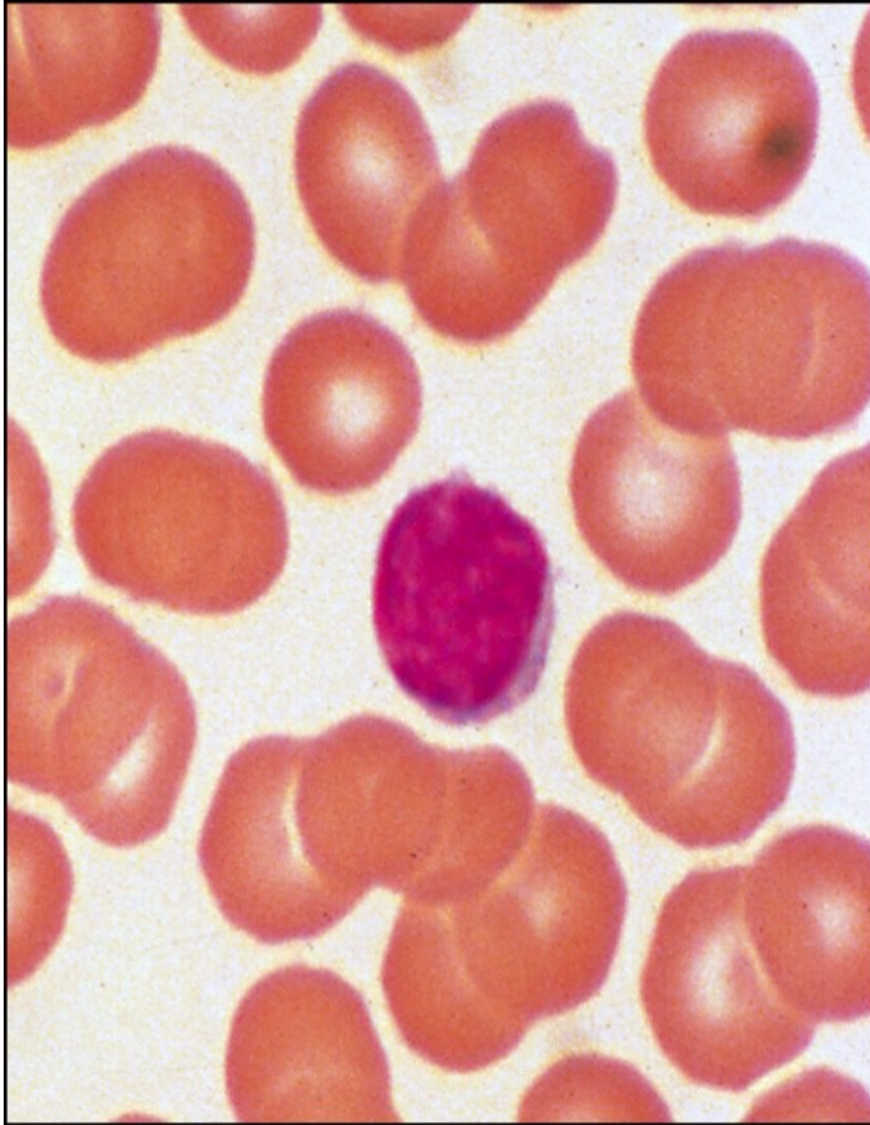
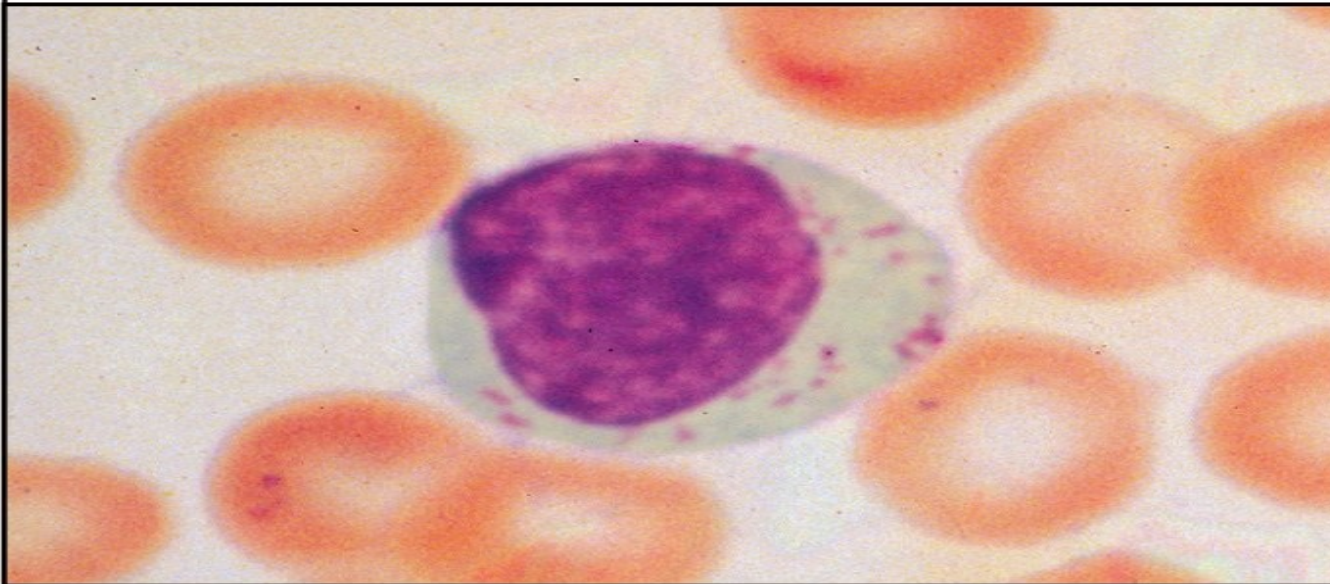
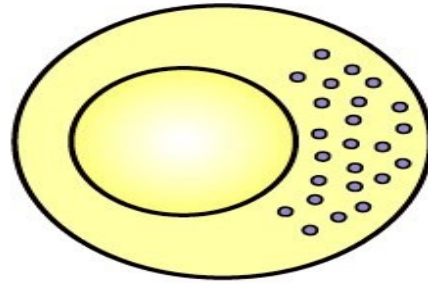


Figure 1-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Natural killer (NK) cell



Releases lytic granules that kill some virus-infected cells

Figure 1-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Celula stem limfoida din maduva osoasa genereaza

celule progenitoare ale limfocitelor B si

celule progenitoare ale limfocitelor T, celule NK

Celulele progenitoare produse din celulele stem din măduva osoasă își continuă dezvoltarea,

- în interiorul măduvei osoase (limfocitele B și celulele NK),
- fie migrează în timus și se dezvoltă în limfocite T.

În cadrul unui micromediu oferit de organele limfatice centrale limfocitele suferă un *fenomen de diferențiere ireversibilă, caracterizat prin rearanjamente de segmente genice*, care conduce la

exprimarea membranară a receptorilor pentru antigen (TCR sau BCR),

-fază centrală de diferențiere - în timus limfocitele T învață să recunoască moleculele self; comportă un proces de selecție prin moleculele MHC asociate peptidelor (pentru limfocitele T)și - în maduva osoasa prin epitopii antigenului care interacționează cu BCR (pentru celulele B).

Prin procesul de selecție se elimină un număr mare de limfocite autoreactive (majoritatea limfocitelor T și o parte din limfocitele B autoreactive). Diferențierea se continuă cu

-faza periferică de diferențiere are loc în organele limfatice periferice

Maturarea Ly din cel stem m.o constă în 3 procese:

- ❑ **Proliferarea celulelor imature** -este stimulată sub acțiunea IL-7 produsă de celule stromale din m.o- înainte de a exprima R atg (proliferarea maximizează numărul celulelor capabile să exprime R Atg folositori)
 - ❑ **Exprimarea genelor pt R atg** -multiple segmente genice din linia germinală se combina pe parcursul maturării Ly
 - ❑ **Selectia limfocitelor:**
 - selectie **pozitivă**- reținerea ly care exprimă R (pentru atg) utili (cu afinitate joasă pt atg self). Sunt selectate ly B cat si cele T imature cu afinitate slabă față de atg self cuplate cu moleculele MHC self; după maturizare ly T trebuie sa recunoască aceleasi molecule MHC pt. a fi activate.
 - selectie **negativă**- Ly B, T imature sunt selectate (deletate) în legătură cu recunoasterea cu mare afinitate a antigenelor self prezente în m.o. si respectiv timus
- Precursorii limfocitari*** care nu exprimă R pentru atg mor prin procesul de apoptoza.

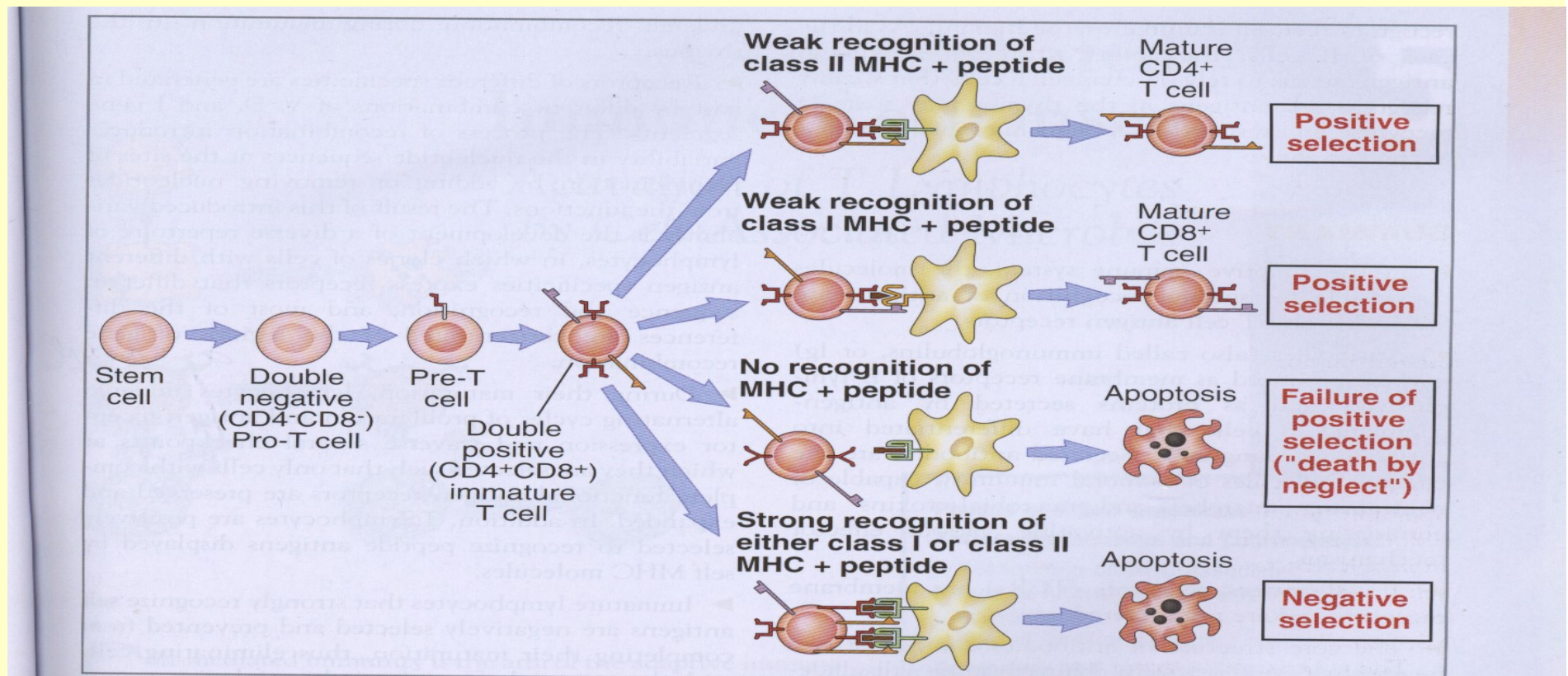
Maturarea are loc în afara prezentei antigenului

MATURAREA CELULELOR T

Cellulele progenitoare ale limfocitelor T, migreaza in cursul procesului de limfopoieza din maduva osoasa **in timus** unde are loc:

- maturarea precursorilor in **limfocite T competente** imunologic.
- inventarierea imunologică, in sensul ca limfocitele T care reactioneaza impotriva self-ului (antigenele proprii) vor fi inlaturate

Maturarea ly T poate fi definită prin exprimarea coreceptorilor CD4 si CD8. Procesul de maturare culmineaza cu dezvoltarea celulelor simplu pozitive CD4 sau CD8 Lipsa exprimării TCR conduce la moartea celulelor T



**Etapele din maturarea si selectia limfocitelor T-MHC
restrictive**

MATURAREA CELULELOR B

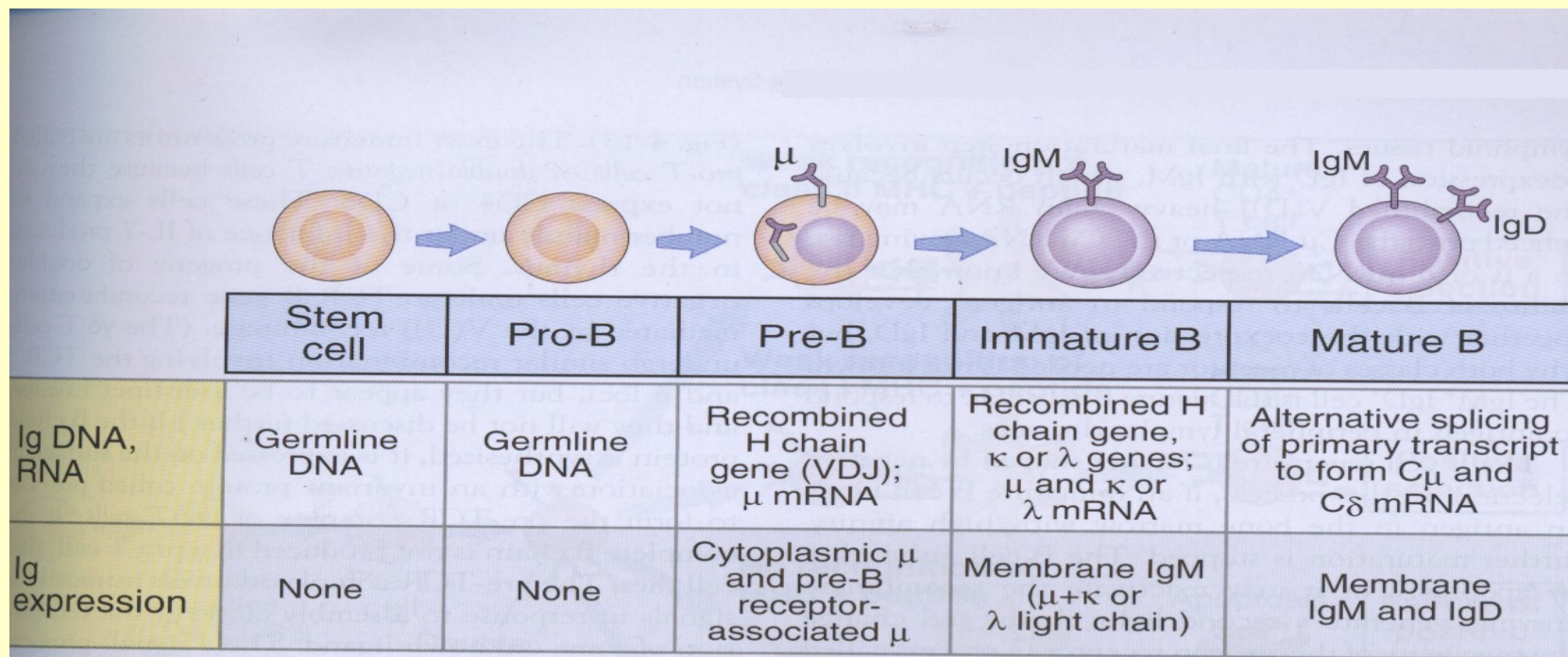
Ly B se dezvoltă din celulele stem din țesutul hematopoietic al ficatului fetal și apoi din maduva osoasă, la adult (unde celulele B se maturizează în asociere cu celulele reticulare stromale –care susțin diferențierea celulei B)

Celulele progenitoare ale limfocitelor B,

suferă un proces de maturare sub influența micromediului din **m.o**; trec prin stadii: celula pro-B tânără... celula pre-B... celula B imatură... **celula B matură**...

Maturarea și selecția limfocitelor B au loc prin parcurgerea unor etape caracterizate prin **schimbări în exprimarea genelor și în modelul proteinei Ig**. imbinare

Stadiile pro și pre B nu exprimă receptori funcționali pt antigen(nici lant Ig H sau IgL)



Etapele din maturarea și selecția limfocitelor B

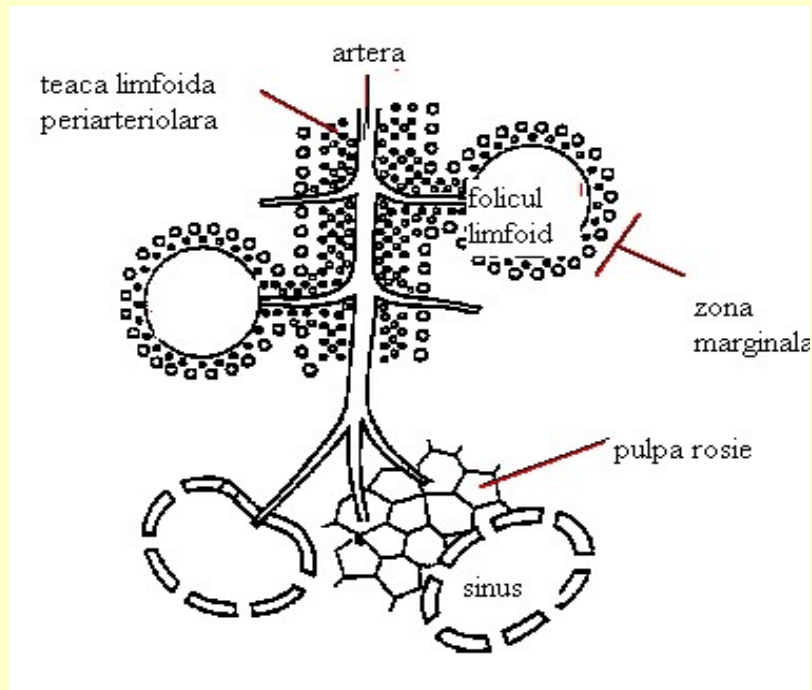
Limfocitele B mature

vor trece in torentul circular si vor ajunge la nivelul organelor limfoide periferice, in zonele B dependente: *corticala externă-ganglionii limfatici, in foliculii limfoizi-zona marginală a splinei*

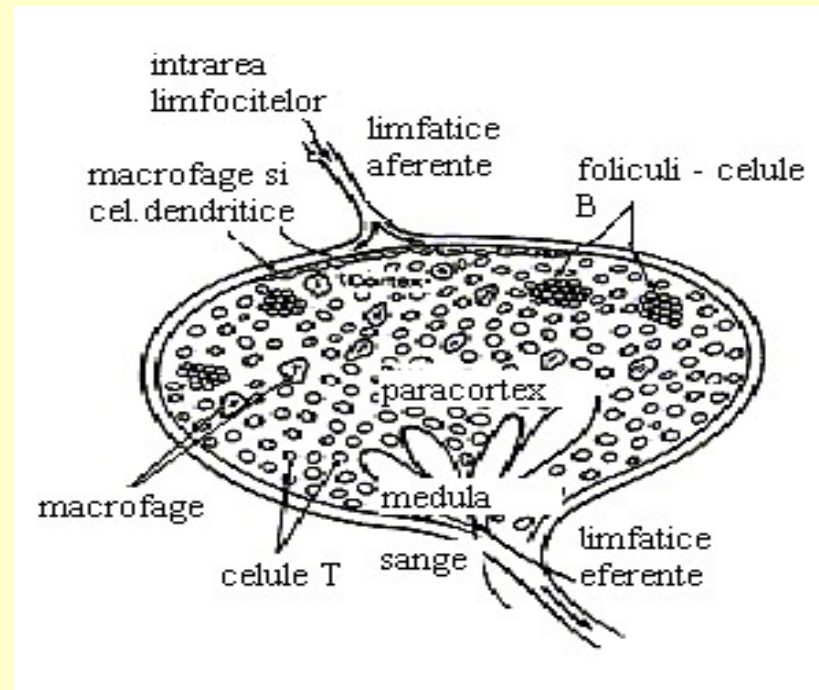
Limfocitele T mature

parasesc timusul, ajung in sange si, de aici, in organele limfoide, periferice, unde vor popula zonele T dependente reprezentate de: paracorticală din ganglionii limfatici, teaca limfoidă periarteriolară din splină

Splina



Ganglionii limfatici



Reglarea hematopoiezei

Se presupune ca reglarea activitatii celulelor stem hematopoietice depinde de

- **contactul intim cu una sau mai multe tipuri de celule stromale si**
- **citokinele produse in maduva osoasa.**

Proliferarea si maturarea celulelor pregenitoare initiale sunt influentate de o categorie speciala de **factori de crestere, secretati de celule stromale** (macrofage, celule endoteliale si fibroblasti):

- **interleukina 3 (IL-3), IL-7**
- **factorul stimulator al coloniilor de macrofage si granulocite (GM-CSF),**
- **factorul stimulator al coloniilor de granulocite (G-CSF) si**
- **factorul stimulator al coloniilor de macrofage (M-CSF).**

Recirculatia limfocitelor

Limfocitele sufera o **recirculatie** continua intre sange si sistemul limfatic.

- celulele parasesc sangele prin fenestratiile endoteliale ale **venulelor postcapilare** din ganglionii limfatici,
- migreaza in **limfaticele ganglionare aferente** si
- reintra in **sange prin canalul toracic.**

Majoritatea limfocitelor umane au o durata mare de viata, in medie 4-5 ani (maximum 20 ani si minimum 3 zile).

Organele limfoide **primare** au rolul de a produce limfocite mature, imunocompetente neangajate ("virgine", naive)

Dupa ce părăsesc organele limfoide primare, limfocitele au proprietatea *constitutivă* de a recircula între **organele limfoide secundare** și compartimentul **terțiar nelimfoid**, în **absența** stimulului inflamator.

Antigenele care au penetrat barierele protectoare de suprafață ajung în ganglionii limfatici prin vasele limfatice aferente.

Macrofagele care căptușesc sinusurile limfatice, preiau **antigenele** și le transferă zonelor T-dependentă și T-independentă, unde sunt recunoscute de limfocitele care au receptori specifici.

Stimularea limfocitelor din **foliculii primari**, de către antigenele T-independente, induce dezvoltarea *foliculilor secundari*, cu formarea centrilor germinali în care se găsesc și sunt reținute limfocitele B de memorie.

Celulele B activate de antigen, migrează în cordoanele medulare și se diferențiază în plasmocite producătoare de anticorpi. Anticorpii părăsesc ganglionul limfatic prin vasul limfatic eferent.

Antigenele T-dependente ajung în ganglioni odată cu limfa aferentă. Circulația lentă a sângelui în vasele din ganglionul limfatic, permite unui număr mare de limfocite să treacă din sânge în limfă, unde pot întâlni antigenul corespunzător. Se mărește astfel șansa ca un număr mic de limfocite imunocompetente să întâlnească antigenul specific și să reacționeze proliferativ.

CELULELE CARE INTERVIN IN APĂRAREA ORGANISMULUI

CELULELE SISTEMULUI DE APĂRARE INNASCUTĂ: LÎNIA MONOCIT-MACROFAG, GRANULOCITE(fagocite)

CELULELE SISTEMULUI DE APĂRARE DOBÂNDITĂ: LEUCOCITE (LIMFOCITE, MACROFAGE) :

LIMFOCITELE

sunt constituenți majori ai sistemului imun, prin funcțiile lor efectorii și de reglare a răspunsului imun

LIMFOCITELE B-ELIMINA ATG EXOGENE,
LIMFOCITELE T

- CONTROLEAZĂ DEZVOLTAREA LY B SPRE PLASMOCITE,
- DISTRUG GERMEI INTRACELULARI,
- ELIMINA CELULE PROPRII ALTERATE

Valorile procentuale ale tipurilor de limfocite din sangele periferic

65 – 80% celule T

10 – 30% celule B

2 – 10% celule NK ("Natural Killer")

LIMFOCITE T

DIMENSIUNE: MICI, AGRANULARE: 95% Th, 50% din Tc

MARI, GRANULARE- GR.NESPECIFICE: 5% Th, 50% Tc, NK

TIP TCR: $\alpha\beta$ sau $\gamma\delta$ - SUB15% DIN CELULE T DIN PERIFERIE DOMINA IN EPITELIUL INTESTINAL SI PIELE (ROL IN RECUNOASTEREA SUPRATG, APĂRAREA MUCOASELOR)

LIMFOCITE T helper

(recunosc atg; activare; secreta citokine)

TC4+; CD3+

Evoluția răspunsului imun spre Th1 sau Th2 depinde de întâlnirea atg respectiv cu M (secreta IL-12) sau cu Th(IL-4)

- *Th1: IL-2, IFN γ , TNF β , IL-3, GM-CSF*

IMUNOFUNCȚII:

- *mediază procesele inflamatorii, activează macrofagele*
- *răspuns de hipersensibilitate întârziată;*
- *stimulează ADCC prin potențarea exprimării RFc pe Mf, NK*
- *Th2: IL-4, IL-5, IL6, IL-10, IL-13*
- *IMUNOFUNCȚII:*
- *stimularea răspunsului imun umoral,*
- *diminuarea răspunsului imun celular,*
- *inhibarea hipersensib. întârziate (prin acțiunea supresivă a IL-10)*

▪ *Th reglatorii (denumite uneori celule T supresoare)*

- *sunt componente ale sistem imun care exprimă glicoproteina transmembranară CD8(CD8+ T cells) sau CD4 , CD25 si Foxp3(CD4+CD25+ regulatory T cells ori "Tregs")-*
- *sunt implicate in stoparea raspunsului imun dupa eliminarea microorganismelor invadatoare si in urmarirea raspunsurilor imune potential orientate fata de propriile tesuturi autoimunitate)*
- *reprezinta o subpopulatie specializata sa supreseze raspunsurile imune ale altor celule, cu rol in mentinerea homeostaziei si tolerantei fata de antigenele self.) -*
- *Th reglatorii actioneaza permanent prin supresia sistemului imun -*

▪ *T_h3*

- *Reprezinta o subpopulatie care initial sintetizeaza citokine care promoveaza raspunsul imun iar ulterior produc citokine cu activitate inhibanta, transformandu-se astfel intr-un subset supresor. Th reglatorii si T_h3 produc TGF-β si IL-10, cu rol supresor in mare parte asupra sistemului imun*

▪ *T_h17*

- *Activarea precursorilor de Th in prezenta de TGF beta si IL-6 ar conduce la diferentierea celulelor Th 17*
- *Au fost initial descrise ca o populatie patogenica implicata in autoimunitate dar se pare ca au functii reglatorii si efectorii distincte.*
- *Secreta IL17, IL17F, IL21, IL22.*

LIMFOCITE T EFECTORII

Ly TCD8+ CITOTOXICE: CD8+, Leu 2a+, R E45

IMUNOFUNCȚII

- ✓ Sunt generate față de celule cu peptide derivate intracelular și asociate cu MHC I
- ✓ Proliferează sub influența IL-2 eliberate de Th
- ✓ Secretă proteine litice în punctul de contact dintre Tc celula țintă: perforine, TNF care produc leziuni în membrana țintei, iar granzimele cauzează moartea prin apoptoză-activarea unui program genetic celular –suicid indus
- ✓ prin secreția de IL-16 atrag Ly Th și eozinofilele (rol în chemotaxie)

LyT „SUPRESOARE”

- ✓ inițial considerat ca set de sine stătător (CD8+, CD 11b+)
- ✓ astăzi pot avea funcții supresoare
- Th1* prin IFN gama, *inhibă sinteza atc* IgG1 și IgA
- Th2* prin *IL-10 supresează răspunsul ly Th1*

LIMFOCITE T CU MEMORIE (T_m)

- limfocite activate capabile de a fi stimulate în cadrul întâlnirilor ulterioare cu atg, celule de viață lungă, care intră în repaus mitotic
- subset de T_H capabile de diferențiere în răspunsul imun secundar
- activitate susținută prin stimularea recurentă cu același antigen
- bine reprezentate în piele, mucoase, centrii germinali -surse de atg pe termen lung
- au o afinitate mai mare pentru atg decât celulele naïve
- conferă un răspuns rapid, de înaltă magnitudine

LIMFOCITELE B

reprezintă 5-15% din totalul limfocitelor circulante

limfocitele B sintetizează anticorpi, efectorii *răspunsului imun mediat umoral*

Dezvoltarea celulelor B implică:

- *maturarea antigen - independentă* din măduva osoasă (**celule pro-B, pre-B, B imatur, B matur-imunocompetent, naiv**);

- *maturarea antigen - dependentă* (limfocitele B sunt activate în prezența peptidului antigenic solubil T-dependent și a Th activate și proliferază în interiorul organelor limfoide secundare);

- *diferențierea limfocitelor B mature*, rezultând **plasmocite și celule B cu memorie**

Plasmocitele sunt infrecvente în sânge; ele sunt limitate la organele și țesuturile limfoide secundare fiind sunt abundente și în măduvă.

Celulele B timpurii care migrează în organele limfatice periferice sunt sIgM +(au receptor de suprafață IgM) și, sunt denumite **celule B1**(CD5 +)

Celulele B1(CD5+)

- exprimă markerul CD5 (găsit de obicei pe celulele T) și
- sunt evidențiate în zona externă a foliculilor limfatici secundari din ganglionii limfatici
- produc *anticorpi numiți naturali* (mai ales din izotipul IgM) cu afinitate joasă și răspund slab la antigenele proteice și ceva mai bine la carbohidrați.
- multe leucemii limfocitare cronice iau naștere din subsetul B1

Pe suprafața limfocitelor B se găsesc mai multe tipuri de receptori:

1. receptori specifici pentru Ag, cu structură Ig, fixați de membrana limfocitară prin capătul Fc și lăsând liberă extremitatea de cuplare cu Ag, Fab. Se mai numesc BCR (B cell receptor). Pot funcționa ca receptori IgM, IgD și mai puțin celelalte clase de Ig. Acești receptori sunt distribuiți neomogen, dar datorită proprietăților fluide ale membranei celulare ei suferă o rearanjare și redistribuție permanentă.

2. receptori pentru complement

3. Ag MHC I și II

4. CD5 (limfocitele BCD5+ se caracterizează printr-o mare capacitate de a produce IL-10), **CD10** sunt prezenți numai pe celulele B imature și pe celulele maligne ale bolnavilor cu LLA

5. receptori cu rol în adeziunea celulară (LFA1)

Celulele NK

- ❖ reprezintă circa 15% din totalul limfocitelor sanguine.
- ❖ derivă din măduva osoasă și au origine comună (același progenitor), ca și celulele T. vedere morfologic, celulele NK sunt mari, **granulare (LGL, large granular lymphocytes)**, având citoplasmă mai bogată decât celelalte limfocite, cu granulații azurofile.
- ❖ Celulele NK nu au nici unul din receptorii de antigen caracteristici limfocitelor T sau B și de aceea au fost denumite celule “nule”.
- ❖ Celulele NK au pe suprafața lor unii markeri caracteristici limfocitelor: au receptor pentru Fc γ de mică afinitate, formează rozete E, au receptor de mică afinitate pentru IL-2, produc IL-2 și IFN γ . Au și receptori caracteristici seriei mieloide.
- ❖ În dezvoltarea lor, celulele NK nu sunt dependente de timus.
- ❖ Celulele NK au viață scurtă și reprezintă o linie importantă, primordială în evoluție, cu rol esențial în mecanismele de apărare înăscută a organismului:
- ❖ sunt active în respingerea grefelor și a celulelor modificate sub raport antigenic.
- ❖ Funcția celulelor NK este de a recunoaște și de a liza anumite celule tumorale și celule infectate cu virusuri.
- ❖ Se admite că celulele NK recunosc moleculele CMH și se activează când receptorii lor nu întâlnesc moleculele CMH pe suprafața celulelor țintă sau când moleculele CMH au o densitate mai mică decât cea normală. Efectul interacțiunii este liza celulei țintă.
- ❖ Acțiunea definitorie a celulelor NK este **citotoxicitatea**. Ele lizează fără **restricție CMH**, celulele tumorale sau pe cele infectate cu virusuri.

Principalii markeri de recunoastere pentru limfocite

Clasa de limfocite	Funcția limfocitului	PROPORTIA	MARKERI FENOTIPICI
celule NK	Liza celule tumorale și celule infectate viral	7% (2-13%)	CD16 CD56 și CD3
Celule T helper	Eliberare de citokine și factori de creștere care reglează răspunsul altor celule imune	46% (28-59%)	TCR$\alpha\beta$, CD3 și CD4
Celule T citotoxice	Liza celule infectate viral, cel tumorale sau allogrefe	19% (13-32%)	TCR$\alpha\beta$, CD3 și CD8
celule T $\gamma\delta$	Imunoreglare și citotoxicitate		TCR$\gamma\delta$ și CD3
Celule B	Secretia de anticorpi	23% (18-47%)	MHC class II , CD19 și CD21 , CD40 , B7.1 , B7.2 (CD80/86)