

ETAPELE RĂSPUNSULUI IMUN

Elaborarea răspunsului imun este, în esență, rezultatul cooperării a două categorii de celule:

***celulele accesorii* ale răspunsului imun și *celulele limfoide*.**

Răspunsul imun se caracterizează prin succesiunea următoarelor etape:

- **patrunderea antigenului în organism și înglobarea lui de către celulele prezentatoare de antigen;**
- **prelucrarea antigenului și prezentarea epitopilor pe suprafața celulelor accesorii;**
- **recunoașterea specifică a componentelor nonself**
- **activarea limfocitelor și diferențierea celulelor efectoare;**
- **producerea efectorilor răspunsului imun-faza efectorie**
- **faza de declin (homeostazie)**
- **faza de memorie**

1. Prelucrarea antigenului și prezentarea epitopilor pe suprafața celulelor accesorii

Prelucrarea și prezentarea antigenelor este o etapă *obligatorie* a elaborării răspunsului imun, ce derivă din faptul că *limfocitele T nu interacționează* direct cu antigenele în *stare nativă*, ci numai după ce acestea au fost prelucrate și prezentate pe suprafața unei celule

▪Din punct de vedere biochimic, prelucrarea semnifică:

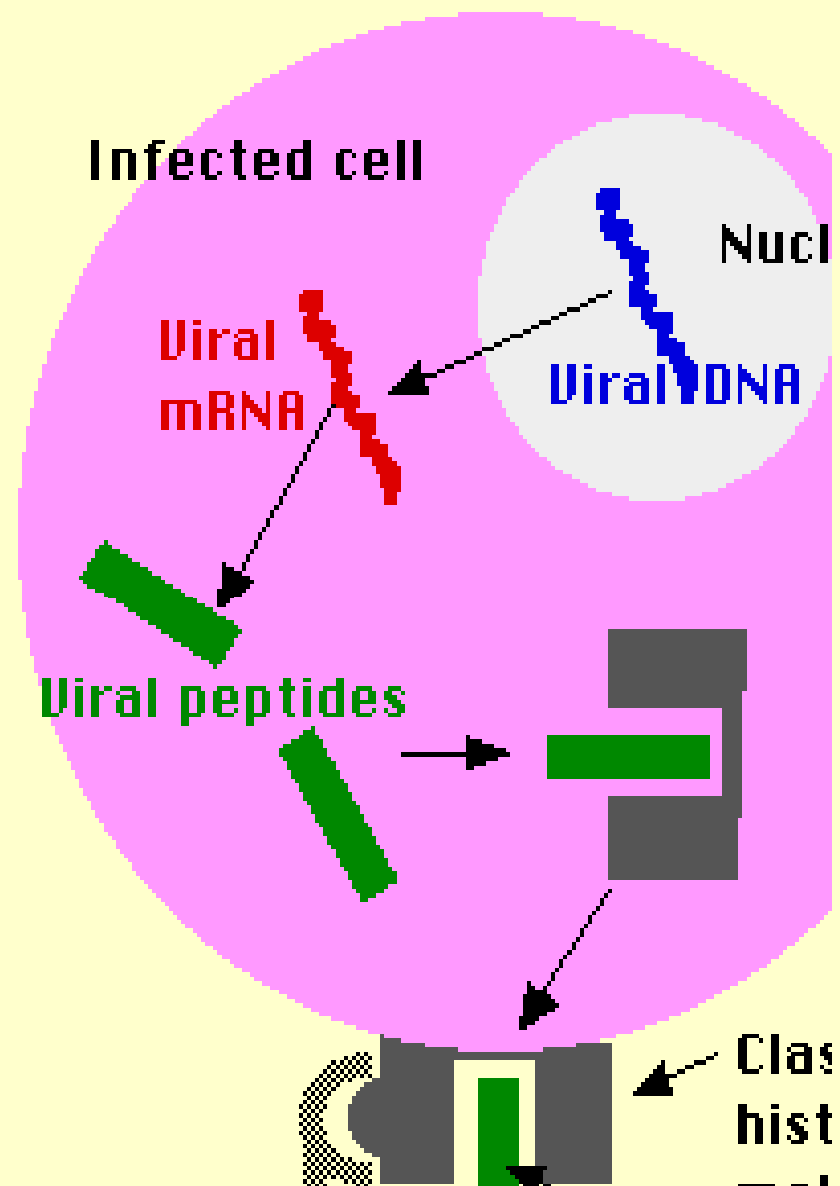
deplierea, clivarea proteinelor și generarea peptidelor, ca rezultat al unei proteolize parțiale.

▪Prelucrarea **antigenului exogen** de către celulele prezentatoare, parcurge următoarele etape: *internalizarea* antigenului în veziculele membranare acide; *proteoliza* parțială; *cuplarea* cu moleculele CMH II; *transportul* la nivelul membranei plasmatică.

▪Mecanismele moleculare ale prelucrării antigenelor sunt puțin cunoscute. În macrofage se produce o *digestie selectivă a antigenului*, în urma căreia o parte din epitopi se păstrează, dar cea mai mare parte a antigenului este complet degradată

▪Prelucrarea **antigenului endogen-ex.** proteine codificate de gene virale care au infectat celula sau celule infectate viral sunt fagocitate

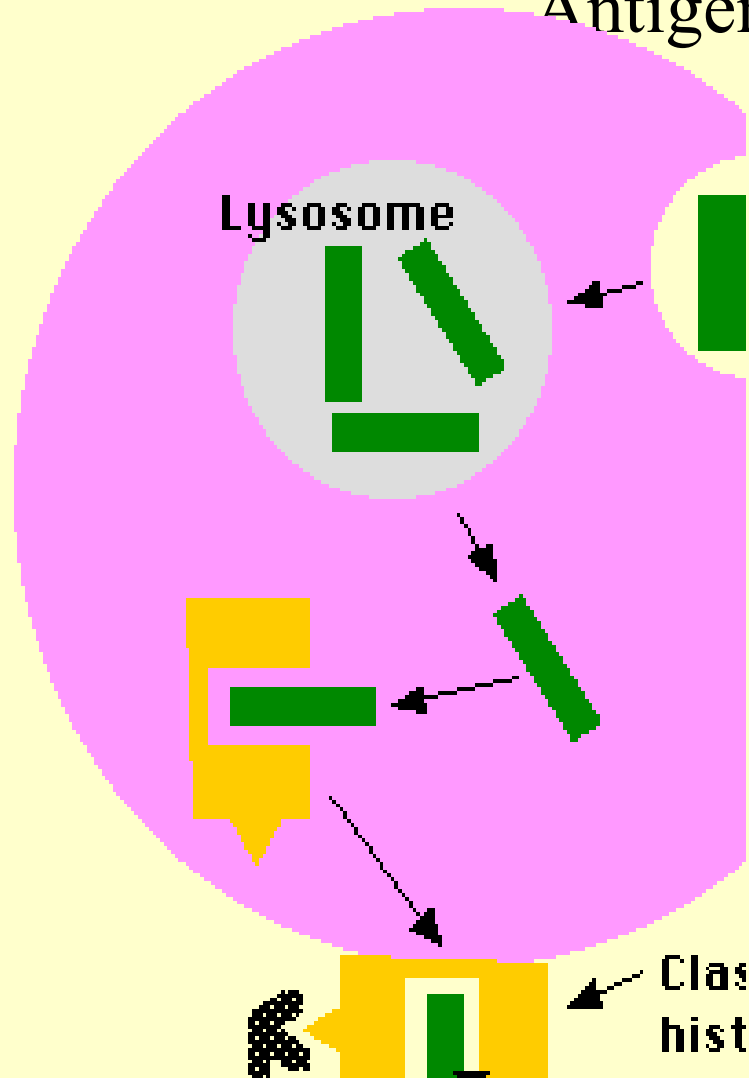
sunt degradate la peptide în proteazomi, transportate în reticul endoplasmic, cuplare cu CMH I



ANTIGENE ENDOGENE

- **proteine aberante codificate de gene mutante**-cum sunt genele din celulele cancer
- **proteine codificate de genele virusurilor** care au infectat celula –sintetizate in citosol, degradate în proteazomi in peptide virale, transportate in membrana reticul endoplasmic si prezentate limfocitelor Tc.
In asociere cu molec MHC clasaI
- **antigene de pe celulele allogrefelor**

Antigene exogene



EXOGENE care intra in corp din mediul inconjurator:

- macromolecule inhalate (e.g., proteine –par pisica- declanseaza astm
- macromolecule ingerate (proteine- alimente- raspuns alergic
- molecule introduse prin piele-injectate (vaccin)

Prelucrarea atg.exogen de catre CPA:

- internalizarea atg. in veziculele membr.acide
- proteoliza partiala
- cuplarea cu molec. MHC II
- transportul la nivel membr. plasmatic pt. a putea fi prezentate ly TCD4

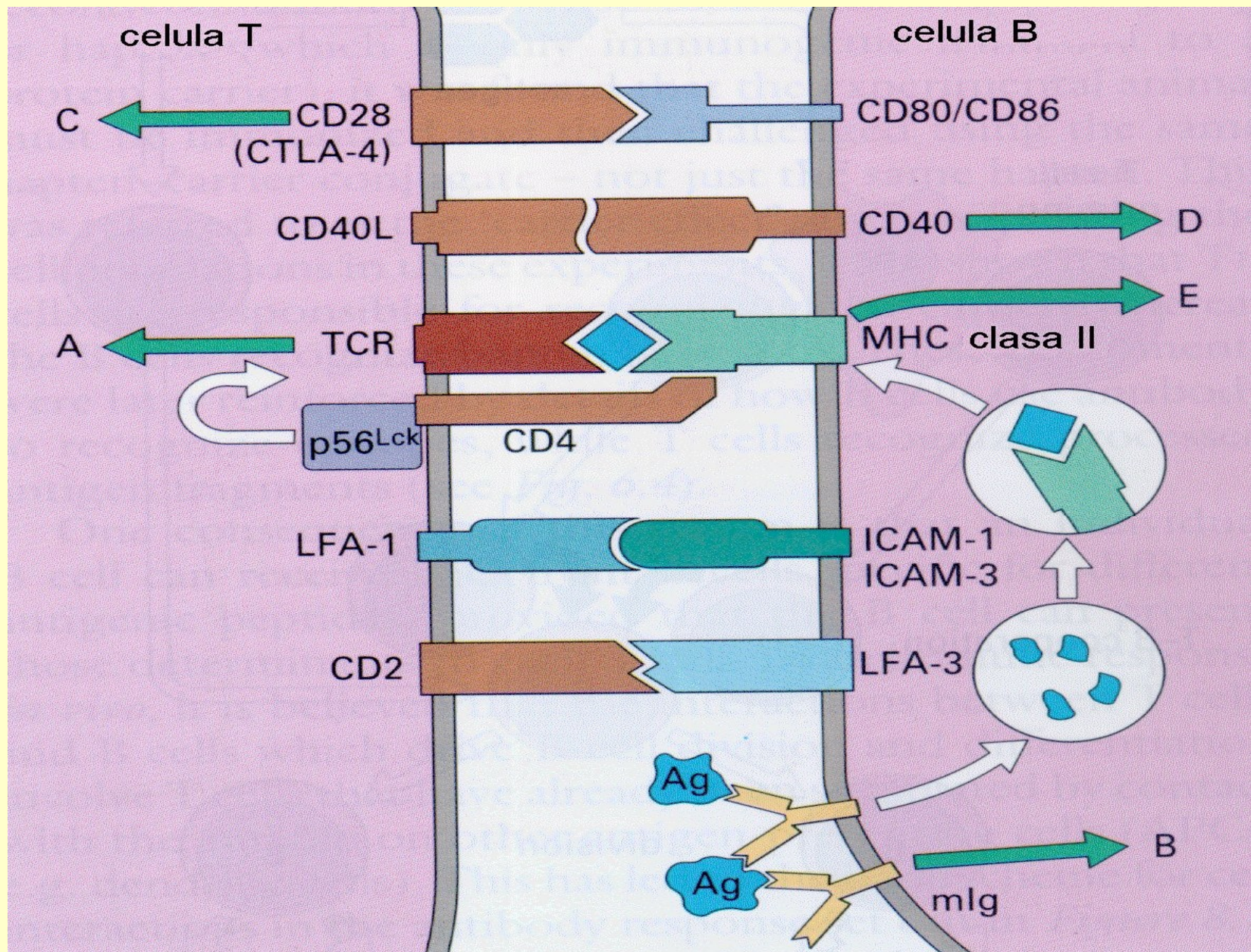
Prezentarea epitopilor pe suprafața celulelor accesorii

Celulele prezentatoare de antigen (APC)

- constituie o populație de leucocite cu o capacitate stimulatorie foarte eficientă
- sunt găsite în principal în piele, ganglionii limfatici, la nivelul epiteliilor celor mai multe mucoase și în timus.
- sunt reprezentate de macrofage, celulele dendritice (interdigitate și foliculare), limfocite B (mai ales cele activate).

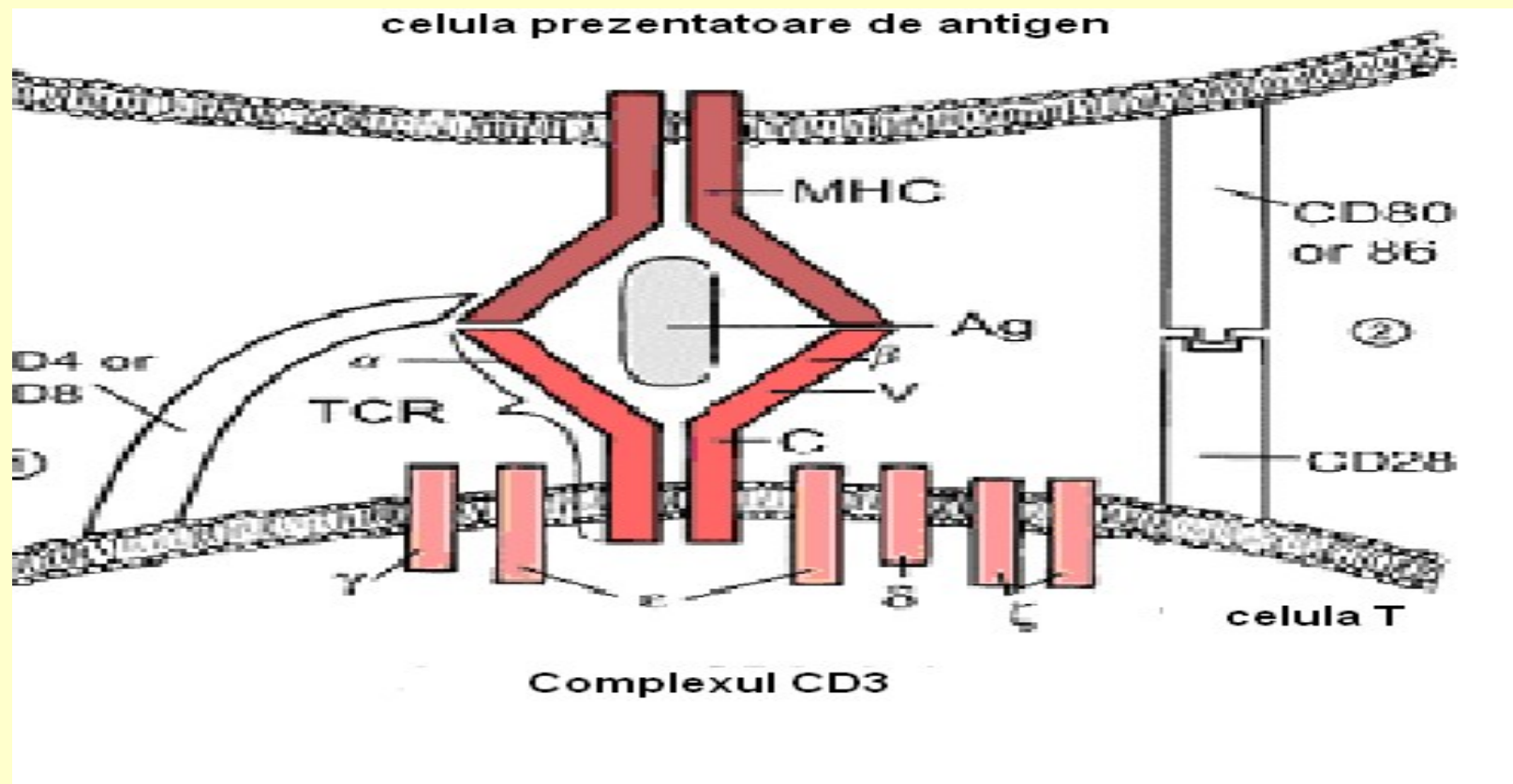
Celulele B ca celule prezentatoare de antigen:

- cand antigenul se găsește în concentrații foarte mici,
- celulele B cu receptori cu afinitate înaltă (IgM sau IgD) sunt cel mai bune CPA deoarece pot captura destul antigen.
- celulele B primesc semnalul 1 pentru activare prin legarea antigenului la receptorul BCR,
- apoi internalizează antigenul și îl procesează la nivel de peptide mici asociate cu MHC-II,
- pe care le prezintă apoi celulelor T helper.



Sa Structurile de pe limfocitele T(TCR si complexul CD3) sunt implicate in procesul de recunoastere a peptidului antigenic.

- ✓ • Lanturile $\alpha\beta$ sau $\gamma\delta$ cu domenii constante si variabile(3 regiuni hipervariabile) determina specificitatea pentru legarea asocierii peptid antigenic-CMH.
- ✓ • Lanturile $\gamma,\delta,\epsilon,\zeta,\eta$ (polipeptide transmembranare), asociate sub forma de dimeri (complex CD3) au rol in exprimarea TCR si in transductia semnalului antigenic.



2. Recunoașterea specifică a componentelor nonself

TCR si Coreceptorii CD4 si CD8-

recunosc complexul peptid antigenic-MHC de pe APC sau celula tinta

Semnalele biochimice care conduc la activarea ly T sunt declansate de un set de proteine care sunt legate de **CD3-lanturile zeta si de coreceptorii CD4 si CD8**

Deci functia de receptor al peptidului antigenic este realizată de portiunile V ale lanturilor alfa si beta din TCR, iar semnalizarea este realizată de CD3-lanturi zeta

Moleculele de adeziune leaga LyT de APC: ex LFA 1(leucocyte function associated atg)-ICAM1, permite recunoasterea de semnale secundare transmise de APC.

Recunoașterea antigenului este condiționată de existența fenomenului de histocompatibilitate, adică celulele care prezintă antigenul și cele care îl recunosc (limfocitele Tc și Th) trebuie să poarte molecule CMH identice, adică celulele care interacționează trebuie să *aparțină aceluiași organism*

Acesta este **fenomenul de restricție** (limitare) a interacțiunilor celulare prin moleculele CMH

3. Activarea limfocitelor si diferentierea celulelor efectoare

Procesul de activare a ly T implica semnale biochimice generate in urma recunoasterii atg care sunt traduse in raspunsurile biologice ale limfocitelor

In activarea celulelor T intervin molecule(de adeziune) accesorii cu rol in adeziune, recunoastere, semnalizare, de pe celulele T care se leaga la diferiti liganzi de pe APC-denumiti **costimulatori**.

Integrine-mol de adeziune de pe T naive :

LFA1 recunoaste **costimulatorul ICAM 1** si se elibereaza semnale pt. activarea ly T;

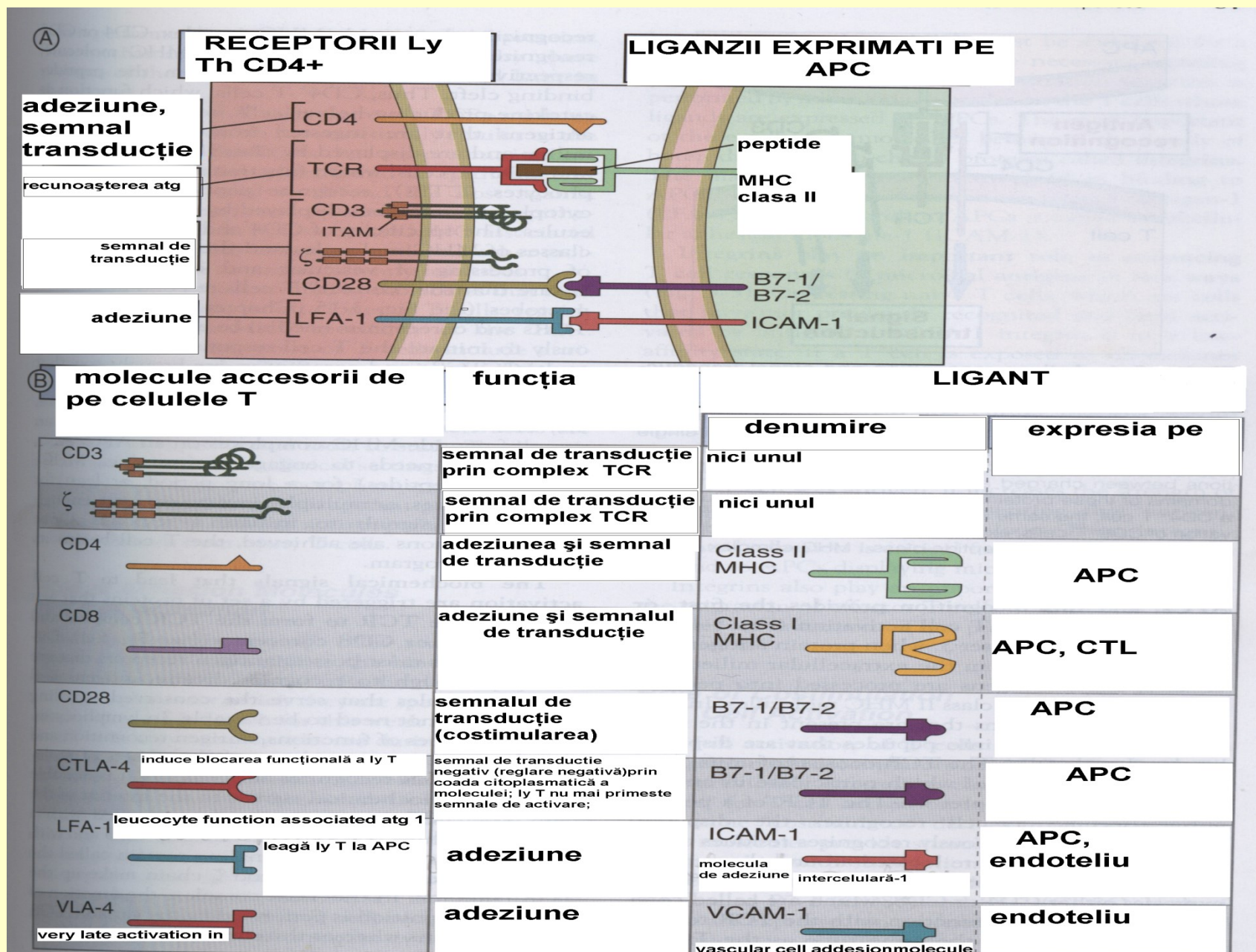
✓ receptorul **CD28** de pe LyT recunoaste **costimulatorul B7-1 sau B7-2** de pe APC; aceste semnale se alatura semnalelor realizate de TCR si CD4, CD8

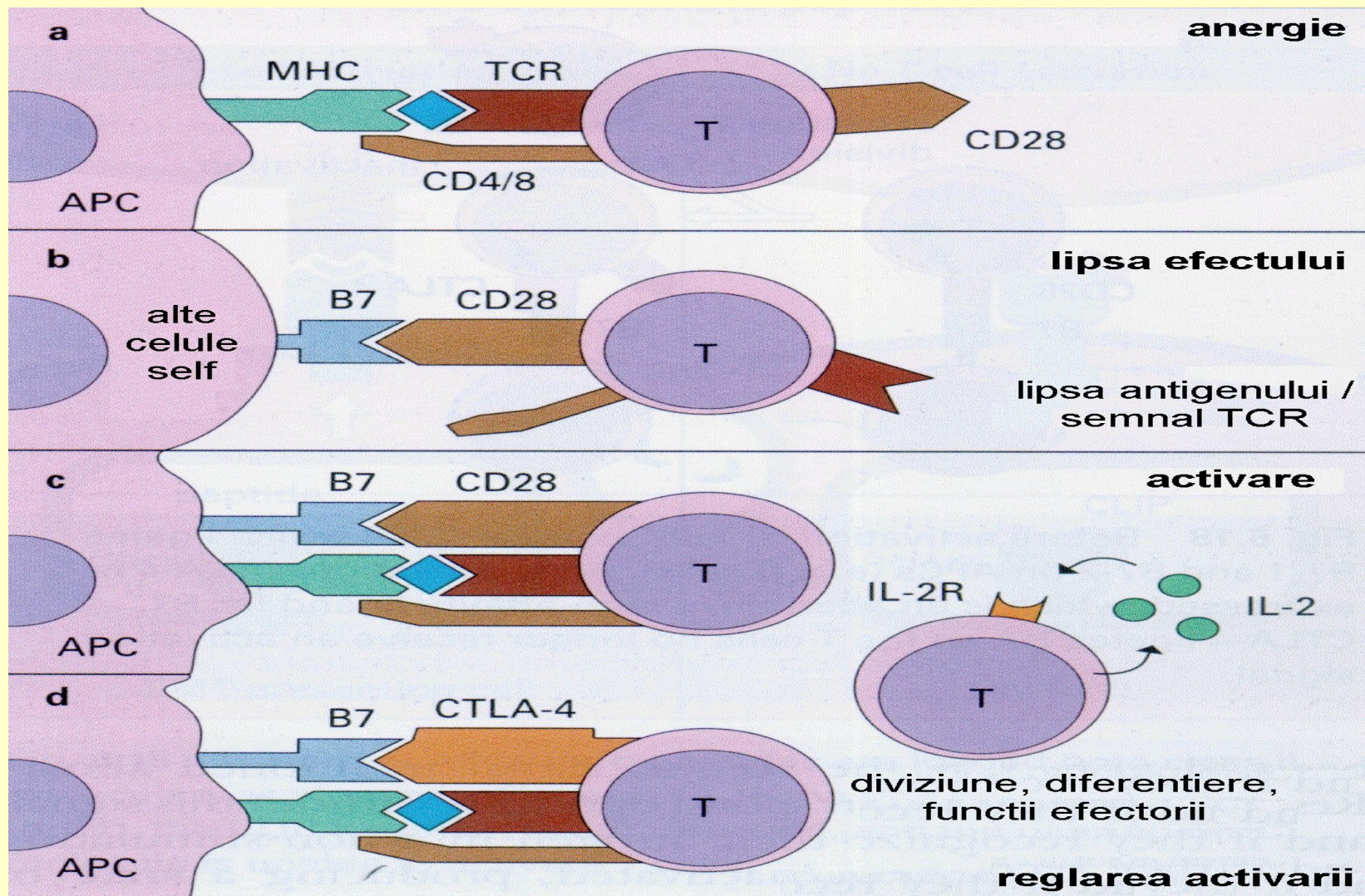
✓ După activare pe ly T este exprimat **CTLA-4 (CD152)-cytotoxic T ly associated atg 4**, care este un ligand alternativ pentru B7. În momentul legării CTLA-4 la B7, celula T nu mai primește semnalul de activare

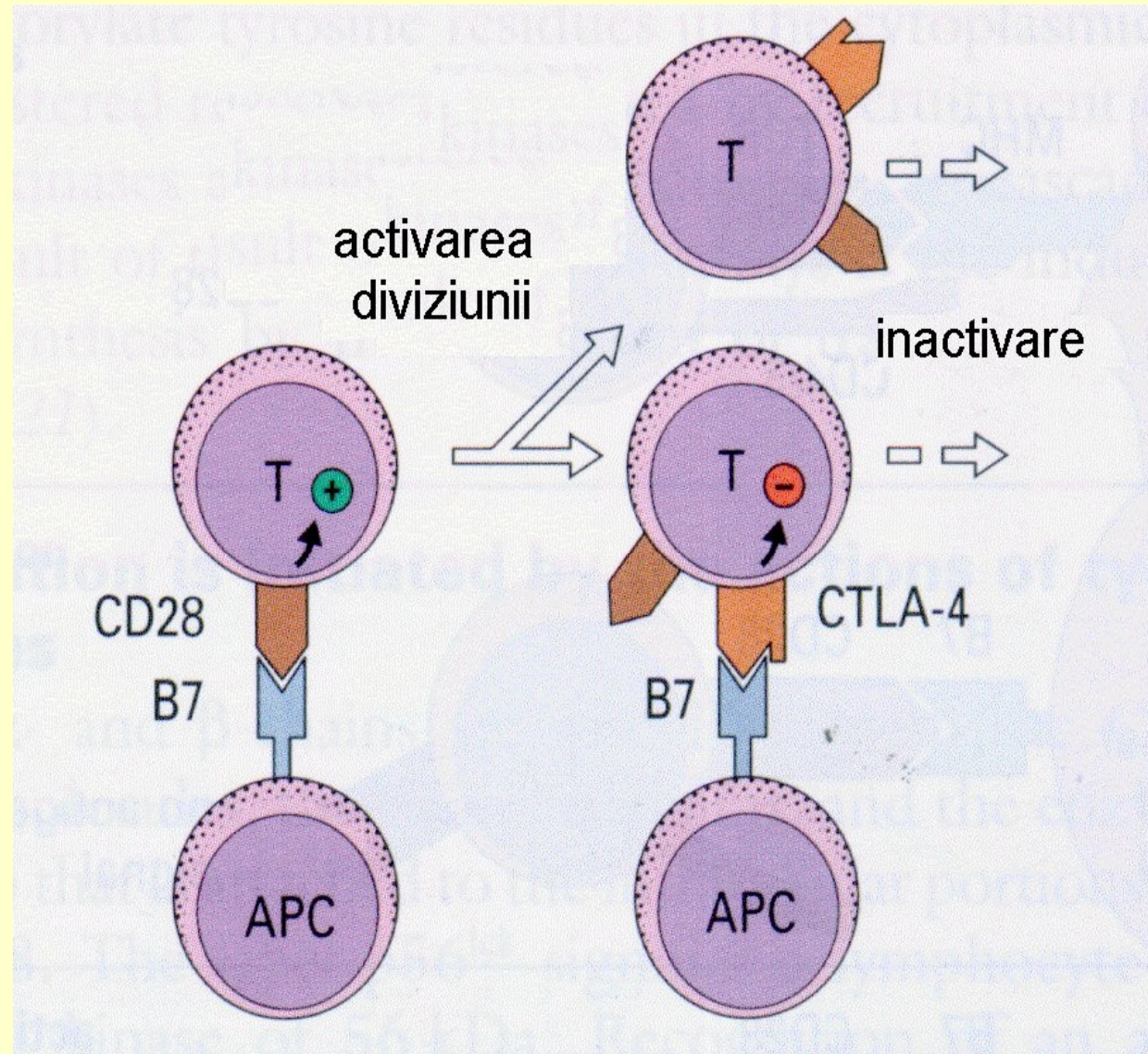
✓ setul de **molecule CD40L(ly)-CD40** (de pe APC)-activarea APC sa exprime mai multe molecule B7 si sa secrete IL-12 care intervin in activarea si diferentierea Ly T

Recunoasterea atg si costimulatorilor de catre LyT initiaza un set de raspunsuri (productia IL-1 de Mf-, secretia de IL-2 cu actiune autocrina –stimuleaza exprimarea RIL-2, proliferarea) care culmineaza cu **expansiunea clonelor de limfocite T** atg specifice si cu **diferentierea** celulelor T naive in celule T efectorii si T de memorie

stimulează activarea și proliferarea limfocitelor B specifice, în funcție de natura antigenului.







Mecanisme biochimice de activare a celulei T

Regiunea de contact LyT-APC-sinapsa imunologică:

coreceptorii CD4, CD8 activeaza *tirozin protein kinaza* atasata la coada citoplasmatică a acestora,

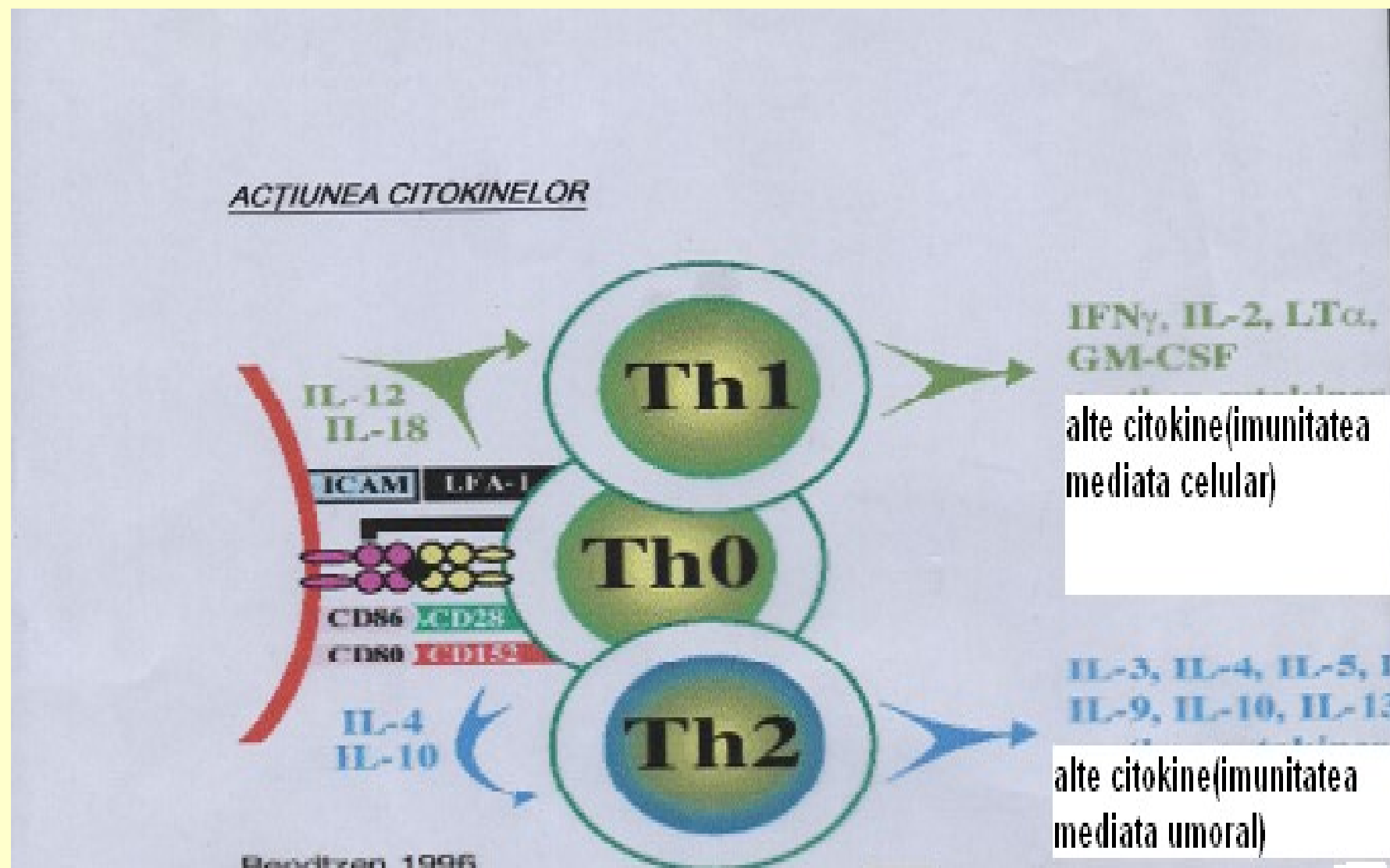
are loc *fosforilarea tirozinei*

stimularea producerii unor intermediari biochimici care intervin in

activarea *factorului nuclear de transcriptie NF-Kb*

care stimuleaza *transcriptia genelor* ce codifica proteinele cu rol mediator in raspunsurile limfocitelor T

Proliferarea si diferentierea celulelor T naive in celule efectorii si de memorie

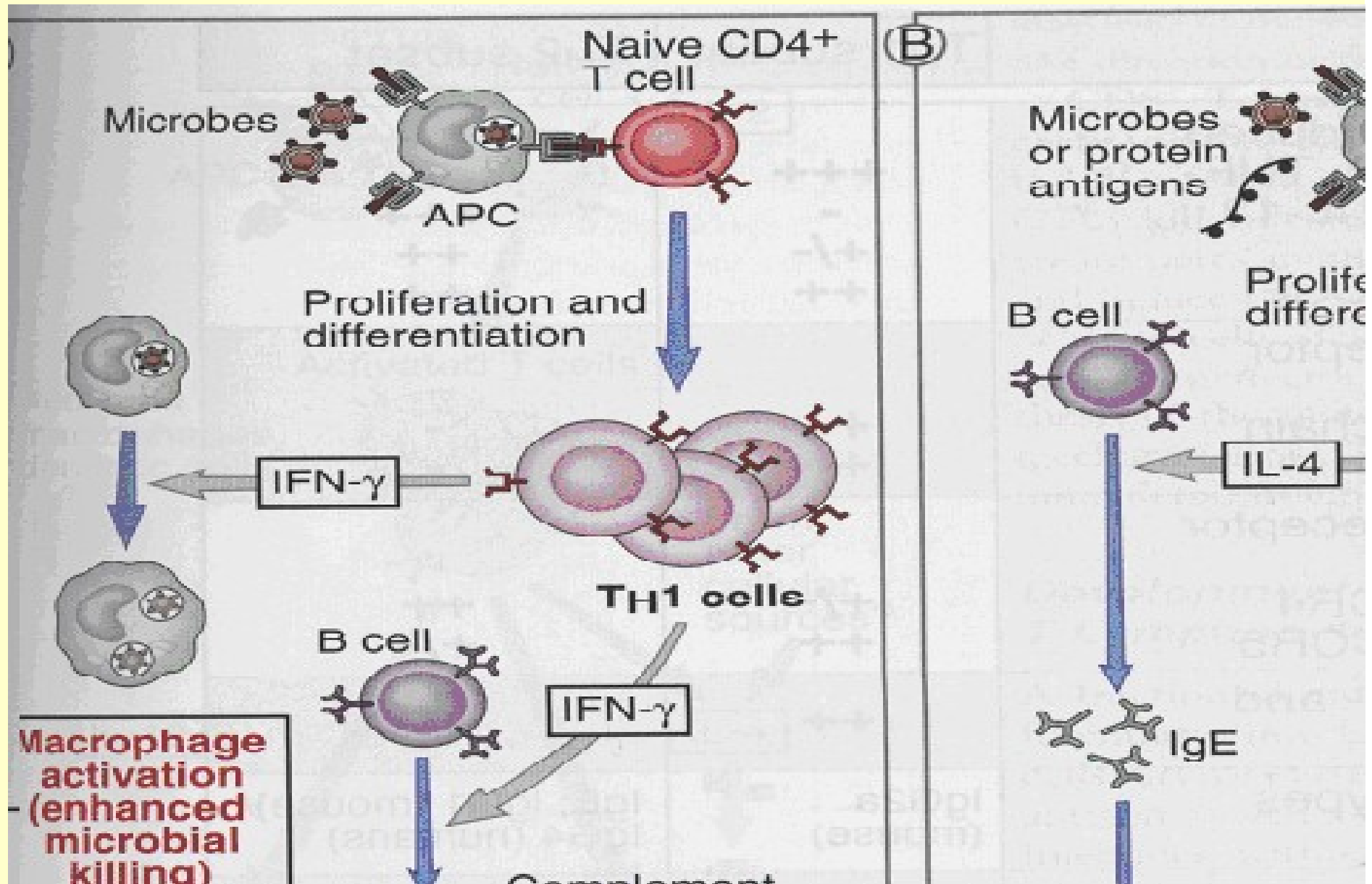


Proliferarea si diferentierea celulelor T naive in celule efectorii si de memorie

- **Celulele Tnaive(Tho)activate secreta IL-2 si exprima IL-2R cu afinitate inalta care leaga IL-2 si initiaza proliferarea celulelor T**
- **Dupa 1-2 zile de la activare are loc expansiunea clonei de limfocite T atg. specifice din care sunt generate limfocitele efectorii TCD4/8.**
- **Dezvoltarea limfocitelor Th1/Th2 nu este un proces intamplator, el este reglat de stimulii pe care ii primesc celulele T naive cand intalnesc antigenele diferitilor microbi.**
- **Macrofagele si celulele dendritice raspund la multe virusuri si bacterii prin producerea de IL-12 care promoveaza diferentierea celulelor Tho in Th1.**
- **In alte infectii cum sunt cele produse de helminti, celulele T produc ele insasi IL-4 care induce diferentierea spre Th2.**

5. Producerea efectorilor răspunsului imun-faza efectorie:

Ly Th1,Th2-citokine- produc activarea macrofagelor, limfocitelor B si ly Tc



În răspunsul față de stimuli, limfocitele Th antigen specifice, secreta proteine numite citokine cu funcții diferite corespunzând celor 2 subseturi: Th1 (IFN γ , IL2, GM-CSF) sau Th2 (IL3, IL4, IL5, IL6, IL10).

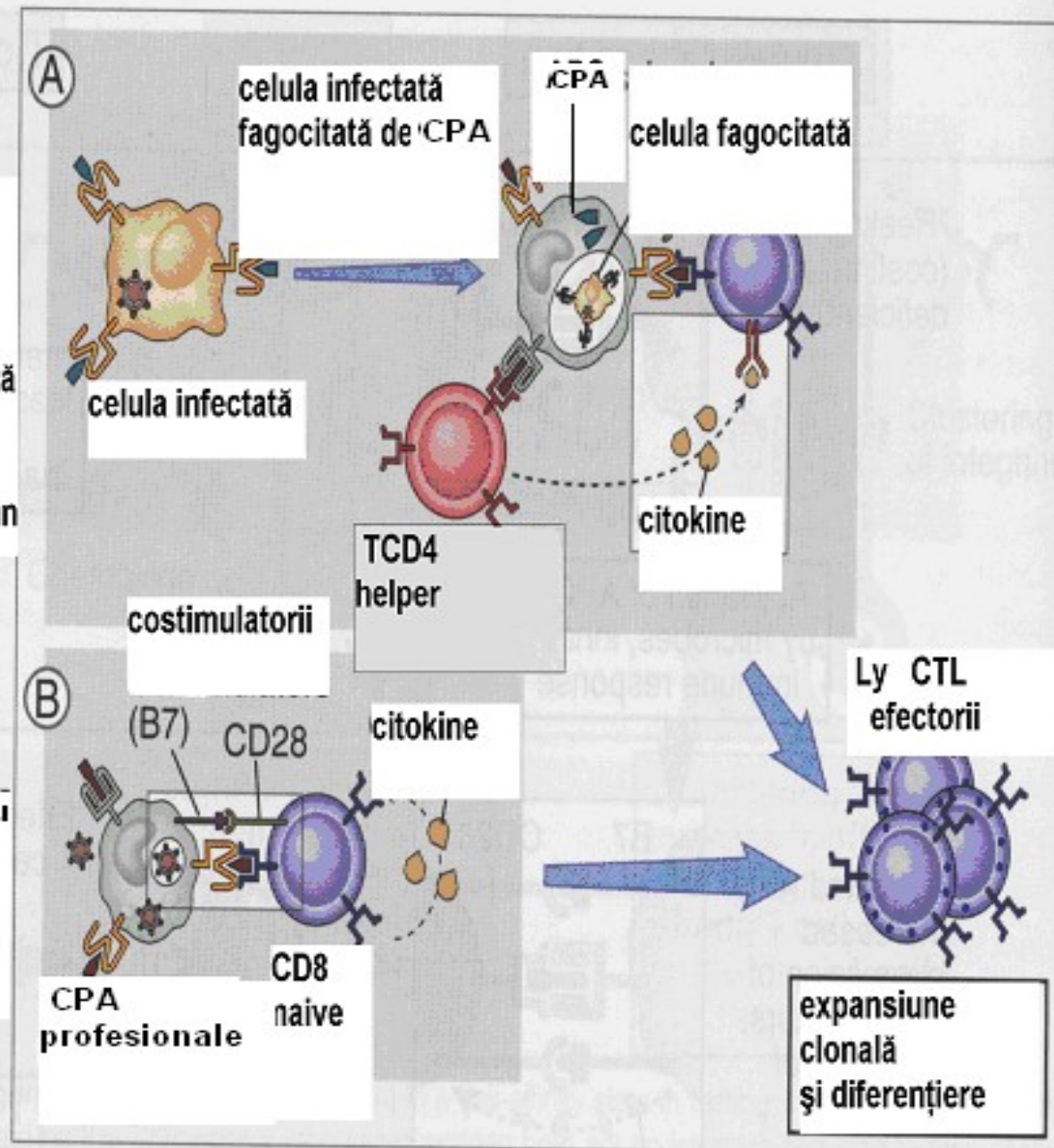
✓ Unele citokine funcționează împreună cu antigenul și cu semnalele secundare derivate de la microbi pentru stimularea proliferării lyT antigen specifice,

✓ altele activează CPA care devin competente pentru a stimula expansiunea și diferențierea celulelor TCD8.

Ly TCD8 activate prin antigen și costimulatori se diferențiază în lyT citolitice (efectorii) careucid celulele infectate viral, alogrefe, celule neoplazice prin intermediul unor proteine secretate (perforine, granzime).

In unele infecții APC ingeră celulele infectate și prezintă atg microbiene Ly T CD4 și CD8 care le recunosc. T CD4 produc citokine care activează APC-devin competente pt. a stimula expansiunea și diferențierea TCD8(prim semn

CD8 recun.CMH asoc cu peptidul antigenic și primește semnale costimulatoare la CPA care găzduiește microbul



6. *Faza de declin*

Odata microorganismul indepartat, mecanismele de amplificare ale raspunsului imun dispar prin **feedback negativ**.

Stingerea raspunsului imun apare in principal ca rezultat a 2 factori:

- *eliminarea stimulilor pozitivi* generati de prezenta microorganismelor
- *activarea limfocitelor cu funcții supresoare* (limfocite T supresoare).

Dupa stingerea raspunsului imun,

- va **persista** o populatie reziduala de limfocite, **celule de memorie**, cu specificitate inalta pentru antigenul implicat, care au o durata lunga de viata.

Limfocitele de memorie sunt atat de linie **B**, cat si de linie **T**.

Ambele subtipuri celulare **asigura**:

- protectia oferita de vaccinare,
- raspunsul imun secundar si
- rejectia accelerata a grefei la primitorii de grefe multiple.

7. Faza de memorie

Reacțiile din cadrul răspunsului secundar, rapide și explozive, sunt consecința *memoriei imunologice* care se instalează după prima întâlnire cu agresorul.

- Stimulul primar antigenic determină proliferarea limfocitelor B și T specifice antigenului; o parte din aceste celule vor evolua spre celule cu funcții efectorii iar altele vor deveni celule de memorie care vor interveni în cazul unei noi agresiuni din partea aceluiași tip de antigen.

- Intensitatea reacțiilor de apărare în acest caz va fi mult mai *violentă* datorită *numărului mult mai mare de celule* care intră în acțiune.

- *Limfocitele T și B* purtătoare de informație antigenică conservă memoria: clona care proliferază angajează un răspuns imun și păstrează memoria antigenului la nivelul genomului.

- Limfocitele cu memorie recirculă fără încetare între sânge, organe limfoide și vase limfatice, capabile de a aștepta antigenul străin respectiv, de a-l recunoaște și de a-i răspunde specific.

- Memoria imunologică este independentă de nivelul anticorpilor, este specifică și poate dura ani de zile.

Răspunsul imun umoral

Limfocitele B recunosc atât forma prelucrată cât și forma nativă, nemodificată a antigenului solubil. Limfocitele B recunosc și leagă specific, polipeptide mici și mijlocii. Moleculele proteice mari și antigenele corpusculare sunt înglobate și prelucrate de macrofage și de celulele dendritice

În cazul **antigenelor T dependente** adesea concentrate pe suprafața celulelor dendritice foliculare (din centrul germinativ al ggl limfatici), limfocitele B primesc semnalul 1 pentru activare prin legarea atg la BCR.

Antigenul legat la suprafața limfocitului B, prin intermediul receptorului imunoglobulinic specific, este endocitat, prelucrat în compartimentul acid și prezentat în asociație cu moleculele CMH II, pentru a fi recunoscut de limfocitele Th.

Astfel este indusă exprimarea costimulatorului B7 de pe ly B și apoi prin CD28 este declanșat semnalul 2 pentru activarea celulelor Th.

Activarea celulelor T helper conduce la exprimarea ligandului CD40 care se leagă de costimulatorul CD40 de pe ly B. Interacțiunea dintre aceste două molecule induce activarea ly B, sinteza de imunoglobuline și schimbarea izotipului imunoglobulinei.

Antigenele T dependente vor fi prezentate ly Th2 care vor sintetiza IL4, IL5 și IL10.

Aceste limfokine vor contribui și ele la proliferarea, activarea și schimbarea izotipului imunoglobulinei.

Antigenele T independente declanșează răspunsul imun prin activarea directă a limfocitelor B, fără să necesite cooperarea limfocitelor Th.

Exemple de atg T independente: polizaharidul capsular de *Streptococcus*, ficolul (polimer de sucroză), dextran-sulfatul, LPS ale bacteriilor Gram negative, levani (polimeri de fructoză), polivinil-pirolidona.

Mecanisme biochimice de activare a celulelor B

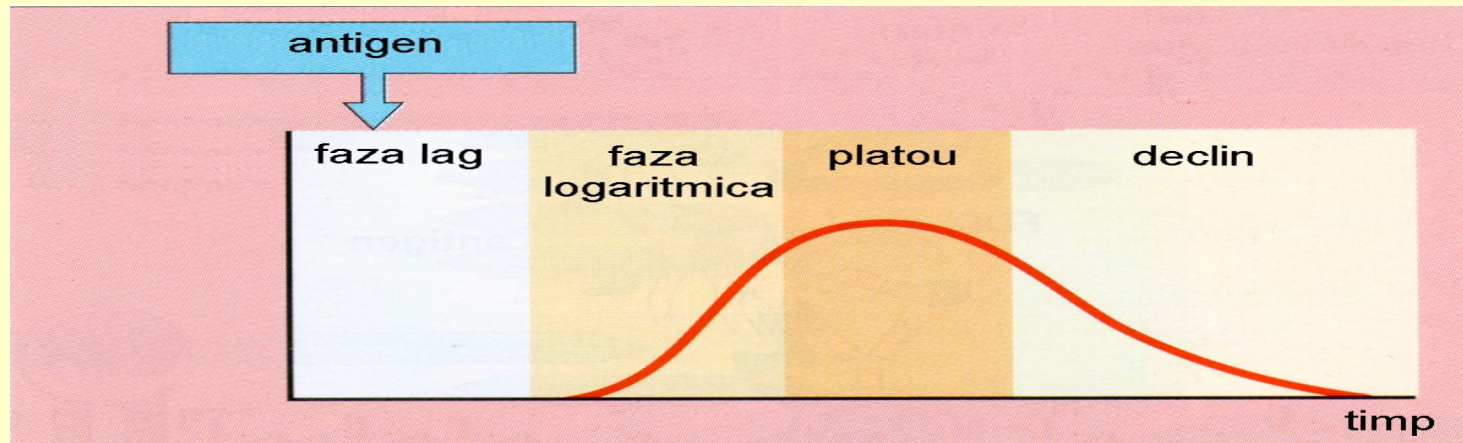
Activarea celulelor B cere semnale secundare din care multe sunt produse de-a lungul reacțiilor de apărare innascute la microbi.

Semnalele **initiate** de receptorul pentru antigen sunt **traduse prin proteinele** asociate receptorului (Ig alfa, Ig beta).

Domeniile **citoplasmaticice ale Ig alfa, Ig beta** contin un receptor pentru tirozina. .cand 2 sau mai multi receptori BCR sunt grupati , **tirozina este fosforilata** de catre protein kinazele asociate complexului BCR.

.Aceste **fosfotirozine** devin sedii pentru proteine adaptor care ele insasi recruteaza un numar mare de molecule de semnalizare.

Ca urmare, are loc **activarea factorului nuclear de transcriptie** care stimuleaza transcriptia genelor care codifica produse proteici implicati in proliferarea si diferentierea limfocitelor B.



DINAMICA RĂSPUNSULUI IMUN

Fazele răspunsului umoral primar

Faza lag-lipsa atc

•Log-crestere rapida titru atc

•Platou—nivel atc constant

•Declin-nivel atc scade prin lipsa sintezei si catabolism

•Anticorpil IgM care apar în cadrul răspunsului imun primar (după stimulul unic antigenic) sunt anticorpi cu afinitate mică și aviditate înaltă. În cadrul răspunsului primar, primii care apar sunt anticorpil din clasa M (IgM) iar după 2 - 3 zile apar IgG și IgA care cresc pe măsură ce titrul anticorpilor IgM începe să scadă; IgM dispar după câteva săptămâni din circulație.

Răspunsul imun umoral secundar

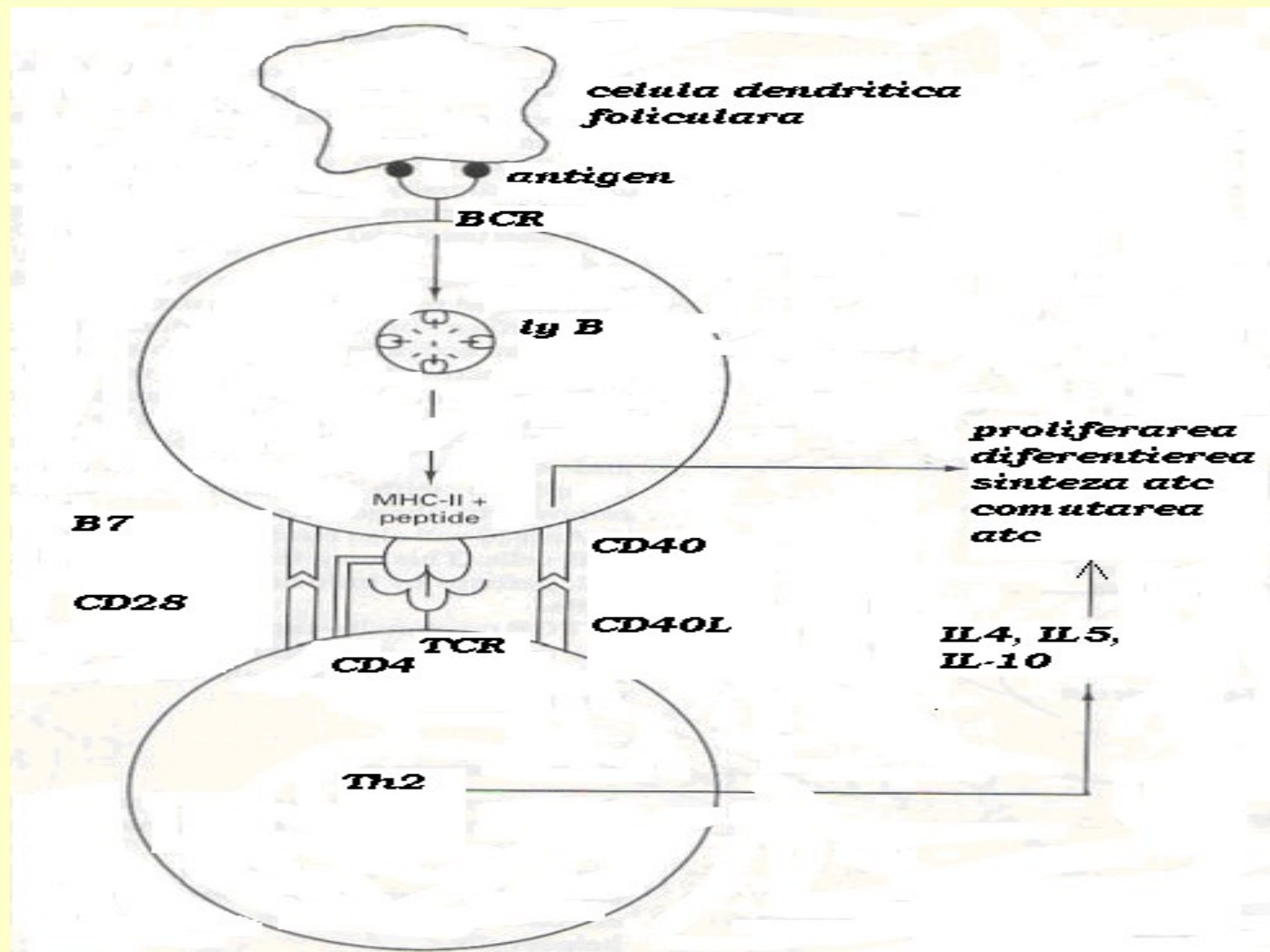
timp de latență (inducție) redus - răspuns precoce;

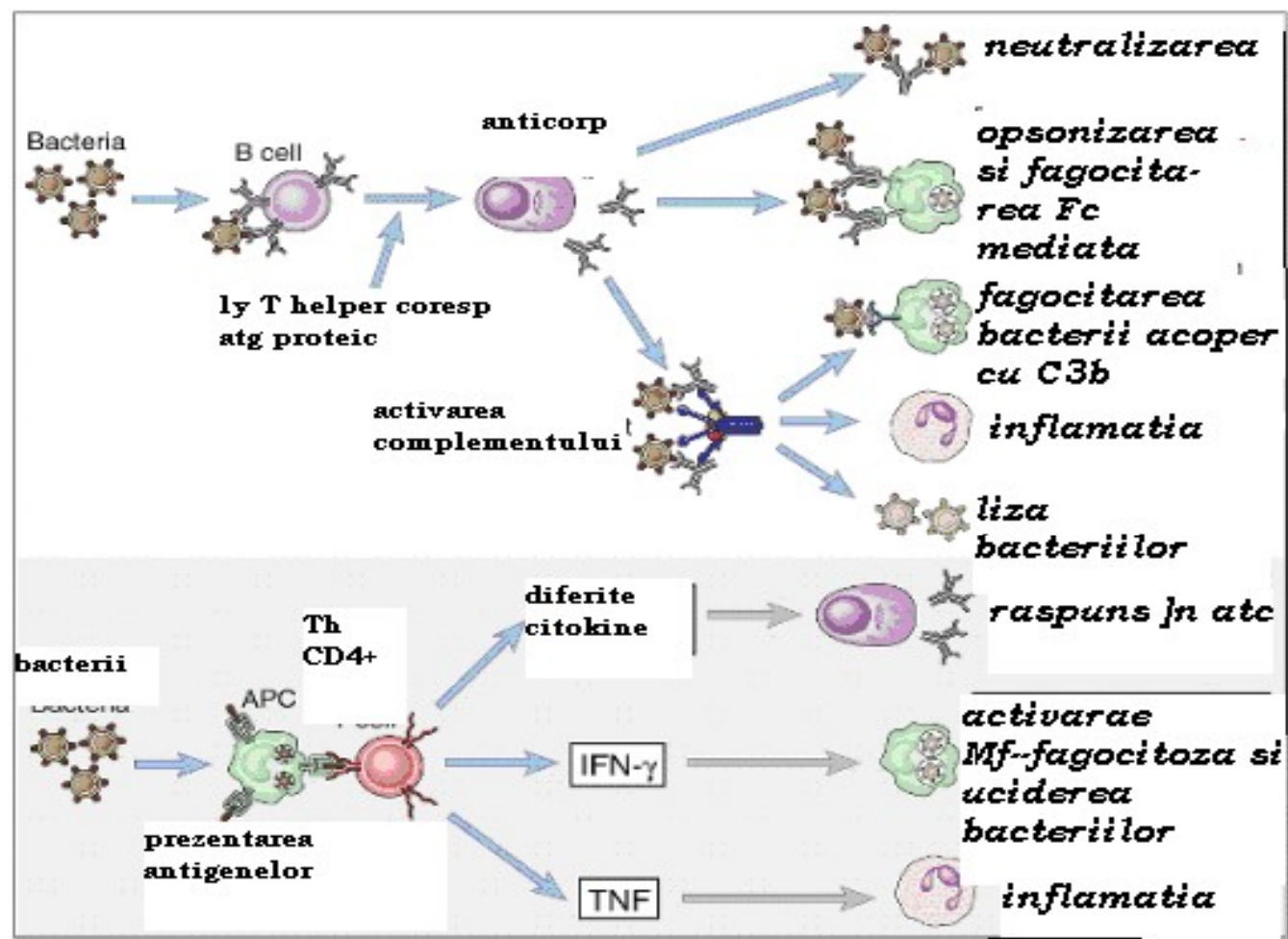
•extinderea fazelor în platou și de declin;

•rată rapidă de sinteză a anticorpilor;

•titru înalt al anticorpilor care persistă îndelung în circulație;

•afinitatea anticorpilor mult mai înaltă





APARAREA ANTIBACTERIANA

Raspunsul imun in infectia initiala

- 1.**Imunitatea innascuta** functioneaza in primele 4 ore de la intalnirea cu patogenul.
- 2.**Raspuns indus timpuriu(non adaptativ):** functioneaza in primele 4-96 de ore, in cazul in care mecanismele innascute sunt ineficiente cand are loc o recrutare a celulelor inflamatorii la sediul infectiei cu importanta pentru pastrarea patogenului pana se dezvoltă raspunsul adaptativ.
- 3.**Raspunsul adaptativ** este mediat de Ly T, este caracterizat prin memorie si specificitate si se dezvoltă între 7-10 zile.

1.**Mecanisme imune innascute:** bariere externe(fizice, chimice, microbiologice), cascada complementului, fagocitele profesionale(macrofage, PMN).

2.Raspunsul indus timpuriu

Raspunsul de faza acuta:

- consta in inducerea celulelor inflamatorii(Mf, PMN) si a factorilor solubili: MBL(manose-binding-lectin si proteina C reactiva.
- moleculele bacteriilor patogene(LPS, flagelare) se leaga de receptori de pe Mf, PMN, celule epiteliale si induc raspunsul proinflamator(IL1, 6, 8, TNFalfa).
- cand macrofagul si PMN ingera si degradeaza patogenul ele secreta citokine, unele dintre acestea eliberate de Mf, recruteaza mai multe celule inflamatorii la locul infectiei(IL1,6,8), iar altele sunt implicate in initierea imunitatii adaptative(IL1,6, 10,12).

3. Raspunsul imun adaptativ

Imunitatea protectiva: daca sunt cantitati suficiente de anticorpi specifici preformati si/sau celule imune efectorii sunt prezente, reinfectia poate fi abrogata.

Memoria imuna : daca anticorpii preformati si/sau celulele imune efectorii sunt insuficiente cantitativ va fi indus un raspuns de memorie, care implica celule imune, mult mai rapid si mai intens decat raspunsul primar la infectie.

3.1 Răspunsul imun mediat de anticorpi

Neutralizarea: anticorpii se combina cu unele molecule bacteriene(toxine) determinand inactivarea toxinei. Complexele toxina + anticorp specific sunt fagocitate si toxina degradata. Anticorpii leaga adezinele bacteriene realizand o inhibarea a colonizarii de catre patogenul bacterian.

Opsonizarea : anticorpii pot sa se lege si sa acopere suprafata bacteriei facand bacteria mai susceptibila la fagocitoza.

Activarea complementului: legarea anticorpilor determina activarea complementului cu importanta in intensificarea fagocitozei(Gram pozitive) sau uciderea directa prin MAC(Gram negative).

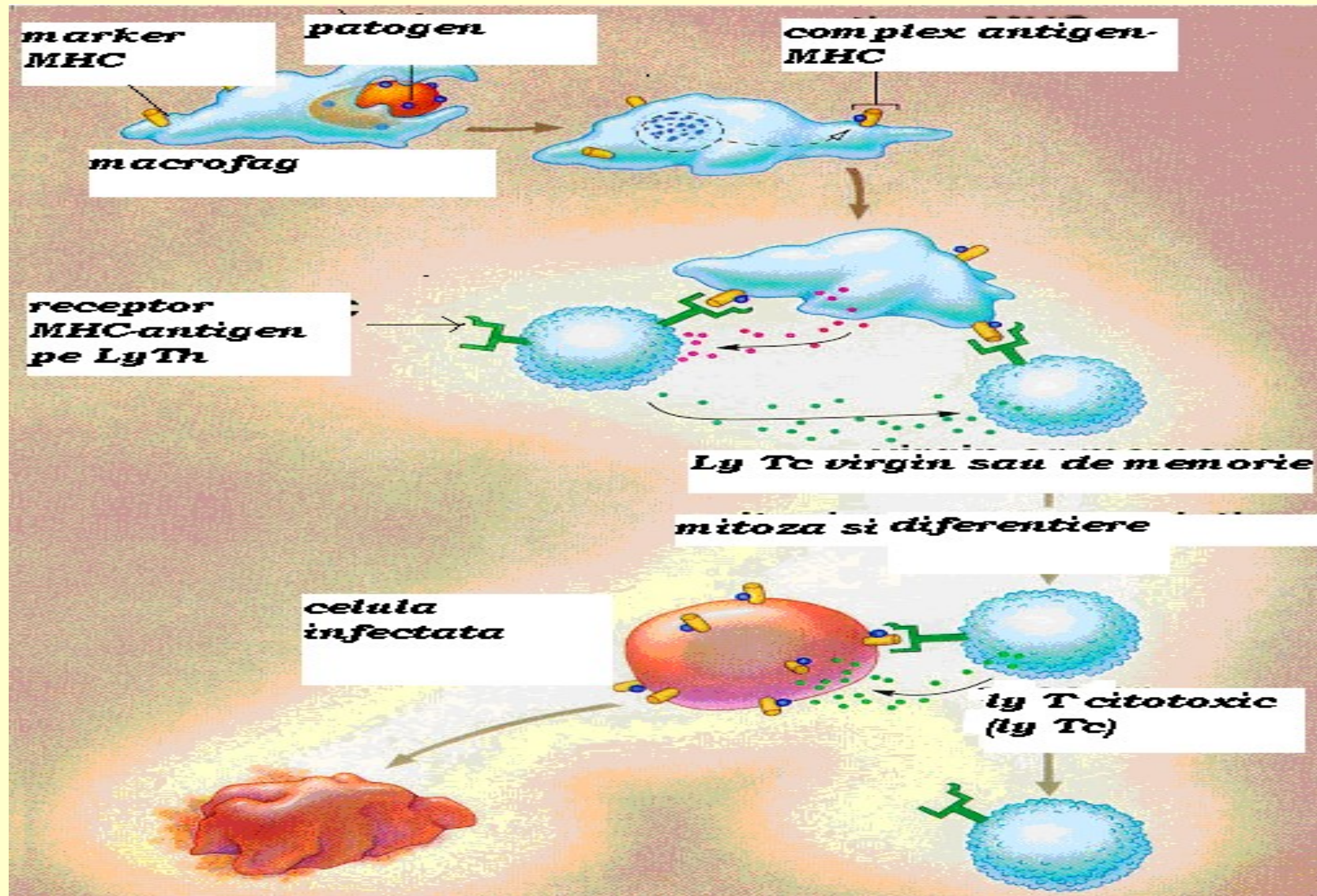
3.2.Raspunsul imun mediat celular

Ly Th1 raspund prin activarea macrofagelor in fagocitarea celulelor infectate(raspunsul prin Th1-MHCcl II.). Raspuns important fata de bacteriile extracelulare.

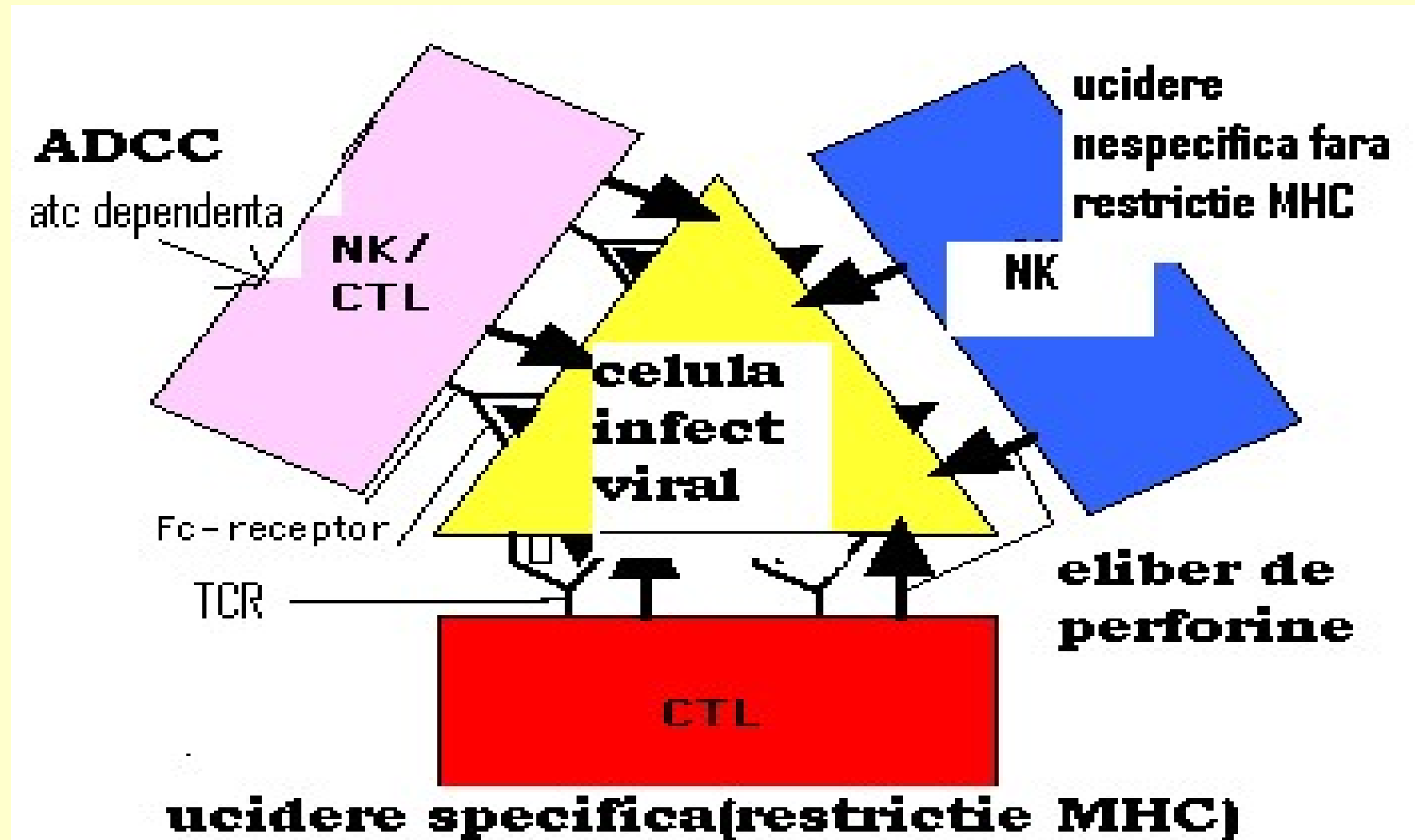
Limfocitele citotoxice(CTLs)(raspunsul MHCcl I) intervin in apararea fata de bacteriile intracelulare. Liza prin CTLs a celulelor infectate bacterian elibereaza bacteriile in mediul extern facandu-le susceptibile fagocitarii de catre macrofagele activate.

Ly CD4 Th2 recunosc antigenul sau celulele infectate si activeaza celulele B si raspunsul imun umoral.

Raspunsul imun celular



DISFUNCTII IMUNE IN INFECTIA CU HIV



Strategiile patogenice și sediul infecției (intracelular sau extracelular) influențează natura răspunsului gazdei

Intracelular

Extracelular

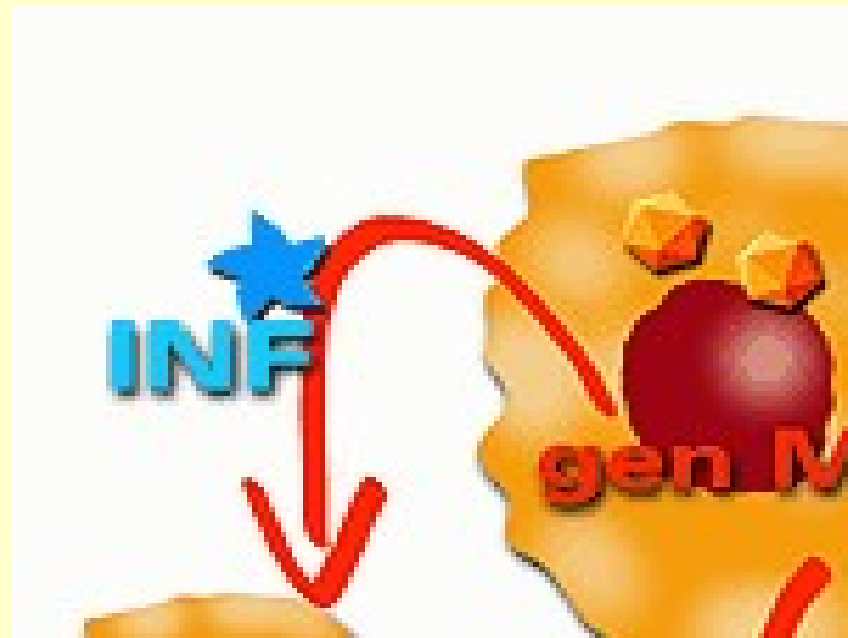
sediul infecției	citoplasmic	vezicular	spații interstițiale sânge	suprafețe epiteliale
imunitatea protectoare	CTL NK LyT activate MACROFAGE	LyT activate MACROFAGE	Anticorpi (IgM si IgG) Complement Fagocitoza Neutralizarea	Anticorpi(IgA secretorii) Celule inflama- torii

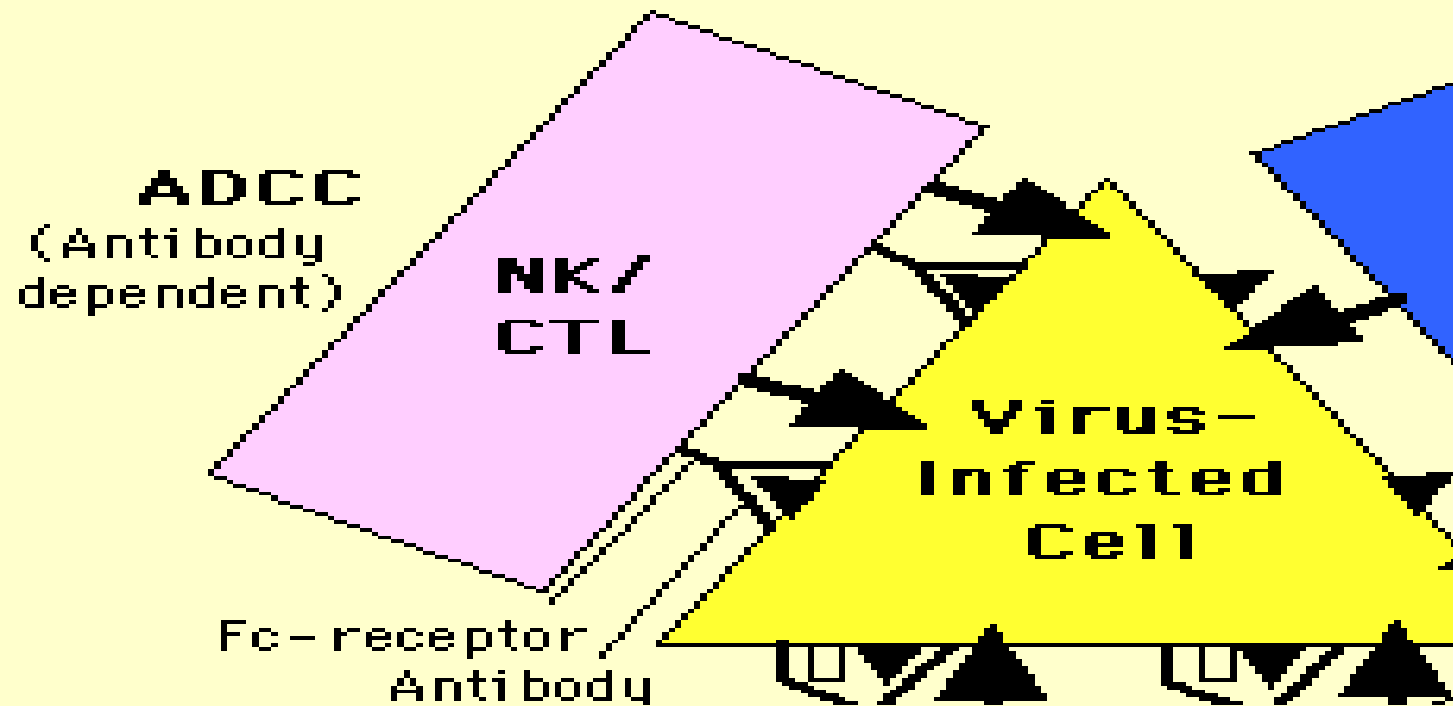
IMUNITATEA ANTIVIRALĂ

1. Apărarea innăscută antivirală

- Cele mai efective mecanisme ale raspunsului innascut sunt mediate de **interferoni** (IFN) si de **activarea celulelor NK**.
- Aceste mecanisme sunt indreptate fata de **celulele infectate viral**
- INF-onii - citokine (tipuri α , β si γ) produse de monocite-macrofage si fibroblaste..
- IFN γ este sintetizat de limfocite CD 4 + si CD 8 + , celulele NK
- **Interferonii** au o actiune antivirală puternică si promovează mecanisme diferite:
 - rezistența tranzitorie a celulelor invecinate
 - inducerea unor molecule diferite cu activitate antivirala
 - activarea expresiei genelor proteinelor anti-virale
 - **Celulele NK sunt natural activate impotriva celulelor infectate viral**
 - Mecanismul de activare a NK este deosebit de activ
 - Reacția NK nu este bazată pe structura antigenică, NK neprezentând TCR. NK posedă alti receptori, cum sunt CD16(pt Fc), CD56 etc.
 - **Calea alternă de activare a complementului** –activează efectiv distrucția particulei virale.

Activarea genelor care produc proteine anti-virale (IFN)





2. Răspunsul adaptiv anti-viral.

Imunitatea adaptativă acționează atât împotriva

- **particulelor virale** (intervin **anticorpii**) –cel mai important mecanism față de virusurile libere, cât și
- **celulelor infectate (prin celulele CD 8+)**
- Este mediată de:
- **celule CD 8+, anticorpi și ADCC sau**
- **prin anticorpi și complement (calea clasică)**

Apararea anti-particula virală

- Capsida virală este constituită din proteine și este foarte antigenică.
- Capsida induce producția unui număr mare de anticorpi cu acțiune diferită față de virus.
- neutralizarea infecției (**IgG, IgM and IgA**)-previne intrarea virusului în celulă,
- aglutinarea virală (**IgM**)-reduce numărul agenților infecțioși,
- activarea fagocitozei-conduce la formarea CI și stimulează receptorul Fc de pe macrofage.

Apararea anti-celula infectată viral.

- Celulele infectate viral pot exprima pe membranele lor antigene proteice virale înainte ca asamblarea virală să aibă loc. Astfel distrucția lor este un mecanism foarte eficient în a evita producția de multiplicare virală și se realizează prin:
- sistemul ADCC
- modelul clasic de activare a complementului
- fagocitoza și
- mecanismul citotoxic mediat de **limfocite CD 8+)Ly Tcitotoxice**

DISFUNCTII IMUNE IN INFECTIA CU HIV

Celulele cele mai sensibile la infectia HIV: sunt celulele care exprima receptori CD4+si coreceptori cum sunt: *ly Th, monocite/macrofage, celule dendritice, microglij cerebrale.*

Rasp. umoral: activarea policonală a limfocitelor B prin hiperfuncția T2-in absenta Th1-se sintetizeaza in cantitati crescute atc neutralizanti, ineficienti, care pot avea chiar efecte deletorii asupra ly CD4+

Rasp. celular -poate controla replicarea virala dupa inf. acuta sau poate ramane la unii bolnavi si in std tarzii ale bolii. In timp are loc depletia LyT.

Depletia celulelor CD4+ (TH1 in special):

- efect citopatic al virusului asupra cel **CD4+**
- legarea **CD4-gp120**, declanseaza apoptoza ly T prin producerea unui semnal inadecvat ptr celula
- formarea **celulelor giganteT-sincitii** multinucleate, nefunctionale, dovedite in vitro,
- depltie **mediata imunologic** -distructia celulelor CD4+(datorita in mugurii virale-liza, =citotoxicitate directa
-lyT neinfectate fix gp120 circulanta pe CD4+al ly T
- interventia **superantigenelor**-proteine retrovirale induc un nr crescut de ly T, care in cazul suprimarii stimulării sunt distruse prin apoptoza
- interventia **subseturilor Th** care normal se controleaza reciproc; HIV perturba interactiunea acestor sisteme conducand la o secretie abundenta de citokine care produce depletia sau anergia ly T

Alterarea exprimării citokinelor

Diminuarea funcțiilor celulelor CTL și NK

Cresterea sintezei autoanticorpilor si complexelor imune

Diminuarea răspunsului la antigene și mitogene

Alterarea exprimării MHC-II

Diminuarea chemotaxiei monocitelor

Scaderea intensității reacțiilor de hipersensibilitate întârziată (de care raspund Th1)

Continua generare de variante antigenice(prin schimb de atg de suprafata)si suprasolicitarea raspunsului imun pot conduce la colaps.

APĂRAREA ANTIPARAZITARĂ

În cursul infecțiilor parazitare se constată activarea atât a răspunsului imun umoral cât și a celui mediat celular.

- **Limfocitele T helper** coordonează ambele tipuri de răspuns imun.
- Ly Th 2 sintetizează IL-3, IL-4 și IL-5.
- IL-4 stimulează diferențierea limfocitelor B în plasmocite producătoare de imunoglobuline E (IgE), specifice răspunsului imun umoral antiparazitar.
- IL-5 stimulează producția de eozinofile, celule esențiale pentru apărarea antiparazitară.
- IL-3 împreună cu IL-4 stimulează proliferarea și activarea mastocitelor.
- LTh1 sintetizează citokine care recrutează LTc, cu acțiune împotriva paraziților intracelulari.
- IFN γ activează LyTc(CD8) și macrofagele
- **Anticorpii** care apar în infecțiile parazitare sunt nespecfici și ne-protectori. Aparțin claselor IgG, IgM și IgE.
- Răspunsul imun împotriva paraziților extracelulari este caracterizat de titruri înalte de imunoglobuline E, care se atașează de receptori specifici de pe suprafața acestora.
- Funcțiile acestor anticorpi sunt :
 - opsonizarea paraziților.
 - inhibarea creșterii paraziților.
 - inhibarea penetrării intracelulare.
 - eliminarea hematiilor parazitare în malarie.

Factori implicați în reglarea răspunsului imun

Reglarea răspunsului imun (umoral și celular) este un proces complex de modulare în care intervin o serie de mijloace prin intermediul cărora se menține apărarea specifică a organismului la un anumit nivel și cu o anumită durată, în vederea realizării homeostazei și păstrării stării de sănătate

Rolul antigenului în reglare

Unele antigene bacteriene activează *complementul* și stimulează *macrofagele* să exprime molecule *co-stimulatorii*.

Antigenul stimulează *r.i.* adaptiv prin activarea *limfocitelor B* și *T*, care la rândul lor sintetizează anticorpi care activează complementul și respectiv citokine care intervin în eliminarea antigenului și care recrutează alte leucocite.

Antigenul este de asemenea un reglator negativ al *r.i.*: când un atg se leagă la celule imature sau lipsesc semnalele costimulatorii se instalează fenomenul de (anergie clonală).

Reglarea prin anticorpi

Anticorpii exercită un control de tip feedback asupra răspunsului imun.

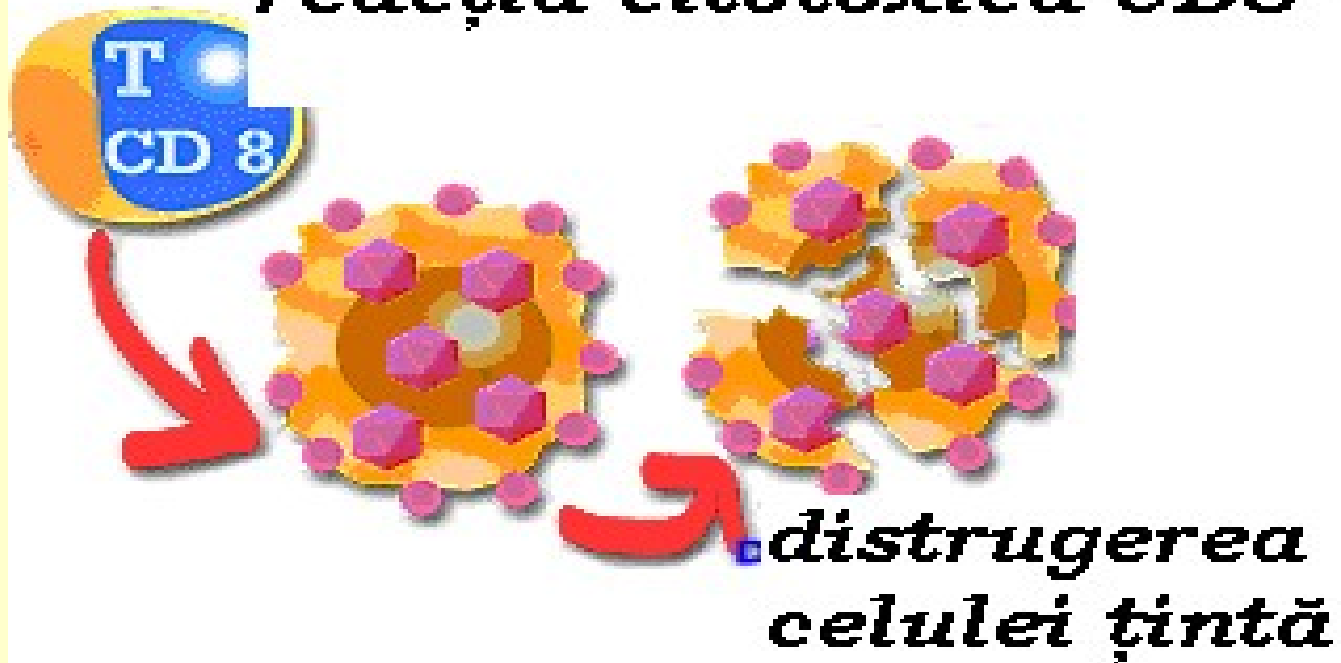
Când anticorpii circulanți se găsesc în cantitate crescută competiționează cu receptorii membranari pentru antigen, (de natură imunoglobulinică) de pe limfocitele B blocând epitopii și făcându-i inaccesibili receptorilor celulari; ei acționează și prin legarea lor de receptorii Fc ai celulelor B, fapt ce inhibă procesul de diferențiere al acestora

Complexele antigen-anticorp circulante aflate în exces răspund de instalarea unor stări imunopatologice grave cum ar fi hipersensibilitatea imediată de tip III; în acest caz răspunsul imun umoral depășește limitele fiziologice normale.

In anumite condiții conc. scăzute de CI se pot lega atât la mlg(ag) cât și la FcR(Atc) ale celulelor B. Această fixare supresează producția de anticorpi.

APĂRAREA ANTIPARAZITARĂ

reacția citotoxică-CD8 +



Reteaua idiotip anti-idiotip

Conform teoriei rețelei imune a lui N. Jerne sistemul imun este prezentat ca o rețea idiotip anti-idiotip prin care comunică clonele limfocitare, stimulându-se sau supresându-se reciproc. Idiotipul reprezintă un ansamblu de epitopi(idiotopi) lașat de un antigen pe molecula de anticorp corespunzător la nivelul situsului combinativ. Sistemul idiotip-anti-idiotip prezent în ser și pe ly B(BCR) și T(TCR). Anticorpul anti-idiotip vor forma complexe cu idiotipurile circulante corespunzătoare. Când atc. anti-idiotip se fix de idiotipul BCR conduce la inactivarea celulelor B.

Citokinele Th1 și Th2 își inhibă reciproc producția și funcțiile

- Echilibrul dintre Th1-Th2 -rol homeostatic asupra răspuns imun

Factori genetici

genele MHC- rol important în recun. atg. de către cel T

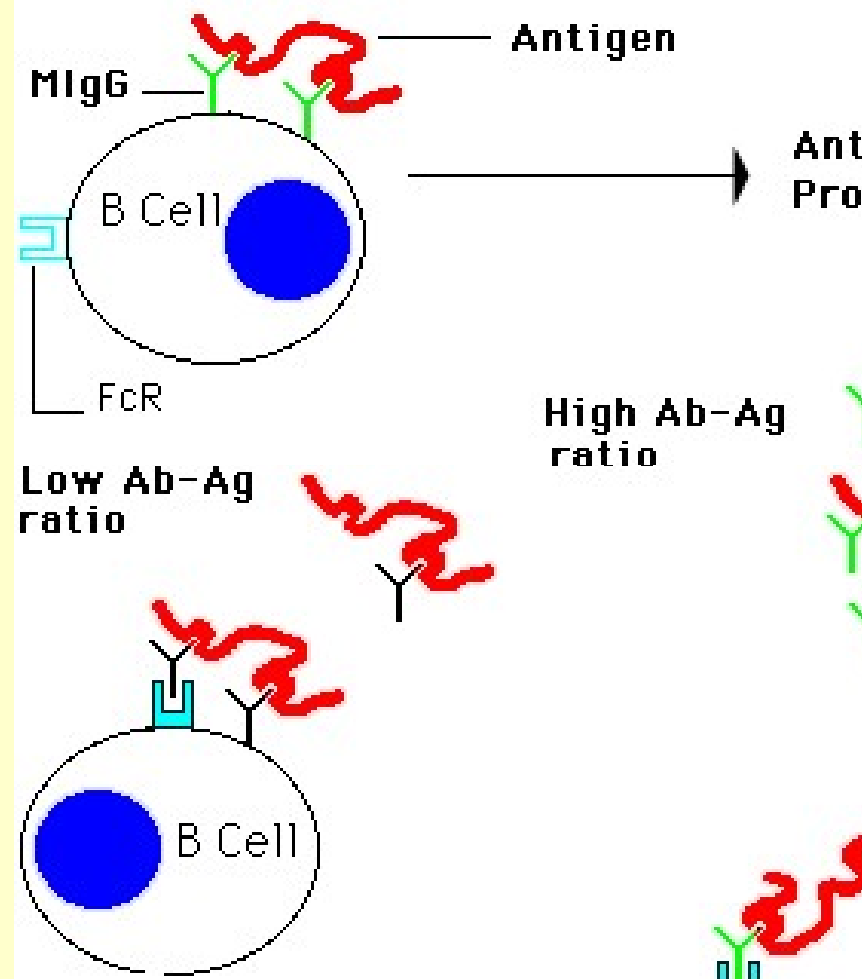
-controlează rasp. imun față de agenți infect și față de atg. proprii modificate. Genele fără relație cu MHC:- gene care controlează răspunsul în anticorpi, care reglează activitatea macrofage, prolifer și diferențierea ly B etc.

Modificări ale acestor gene influențează RI, conducând la imunodeficiențe sau la răspunsuri imune aberante.

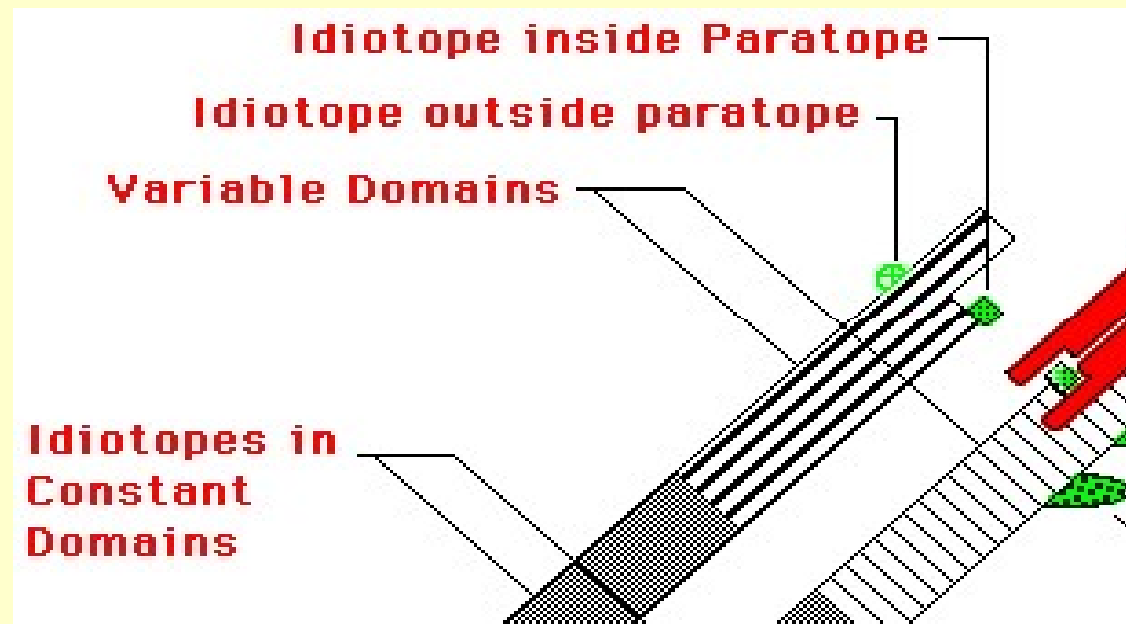
Reglare prin rețele neuroendocrine(interacțiuni sistem imun- SNC-sistem endocrin)

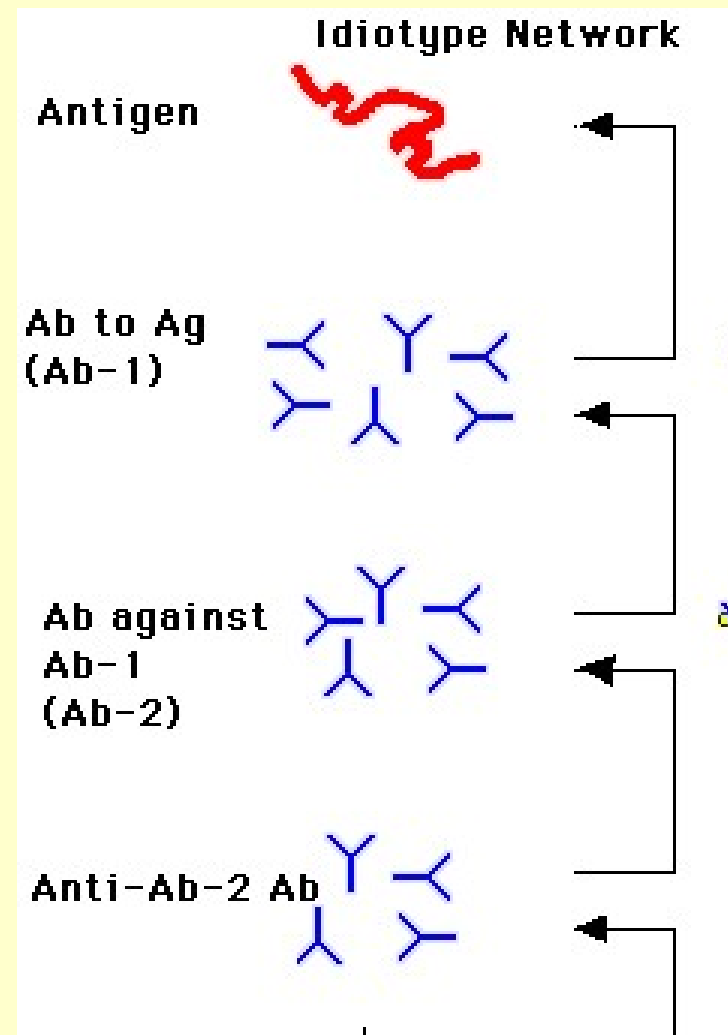
Sist. imun și sist. neuroendocrin comunică prin hormoni și citokine care se leagă de receptorii prezenți în ambele sisteme.

Influence of Immune Complexes on In



RETEAUA IDIOTIP





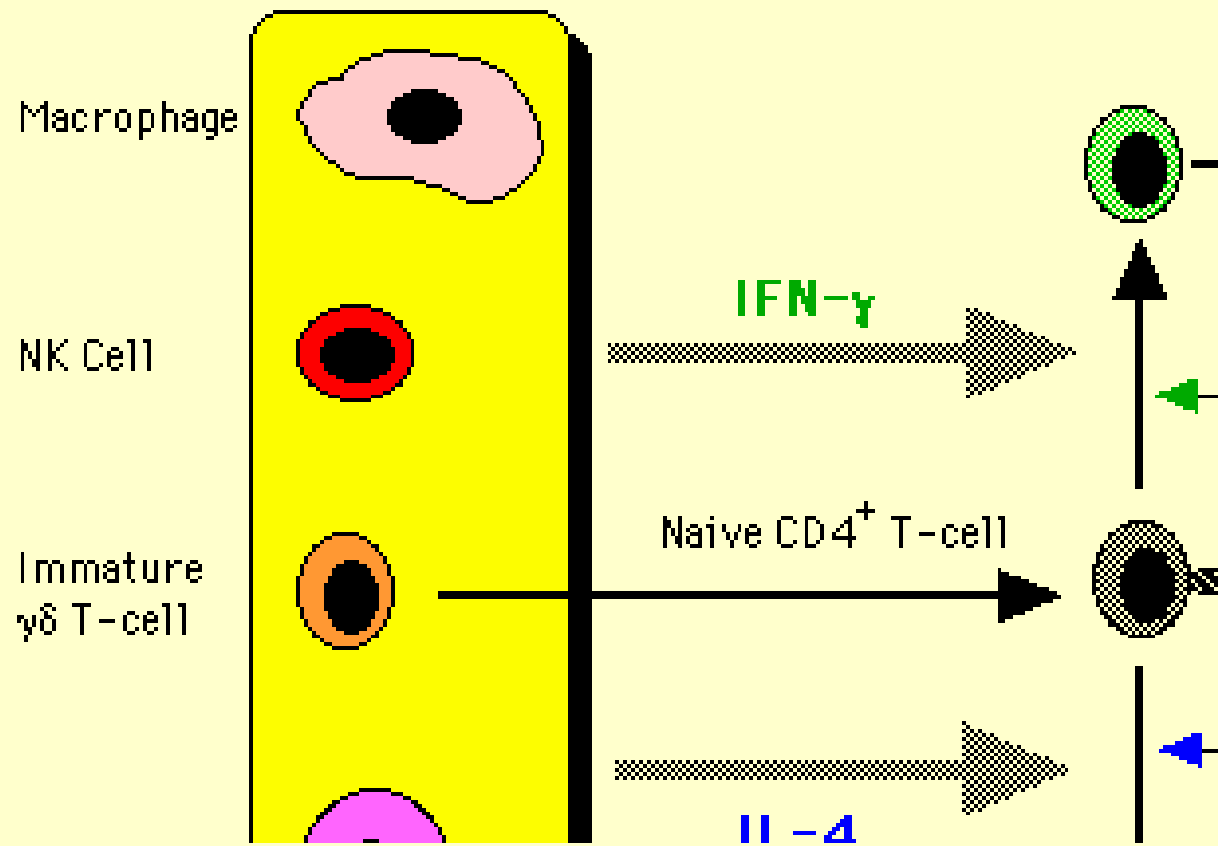
C
functiile

Citokinele Th1 si Th2 isi inhiba reciproc productia si

T Th1 stimuleaza imunitatea celulara si supreseaza imunitatea umorala , iar
citokinele Th2 au

un efect opus.

Innate Immune System



RAPORTUL DINTRE SUBSETURILE Th

Echilibrul dintre Th1-Th2 -rol homeostatic asupra răspuns imun

Counter regulation of Th c

