

Sistemul imun, ca sistem de apărare, posedă o serie de trăsături :

- ***Recunoașterea specifică*** a unui potențial antigenic și ***capacitatea de a răspunde în mod individual*** la fiecare prin sinteza și eliberarea produșilor imuni.

Specificitatea răspunsului imun este explicată pe baza *teoriei selecției clonale*: de-a lungul răspunsului imun primar un antigen specific selectează o clonă pre-existentă de limfocite specifice (cu receptori pt antigen specific) și stimulează exclusiv activarea, proliferarea și diferențierea acesteia.

- ***Discriminarea dintre propriu*** (self) și ***non-propriu*** (non-self) - sistemul imun coexistă normal cu componente din planul de organizare al gazdei și direcționează mecanismele de apărare către tot ce îi este străin
- Capacitatea de a ***recunoaște rapid antigenele*** cu care a mai venit în contact anterior și de a provoca un ***răspuns protector mai precoce și mai intens*** decât cel instalat la întâlnirea inițială (se caracterizează prin ***memoria imună***).

Sistemul imun, ca sistem de menținere a homeostaziei mediului intern, acționează prin

- ✓ păstrarea unui echilibru între diferitele sisteme celulare,
- ✓ intervenția în procesul de ontogeneză;
- ✓ supravegherea imună a proliferării celulelor tumorale;
- ✓ recunoașterea și respingerea grefelor alogene.

Imunogenul (atg complet) se definește ca fiind o structură aptă să inducă răspuns imun și să reacționeze cu produsele acestuia. Această capacitate a imunogenelor este numită în limbajul de specialitate *imunogenicitate*. Noțiunea de imunogen o include pe cea de antigen, cu care uneori este confundată.

Antigenele complete

- alcătuite dintr-o haptena și o proteină purtătoare
- sunt molecule care pătrunse într-un organism (animal sau uman) induc un răspuns imun specific (adică declanșează un răspuns biologic complex ce implică proliferarea celulelor limfoide și determină sinteza unor molecule de recunoaștere, reprezentate de anticorpi și receptori celulari).

Haptena (atg incomplet) este o structură, ce se poate prezenta ca moleculă, celulă sau țesut, capabilă doar să reacționeze cu produsele răspunsului imun fără a putea induce per se un răspuns imun.

Recunoașterea unei structuri se realizează datorită epitopilor. **Epitopii sunt secvențe de molecule sau molecule mici** din structura antigenului pentru care produsele sistemului imun au specificitate.

Epitopii pot fi prezenți pe suprafața antigenului sau nu se găsesc la acest nivel.

După procesarea antigenelor la nivelul celulelor prezentatoare de antigen (macrofage, limfocite B, celule dendritice), epitopii sunt evidențiați la suprafața acestor celule și prezenți la celulele T. Epitopii mai sunt numiți și *determinanți antigenici*; ei exprimă particularitățile antigenului.

Antigenele sunt de provenienta externa sau interna;

- ele *pot patrunde* in organism pe cai fiziologice sau patologice de acces sau
- pot *exista in organism* (autoantigene, structuri normale modificate).

Autoantigenele devin imunogene in anumite conditii patologice, ducand la aparitia bolilor autoimune. De exemplu, acizii nucleici pot deveni imunogeni cand formeaza complexe cu unele polizaharide sau proteine, inducand aparitia anticorpilor antinucleari ce caracterizeaza bolile de collagen.

Antigenele de membrana si tisulare indeplinesc rolul de markeri specifici ai unei populatii celulare sau a unor tesuturi.

Markerul reprezinta un semn distinctiv care poate fi dat de

- molecule specifice (antigene de membrana),
- modalitatea de reactie a unei populatii celulare (aceasta fiind o caracteristica functionala),
- aspectul morfologic al celulelor.

Toate acestea reprezinta criterii de recunoastere a unei populatii celulare constituind semnele distinctive (markerii) ale celulelor.

Clasificarea antigenelor

dupa origine

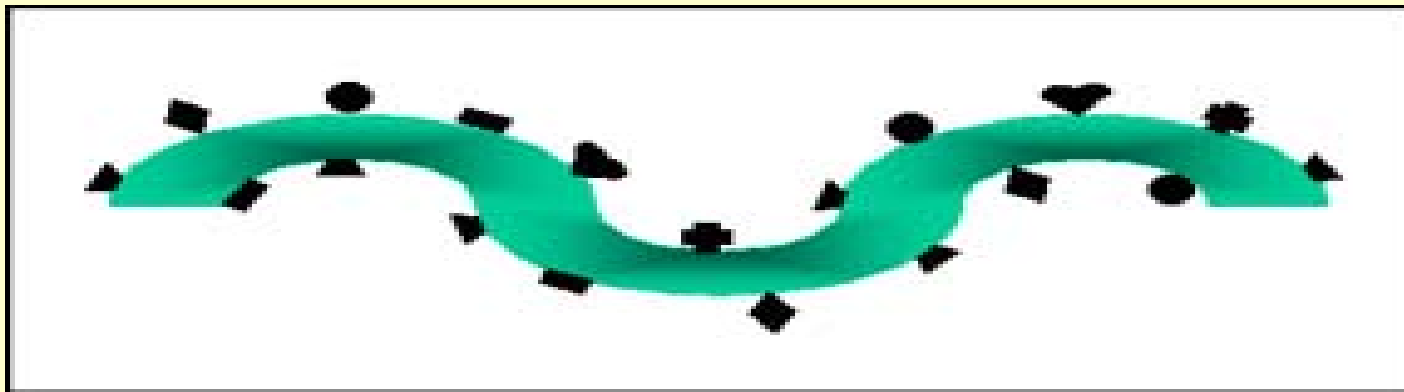
- **Antigene care apartin germenilor infectiosi (“infectioase”):**
- bacteriene
 - solubile(enzime, toxine)
 - corpusculare(apartin anexelor bacteriei-capsulare, flagelare,
» din peretele bacterian-LPS, atg M)
- virale
- fungice
- **Antigene care nu apartin germenilor (“ne infectioase”):**
- solubile-hormoni, enzime
- corpusculare-antigene grupe ABO, antigene CMH, antigene tumorale)

Clasificarea antigenelor după gradul de înrudire

1. *Autologe = autohtone* - antigenele unui individ, reprezentate de componentele structurale proprii.
2. *Izologe = singene* - antigenele unor indivizi din aceeași specie, identici din punct de vedere genetic.
3. *Omologe = allogene* - antigenele unor indivizi care aparțin aceleiași specii dar sunt diferiți genetic.
4. *Heterologe = xenogene* – antigene identificate la indivizi care aparțin unor specii diferite.

Categorii de antigene în funcție de capacitatea lor de stimulare a limfocitelor B

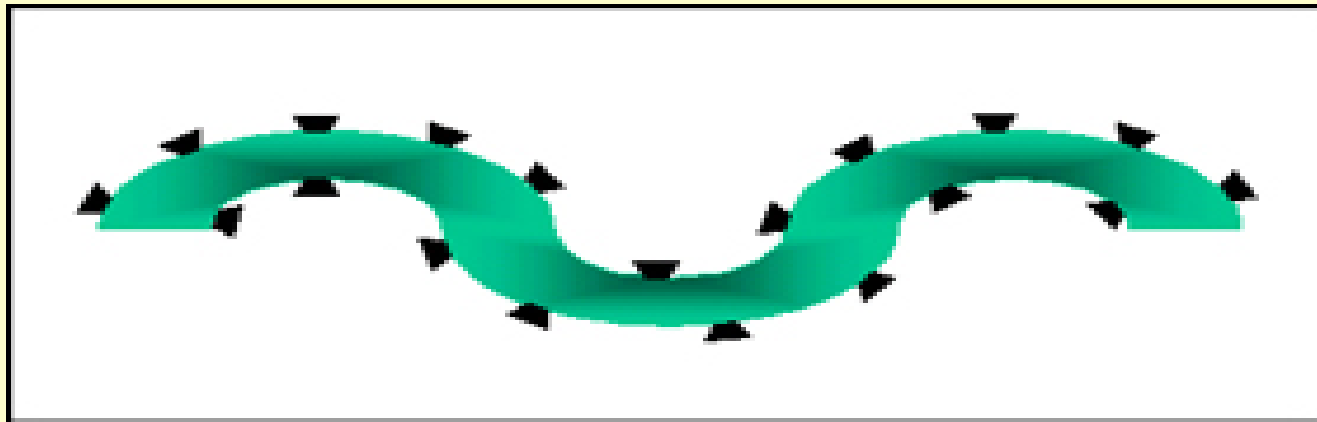
- **a. Antigene T-dependente**
 - stimulează limfocitele B dotate cu receptori pentru recunoașterea lor, numai după cooperarea acestora cu limfocitele Th- majoritatea antigenelor solubile și corpusculare (atg proteice)
 - structural sunt copii de determinanți antigenici diferiți

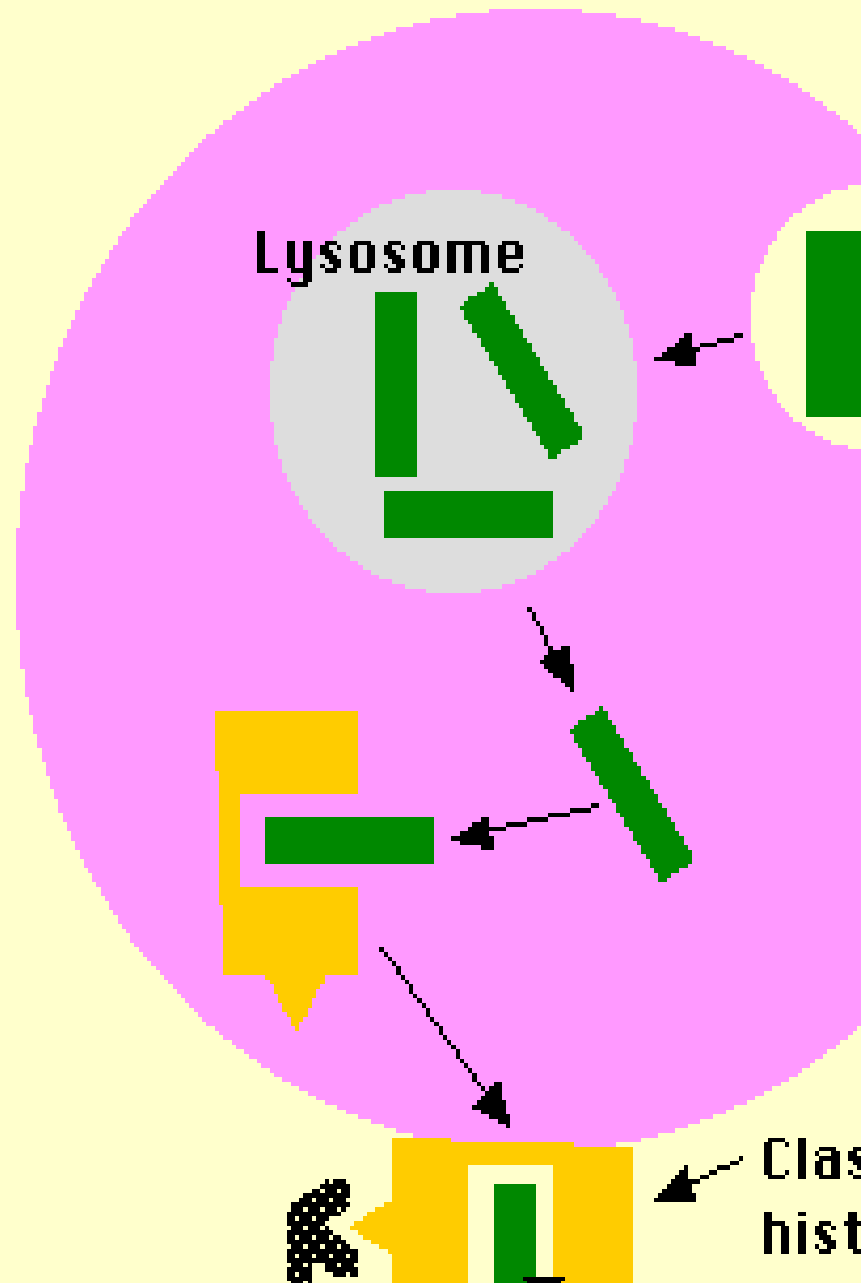


b. Antigene T- independente

Unele antigene produc activarea directă a limfocitelor B, fără a fi necesară intervenția celulelor Th:

- **mitogenele nespecifice pentru limfocitele B** (LPS - lipopolizaharidul bacteriilor Gram negative, SLS – streptolizina S);
- **antigenele cu moleculă mare, structură tridimensională** și cu un număr mare de grupări repetitive care constituie o stimulare insumată care se succed monoton pe suprafața moleculei antigenice-struct.polimerica (exemple: polizaharidele pneumococice de tip III, dextranii, levanii, flagelina polimerizată)
- Sunt rezistente la degradare, persista îndelung, stimulând continuu sistemul imun
- Pot activa și clonele de celule B specifice ptr alte antigene -activare polyclonala

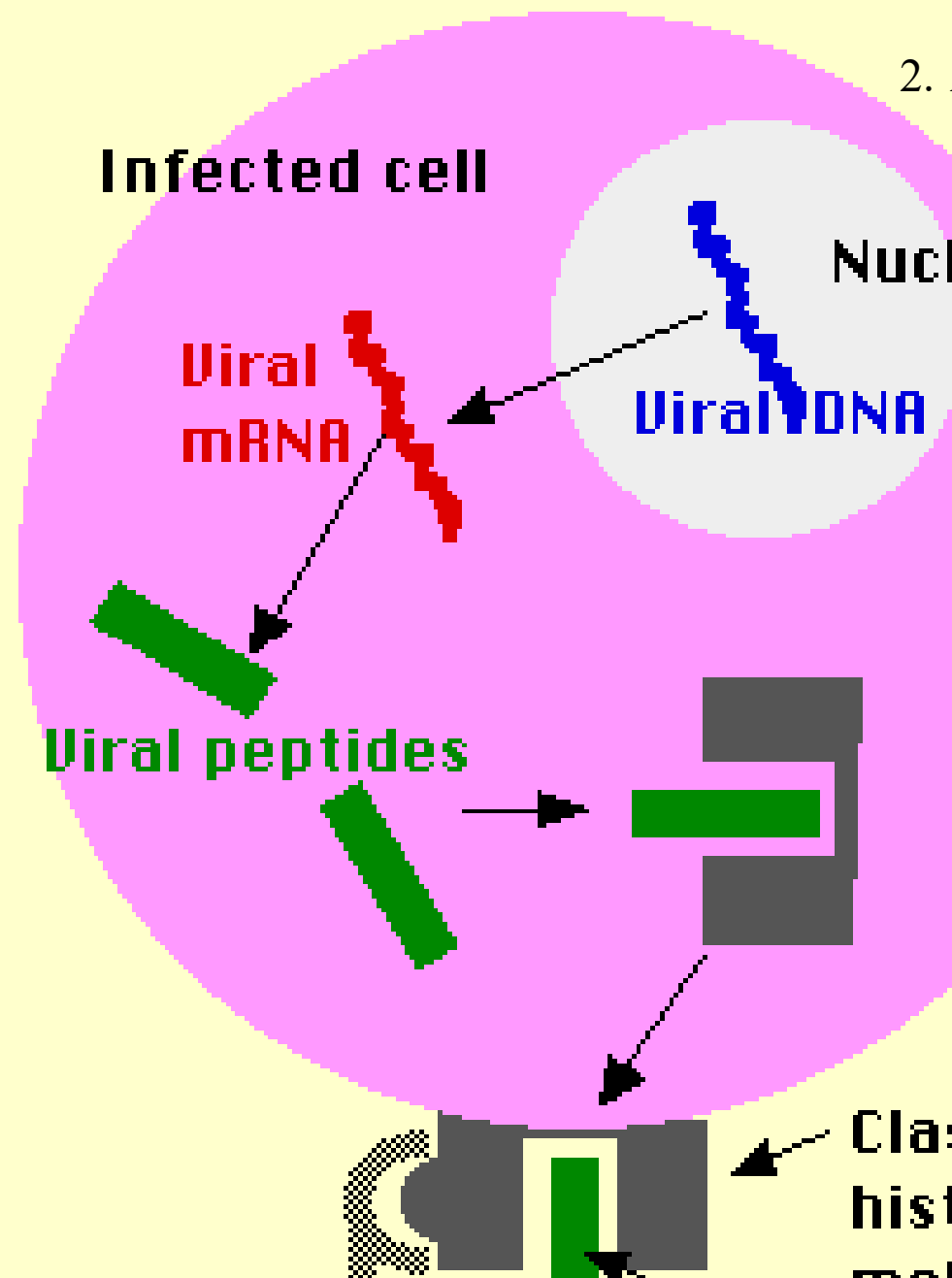




CLASIFICAREA ANTIGENELOR DUPA PROVENIENTA

1. ANTIGENE EXOGENE care intra in corp din mediul inconjurator

- macromolecule inhalate (e.g., proteine, praf, polen, par pisica- pot declansa astmul
- macromolecule ingerate (proteine- alimente- raspuns alergic
- molecule introduse prin piele- injectate (vaccin)



2. ANTIGENE ENDOGENE

- proteine aberante codificate de gene mutante-cum sunt genele din celulele canceroase
 - proteine codificate de genele virusurilor care au infectat celula – sunt sintetizate in citosol, degradate în proteazomi in peptide virale, transportate in membrana reticulului endoplasmic de TAP (= transporter associated with antigen processing) si prezentate. în asociere cu MHC I (alcatuit dintr-un polipeptid transmembrantar si beta-2 microglobulin), limfocitelor Tc. Complexul trimolecular trece prin aparatul.Golgi si este insertat in membrana TCR care recunoste peptidul
- portiuni ale MHC recunosc molecula CD8 de pe limfocitul TCD8+

Class
hist
mal

Antigenele MHC (*Major Histocompatibility Complex*) –

complexul major de histocompatibilitate

Caracteristici

- sunt o categorie distincta a antigenelor de membrana.
 - identifica organismul caruia apartin fata de structurile *self* denaturate sau fata de structurile *non-self*.
 - sunt antigene prezente pe suprafata celulelor, care determina compatibilitatea sau incompatibilitatea tesuturilor transplantate. In cazul transplantului cu incompatibilitate donor-receptor, aceste antigene pot induce raspunsul imun al gazdei provocand rejetul tesutului transplantat.
 - cele mai importante antigene de histocompatibilitate sunt produsii genelor complexului major de histocompatibilitate (MHC).
- termenii „major” si „histocompatibilitate” se refera la rolul important pe care il au produsii acestor loci in rejetul allogrefelor,
- termenul „complex” se refera la faptul ca MHC consta in numerosi loci stransi linkati (inlantuiti), situati pe cromozomii umani din perechea 6 .

Genele care codifică sinteza antigenelor de histocompatibilitate sunt organizate în complexe genice.

Sistemul HLA(human leukocyte antigen) este numele pentru complexul major de histocompatibilitate(MHC) de la oameni.

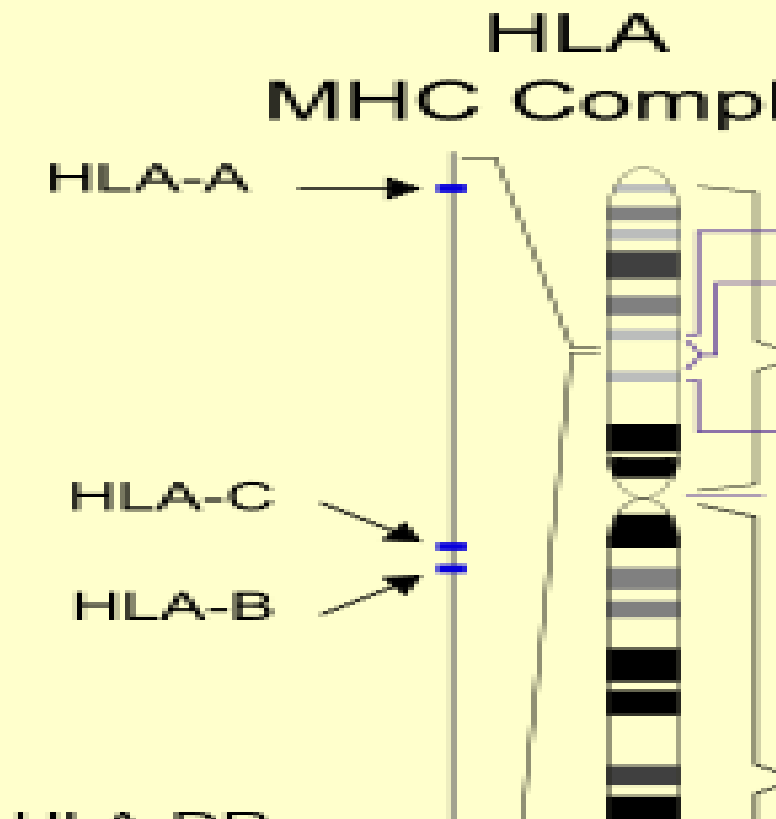
Antigenele de histocompatibilitate sunt codificate în raport cu alotipul și reprezintă *"harta de identitate genetică"* a individului.

Allotip-un individ dintr-o specie care difera de alt individ din aceeași specie prin sex sau anumite detalii morfologice

Complexul MHC este divizat în regiunile HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D

Locii HLA-B, HLA-C și HLA-A, codifică pentru moleculele(antigenele) HLA-clasa I

Locii HLA-D (HLA-DP, HLA-DQ și HLA-DR), codifică pentru moleculele de clasa II.



Moleculele MHC sunt distribuite astfel:

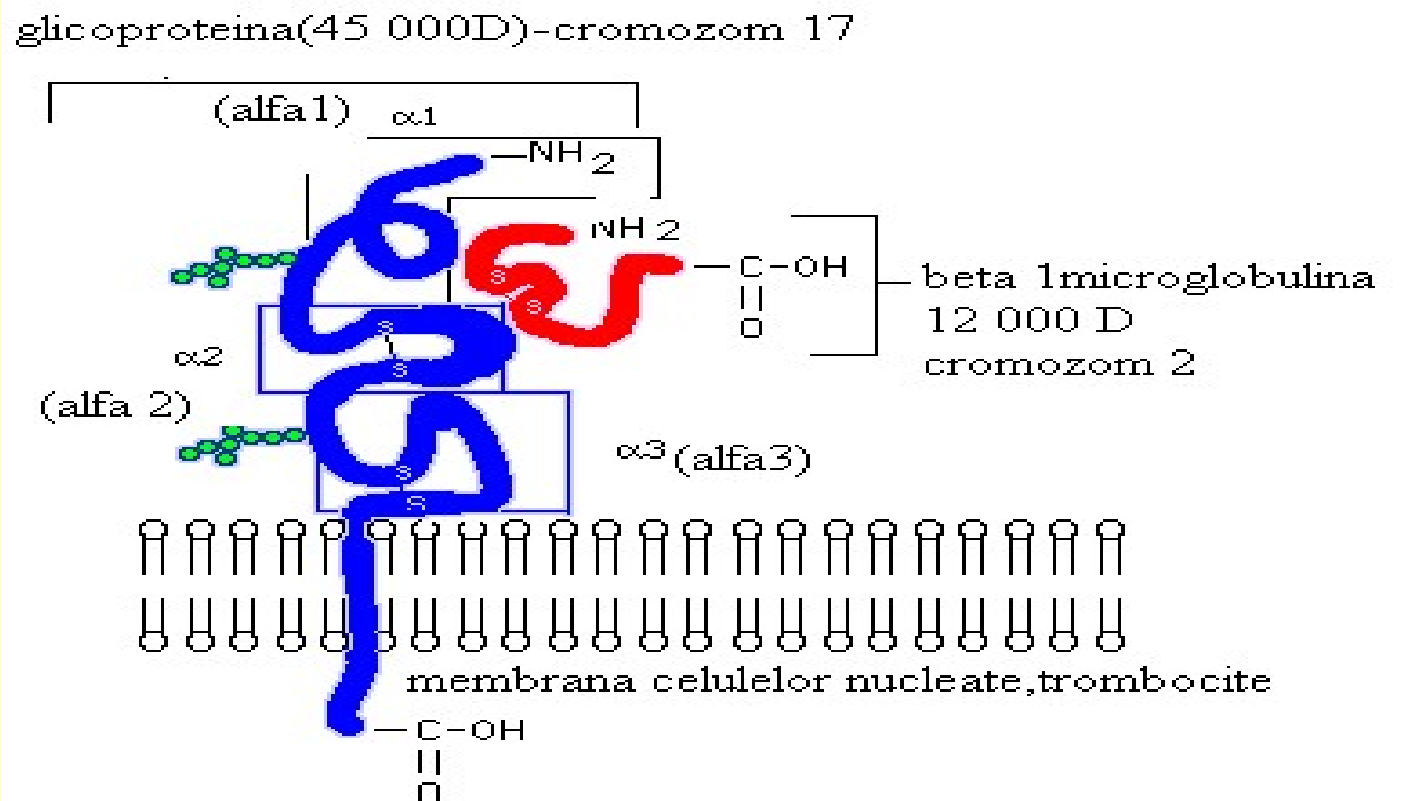
antigenele MHC de clasa I se gasesc pe suprafata tuturor celulelor nucleate din organismul uman si pe plachetele sangvine,

antigenele de clasa II se gasesc exprimate pe suprafata celulelor prezentatoare de antigen: macrofage, monocite, celule T activate, celule dendritice, celule endoteliale, limfocite B.

Moleculele MHC- clasa I

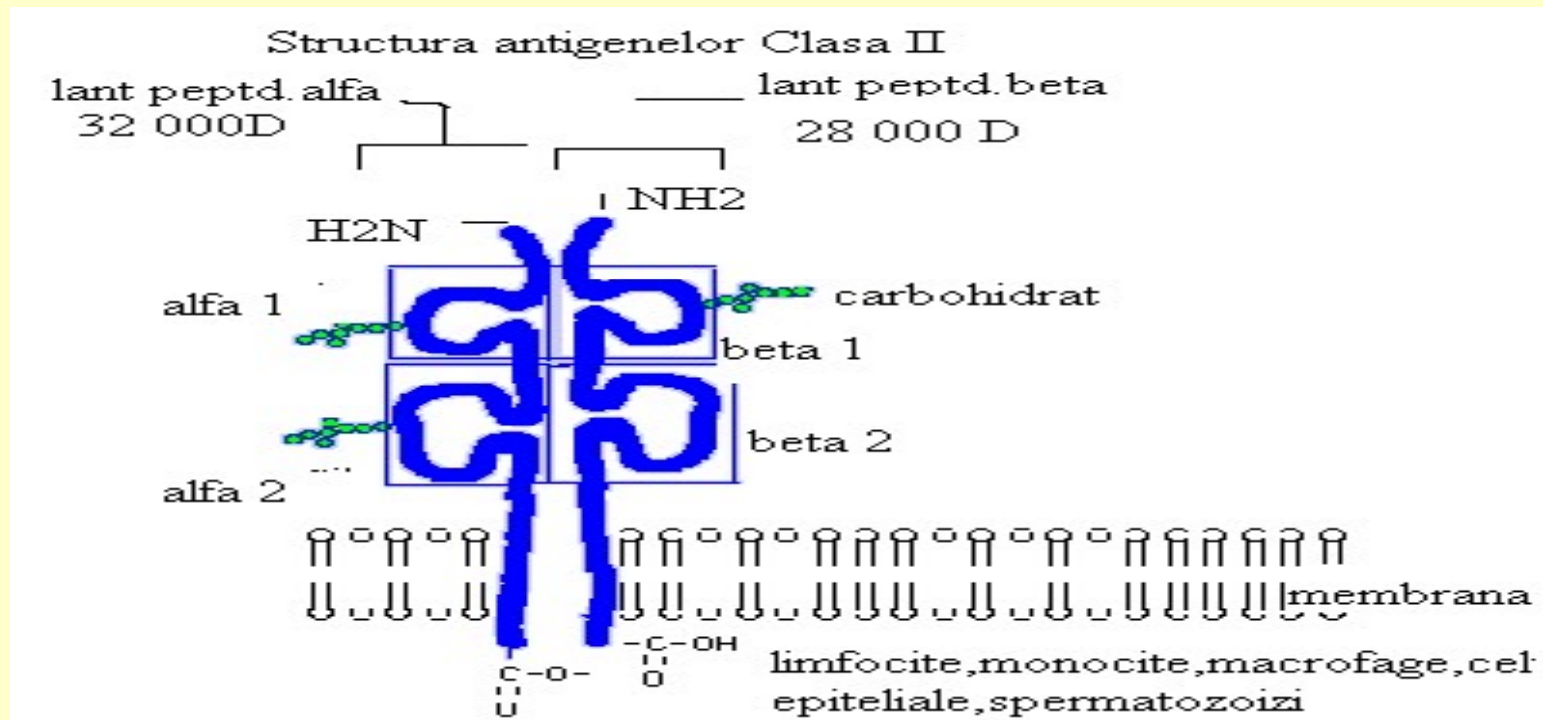
Sunt constituite din asocierea noncovalentă a 2 lanțuri:

- un lanț greu α glicozilat din 3 domenii globulare (α_1 , α_2 și α_3) care se proiectează la suprafața membranei celulei purtătoare și
- β_2 -microglobulina



Moleculele MHC - clasa II

- sunt constituite din asocierea noncovalentă a unui lanț α (GM = 34.000 D) cu unul mai ușor β , lanțuri perfect omologe



Genele MHC regleaza multe aspecte ale raspunsului imun. O parte din aceste gene codifica antigene de histocompatibilitate (HLA sau Human Leukocytes Antigens).

Antigenele de histocompatibilitate HLA

1-recunosc anumite secvențe de aminoacizi din polipeptide și le fixează la nivelul situsului de legare, aflat în șanțul dintre cele două lanțuri ale structurii apicale

2-sunt implicate în preluarea și prezentarea antigenului limfocitelor.

*Moleculele MHC de clasa I fixeaza în șanțul lor de legare peptide antigenice rezultate din degradarea intracelulară a moleculelor proprii (**antigene endogene** - sintetizate în interiorul celulei) sau a antigenelor virale.*

*Moleculele de clasa II fixează și prezintă **antigene exogene** numai când acestea se află pe celule prezentatoare de antigen (APC).*

Există o **restricție MHC privind prezentarea celor două categorii de antigene**. Moleculele MHC - clasa I sunt cele care prezintă peptidele antigenice limfocitelor T-CD8⁺ (Tc) iar moleculele de clasa a II-a, limfocitelor T-CD4⁺ (Th).

3. Moleculele MHC intervin în modularea imunoreactivității.

Recunoașterea antigenului de către limfocitele T are loc conform restricției MHC:

celulele T citolitice (Tc) vor putea recunoaște antigenul devenit non-propriu dacă acesta este fixat pe moleculele HLA-clasa I

celulele T helper (Th) vor recunoaște antigenul străin numai dacă acesta va fi asociat cu moleculele HLA-clasa a II-a de pe APC.

Fenomenul MHC-restricției se manifestă în apărarea antitumorală, antivirală, în respingerea grefelor.

*Fenomenul de respingere a țesutului sau organului transplantat este dependent de incompatibilitatea HLA (mai ales **HLA - clasa I**) dintre donorul și receptorul grefei.*

Moleculele MHC- clasa II-a

sunt indispensabile *cooperării celulelor imunocompetente*, mai ales în stimularea producției de anticorpi:

- MHC II prezintă atg-nele exogene ly Th stimulându-le multiplicarea;
- ly Th stimulează ly B pentru sinteza de atc specific antigenului.

HLA corespunzătoare **MHC class III** codifică componente ale sistemului complement, mediatori ai inflamației, factori de necroză a tumorii (TNF α , β) etc.

Importanța determinării configurației HLA în practica medicală

-Supraviețuirea grefei la indivizii umani este în legătură directă cu gradul diferențelor de histocompatibilitate dintre donor și receptor.

-Tipurile HLA sunt mostenite și unele dintre ele sunt conectate cu boli autoimune sau alte afecțiuni

HLA-B27- spondilita ankilopoietică, uveita anterioară acută

HLA-B8 - miastenia gravis, sindrom Sjögren

HLA-B7 - scleroza multiplă

HLA-DR2- lupusul eritematos sistemic

HLA-DR4- artrita reumatoidă, diabet zaharat tip 1

HLA-DR3-hepatita autoimună

SUPERANTIGENELE(SA_{tg})

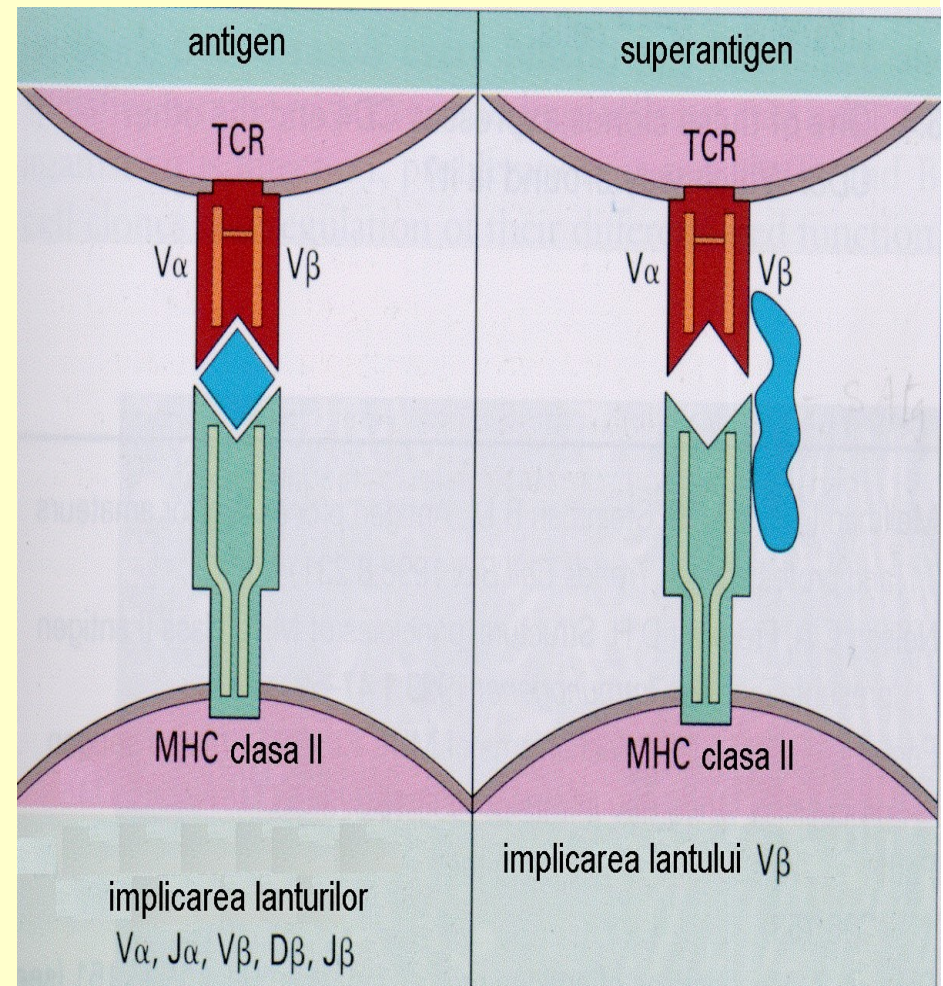
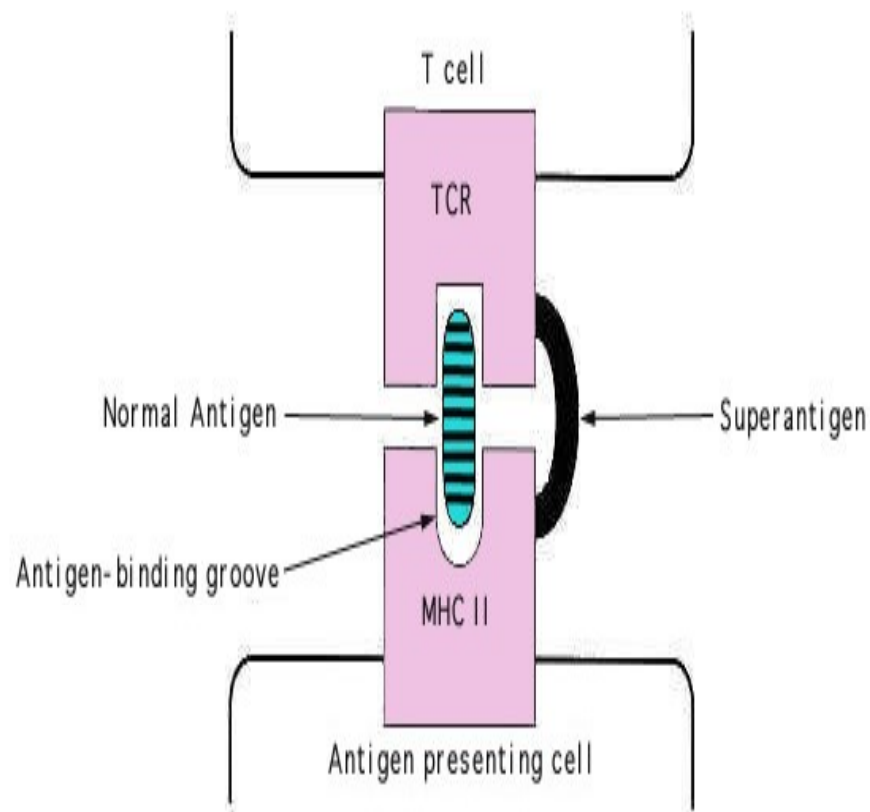
Superantigene - categorie de molecule, reprezentată de anumite exotoxine bacteriene și proteine virale, capabilă să genereze un răspuns imun exagerat.

Caracteristici :

- stimulează limfocitele T în starea lor integrală fără a fi prelucrate în prealabil la nivel de peptide;
- deși nu sunt procesate, sunt prezentate limfocitelor T numai în asociere cu MHC-clasa II (HLA-DR), complexul SAg-HLA II fiind apoi prezentat TCR;
- se leagă numai în porțiunea variabilă a lanțului β (V_β) a TCR, activând direct limfocitele T (antigenele clasice se leagă la nivelul heteromerului α, β).
- deoarece fixarea superantigenelor la nivelul porțiunii V_β a TCR nu implică existența unor situsuri hipervariabile de recunoaștere (ca în cazul peptidelor antigenelor clasice) va fi activată **toată populația de celule T care exprimă aceeași familie V_β -TCR**, independent de specificitatea antigenului

Exemple:

- **toxinele stafilococului aureu**
- **toxinele pirogene (ET) (eritrogene)-streptococi piogeni**
- **toxinele bacilului piocianic**
- **mitogeni solubili (MAM)- Mycoplasma arthritidis**
- **proteine retrovirale**



Patogeneza simptomelor produse de superantigene (SaAtg) **stimulează masiv celulele T** și în consecință are loc eliberarea, de către acestea, unor cantități mari de limfokine (IL-2 și TNF) care cauzează **sindromul de șoc toxic**. Când sistemul imun întâlnește un antigen dependent de T, doar o mică fracțiune a populației T este capabilă să recunoască antigenul și devine activată – cea care are receptori pentru determinantul antigenic respectiv (răspuns monoclonal/oligoclonal).

Alergene

Alergenul este un antigen neparazitar capabil sa stimuleze reactia de hipersensibilitate tip I la indivizi atopici. Anumiti indivizi raspund la antigenele comune din mediu prin sinteza unor cantitati mari de IgE. Aceasta ereditate se numeste atopie.

Alergenele sunt reprezentate de diferite categorii de substante pe care corpul le percepe in mod accidental ca o amenintare, actionand specific un lant de evenimente denumit cascada alergica. Sistemul imun protejeaza organismul de orice structura straina, daunatoare; uneori, identifica alergenul daunator ca o amenintare. Rezultatul reactiei alergice cauzeaza simptome cum sunt: stranutul, congestie nazala, tusea, rinoree, lacrimare, durere in gat, urticarie, diaree, vomisme, sa...; in anumite situatii pot rezulta si reactii mai severe: scaderea presiunii sangvine, dificultate in respiratie, si in unele cazuri, deces.

Alergiile se pot incadra in mai multe **categorii**:

- alergii produse sub actiunea unor substante alergice din polen, praf, mucegai
- alergiile alimentare: la oua, lapte, nuci, peste, ciocolata, capsuni, sa
- alergiile produse de animale sau insecte
- alergiile la produse cosmetice sau substante chimice
- alergiile postmedicamentoase: antibiotice(peniciline,sulfonamide), salicilati-gasiti si in unele fructe), anestezice locale etc
- alte categorii: latex, metale

Clasificarea alergenelor

dupa origine:

- fizice: microunde, radiatii atomice, radiatii luminoase, radiatii X, UV,etc;
- chimice: unele medicamente;
- biologice: alergene care apartin unor germenii infectiosi, alimente, bauturi, proteine care apartin plantelor si animalelor;
- de origine mentala: emotii excesive – induc atacul de astm.

In functie de calea de patrundere in organism, alergenele pot fi:

- alergene inhalate,
- alergene ingerate
- alergene inoculate: sunt proteine din veninul de insecte(albina, viespe), care contine 7-10 antigene.

Proprietati ale alergenelor inhalate

- Alergene de natura proteica (alergenele inhalate sunt proteine care induc raspunsuri in celule T)
- Activitate enzimatica(sunt adesea proteaze)
- Doza scazuta(favorizeaza activarea sintezei de IL-4 de catre ly TCD4)
- Greutate moleculara mica
- Solubilitate inalta(alergenele pot fi rapid eluate din particule)
- Stabilitate(alergenele pot supravietui in particule uscate)
- Contin peptide care leaga moleculele MHC cls IIa (recunoscute de catre celulele T)

