

Esențialul în imunologie clinică

Diana Calaraș
conferențiar universitar,
dr. șt. med.

Sistemul imun

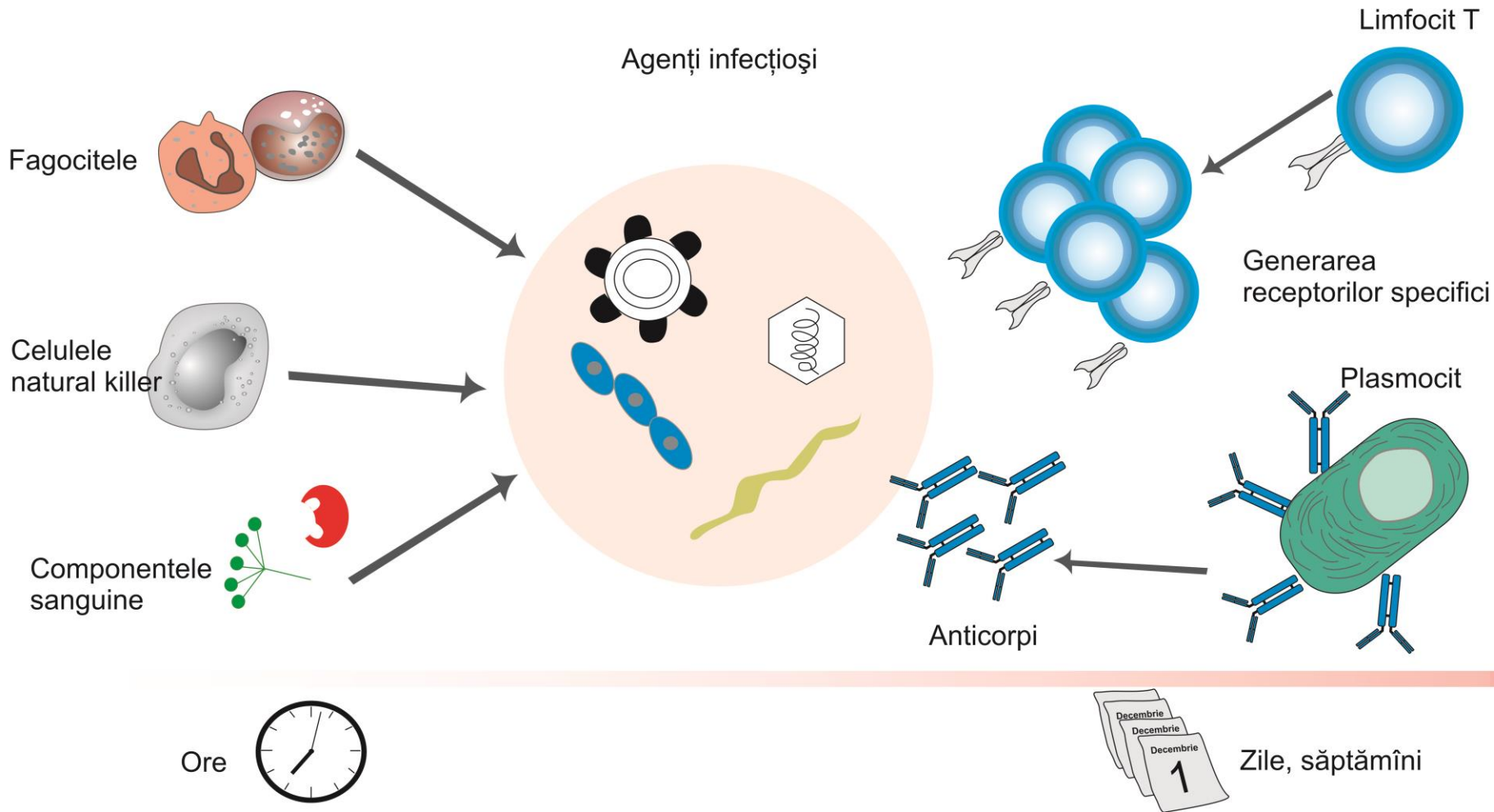
- constă dintr-o rețea intricată de celule, proteine și organe limfoide, amplasate strategic pentru a asigura protecția maximă contra infecției.
- **Sarcina fundamentală** a imunității – distincția dintre moleculele și celulele proprii (*self*) și cele străine (*non-self*)

Apărarea imună se împarte în:

- *răspunsul imun înnăscut,*
- *răspunsul imun dobândit (sau adaptiv)*

SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT

SISTEMUL IMUN ADAPTIV



SISTEMUL IMUN ÎNNĂSCUT include

- barierele anatomice,
 - celulele fagocitare,
 - molecule solubile (complementul și proteinele de fază acută)
 - celulele killeri naturali (NK).
-
- se poate mobiliza în timp foarte scurt (minute).

Imunitatea adaptivă 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 infecțioși*)
3. Memorie imunologică (*capacitatea de a elabora răspuns mai rapid, mai intens și eficient la întâlniri repetate cu un antigen*)
4. Lipsa reactivității (toleranță) față de antigenele proprii

ANTIGENE

- 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

Tipuri de Ag:

- **Ag complete** - posedă ambele caractere (imunogenitate+antigenitate)
- **Antigenele incomplete (haptenele)** posedă antigenitate dar sunt lipsite de imunogenitate.

Tipuri de Ag:

Antigenele incomplete (haptenele):

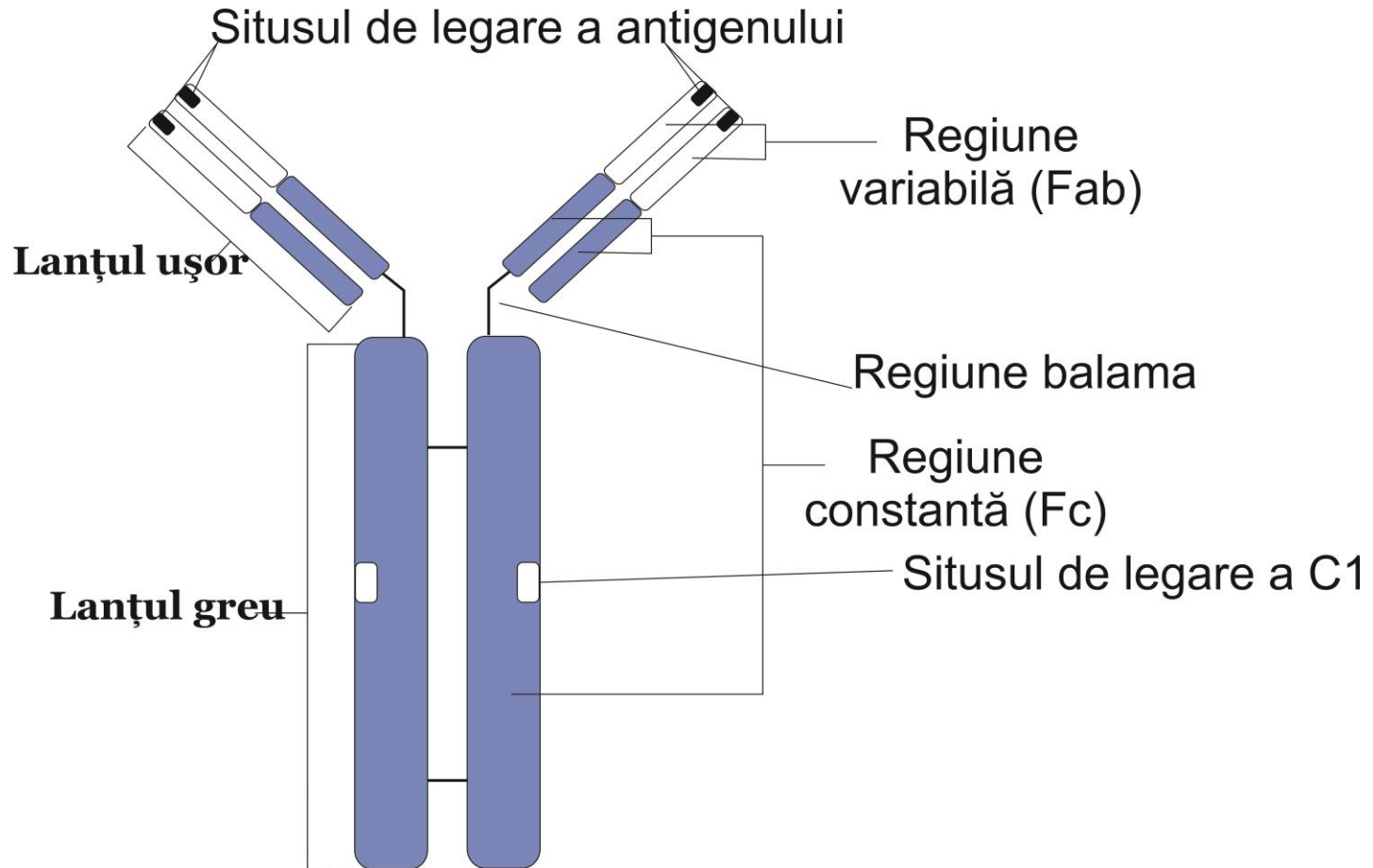
- Au masă moleculară mică
- Pot deveni imunogene combinându-se cu macromolecule purtătoare (proteine sau polizaharide)

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

Tipuri de Ag:

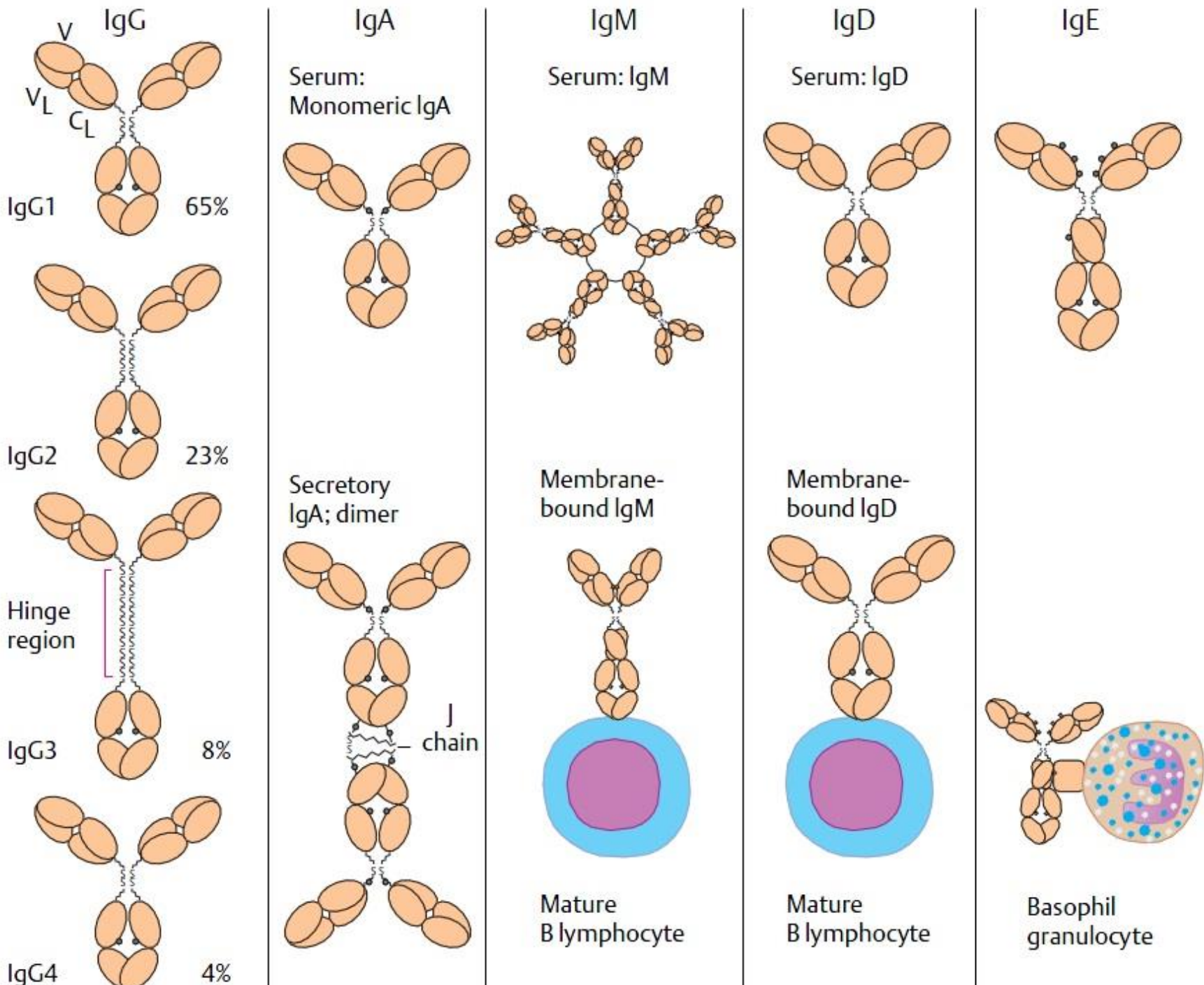
- **Superantigene** – molecule proteice particulare (enterotoxinele stafilococice, toxina șocului toxic stafilococic, toxina exfoliativă a stafilococilor, nucleocapsida virusului rabic), **capabile să stimuleze un număr mare de limfocite T (10-40%). N – 0.01%.**

Anticorprii (Imunoglobulinele)

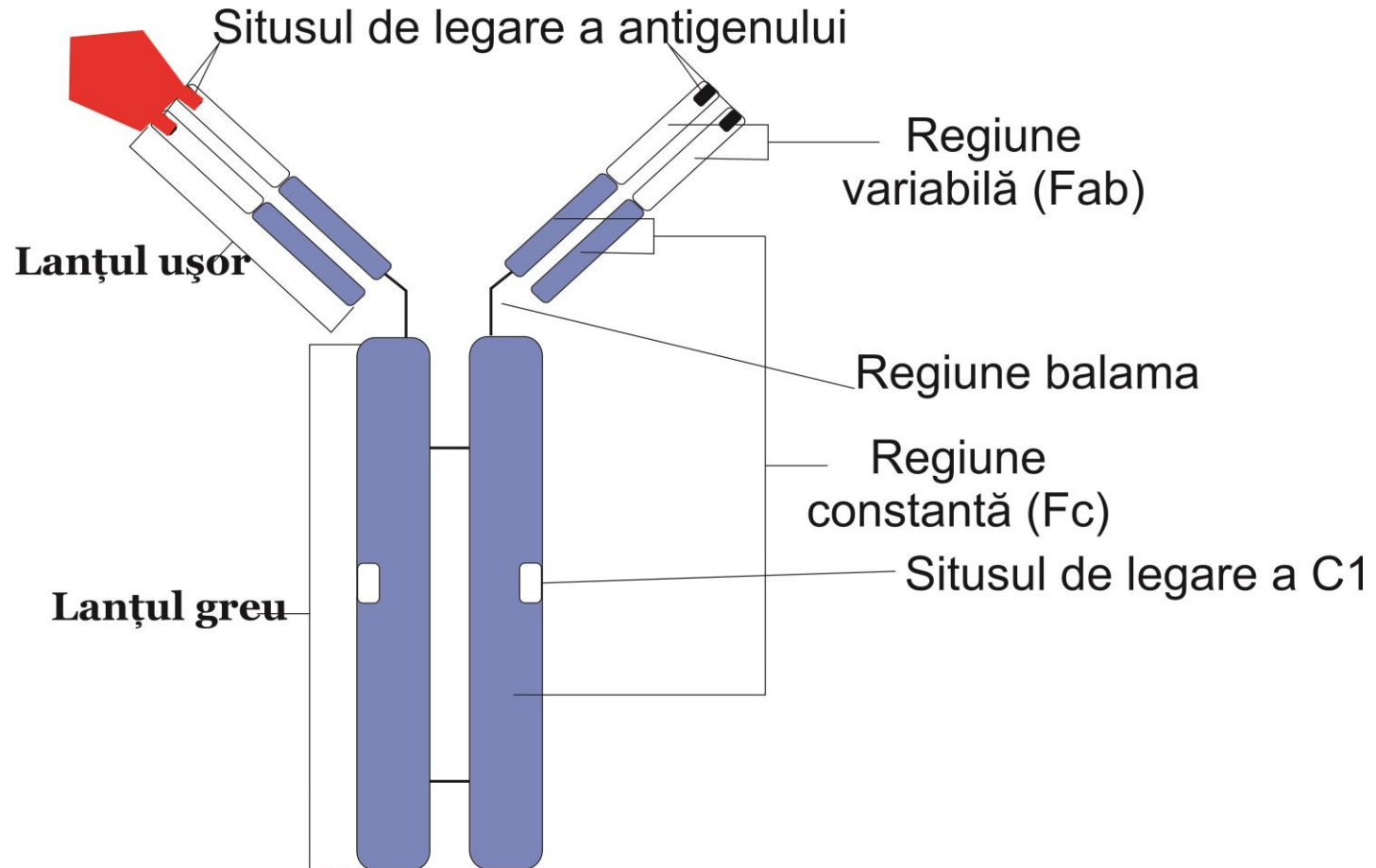


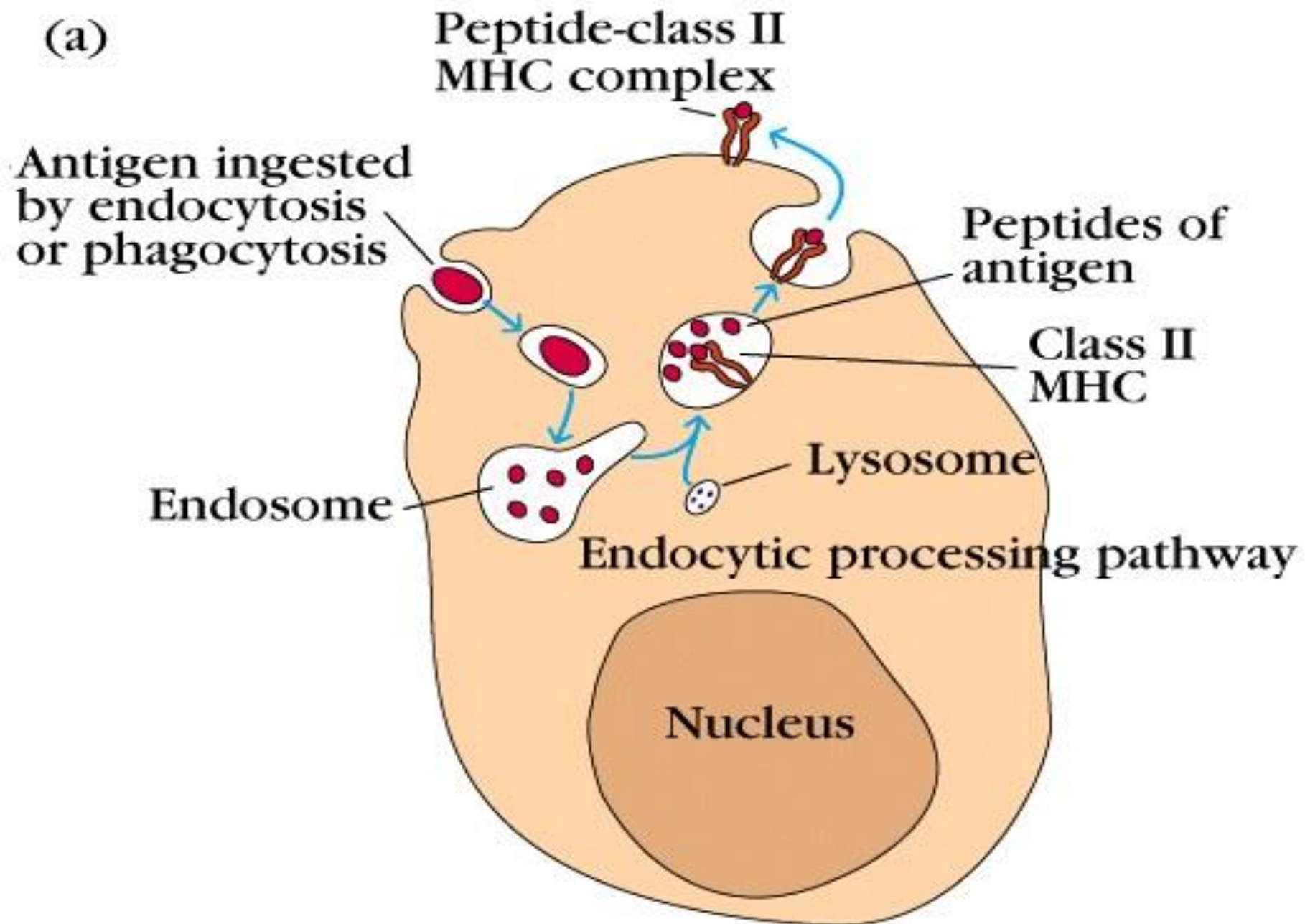
Clase de Ig

- IgA
- IgM
- IgG
- IgD
- IgE

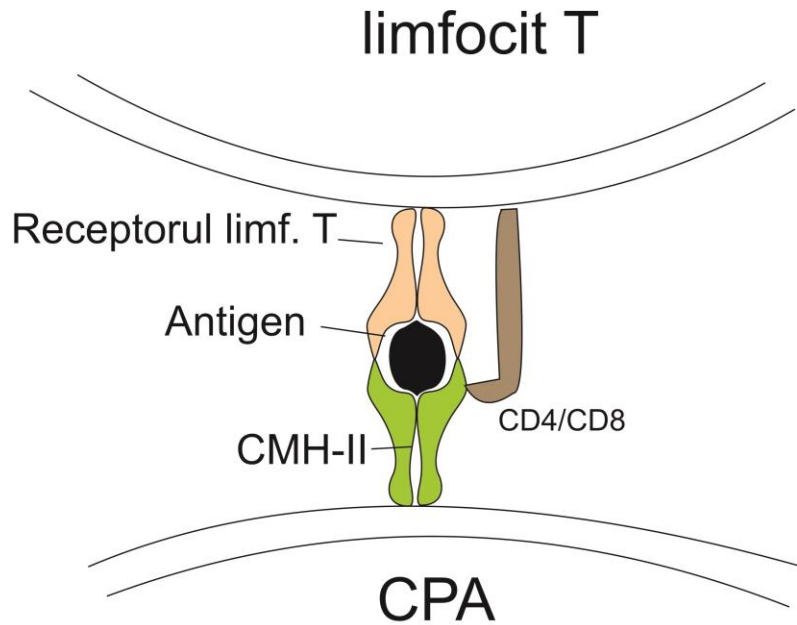


Interacțiunea dintre Ag și Ac

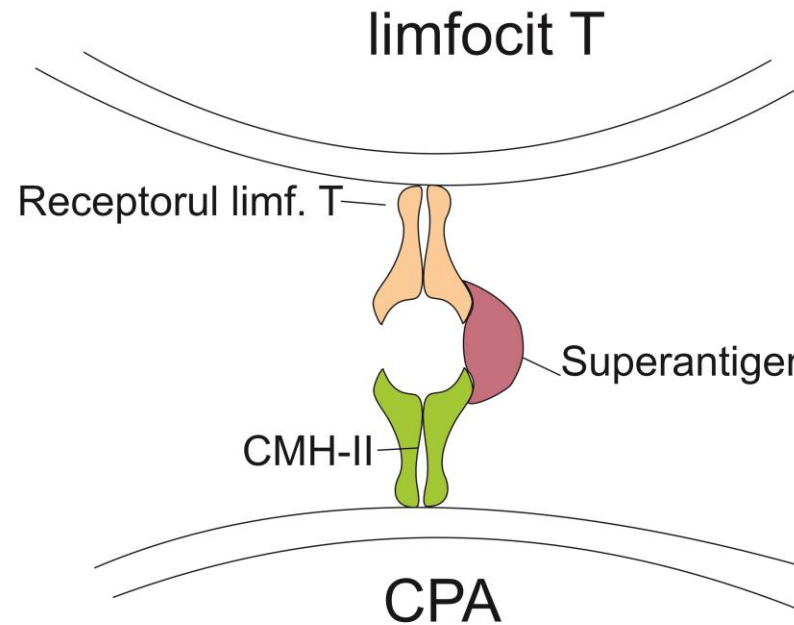




Ag conventional vs Superantigen



Antigen conventional

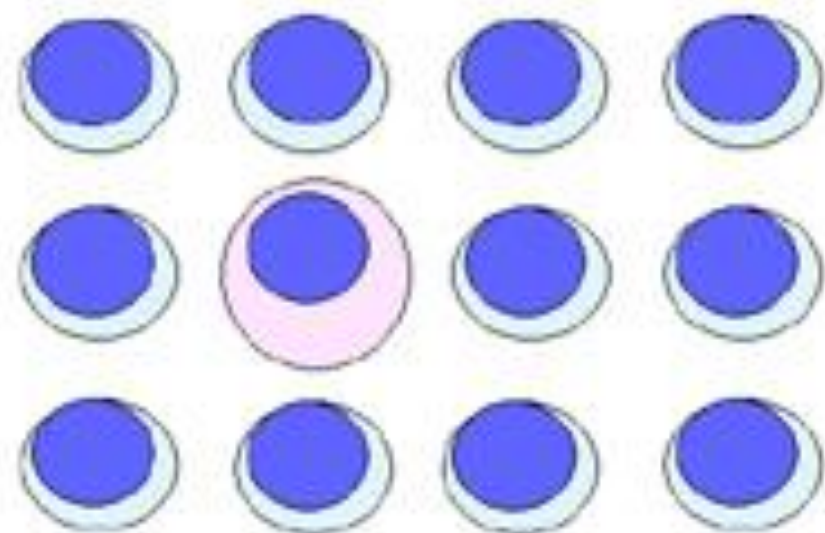


Superantigen

Superantigens

- Definition

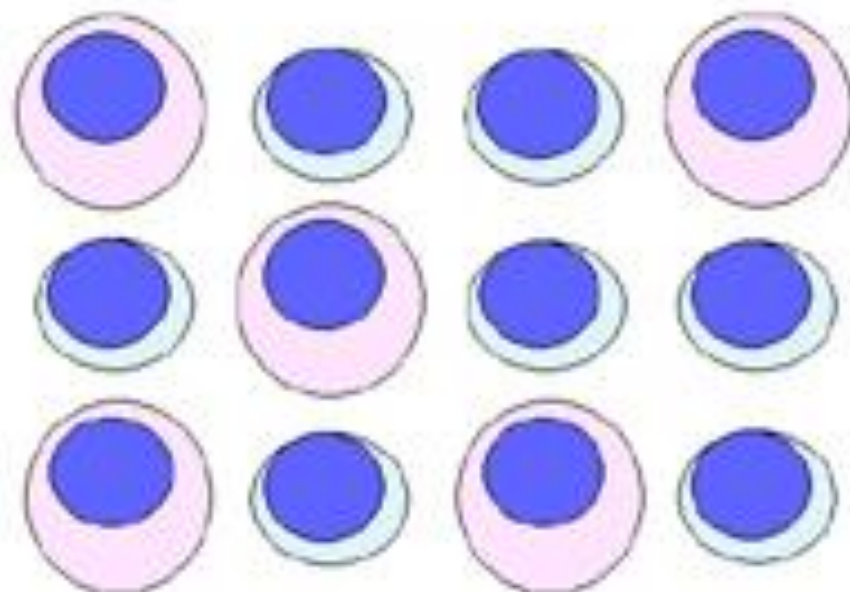
Conventional Antigen



Monoclonal/Oligoclonal response

$1:10^4 - 1:10^5$

Superantigen



Polyclonal response

$1:4 - 1:10$

CMH

- S-a observat ca grefele între 2 indivizi oarecare, nu sunt viabile în organismul receptor. După 7-10 zile, țesutul transplantat se inflamează și grefa este respinsă.

Moleculele CMH - 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
- Determina acceptarea sau respingerea grefelor tisulare

Clasificare CMH:

➤ **CMH clasa I**

- prezintă antigene limfocitelor T_c CD8+ (citotoxice)
- exprimate la suprafața tuturor celulelor nucleate (lipsește pe hematii)

➤ **CMH clasa II**

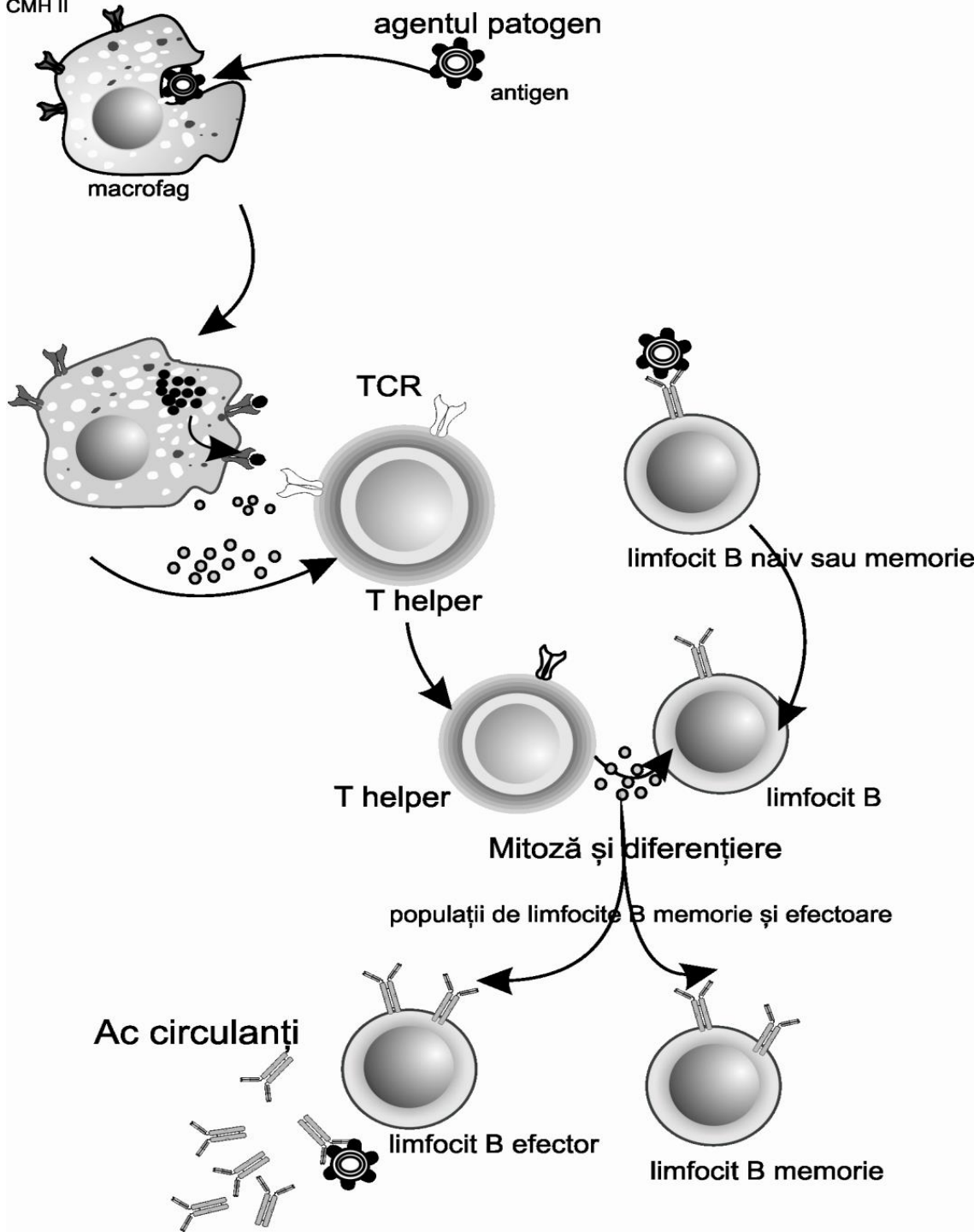
- prezintă antigene limfocitelor T_H CD4+ (helper)
- exprimate la suprafața celulelor prezentatoare de antigen (APC)

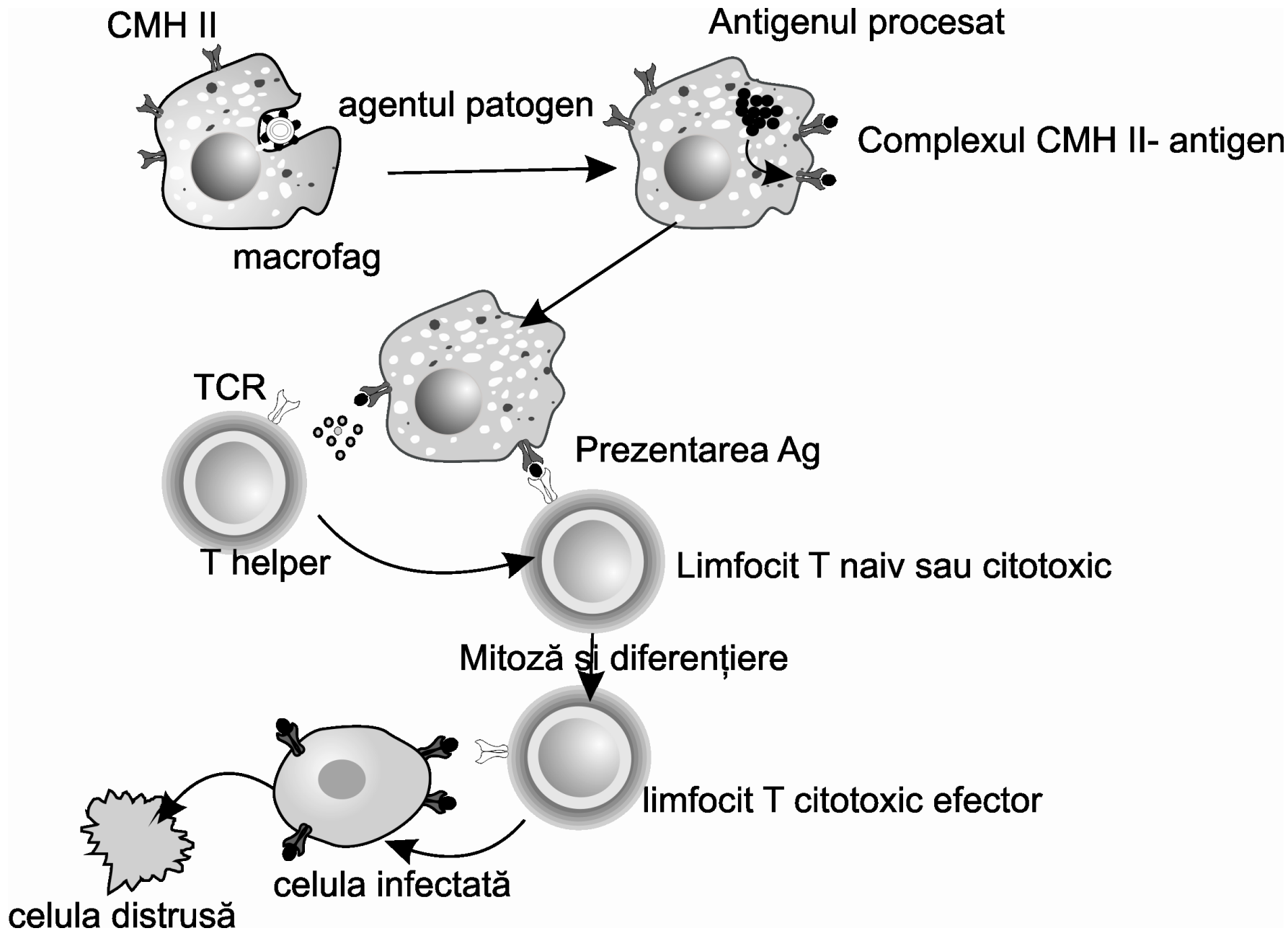
➤ **CMH clasa III**

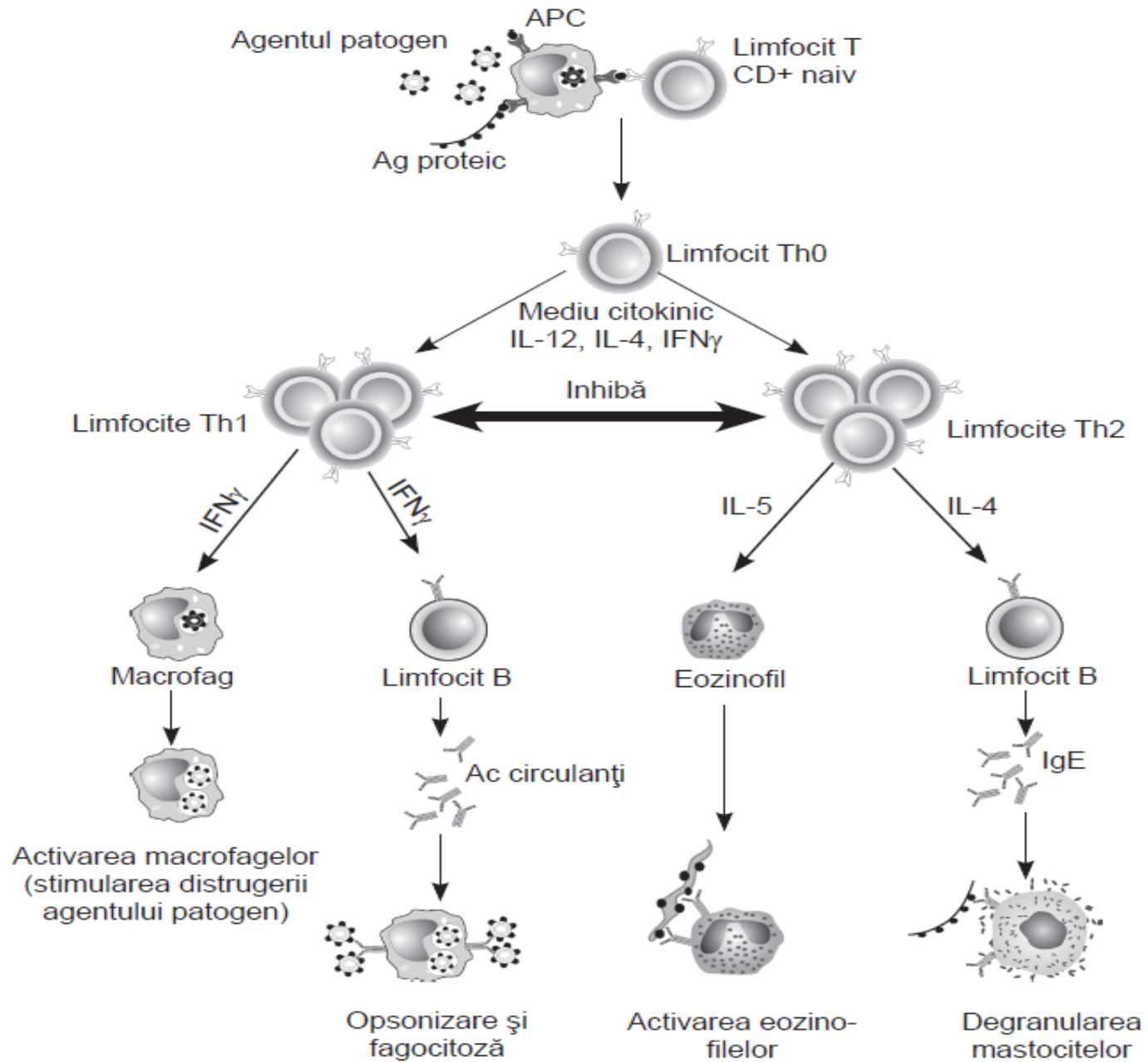
- orice alte molecule codificate în zona CMH
- fără rol în transplant

Componentele sistemului imun

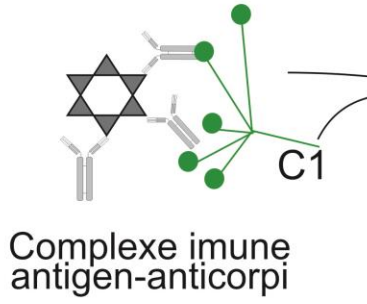
- Celulele prezentatoare de Ag (CPA)
- Limfocitele B – asigură imunitatea umorală
- Limfocitele T – asigură imunitatea celulară



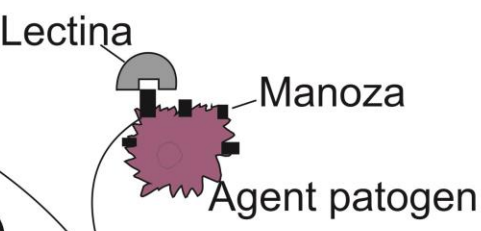




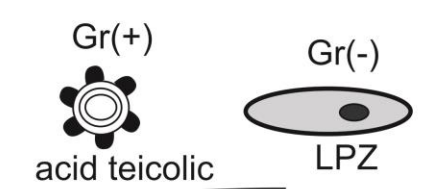
Calea clasică



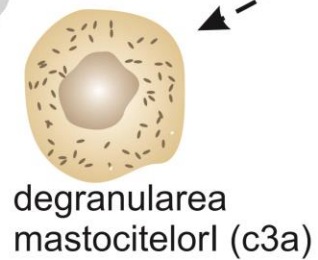
Calea lectinei



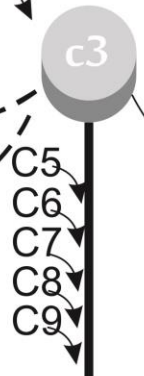
Calea alternativă



Mediatori proinflamatori:
- sporirea permeabilității vasculare
- contracția musculaturii netede
- chemotaxismul

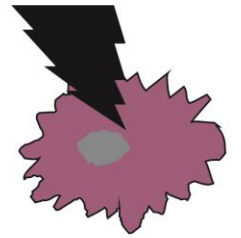


Oponizare (c3b),
activarea macrofagelor, (c3a)



Calea comună

Complex de atac asupra membranei celulare



Liză celulară directă

REAȚIILE DE HIPERSENSIBILITATE

Reacțiile de hipersensibilitate

- Gell și Coombs au propus o clasificare a reacțiilor de hipersensibilitate în 4 tipuri fiziopatologice:
 - Tip I – de tip imediat
 - Tip II – citotoxică
 - Tip III – mediată de complexe imune
 - Tip IV – de tip întârziat

Reacția de hipersensibilitate de tip I

Reacția de hipersensibilitate de tip I

Manifestările clinice mediate de reacția de hipersensibilitate de tip I sunt extrem de frecvente.

Are loc eliberarea de mediatori farmacologici, cum ar fi histamina, de către mastocitele sensibilizate de IgE și produce un răspuns inflamator acut.

Manifestările pot fi locale sau sistemice, ducând la șoc anafilactic și chiar la deces în forma sa extremă.

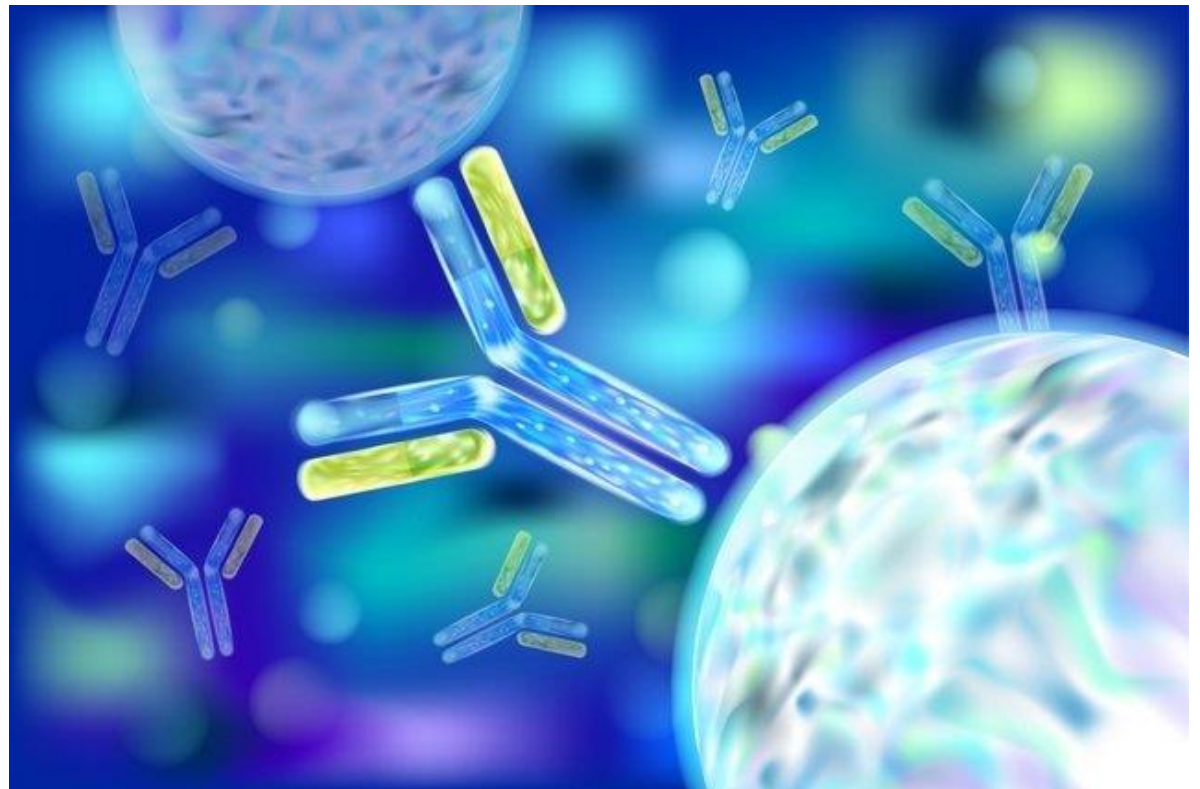
Componente - Antigenele /alergenele

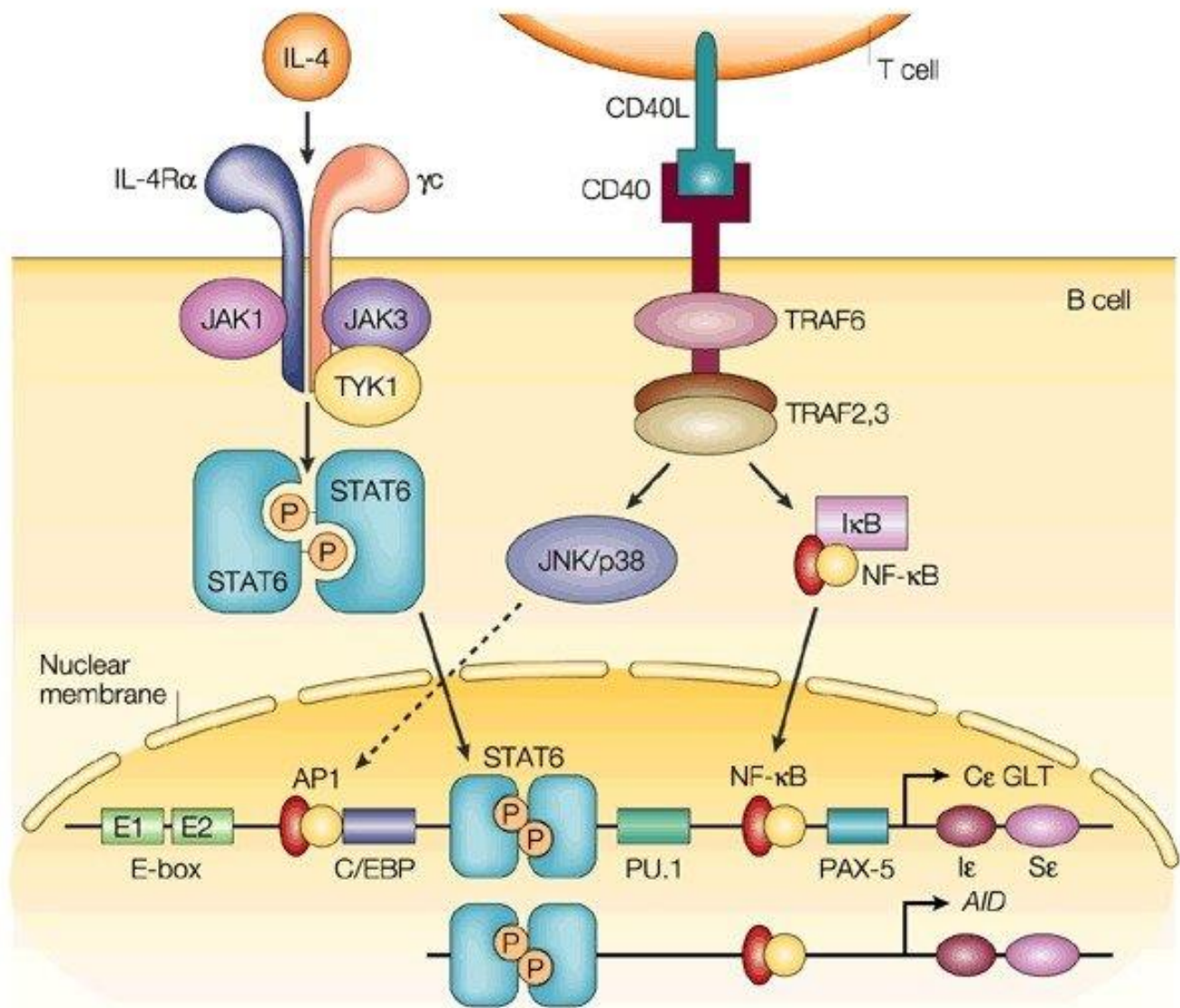


Componente -

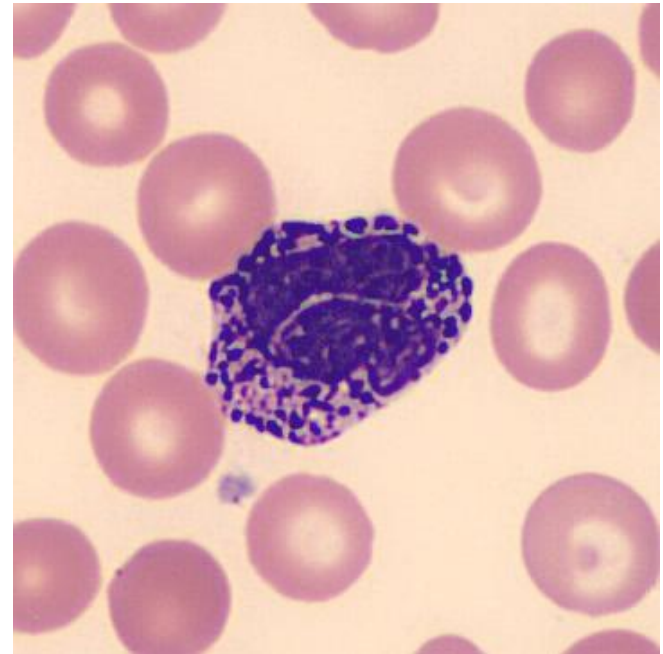
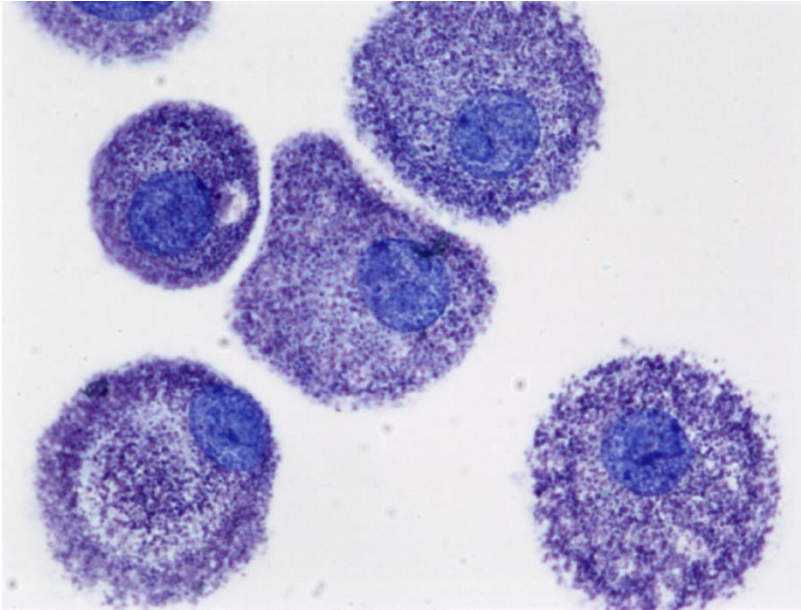
Anticoprii (IgE)

- Atopia este o predispoziție ereditară de producție inadecvată de IgE.
- Pacienții atopici secretă IgE de 10 ori mai mult decât neatopicii.



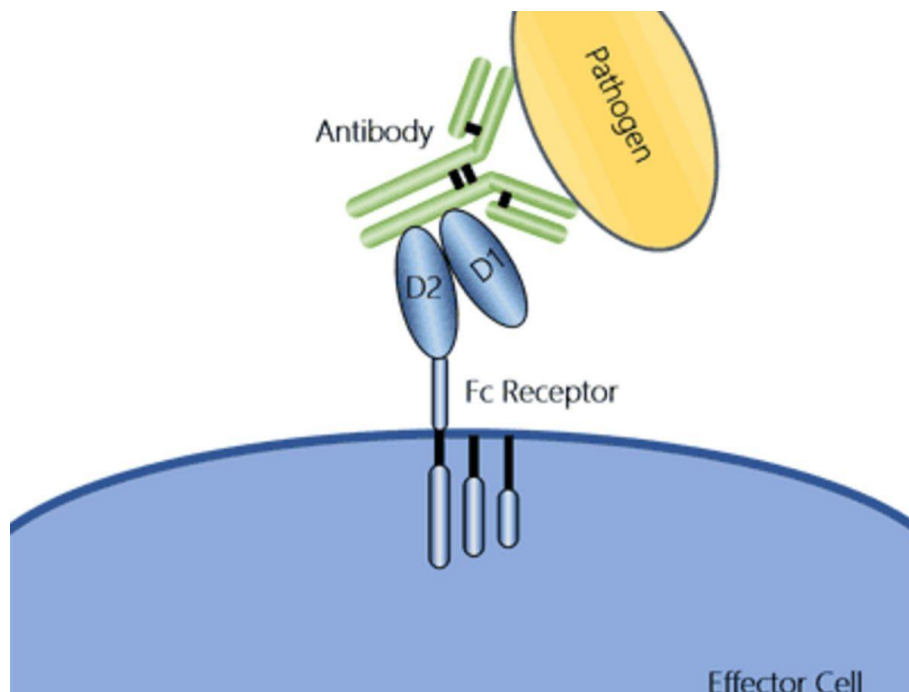


Componente - Mastocitele/Bazofilele



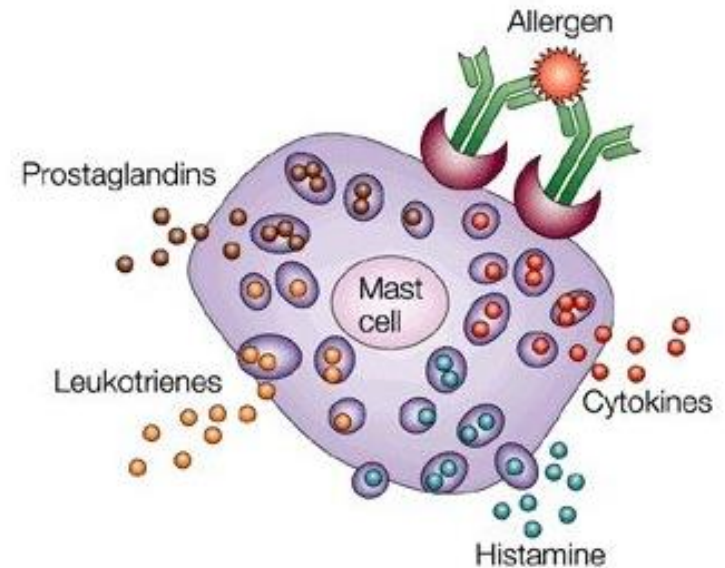
- Bazofilele sunt granulocite care circulă în sânge. Aceștia sunt recrutați în țesuturi la locurile de inflamație
- Mastocitele se găsesc în tot țesutul conjunctiv, în special în vaselor sanguine, limfatice și a nervilor. Aceștia se găsesc, de asemenea, în tractul respirator și gastrointestinal, în piele și în mucoase.
- Mastocitele și bazofilele conțin mediatori vasoactivi

Componente - Fc ce leagă IgE

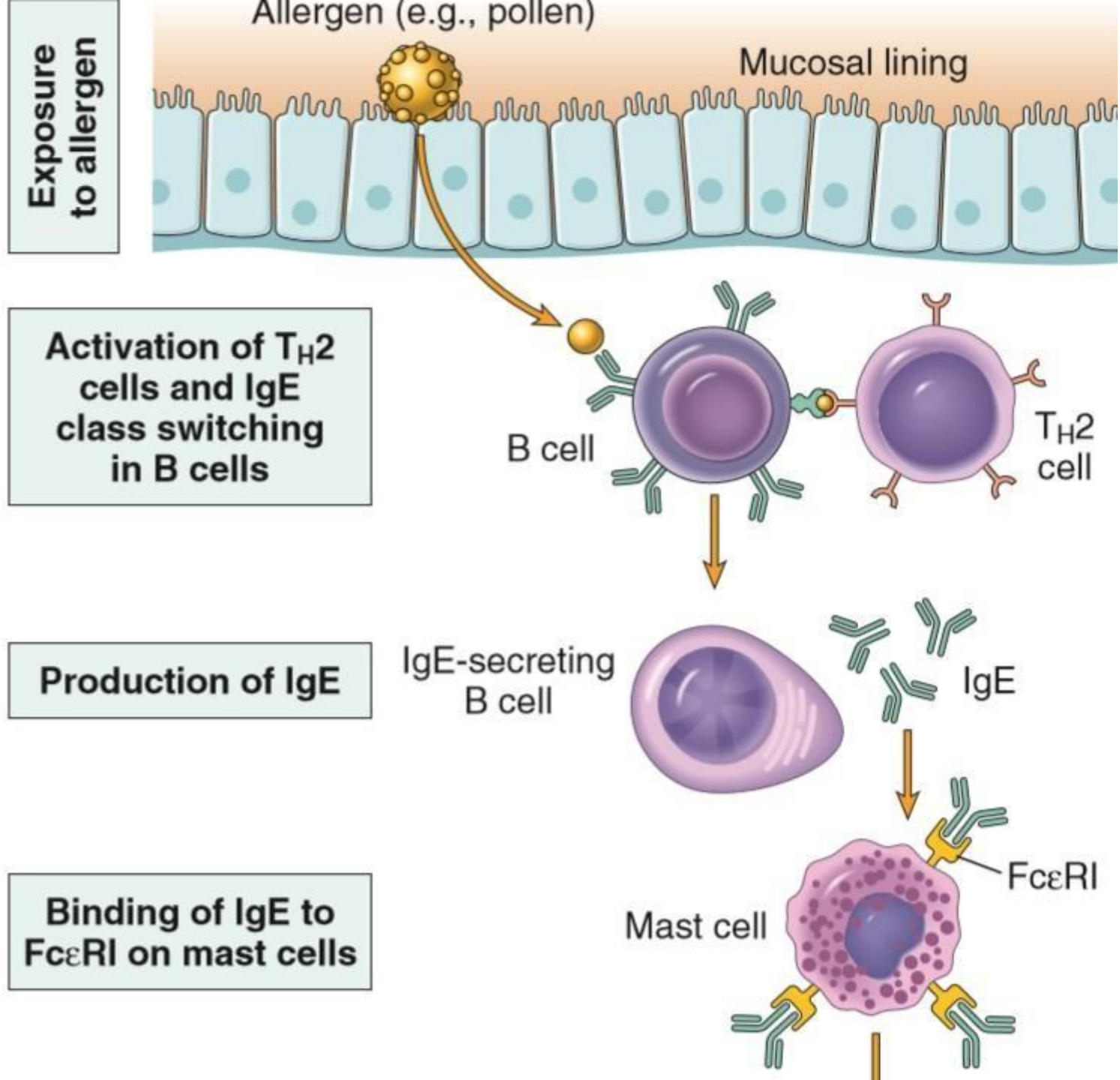


Componente - mediatorii vasoactivi

- Mediatorii sunt clasificați în primari, și secundari.
- **Mediatorii primari** sunt pre-fabricați înainte de degranulare și sunt depozitați în granule.
- **Mediatorii secundari** sunt fie sintetizați după activarea celulei țintă, fie eliberați prin ruperea membranei celulare în timpul procesului de degranulare.



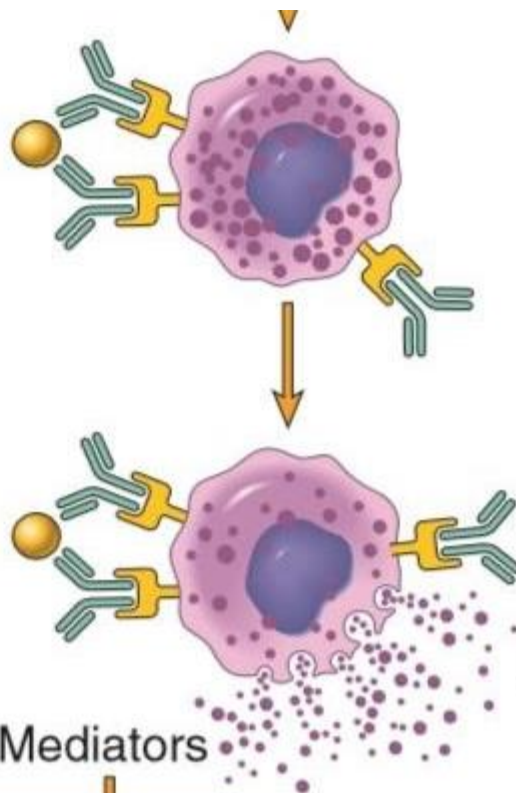
Faza de sensibilizare



Faza de manifestări clinice

Repeat exposure to allergen

Activation of mast cell; release of mediators



Vasoactive amines,
lipid mediators

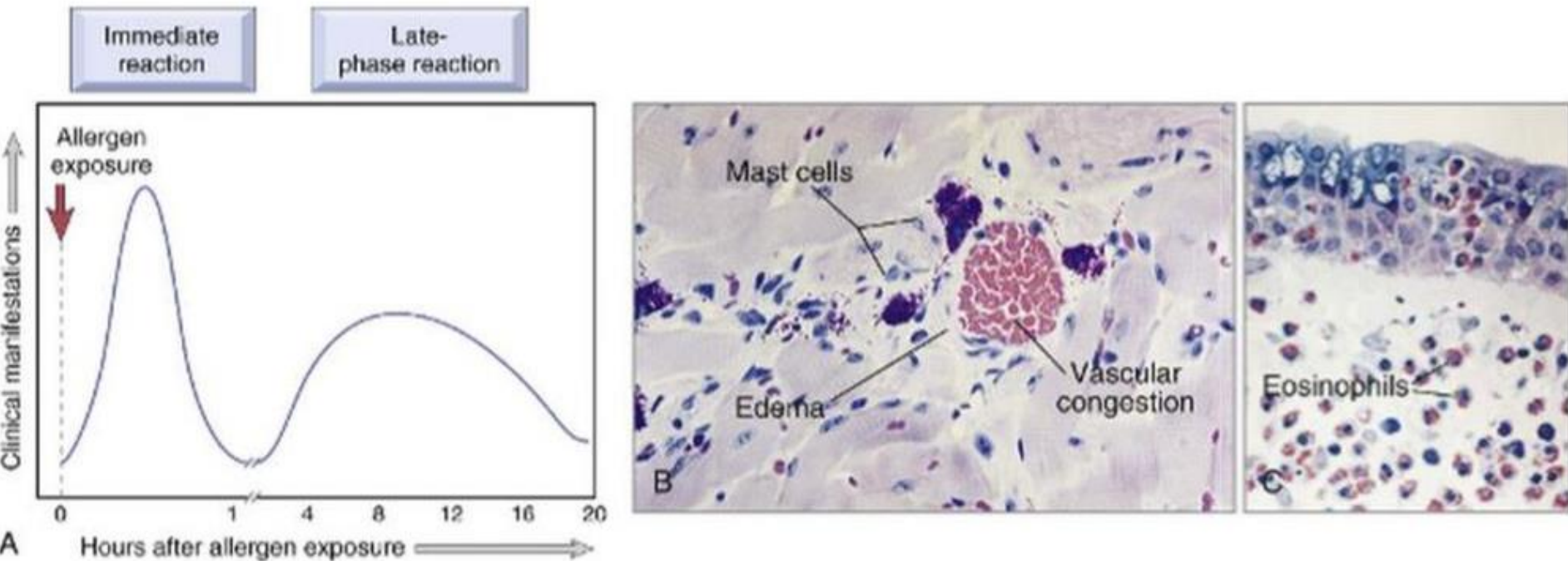
Cytokines

Immediate hypersensitivity reaction (minutes after repeat exposure to allergen)

Late phase reaction (2-8 hours after repeat exposure to allergen)

Primary	Histamine, heparin	Increased vascular permeability, smooth muscle contraction
	Eosinophil and neutrophil chemotactic factors	Chemotaxis
	Protease (tryptase, chymase)	Bronchial mucus secretion, degradation of blood vessel basement membrane, generation of complement split products
Secondary	Platelet-activating factor	Platelets aggregation and degranulation; contraction of pulmonary smooth muscle
	Leukotrienes	Increased vascular permeability, contraction of pulmonary smooth muscles
	Prostaglandins	Vasodilation, contraction of pulmonary smooth muscles, platelets aggregation
	Bradykinin	Increased vascular permeability, smooth muscle contraction
(Secondary) Cytokines	IL-1 and TNF	Systemic anaphylaxis, increased expression of CAMs on venular endothelial cells
	IL-4 and IL-13	Increased IgE production
	IL-3, IL-5, IL-6, IL-10	Various effects on innate and adaptive immunity

Phases of immediate hypersensitivity reactions



Phases of immediate hypersensitivity reactions. A, Kinetics of the immediate and late-phase reactions. The immediate vascular and smooth muscle reaction to allergen develops within minutes after challenge (allergen exposure in a previously sensitized individual), and the late-phase reaction develops 2 to 24 hours later. The immediate reaction (B) is characterized by vasodilation, congestion, and edema, and the late-phase reaction (C) is characterized by an inflammatory infiltrate rich in eosinophils, neutrophils, and T cells.

Efectele hipersensibilității de tip I

- **Efecte imediate:**

- celula responsabilă – mastocitul
- mediatorul principal – histamina
- Timpul apariției: minute
- medicație: **epinefrină, H1+H2 histaminoblocatori**

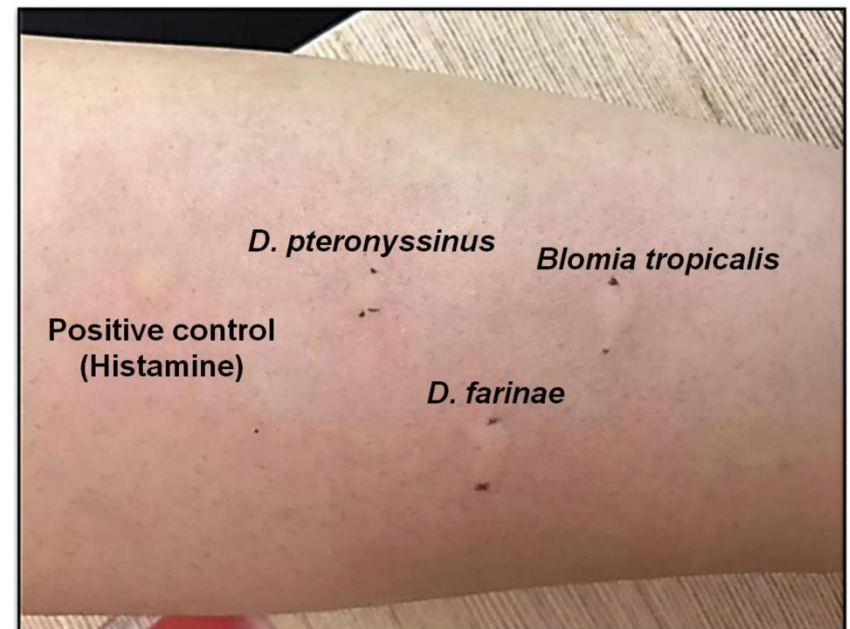
- **Efecte tardive:**

- celule proinflamatorii recrutate (eozinofile, neutrofile, trombocite etc.)
- eliberare de mediatori vasoactivi
- după intensitate pot fi mai grave ca cele efectele imediate
- Timpul apariției: 2-8 ore
- Medicație - **Corticosteroidi**

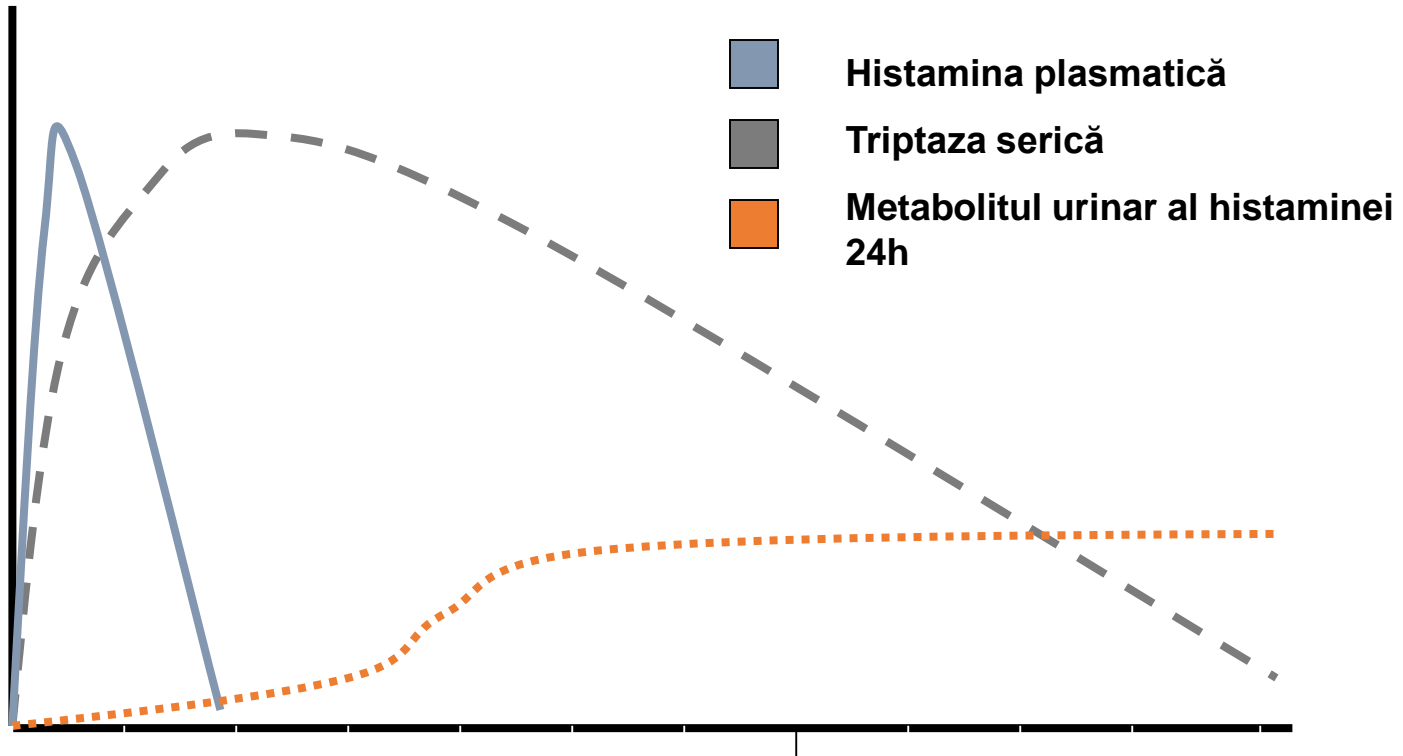
Diagnostic

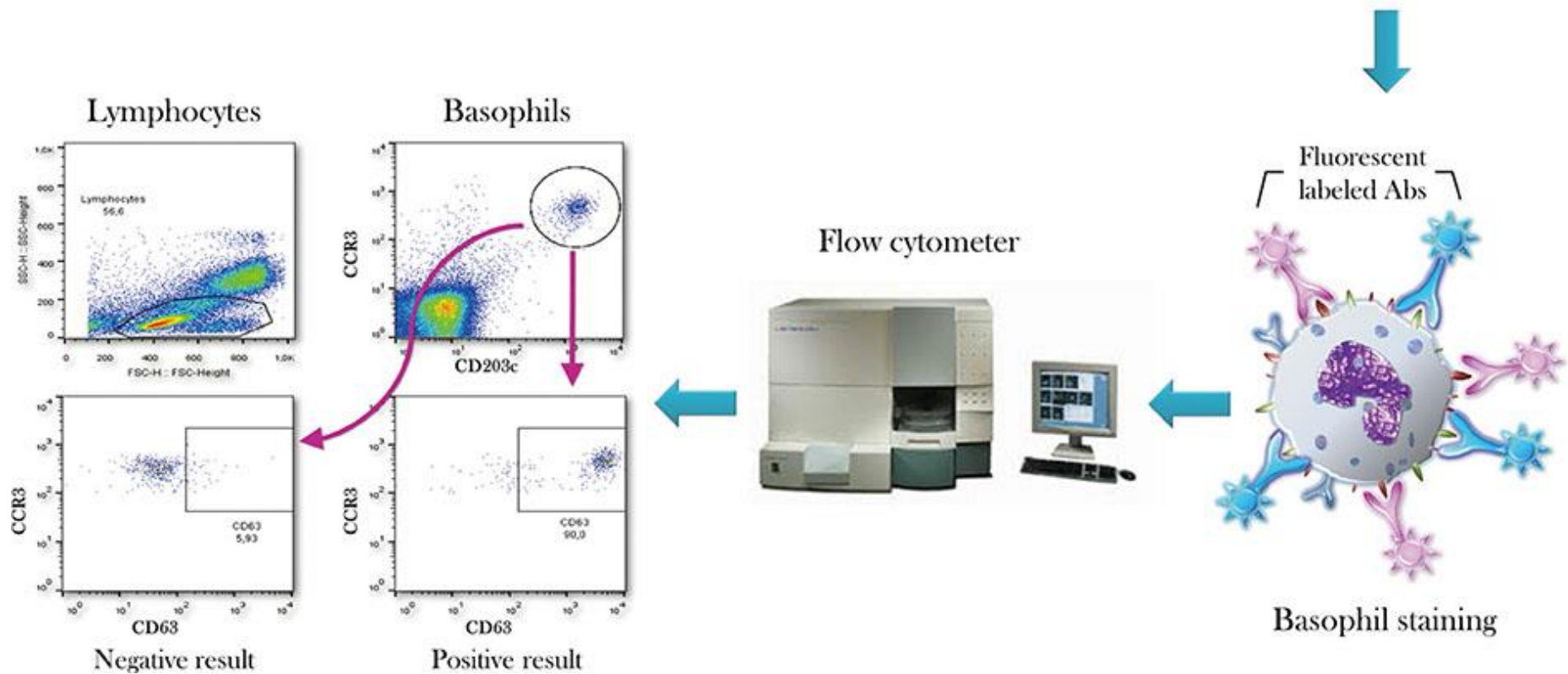
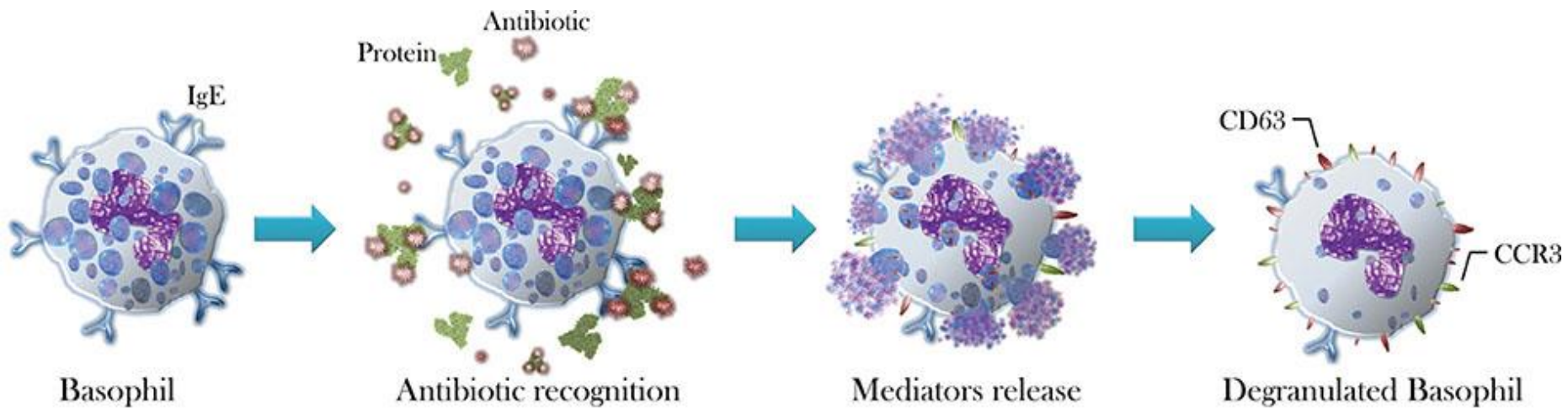
Teste diagnostice

- Hemoleucograma – eozinofile
- Nivele serice de IgE total și IgE specifice (paneluri de alergene)
- Nivele serice de histamină, triptază serică
- Teste cutanate (înțepătură, scarificare)
- BAT



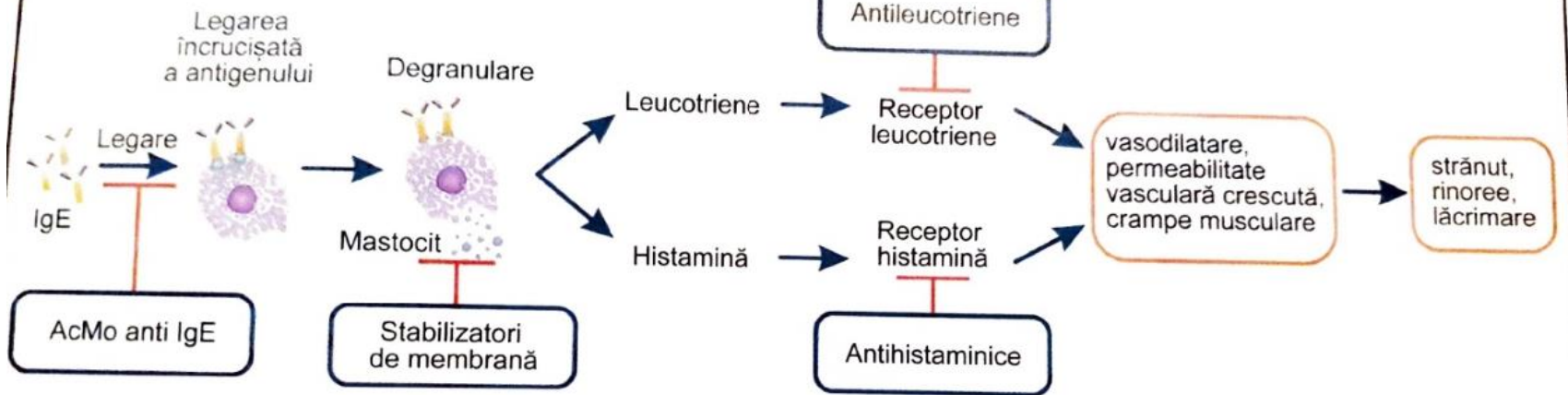
Triptaza serică



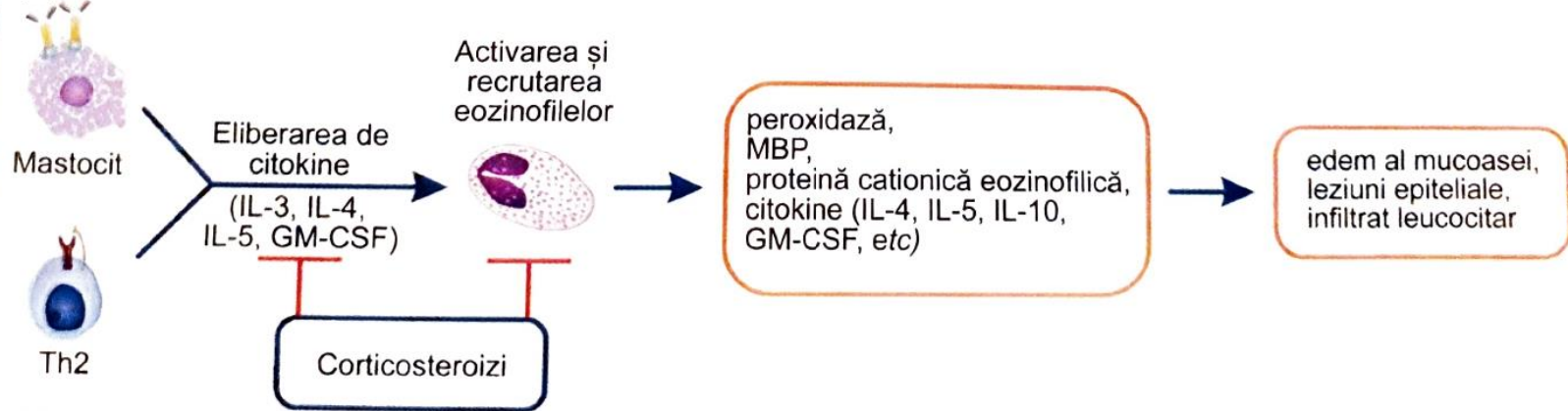


Ținte terapeutice și raționament

(a) Faza imediată



(b) Faza tardivă



Exemple de reacții de tip I (imediat)

- Urticaria
- Angioedemul
- Anafilaxiile și șocul anafilactic
- Astmul bronșic
- Rinita alergică

Reacția de hipersensibilitate de tip II

Reacția de hipersensibilitate de tip II

Definiție

- Reacție de tip citotoxic – se bazează pe distrugerea celulelor, țesuturilor, mediată de formarea de anticopri specifici, orientați către structurile respective.

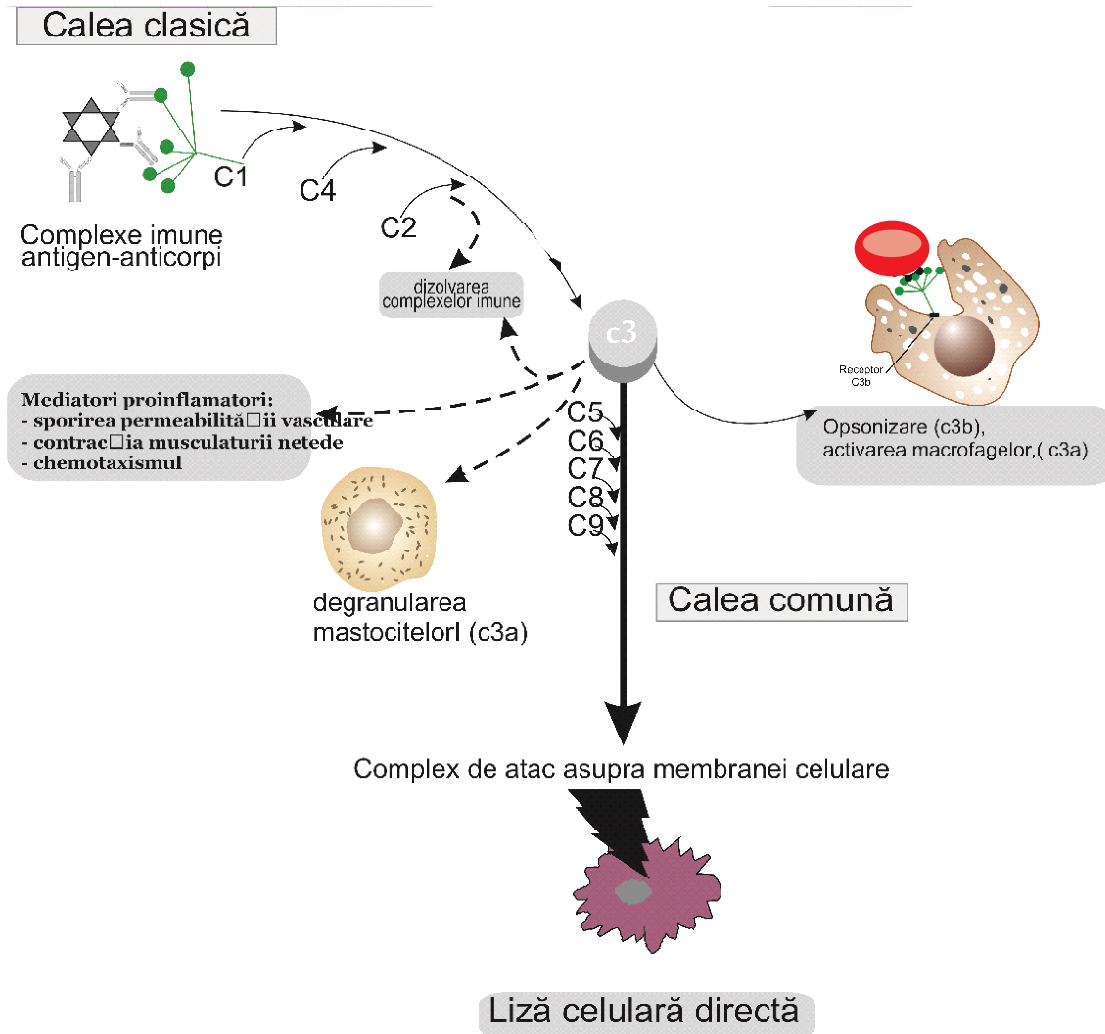
Componentii reacției

- Antigenele
- Anticorpii (IgM, IgG)
- Ținta – articulații, mușchi, rinichi, plămân, elemente sanguine (hematii, trombocite)

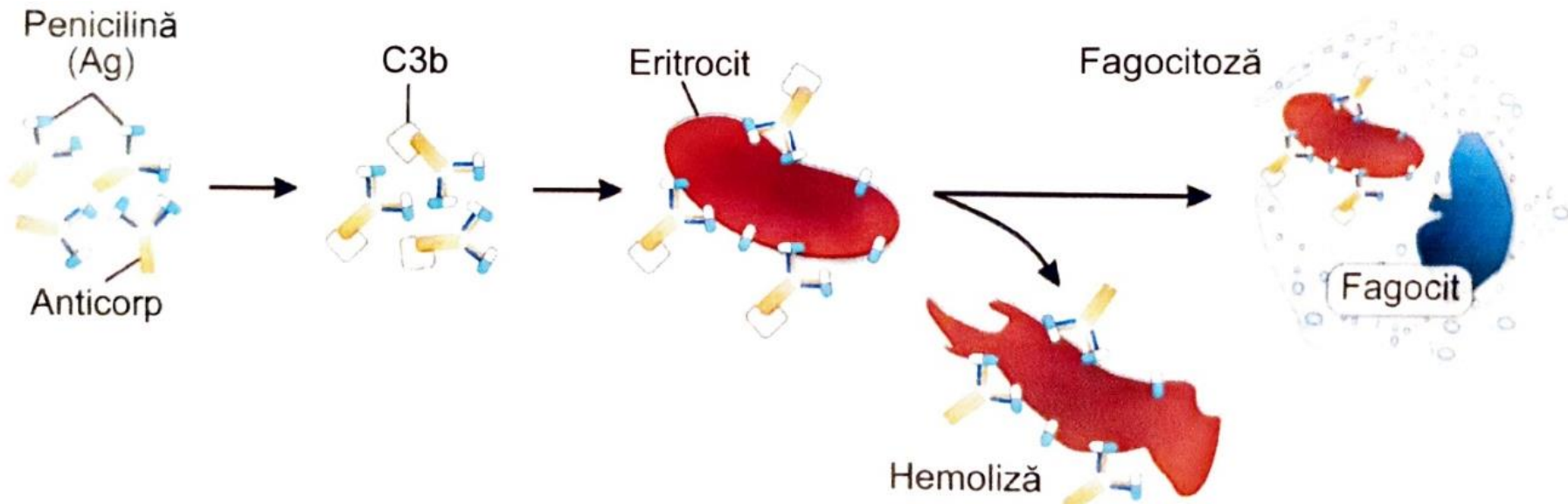
Mecanisme

1. Activarea cascadei complementului pe cale clasică
2. Citotoxicitate dependentă de Ac
3. Legarea Ac de unii receptori celulari

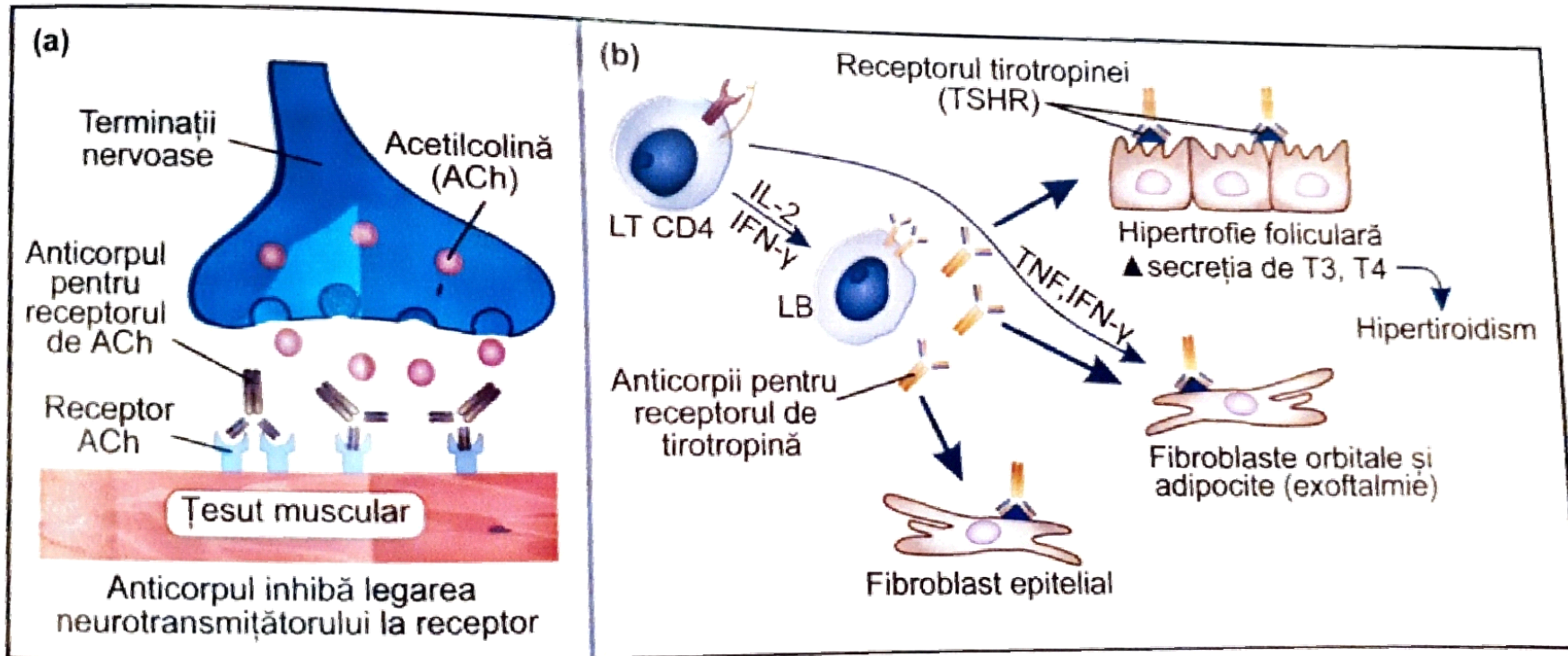
1. Activarea cascadei complementului pe cale clasică



2. Citotoxicitate dependentă de Ac



Legarea Ac de unii receptori celulari



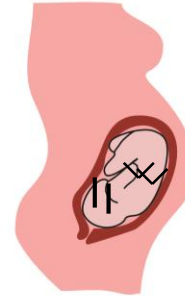
Reacția de hipersensibilitate de tip II

Mamă
Rh (-)

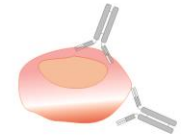


Făt Rh (+)

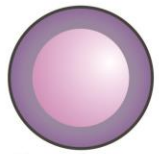
A II-a sarcină



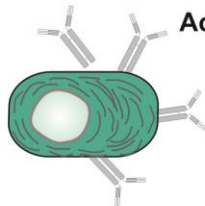
Făt Rh (+)



Hemoliză



limfocit B



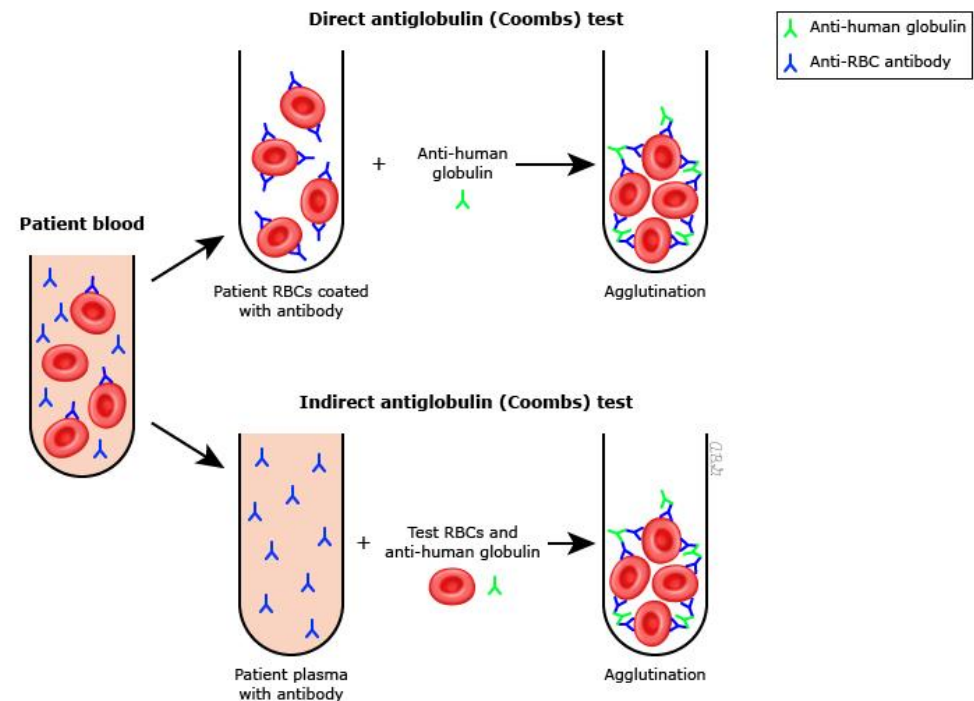
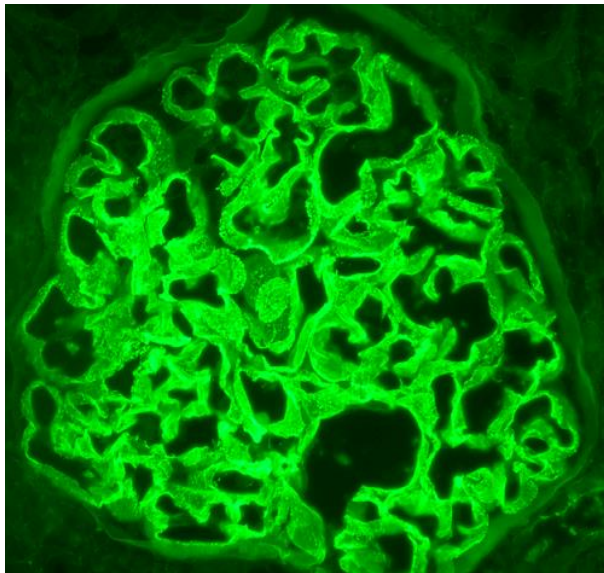
Plasmocit

Ac anti Rh (+)

Diagnostic

Teste diagnostice

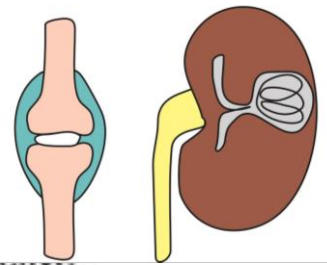
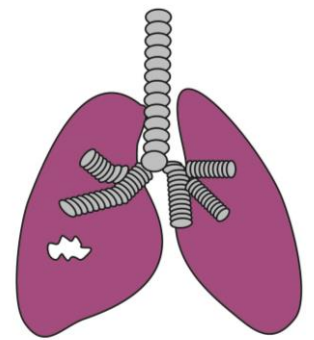
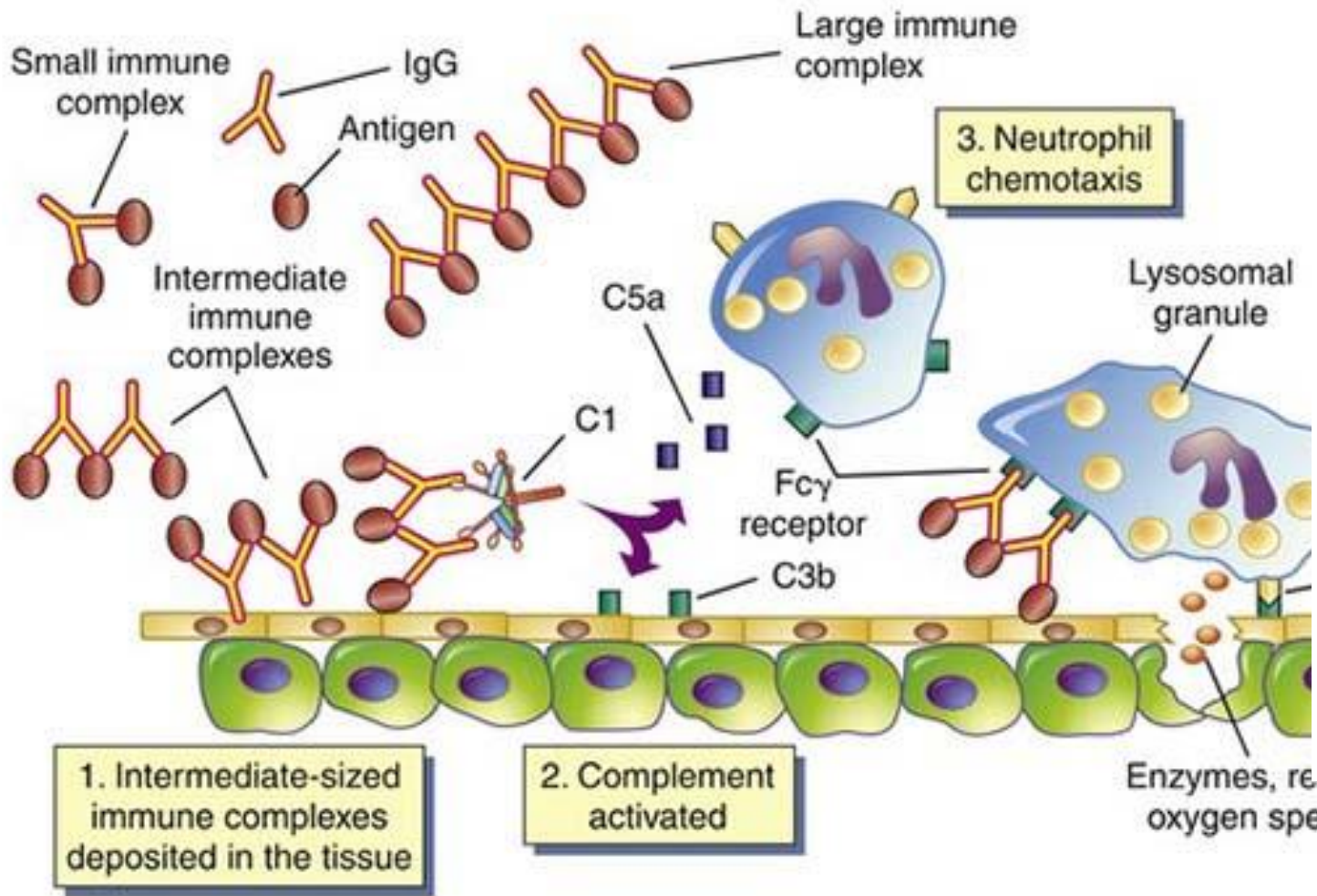
- Hemoleucograma – citopenii (anemie, trombocitopenie)
- Testul Coombs – în caz de anemie hemolitică (pentru documentare Ac pe eritrocite)
- Imunofluorescența



Exemple de reacții de tip II (citotoxice)

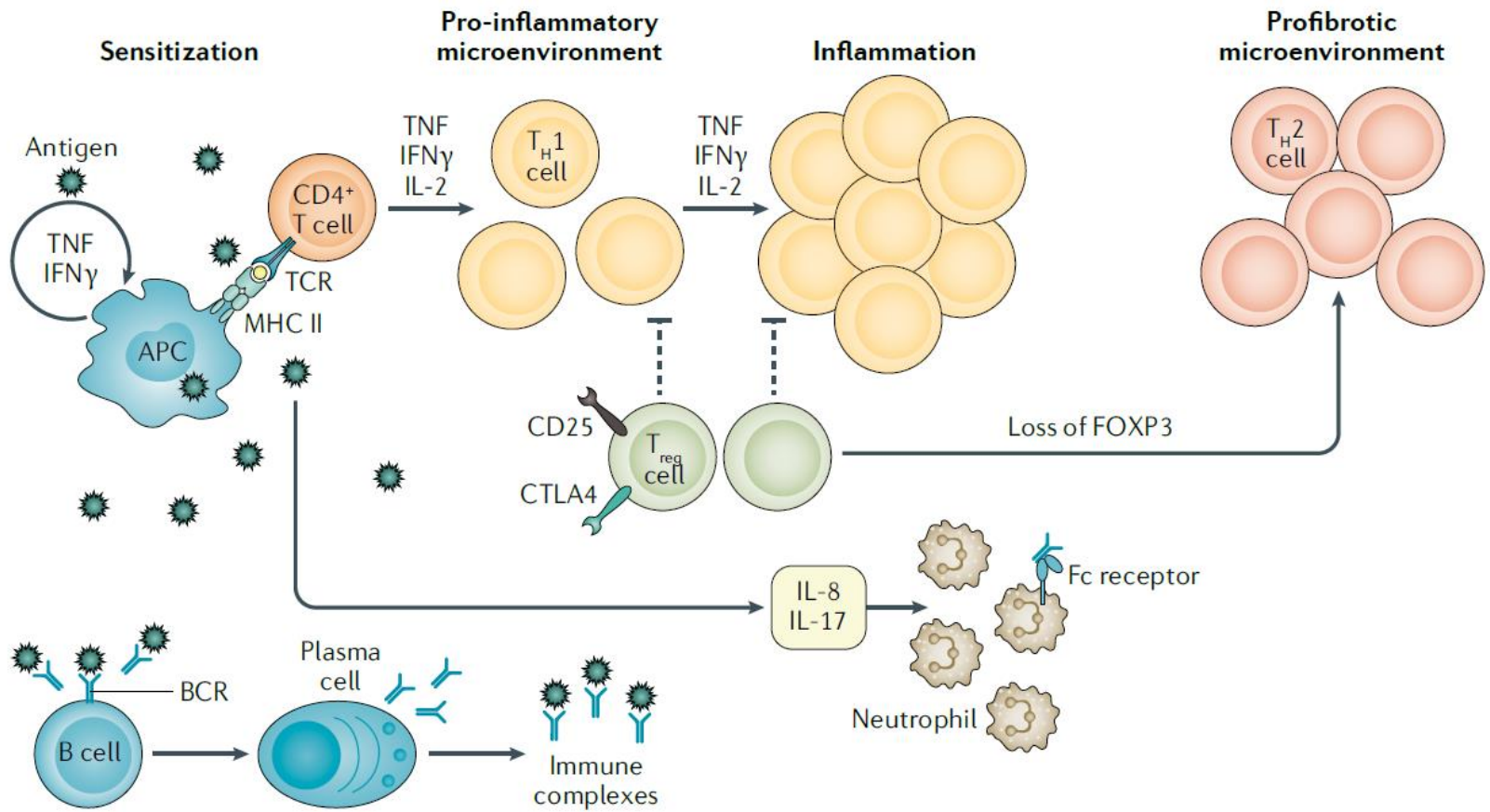
- Anemia hemolitică secundară administrării de penicilină, metildopa, chinidină
- Sindromul Goodpasture
- Boala hemolitică a nou-născutului
- Purpura trombocitopenică autoimună
- Pemfigus vulgaris
- Miastenia gravis
- Boala Graves

Reacția de hipersensibilitate de tip III



Exemple de reacții de tip III (cu complexe imune)

- Vasculită
 - Poliarterită nodoasă
 - Vasculită de hipersensibilitate indusă de medicamente
- Nefropatie
 - Glomerulonefrită poststreptococică
 - Nefropatie IgA
 - Nefropatie membranoasă
- Artrita reumatoidă
- Pneumonita de hipersensibilitate
- Lupus eritematos sistemic
- Boală serică și reacții asemănătoare bolii serice
- Reacția Arthus



Diagnostic

- CIC
- Frații de complement (c3, c4)
- Autoanticorpi (ANA, Anti-ADNdc, etc)
- IgG serice

Tratament

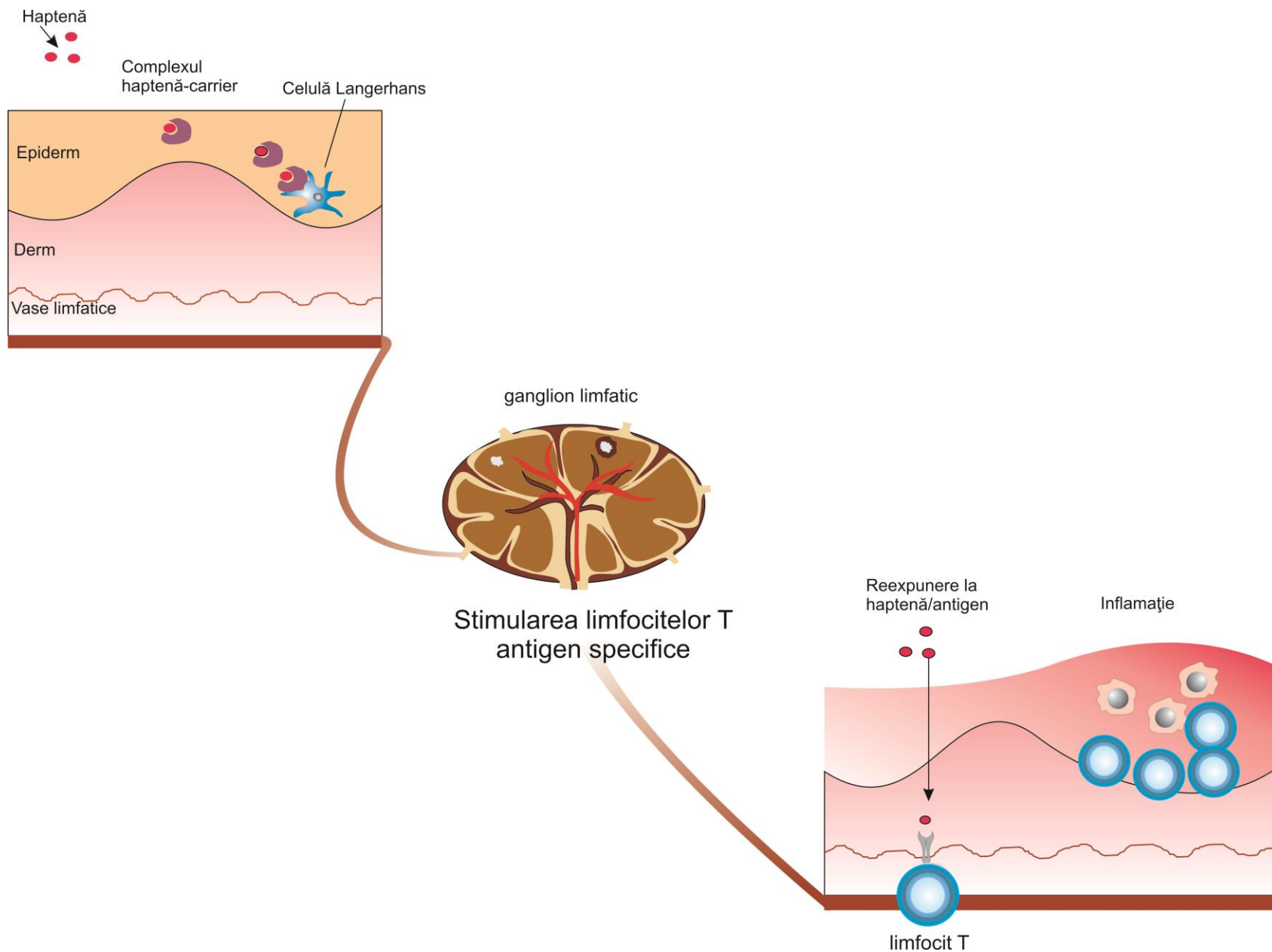
- Imunosupresoare
- Plamaferenză

Exemple de reacții de tip III (cu complexe imune)

- Boala serului
- Lupusul eritematos sistemic
- Endocardita bacteriană subacută
- Crioglobulinemia din cadrul hepatitei virale C
- Artritele reactive

Reacția de hipersensibilitate de tip IV

Reacția de hipersensibilitate de tip IV



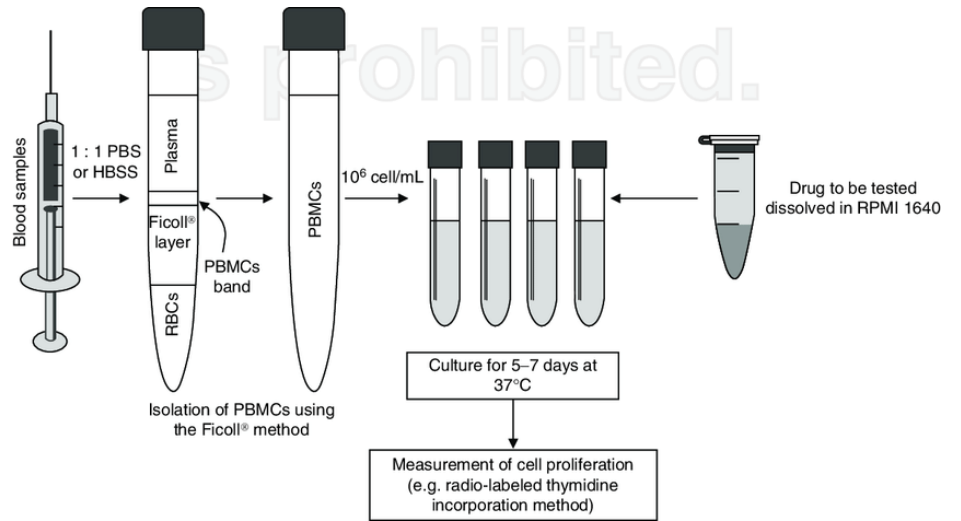
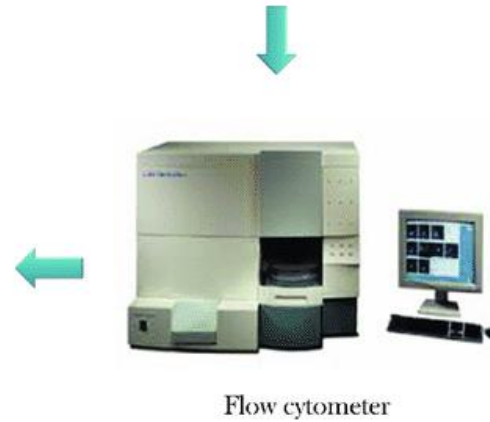
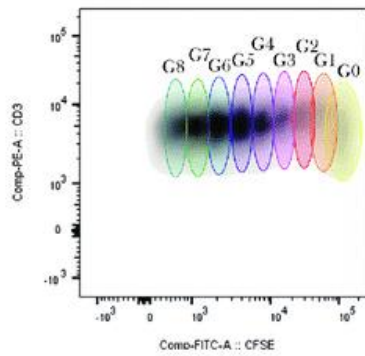
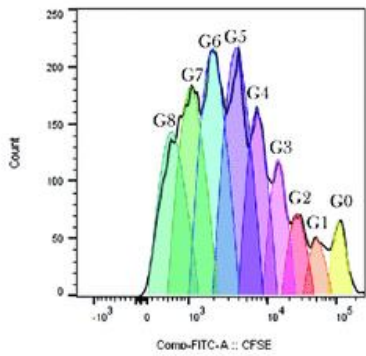
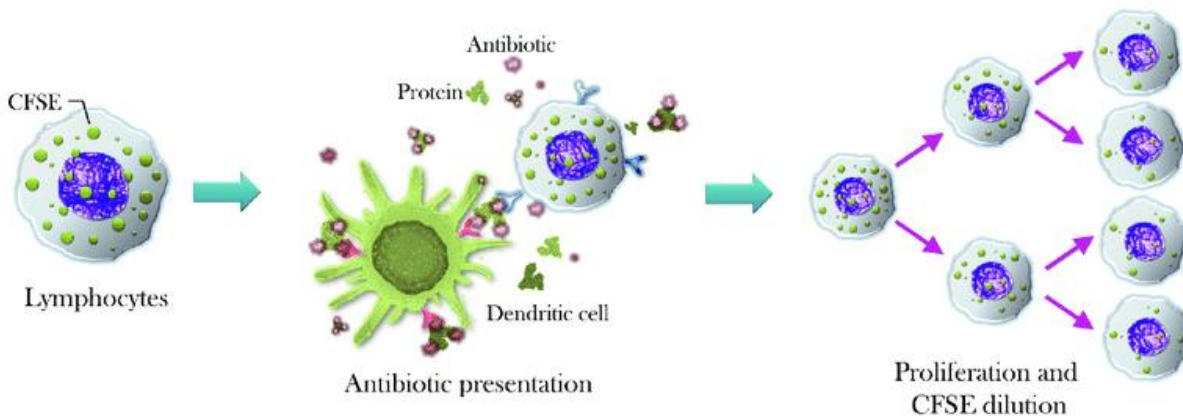
Exemple de reacții de tip IV (de tip întârziat)

- Dermatita de contact alergică
- Reacția la tuberculină
- Diabetul zaharat de tip I
- Scleroza multiplă
- Tiroidita Hashimoto
- Celiachia

Diagnostic

- Teste *in vivo*
 - Teste cutanate: epicutan (patch), sau IDR
- Teste *in vitro*:
LTT





Reacția de hipersensibilitate de tip IV

- Celula responsabilă – limfocitul T
- Antihistaminicele au rol minor
- De prima intenție sunt corticosteroizii topici/sistemici