

Sistemul celular imunocompetent.
Baza celulară a răspunsului imun.
Complex major de histocompatibilitate.
Imunitatea umorală și celulară.
Răspunsul imun primar și secundar.
Reacțiile de hipersensibilitate: definiție,
clasificare. Reacțiile de tip I, II, III, IV

REZISTENȚA ANTIINFECȚIOASĂ DOBANDITA

Rezistența antiinfecțioasă este suma tuturor mecanismelor care protejează organismul de infecții și cuprinde:

- **rezistența înnăscută**, care asigură **rezistența naturală**, nespecifică, față de agenții infecțioși, comună tuturor indivizilor unei specii, necondiționată de un contact anterior cu un agent infecțios, și
- **rezistența dobândită sau imunitatea antiinfecțioasă**, care se dezvoltă pe parcursul vieții, ca urmare a contaminării continue cu diverși agenți infecțioși și care depinde, deci, de experiența individuală a fiecăruia.

Rezistența dobândită

Apariția unor substanțe străine organismului este recepționată de sistemul imun care:

- discriminează “selful” de “non-self”;
- răspunde prin efectori umorali și celulari care vor elimina ceea ce este străin organismului, menținând astfel individualitatea și integritatea acestuia;
- memorează acest răspuns.

Funcționalitatea sistemului imun se bazează pe complementaritatea sterică dintre doi parteneri.

- Primul partener, perceput de sistemul imun ca **non-self**, se numește **antigen** și are capacitatea de a induce modificări biologice ale sistemului imun, care constau, în esență, în apariția efectorilor imuni:
 - **umorali** = anticorpii
 - **celulari** = limfocite sensibilizate
- Partenerul reacției imune care provine din partea organismului se numește:
 - **anticorp** în ser și secreții
 - **receptor** pentru antigen când se constituie ca parte componentă a membranei celulare a **limfocitelor** (BCR pentru limfocitul B și TCR pentru limfocitul T).

Antigenele. Definiție.

- ◆ Substanțe pe care organismul le percepe ca **non-self**, care produc un răspuns imunitar și sunt capabile să reacționeze cu receptorii specifici

Antigenele complete

- ✓ **Imunogenitate** = capacitatea unui antigen de a induce un răspuns imunitar (umoral sau/și celular)
- ✓ **Antigenicitatea** = proprietatea antigenelor de a reacționa în mod specific cu efectorii imuni (anticorpi sau limfocite sensibilizate) a căror producere au indus-o.

Antigene incomplete - Haptene

- ✓ Lipsite de imunogenitate
- ✓ **Antigenicitate**

Sunt imunogene numai în asociere cu un **carrier**. Efectorii imuni rezultați vor reacționa la un contact ulterior și cu haptena neasociată cu un carrier



Epitopii

Epitop – partea unui antigen recunoscut de organism ca **non self**.

Un antigen poarta - mai mulți epitopi diferiti
- epitopi repetitivi (identici)

Poziția epitopilor – esențială în recunoașterea lor de către limfocitele **T** sau **B**

Paratop - Partea complementară a efectorilor imuni (anticorpi sau receptori de pe suprafața limfocitelor)

Epitopi B – epitopi structurali

Epitopii care vor fi recunoscuți de **anticorpi** sau **limfocitele B** sunt **proeminențe** ale unor molecule ghemuite la suprafața antigenului și se numesc ***epitopi structurali*** sau **epitopi B**.



Epitop T - secvențial

- Epitopi situați în **interiorul** moleculei de antigen și recunoscuți de **limfocitele T**. Acești epitopi liniari se numesc ***epitopi secvențiali*** sau **epitopi T**.
- Ei sunt recunoscuți de **limfocitele T** doar după **procesarea antigenului de către macrofag** și după ce ajung la suprafața acestuia



Antigenele:

timodependente stimulând sistemul imun prin intermediul limfocitelor T după prelucrare macrofagică (proteine)

timoindependente care stimulează direct limfocitele B, în stare nativă, fără intervenția limfocitelor T (polizaharide, epitopi repetitivi)

Antigene microbiene

- Microorganismele sunt mozaicuri de antigene

Exemple de antigene:

- **corpusculare** legate de structura microorganismului (bacterii, virusuri fungi etc.),
- eliberate în mediu după distrugerea microorganismului (**endotoxinele**),
- solubile, secretate de microorganism în mediul înconjurător (**enzime, exotoxine**).

Antigene de patogenitate = Antigenele care sunt implicate în patogenitatea agenților infecțioși

Dintre acestea amintim:

- **antigenele capsulare** (*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella*, *Bacillus anthracis*, antigenul de înveliș Vi al bacilului tific, antigenul K al *E. coli* enteropatogen),
- **antigenele de perete** (antigenul O din peretele bacteriilor gram-negative),
- **exoenzimele** (coagulaza, hemolizinele secretate de *Staphylococcus aureus*, fibrinolizinele streptococului beta-hemolitic de grup A),
- **exotoxinele** (difterică, tetanică)

Antigenele de histocompatibilitate (MHC)

- **Rolul lor biologic** - participă la recunoașterea de către limfocitele T a antigenelor microbiene → inițiază răspunsul imun care stă la baza rezistenței antiinfecțioase dobândite.
- **Ele interacționează direct cu antigenul**

Se deosebesc trei clase de antigene majore de histocompatibilitate:

- **MHC I** – pe toate celulele nucleate (excepție hematii)
- **MCHII**- pe suprafața celulelor prezentatoare de Ag (macrofage) și limfocite B
- **MCHIII**



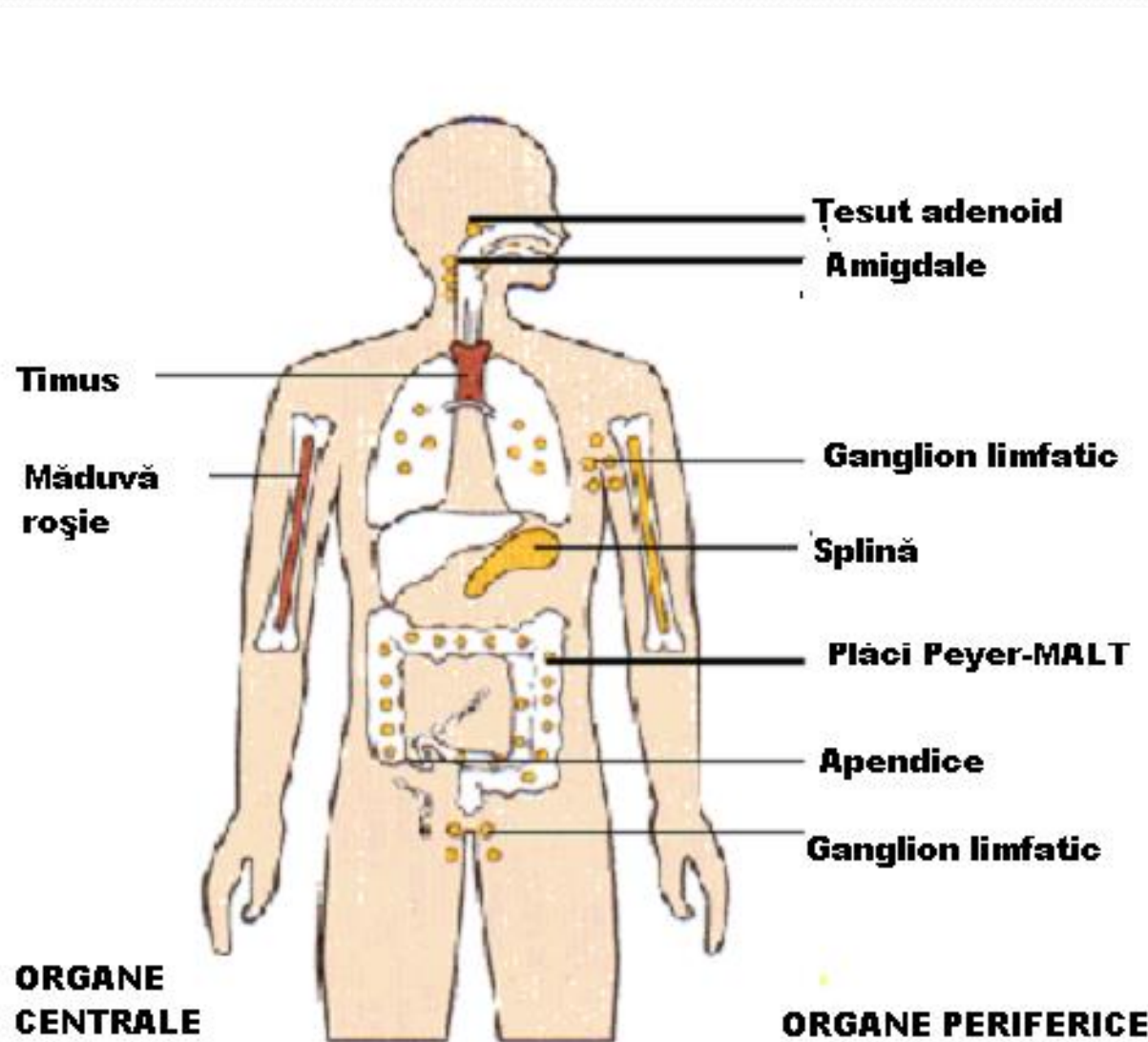
Limfocitele T recunosc Ag străine numai dacă acestea sunt în asociație cu MCH:

- LTh (CD₄) recunosc antigenele doar în asociație cu MCHII
- LTc (CD₈) recunosc antigenele doar în asociație cu MCHI

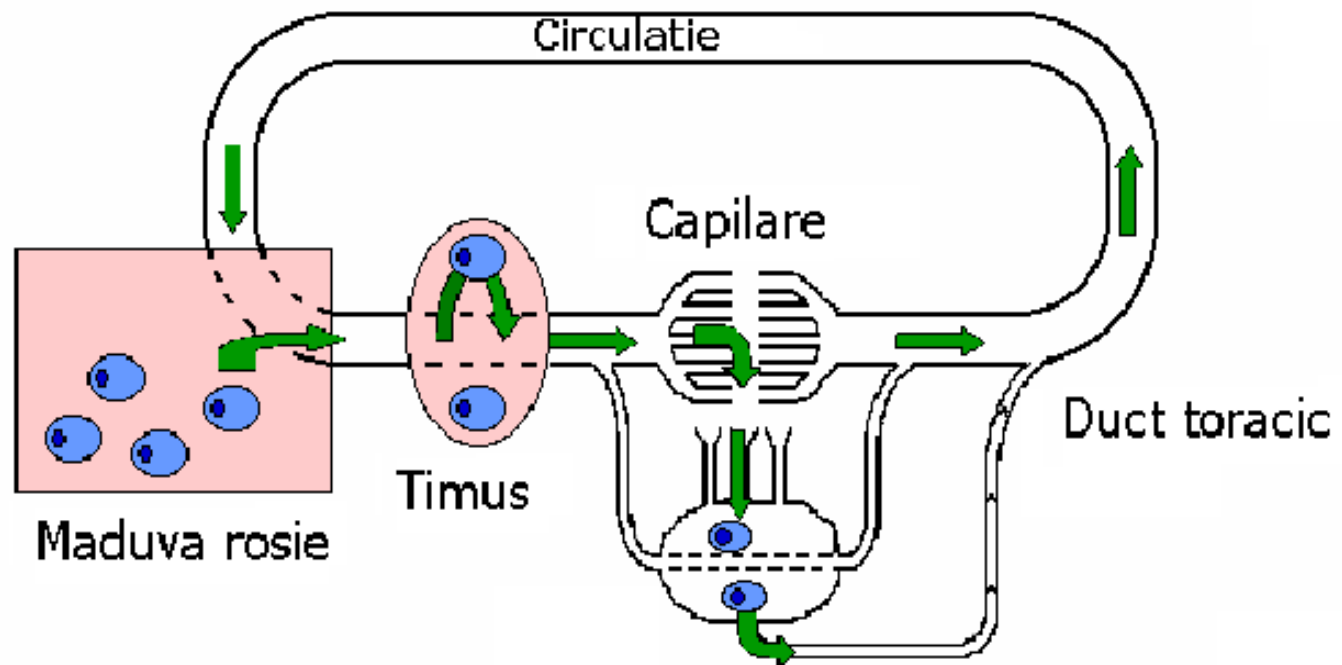


SISTEMUL CELULAR IMUNOCOMPETENT

Organele limfoide primare



Circulația limfocitelor



Organele limfoide secundare

- După diferențierea lor în organele limfoide primare, limfocitele B și T migrează pe calea vaselor sanguine și limfatice în organele limfoide secundare, care sunt ganglioni limfatici, splina, amigdalele și țesutul limfoid atașat mucoaselor (MALT).
- Limfocitele imunocompetente care populează organele limfoide secundare sunt celule antigen-reactive. Deci spre deosebire de organele limfoide primare, unde instruirea se face în absența antigenului, în organele limfoide secundare prezența acestuia este obligatorie.

Celulele implicate în răspunsul imun

Pentru a produce un răspuns imunitar, un **antigen** trebuie să interacționeze cu o serie de celule prezente în sânge și diferite țesuturi.

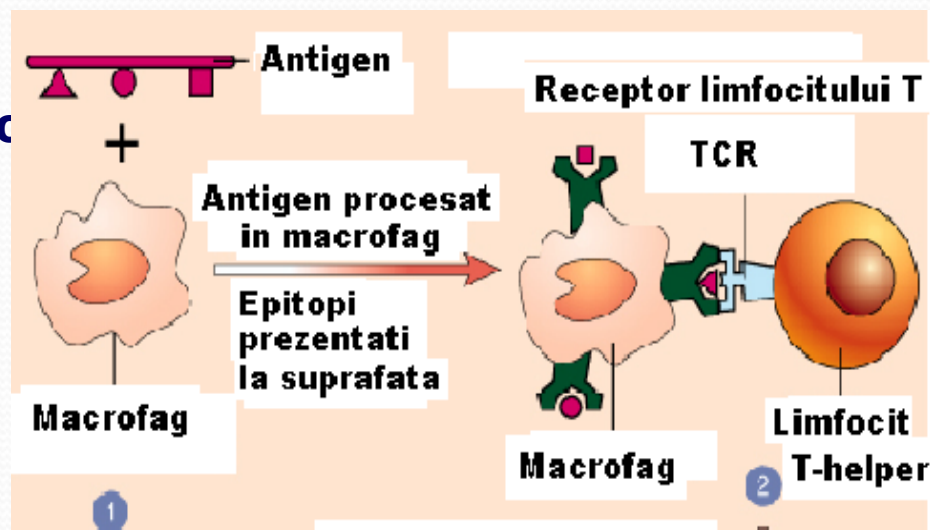
- Acestea sunt:
 - celulele prezentatoare de antigen (CPA)
 - limfocitele T și B.

În interacțiunea dintre antigen și aceste celule sunt **antigenele de histocompatibilitate (MHC)** de pe suprafața acestor celule.

Celulele prezentatoare de antigen (CPA)

- procesează și prezintă Ag limfocitelor Th:
- **macrofage** : ← monoblast (precursorul comun)
- **Monocyte**
- **Celule dendritice**
- celulele Langerhans din piele
- celulele dendritice din ganglion splină
- macrofage alveolare
- celulele Kupfer în ficat
- microglia în țesut nervos
- osteoclaste în schelet

Prezintă la suprafață MHC II

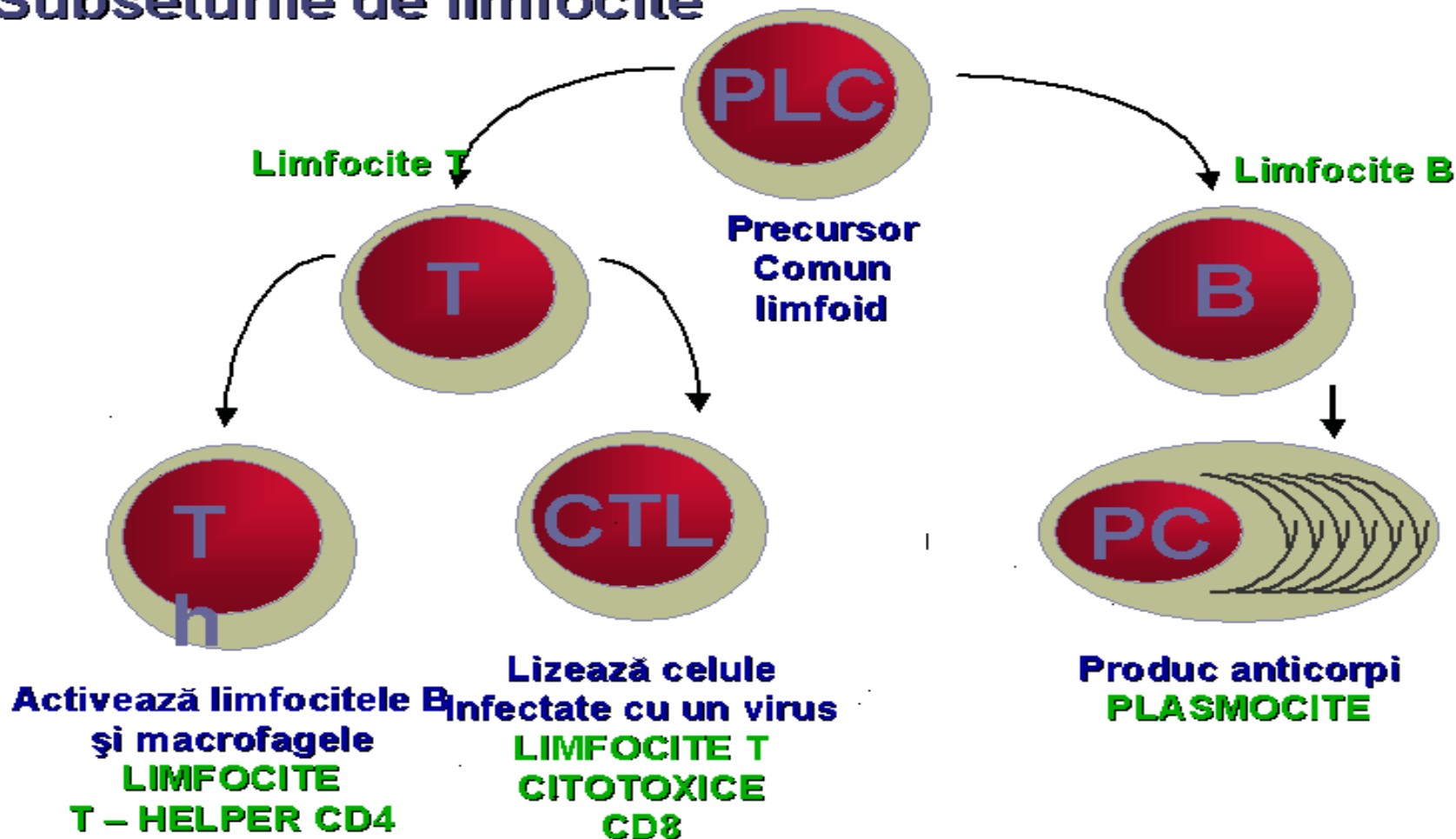


Macrofagele intervin în apărarea antiinfecțioasă prin **fagocitoză**, dar rolul lor esențial constă în relațiile pe care le stabilesc cu limfocitele Th, cărora le prezintă antigenul.

- CPA au la suprafața lor antigene de histocompatibilitate (MHC) de clasa II.
- În concluzie, celulele prezentatoare de antigen sunt responsabile de:
 - legarea antigenului,
 - prelucarea și
 - prezentarea acestuia limfocitelor Th în asociație cu MHC-II și secreția de IL-1.

Celule cu origine limfoidă - limfocitele

Subseturile de limfocite



LIMFOCITELE B

Limfocitele B reprezintă 2-12% din limfocitele circulante. Ele au pe suprafața lor antigene **MHC** de clasa II.

Când limfocitul B este stimulat corespunzător prin limfocitul T-helper el începe să se dividă transformându-se în **limfoblaști** → **plasmoblaști**, apoi la: - **plasmocite** → **anticorpi**

-**limfocite B cu memorie** = celule cu viață lungă responsabile de un RI rapid la o stimulare ulterioară cu același Ag

Pe suprafața limfocitelor B se găsește BCR care permite celulelor B să recunoască antigenele specifice.

LIMFOCITELE T

69-80% din limfocitele circulante

Limfocitele T helper (Th) - după interacțiunea cu antigenul **stimulează**

- **limfocitele B** în elaborarea unui răspuns imun umoral în anticorpi
- **limfocitele Tc** pentru obținerea unui răspuns celular
- **activează macrofagele**. Markerul de suprafață a limfocitului Th este molecula **CD4+**.

Limfocitele T supresoare (Ts)

- limitează expansiunea clonală a limfocitelor B și T stimulate antigenic participând la reglarea intensității răspunsului imun (**CD8**).

Limfocitele T citotoxice (Tc) - stimulate prin antigene care sunt exprimate la suprafața celulei gazdă ca, de pildă, celule infectate cu virusuri, cu microbi cu habitat intracelular sau celule tumorale pe care sistemul imun nu le mai recunoaște ca self. Markerul de suprafață este tot **CD8+**.

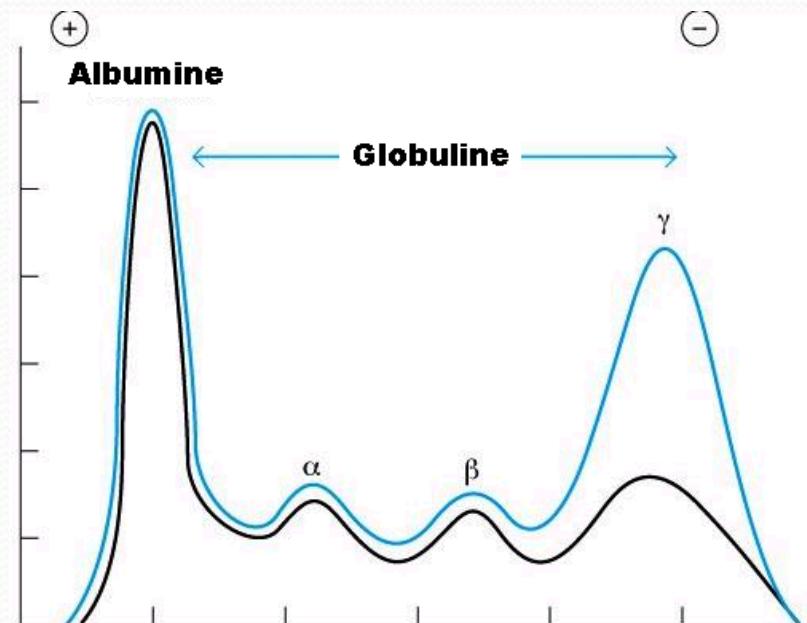
Limfocitele Tdh - au pe suprafața lor marker **CD4+** fiind responsabile de producerea hipersensibilității de tip întârziat . Ele secretă după stimulare antigenică **limfokine** care activează macrofagele ce adăpostesc bacterii cu habitat facultativ sau obligator intracelular.

Receptorii pentru antigene

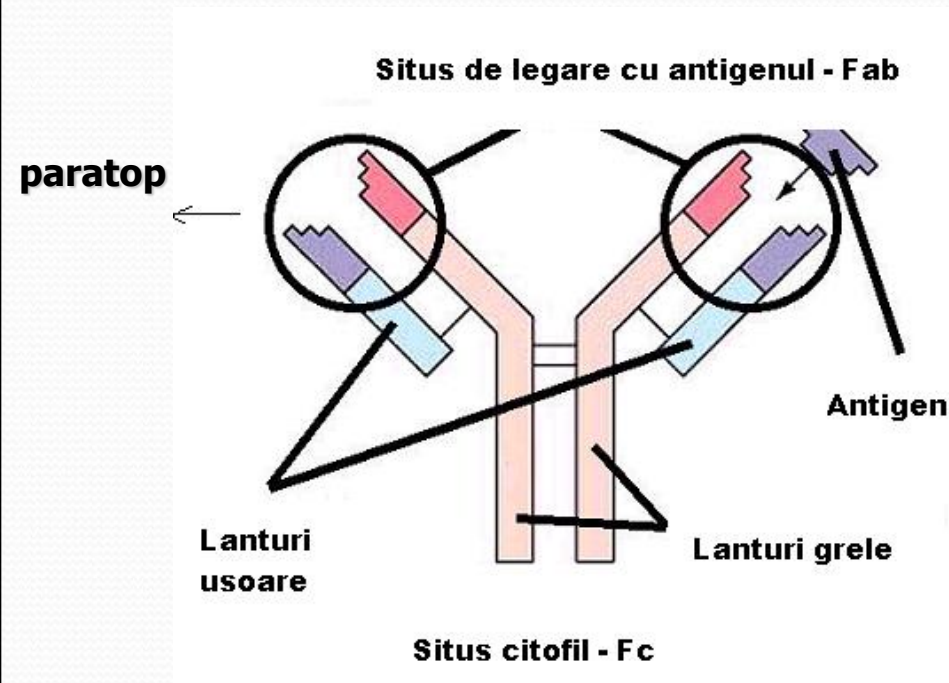
- Recunoașterea antigenului este punctul nodal al răspunsului imunitar și se bazează pe complementaritatea sterică dintre antigen și moleculele implicate în recunoașterea sa, respectiv:
 - *receptorii pentru antigene ai limfocitelor*
 - *anticorpii.*

ANTICORPII

Anticorprii sunt proteine serice care migrează în câmpul electric cu gama globulinele, dar prezenți și în alte umori sau secreții, cu o structură capabilă să le asigure legarea fermă și specifică de antigen.



Structura de bază a anticorpilor



■ **Fragmentele Fab** reprezintă capetele NH_2 terminale ale moleculei, fiind purtătoare, fiecare, a unui situs (**paratop**) de combinare cu antigenul.

■ **Fragmentul Fc**, situat la extremitatea $-\text{COOH}$ terminală a moleculei, **poartă**:

- **situsuri citofile** (prin care unele imunoglobuline se pot fixa de anumite celule ca, de pildă, **neutrofile**, **macrofage**, **bazofile**),
- **situsuri de fixare a complementului**

Structura generală a anticorpilor

Anticorpii sunt **structuri moleculare bifuncționale**:

- o parte a moleculei se leagă prin complementaritate de **antigen**,
- iar cealaltă parte este responsabilă de o serie de **efecte biologice secundare**.

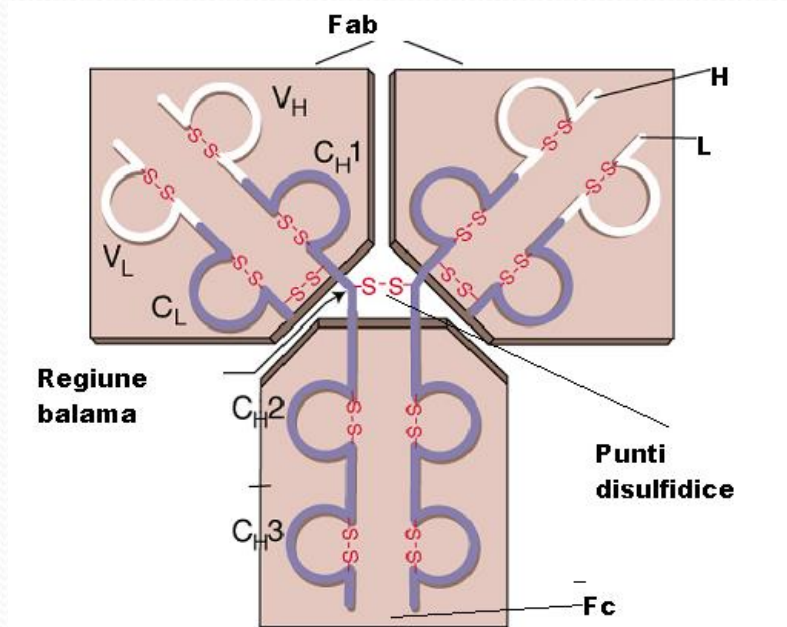
Unitatea de bază a anticorpilor este formată din:

- 2 lanțuri identice **grele**, **H** (heavy)
- 2 lanțuri identice **ușoare** **L** (light),

care se assemblează în formă de T sau Y.

Lanțurile sunt legate între ele prin:

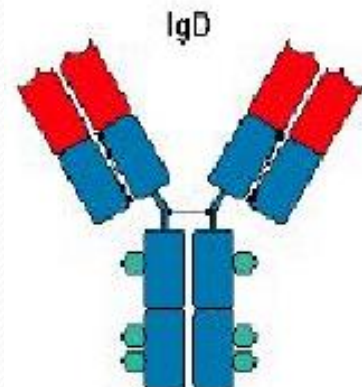
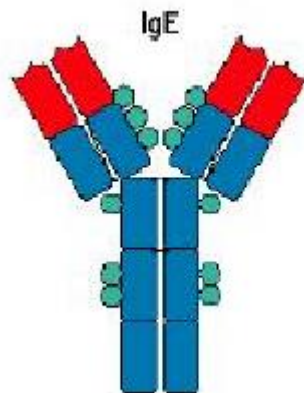
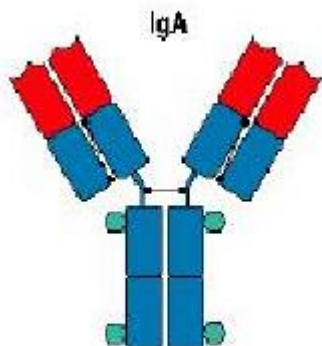
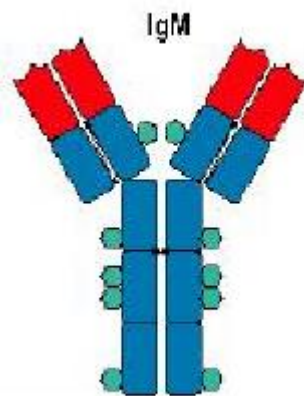
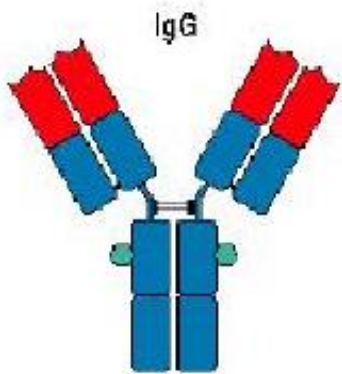
- forțe necovalente hidrofobe
- punți disulfurice: o punte între lanțurile L și H și cel puțin două între lanțurile H în funcție de clasa și subclasa de anticorp.



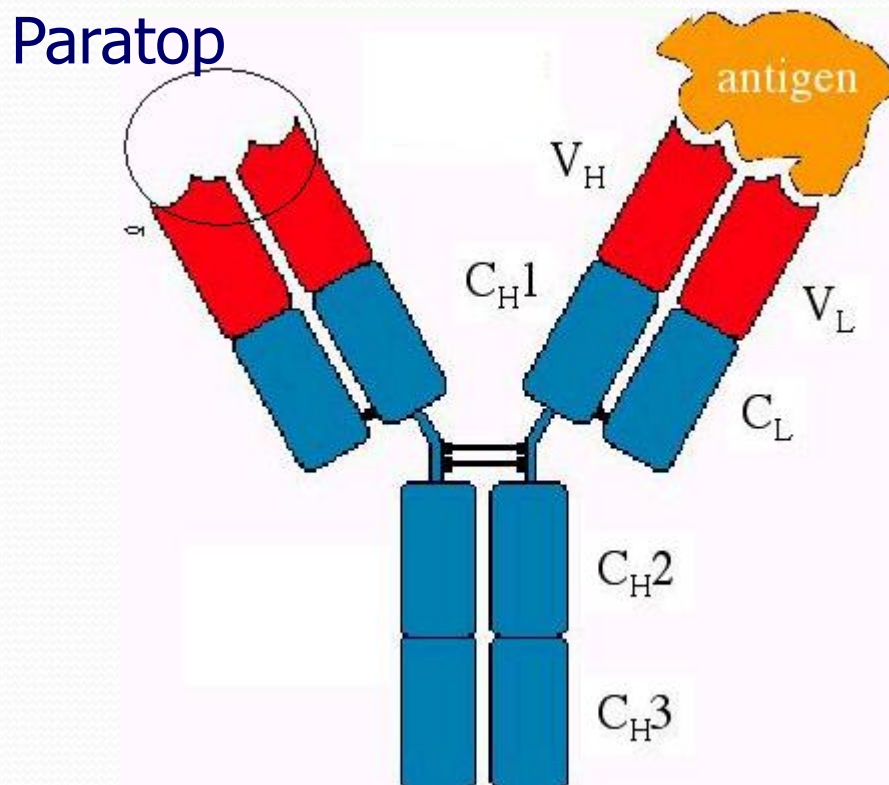
Tipurile de anticorpi

Imunoglobulinele se clasifică în funcție de lanțurile pe care le conțin în 5 clase:

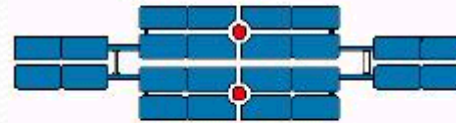
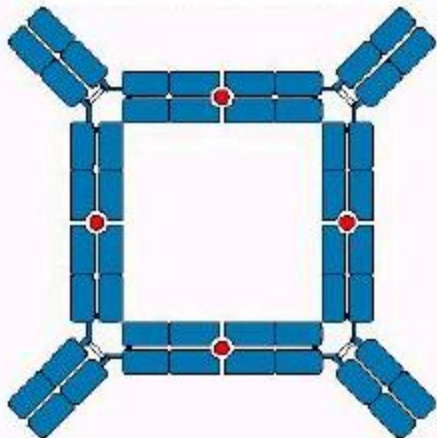
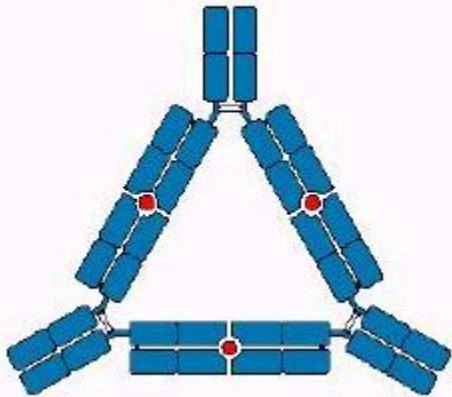
IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.



Relația epitop - paratop



- Paratopul** = situsul de interacțiune cu epitopul
- format din regiuni hipervariabile și variabile ale lanțurilor H și L
 - fiecare imunoglobulină conține doi paratopi identici ce se află în regiunea hipervariabilă a lanțurilor H și L
 - anticorpul este bivalent

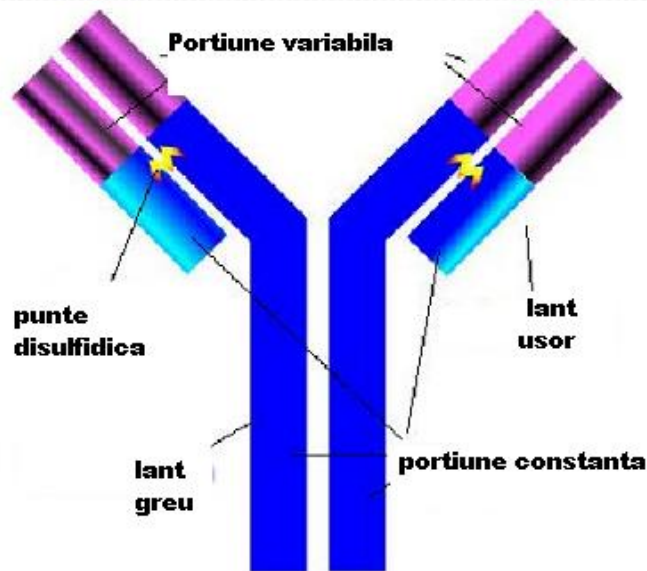


În momentul combinării anticorpului cu antigenul, acest unghi se schimbă, molecula luând forma unui Y. Prin această modificare se dezvelește situsul de combinare al Fc cu factorul C1q al complementului și se declanșează activarea acestuia pe cale clasică.

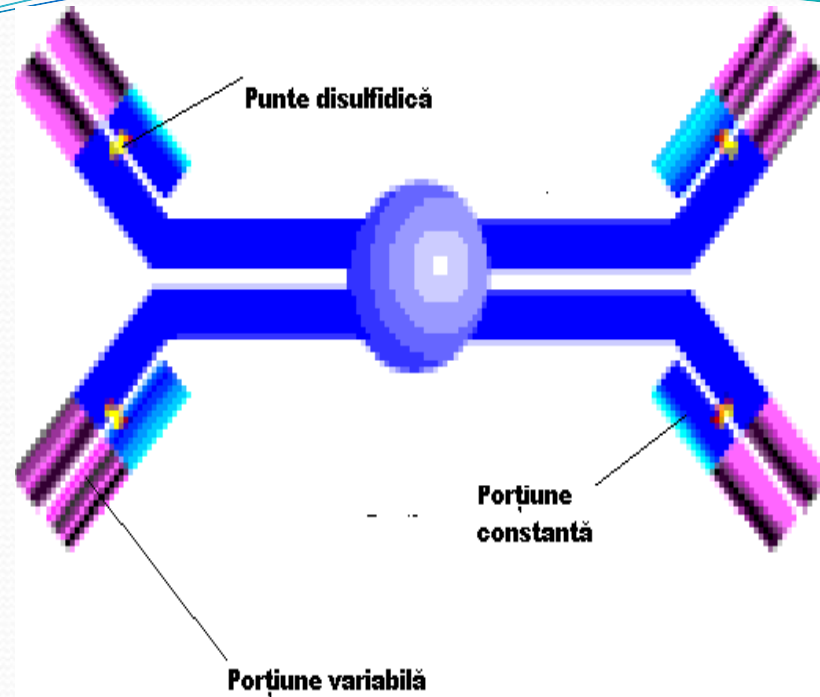
Structura IgG

Imunoglobulina G - reprezintă **70% - 80% din Ig serice**. Concentrația normală este atinsă la vârsta de 5-8 ani 8-16mg/ml.

- opsonină specifică
- are receptor pt. **complement** și **PMN**
- **favorizează înglobarea bacteriilor** de către PMN
- **potențează fagocitoza.**
- **activează complementul pe cale clasică**
- **IgG trec prin placentă** de la mamă la făt, asigurând rezistența antiinfecțioasă a sugarului în primele luni după naștere.



Imunoglobulina A



17% din totalul imunoglobulinelor

S-IgA este alcătuită din 2 molecule de IgA, legate printr-un lanț J (join) glicolipidic și o componentă secretorie polipeptidică (CS). Componenta secretorie se leagă de celula epitelială și facilitează transportul IgA prin epitelii și secreția sa în salivă, lacrimi, lapte și protejează S - IgA de acțiunea enzimelor digestive.

Fixează bacterii și virusuri prin Fab formând complexe imune și **împiedică astfel fixarea acestor agenți** infecțioși **de celulele epiteliale ale mucoaselor**.

Această "neutralizare" este cea mai importantă funcție antiinfecțioasă a S-IgA pe mucoase. Concentrația normală de S-IgA este atinsă la vârsta de **10-11 ani**, ceea ce explică frecvența infecțiilor respiratorii la copii.

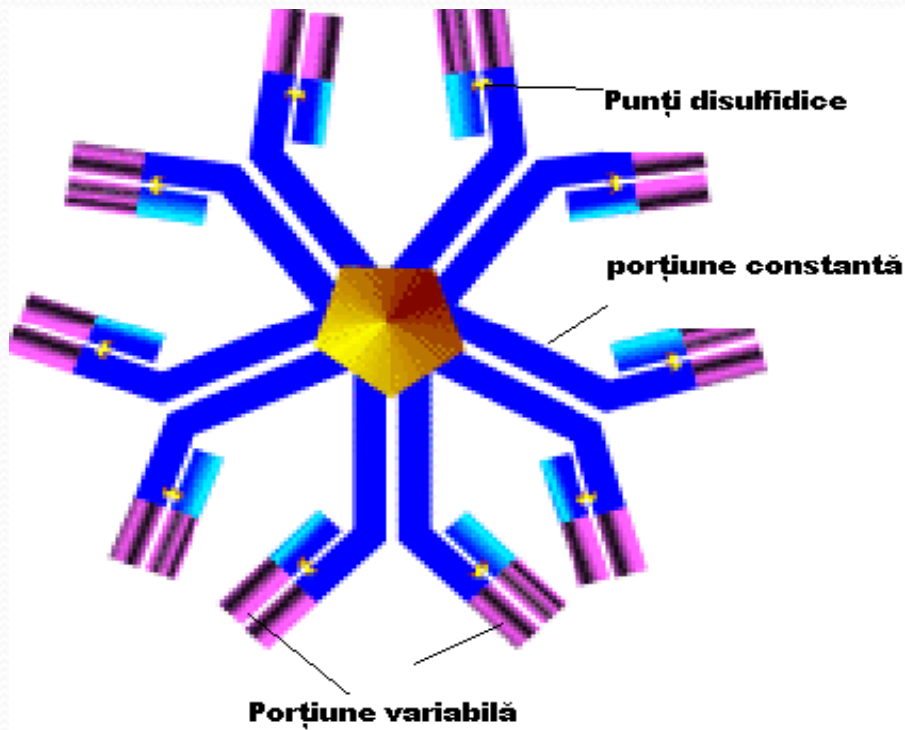
În ser ca monomer - nu fixează complementul, reacționează cu antigenele din sânge.

Extravascular - sub formă de dimer:

-IgA secretor (S-IgA) - în secrețiile epitelilor (lacrimi, salivă, mucus bronșic etc.)

- la suprafața mucoaselor

Imunoglobulina M



IgM se prezintă sub forma unei structuri mari (IgM-macroglobulină) **pentamerice**

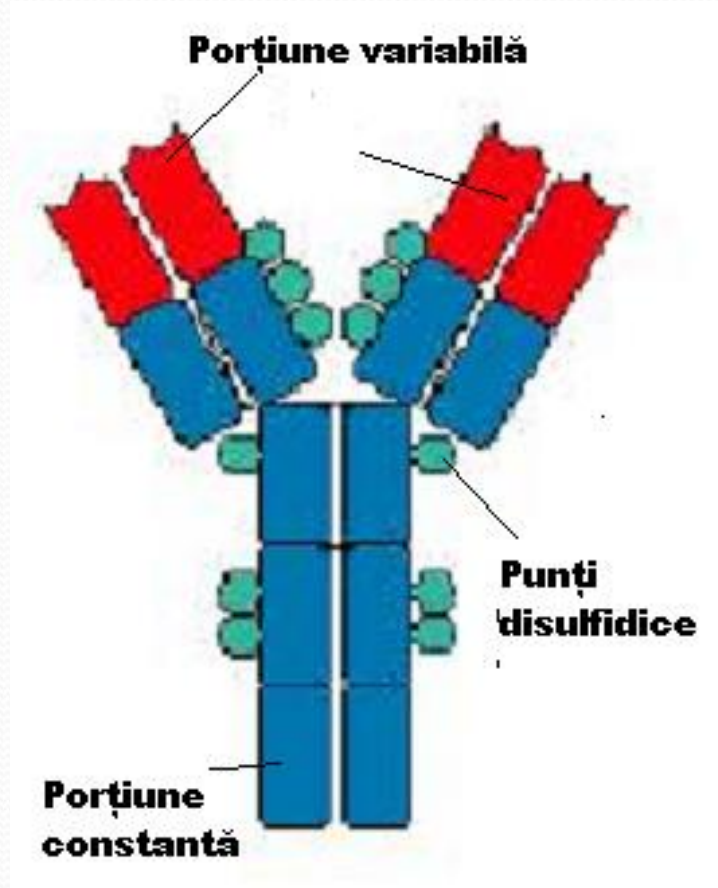
Cei 5 monomeri de IgM sunt legați între ei printr-un lanț J. IgM nu trece prin placentă.

Reprezintă 6-7% din totalul imunoglobulinelor serice.

În contextul răspunsului imun, IgM este clasa de anticorpi care apare în răspunsul primar. Prezența anticorpilor IgM față de un anumit agent infecțios indică o infecție acută, recentă.

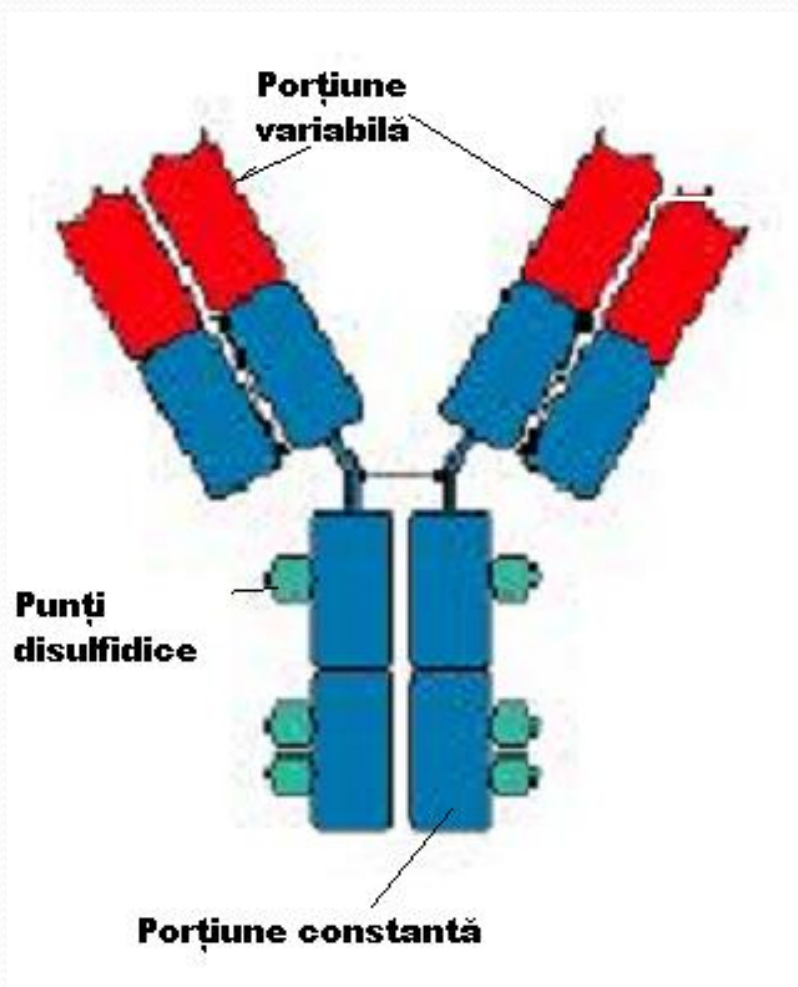
IgM are 10 situsuri de combinare cu o configurație care permite legarea preferențială de antigenele corpusculare și deosebit de eficace în legarea microorganismelor, producând aglutinarea acestora. Prin fixarea complementului se realizează concomitent opsonizarea bacteriilor. IgM activează complementul pe cale clasică favorizând deci și bacterioliza.

Imunoglobulina E



- Nu fixează complementul
- Se găsește în cantități mici în serul persoanelor sănătoase
- În concentrații crescute la persoane alergice
- **sunt anticorpi citofili, care se leagă prin Fc de receptorii specifici de pe suprafața leucocitelor bazofile și a mastocitelor**
- **În contact cu alergenul specific, are loc degranularea acestor celule cu eliberarea unor mediatori chimici (histamină, serotonină, leucotriene, prostaglandine), responsabili de manifestările alergice de tip I anafilactic.**

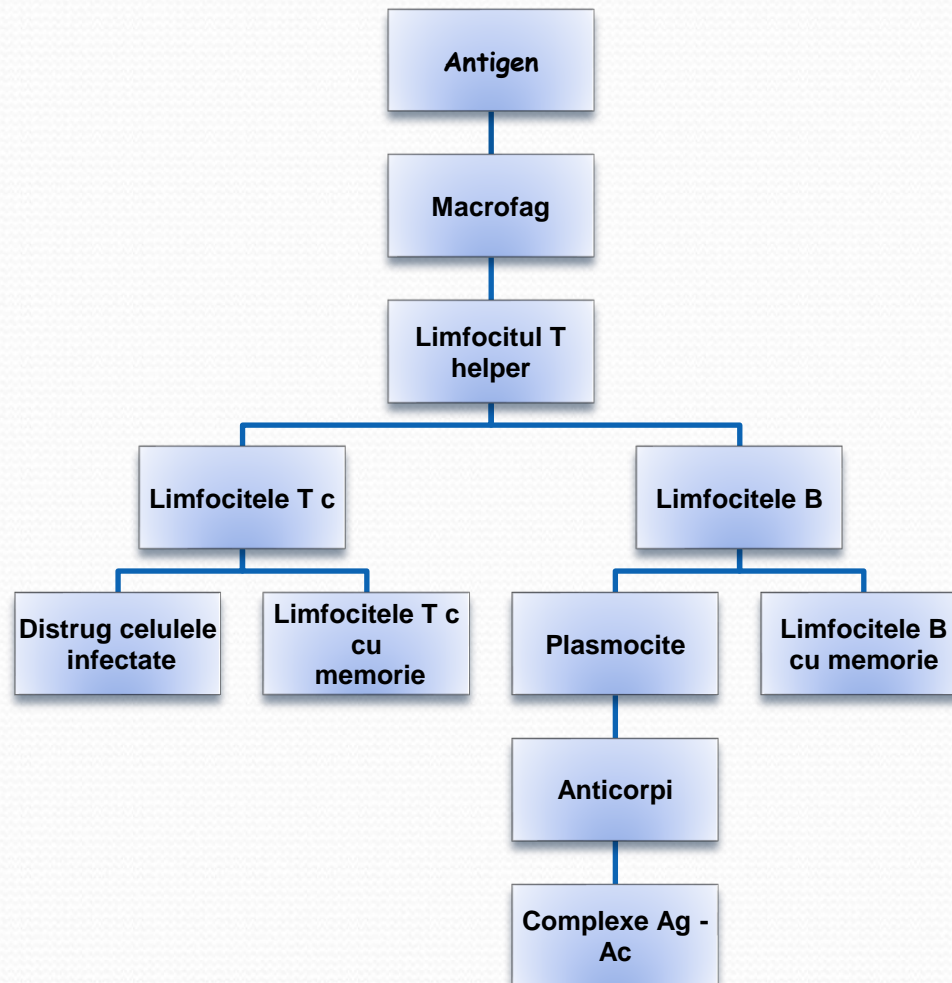
Imunoglobulina D



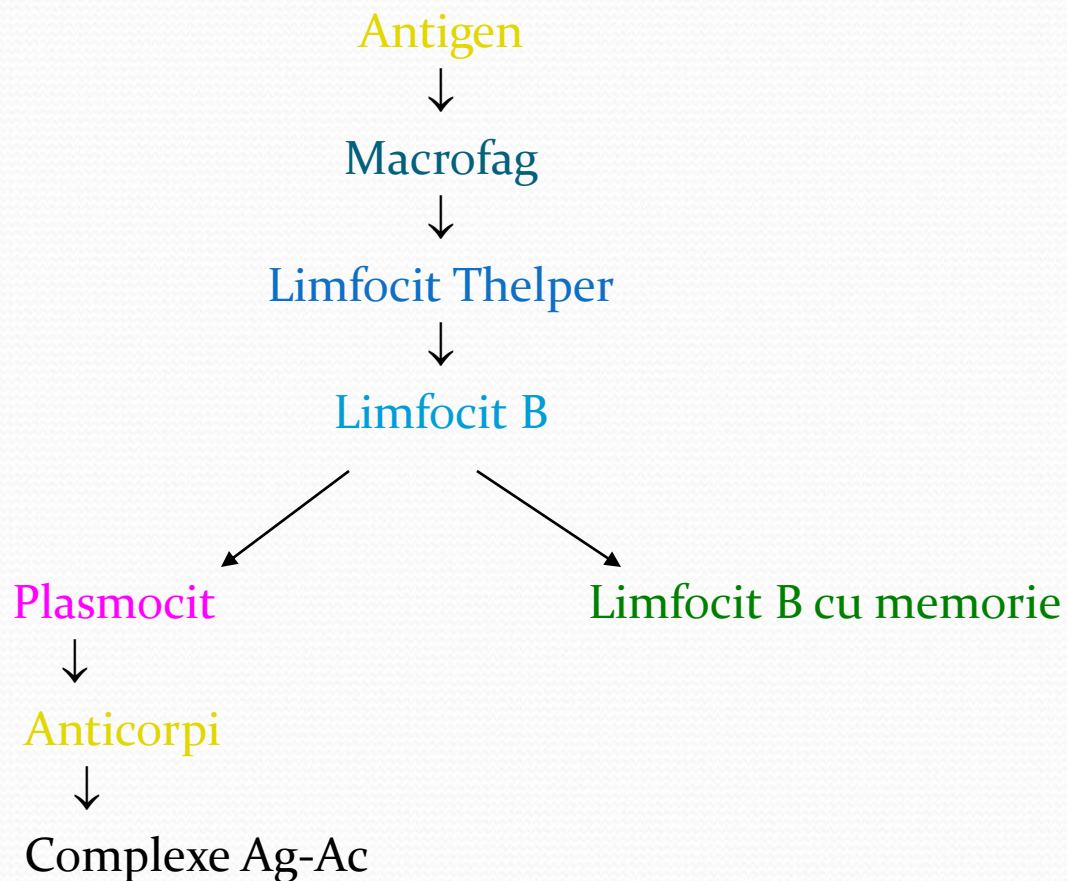
IgD a fost evidențiată ca un anticorp legat de suprafața membranei celulare a 90% din limfocitele B.

În ser se găsesc doar urme. Nu se cunoaște exact rolul acestei Ig, dar se presupune că ar constitui un receptor pentru antigene la suprafața limfocitelor B.

Răspunsul imun specific

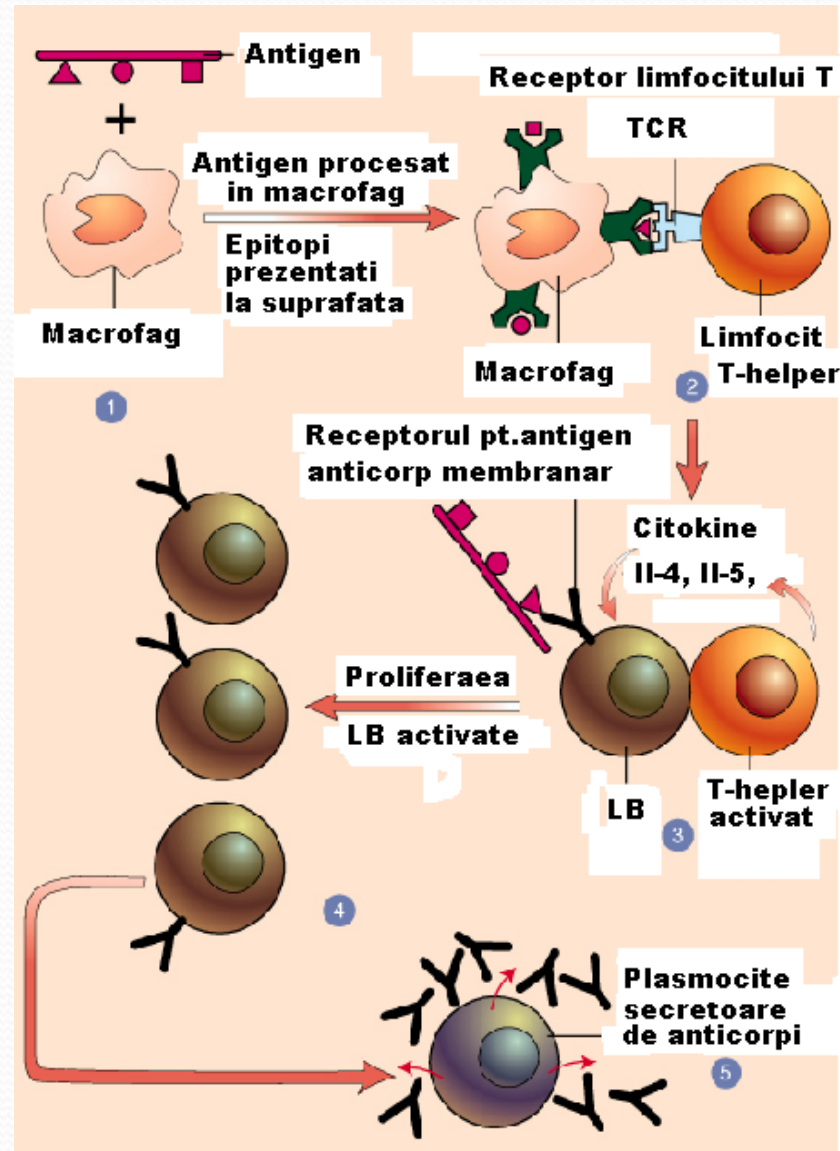


Răspunsul imun umoral



RĂSPUNSUL IMUN UMORAL

Interrelațiile dintre limfocitele B și T



Răspunsul imun celular și rolul său în apărarea antiinfecțioasă

Imunitatea mediată celular cuprinde în esență două procese:

- distrugerea de către limfocitele **T citotoxice CD8+** (ajutate de limfocitele Th) a celulelor care conțin un microorganism în fază replicativă (**de obicei un virus**) și
- activarea prin **γ IFN** și **alte citokine** a **macrofagelor** pentru a le face capabile să distrugă microorganismul care se dezvoltă chiar în interiorul lor (**bacilul tuberculos, bacilul leprei**)

Răspunsul imun celular

- Răspunsul imun celular în infecții virale:

Virus → Macrofag → LTh



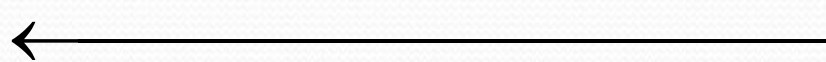
Alte celule

(non-self)

IL2 → LTc (CD8)



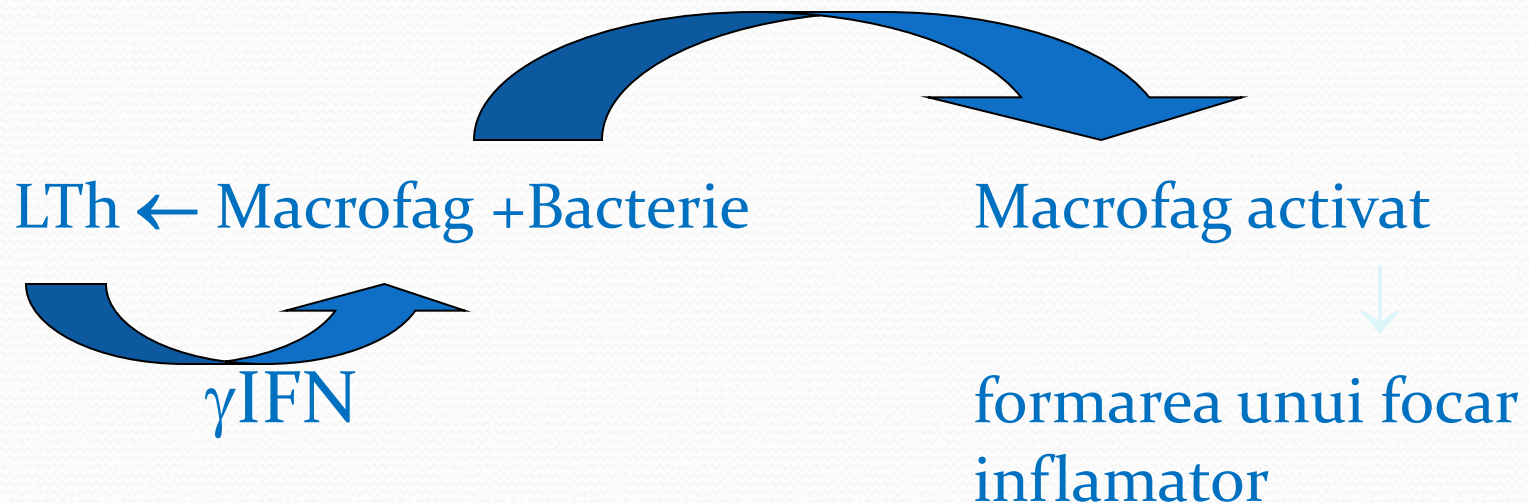
toxine



moartea celulelor infectate cu virus

Răspunsul imun celular

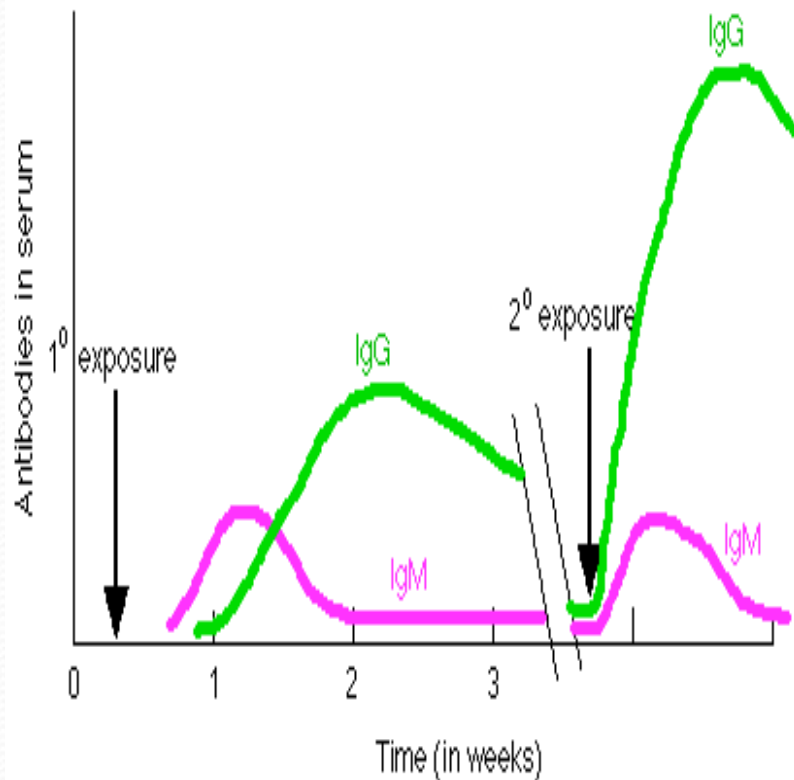
- Răspunsul imun celular în infecții cu bacterii cu habitat intracelular (tuberculoză, lepră)



Răspunsul primar și secundar

1. **Răspunsul imunologic primar** - organismul vine în contact pentru prima oară cu un antigen timodependent – LT și LB de memorie.
2. **Răspuns imunologic secundar** – reîntâlnirea cu același antigen - receptorii pentru antigen se găsesc în concentrație mai mare decât la prima întâlnire - probabilitatea întâlnirii partenerilor de reacție potriviți crește, reacția imunogenetică decurgând mai rapid.

Răspunsul primar




În urma stimulării antigenice, producerea de anticorpi parcurge 4 faze:

- **o perioadă de latență**, a cărei durată depinde de natura antigenului și care durează în general 2 săptămâni,
- **o fază de creștere**, în cursul căreia apar anticorpii, titrul lor crescând în progresie geometrică,
- **o fază în platou**, în care anticorpii se mențin la un nivel costant pentru câteva săptămâni și,
- **o fază de descreștere**, în care anticorpii sunt metabolizați și dispar.

Răspunsul secundar

Se deosebește de cel primar prin:

- 1. **cinetica răspunsului.** Faza de latență în răspunsul secundar este mai scurtă (3-5 zile), faza de platou prelungită (luni) și descreșterea mai lentă (luni, ani, uneori pe toată viața).
- 2. **nivelul de anticorpi.** Titrul maxim de anticorpi este în general de 10 ori mai mari decât în răspunsul primar.
- 3. **clasa de anticorpi.** Anticorpii din răspunsul primar sunt IgM, iar cei din răspunsul secundar IgG.
- 4. **afinitatea anticorpilor.** În răspunsul secundar, afinitatea anticorpilor față de antigen este mai mare decât în răspunsul primar.

- 
- Cunoașterea dinamicii de apariție ai anticorpilor în răspunsul primar și secundar este importantă pentru calendarul de vaccinări.

Hipersensibilitatea

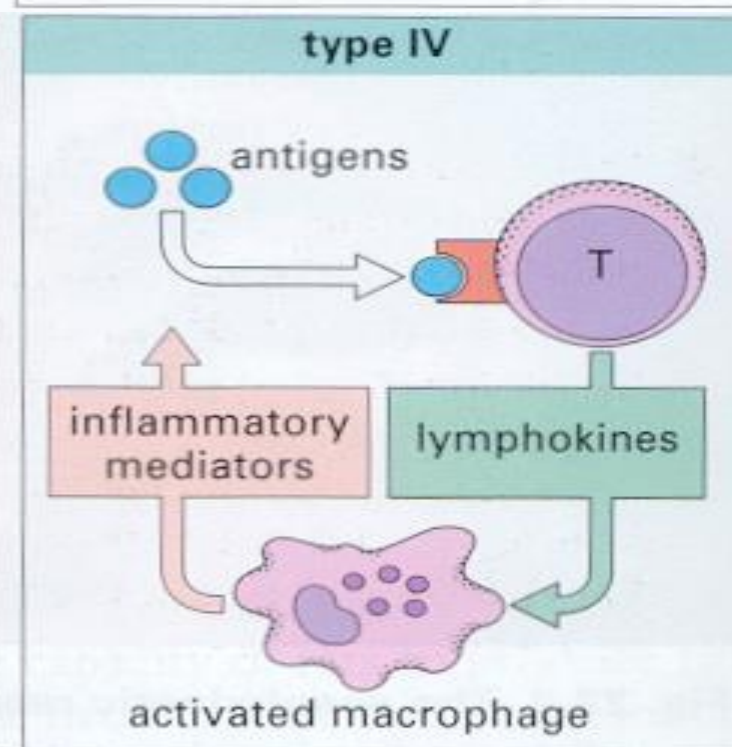
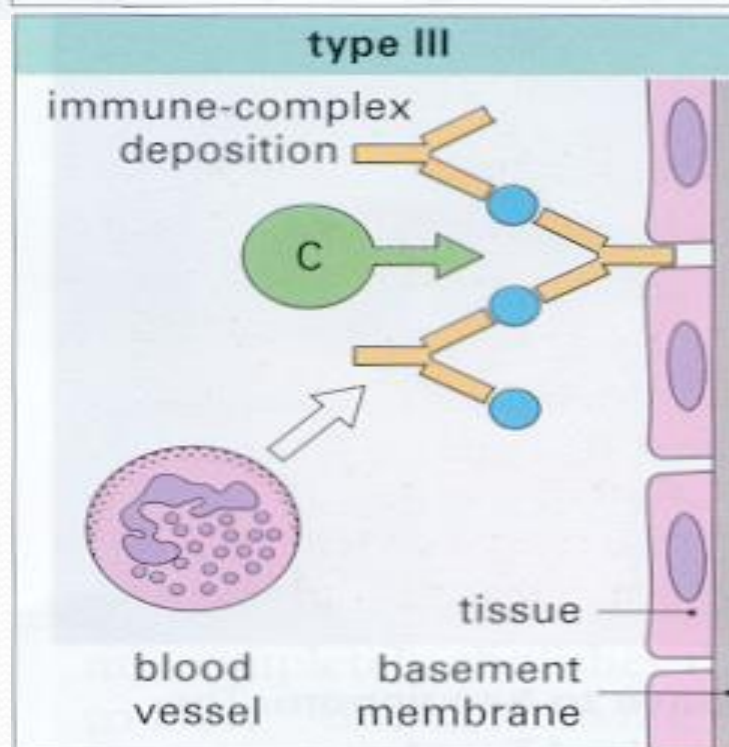
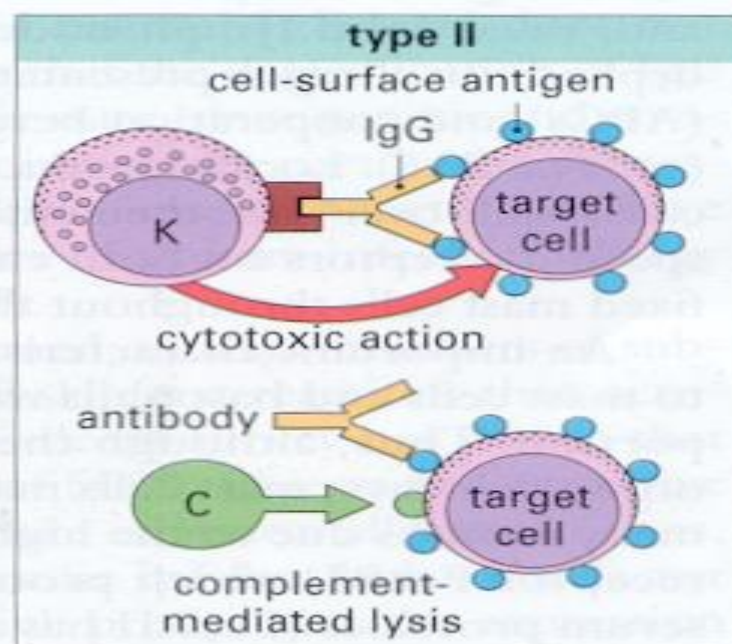
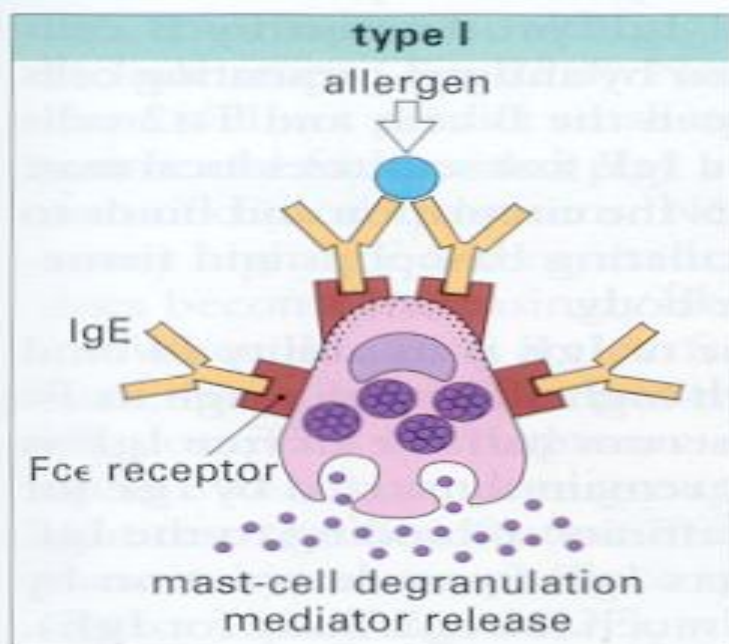
▪ Răspunsurile imune care apar într-o manieră improprie sau exagerată corespund termenului de hipersensibilitate. Aceste reacții sunt denumite reacții alergice, iar Ag - alergeni.

▪ Reacțiile de hipersensibilizare apar la indivizi sensibilizați în prealabil printr-un contact anterior cu Ag, deci **sunt reacții secundare**.

▪ P.G. Coombs și R.A. Gell clasifică în 1963 reacțiile de hipersensibilitate în 4 tipuri, în funcție de viteza de reacție și natura efectorilor imuni.

Clasificarea (Gell și Coombs)

- **tipul I** - reacții anafilactice mediate de anticorpi IgE (reagine),
- **tipul II** - reacții citolitic-citotoxice, mediate de anticorpi formați față de antigenele de pe suprafața celulelor, cu participarea complementului, celulelor K și macrofagelor,
- **tipul III** - reacții mediate de complexe imune cu participarea complementului,
- **tipul IV** - reacții mediate de limfocitele T sensibilizate.



Hipersensibilitatea de tip I (de tip anafilactic)

1. Contactul cu alergenul respirator, digestiv

- Polenul, ambrozia
- sporii de mucegai (*Aspergillus*)
- praful de casă
- părul animalelor
- alimente (ouă, lapte, căpșuni, ciocolată, caju, alune, etc)
- seruri terapeutice
- medicamente (penicilina)
- veninul unor insecte (viespi)

După ce trece de mucoasă

- alergenul este preluat de celulele prezentatoare de antigen (CPA) care îl prezintă limfocitelor Th.
- LTh activate vor secreta IL-4, IL-13 și IL-5
- IL-4 și IL-13 vor acționa asupra limfocitului B care se transformă în plasmocit, care va produce la persoane atopice, cantități mari de IgE în loc de IgG
- IgE se va fixa cu Fc de mastocite și bazofile
- IL - 5 va induce eozinofilie

2. Activarea mastocitelor

- este declanșată de un **nou contact cu alergenul**. Alergenul se va uni cu IgE fixate pe mastocite și va determina o reacție încrucișată între două molecule de IgE cu interconexiuni ale receptorilor Fc la nivelul membranei iritate a mastocitului. Degranulara apare ca o consecință a influxului de Ca^{++} .

- În urma interacțiunii IgE fixate pe mastocit cu alergenul se eliberează din mastocit **histamina, serotonina, acid arahidonic**. Acidul arahidonic este metabolizat de lipooxigenază, sau ciclooxigenază, producând noi substanțe mediatoare. Pe calea lipooxigenazei se produc **leukotriene**, iar pe cea a ciclooxigenazei, **prostaglandine** și **tromboxan** .

3. Declanșarea reacției anafilactice

Pe mucoasa respiratorie alergenul determină:

- Histamina - bronhoconstricția în câteva minute
- invadarea mucoasei de granulocitele eozinofile și PMN, limfocite și trombocite
- Mediatorii eliberați –
 - bronhoconstricție
 - secreție de mucus
 - edem al mucoasei .

Rezultă: inflamația astmatică a mucoasei respiratorii

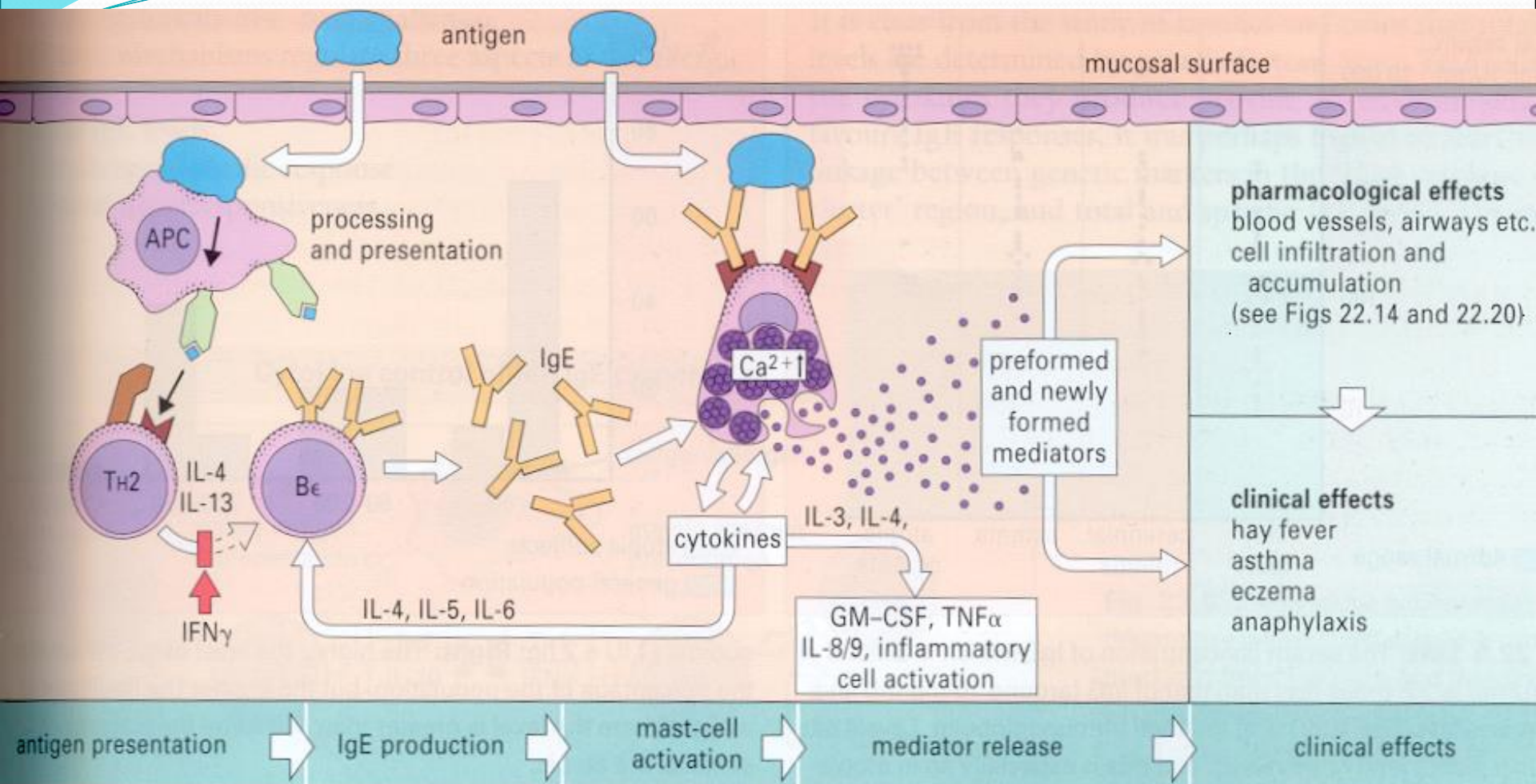
Parenteral, alergenul (penicilina) determină:

- o reacție sistemică manifestată prin urticarie, fenomene asfixice, șoc și colaps circulator cu deznodământ adesea fatal

Depistarea stării de hipersensibilitate

Testul intradermic. La câteva minute de la inocularea intradermică a unei mici doze de alergen, la persoanele sensibilizate, apare o papulă urticariană înconjurată de o aureolă congestivă însoțită de prurit.

Fenomenele dispar după o oră. Riscul șocului anafilactic impune medicului care face testarea să lucreze cu diluții mari de antigen și să aibă la dispoziție o medicație corespunzătoare și antișoc.



Hipersensibilitatea de tip II

- se datorează anticorpilor **Ig G**, mai rar **IgM**, care se formează în organism față de antigene situate la suprafața unor celule sau țesuturi
- mecanismul:
 - legarea anticorpilor de celula țintă cu activarea pe cale clasică a complementului cu citoliză consecutivă

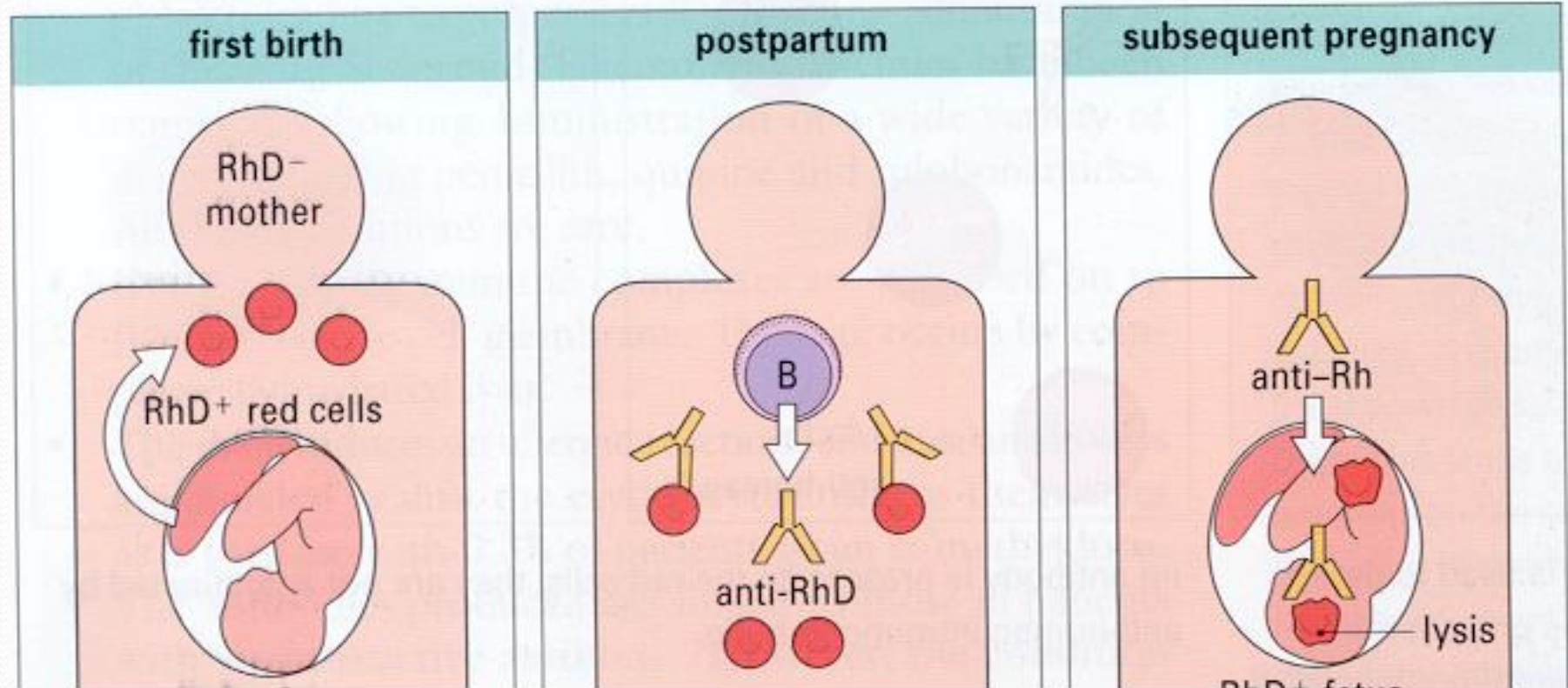
1. legarea anticorpilor de celula țintă cu activarea pe cale clasică a complementului cu citoliză consecutivă

- **reacțiile posttransfuzionale:** IgM reacționează cu antigene de grup ABO ale eritrocitelor, fiind responsabile de aglutinare, activarea complementului seric și **hemoliza intravasculară**.
- **anemia hemolitică a nou-născutului:** datorită incompatibilității Rh, este produsă de anticorpi materni de tip IgG care recunosc antigene specifice Rh (factorul D) de pe suprafața eritrocitelor nou-născutului.

•Reacția de tip II poate fi indusă și de medicamente, rezultatul fiind o anemie hemolitică. Medicamentul sau produșii de metabolism ai acestuia se fixează pe membrana eritocitară devenind din haptenă, antigen complet. Eritrocitul nu mai este recunoscut ca "self" și se vor forma anticorpi antieritrocitari. Aceștia se vor uni cu medicamentul de pe suprafața eritrocitelor, vor activa complementul rezultatul fiind liza acestor eritrocite.

- Reacția de tip II apare și în unele infecții, ca, de pildă, în infecțiile streptococice (cardita reumatică), în care se sintetizează anticorpi față de unele antigene streptococice ce au asemănare cu un antigen al fibrei miocardice. Hipersensibilitatea citotoxică-citolitică se mai întâlnește în infecții cu mycoplasme, virusuri (hepatită B), protozoare (malaria).

Haemolytic disease of the newborn – 1



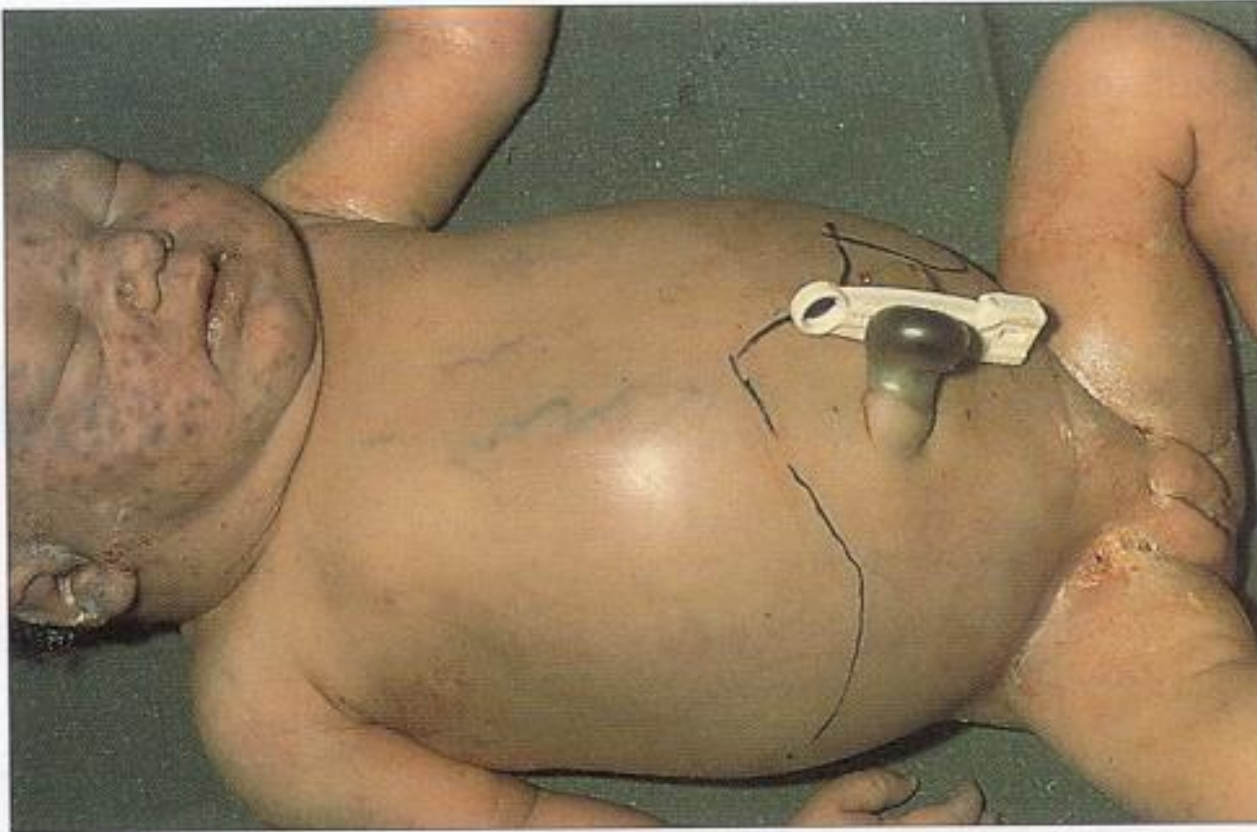
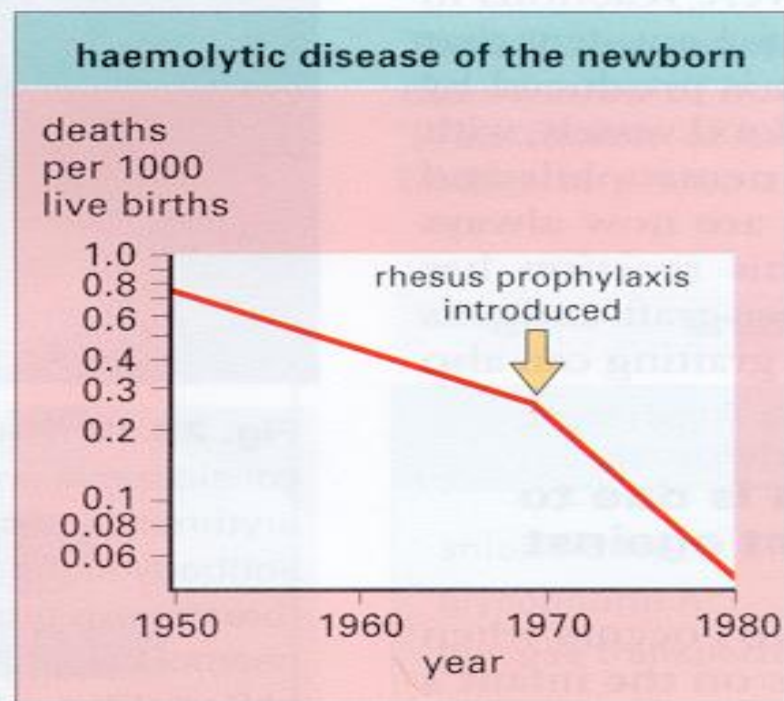
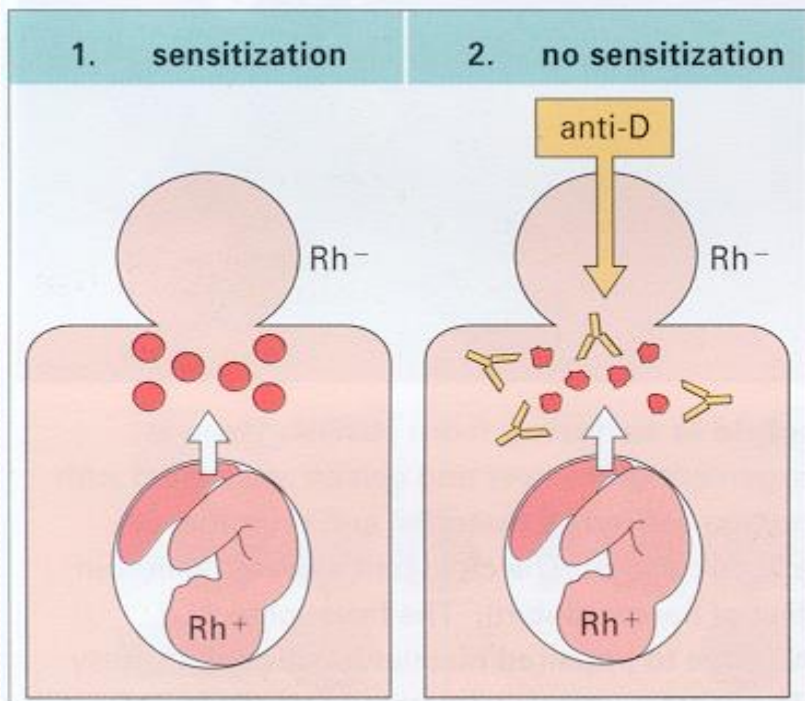


Fig. 23.10 The child is suffering from HDNB. There is considerable enlargement of the liver and spleen associated with erythrocyte destruction caused by maternal anti-erythrocyte antibody in the fetal circulation. The child had elevated bilirubin (breakdown product of haemoglobin). The facial petechial haemorrhaging was due to impaired platelet function. (Courtesy of Dr K. Sloper.) The most commonly involved antigen is RhD.



Hipersensibilitatea de tip III a complexelor imune

- sunt inițiate de complexe imune antigen-anticorp (**IgM și IgG**) care, formate în cantitate mare, sau persistente în circulație, activează complementul și determină leziuni la locul depunerii lor
- **Antigenele care induc această reacție**
 - *Streptococcus pyogenes*,
 - *Mycobacterium leprae*,
 - *Treponema pallidum*,
 - *Plasmodium*, virusul hepatitei B,
 - virusul Epstein Barr , etc

- Complexele ag-ac pătrund prin epiteliul vascular, se depun pe membrana bazală a vaselor și activează complementul
- C3a și C5a, care sunt anafilatoxine, vor crește permeabilitate vasculară
- C5a (factor chemotactic) va determina afluxul de PMN
- Activarea complementului, eliberarea enzimelor lizomale ale PMN vor produce alterarea membranei bazale

■ *Reacția de tip Arthus*

- reacție locală a complexelor imune, declanșată după inocularea de antigene la nivel tegumentar
- plămânul de fermier – prin inhalarea prafului provenit de la fân mucegăit
- personalul care participă la fabricarea brânzei fermentate de mucegaiuri (*Penicillium casei*)

- Reacții locale de tip III se produc și prin eliberarea persistentă locală de antigen de către un agent infecțios.
- Chimioterapia antiinfecțioasă poate determina o eliberare masivă de antigene microbiene prin omorârea microbilor, ceea ce va determina reacții mediate de complexe imune grave, ca, de pildă, eritemul nodos lepros ce apare la pacienții bolnavi de lepră tratați cu dapsonă

■ **Boala serului**

- **reacție de tip III generalizată** la pacienți cărora li s-au administrat, în scop terapeutic, doze mari de ser imun heterolog (ser antidifteric sau antitetanic preparat pe cai).
- după 7-10 zile în circulație sunt ac față de proteinele de cal. Dacă proteinele nu au fost înlăturate din circulație până la apariția anticorpilor, aceștia se vor uni cu ele și complexe imune formate se vor depune pe pereții vaselor. Prin activarea complementului și prin enzimele lizozomale eliberate de PMN, “frustrate” de a nu putea fagocita complexe imune, se vor leza pereții vaselor.

Hipersensibilitatea de tip IV mediată celular

- dependente de limfocitele T
- rezultatul **unei interacțiuni exagerate** dintre un antigen și mecanismele imunității celulare

■ **Hipersensibilitatea de tip întârziat**

- **Stimularea LTdh** prin microorgansime cu habitat intracelular
- Tdh secretă limfokine care vor activa macrofagele și vor atrage și alte celule în focarul inflamator
- Macrofagele activate vor secreta mediatorii biologic activi cu puternică activitate microbică.
- Reacțiile au rol în apărarea antiinfecțioasă față de infecții cronice cu bacterii intracelulare (tuberculoza, lepra)

- dacă aceste mecanisme nu reușesc eliminarea microorganismului, ag persistente vor provoca o reacție de hipersensibilitate cronică locală
- LTdh sensibilizate vor elibera continuu limfokine care provoacă acumularea și activarea în focar a unui mare număr de macrofage neinfectate dintre care o parte se vor transforma în celule epiteloide iar altă parte vor fuziona formând celule gigante.
- Leziunile tisulare se produc datorită citotoxicității nediscriminatorie a macrofagelor activate. Dacă stimularea antigenică continuă, evoluția se face spre reacția granulomatoasă.

- **Alergia de contact (eczema de contact).** Fenomenul a fost descris atât la om cât și la animale, apariția eczemei fiind determinată de contactul direct al antigenului cu tegumentele, dând o reacție cu un maximum de intensitate în 2-3 zile.
 - Cele mai comune antigene cauzatoare ale eczemelor de contact sunt haptene de tipul **nichelului, cauciucului**. Moleculele haptenice mici sunt capabile să penetreze tegumentele, fixându-se la nivelul proteinelor normale ale organismului. Complexele formate sunt antigenice și vor fi preluate de celulele Langerhans și prezentate limfocitelor T.
 - Celulele Langerhans sunt dispuse sub forma unor rețele tegumentare continue. Ele poartă MHC de clasa II și transportă antigenele de la nivel tegumentar, pe cale circulatorie la ganglionii limfatici regionali.
 - Complexul format de haptенă și MHC clasa II este recunoscut de limfocitele Tdh. Limfokinele eliberate determină apariția infiltratului celular mononuclear după maximum 15 ore. Infiltrația este însoțită de edem epidermic cu formare de mici vezicule. Extinderea inflamației eczematoase este de regulă limitată la aria tegumentară expusă contactului cu haptena.



Fig. 25.2 Clinical and patch-test appearances of contact hypersensitivity. Left: The eczematous area at the wrist is due to sensitivity to nickel in the watch-strap buckle. **Right:** The suspected allergy may be confirmed by applying potential allergens, in the relevant concentrations and vehicles, to the patient's upper back (patch testing). A positive reaction causes a localized area of eczema at the site of the offending allergen, 2–4 days after application.

□ **Reacția de tip tuberculinic.** Robert Koch a descris pentru prima dată acest tip de reacție la pacienți bolnavi de tuberculoză pulmonară. După administrarea subcutanată de tuberculină (lipoproteină a bacilului Koch), pacienții prezentau o stare generală alterată, febrilități. La locul inoculării apărea o reacție inflamatorie însoțită de tumefacție tegumentară. Focarul inflamator este format din limfocite, monocite și fibre deteriorate de collagen. Vasele sanguine din vecinătatea focarului vor fi înconjurate de limfocite și macrofage.

□ Are loc eliberarea de limfokine de către limfocitele Tdh, care determină atragerea macrofagelor, activarea și reținerea lor la nivelul focarului inflamator. Edemul și eritemul consecutiv ating maximum de intensitate la 2-3 zile. În caz de reinfecție, sau atunci când macrofagele sunt incapabile să distrugă antigenul, poate apare o transformare graduală a reacției tuberculinice într-o reacție granulomatoasă.

Reacția de hipersensibilitate granulomatoasă.

Este forma cu cea mai importantă semnificație clinică, dat fiind faptul că există un număr mare de afecțiuni caracterizate prin perturbări ale imunității mediate de către limfocitele T, ceea ce se traduce prin formarea de granuloame. Microorganismele persistente (în tuberculoză, lepră), care nu pot fi digerate sau eliminate de către macrofage duc la formarea granuloamelor.

□ Granulomul imun tipic (din tuberculoză) are un centru format din celule epiteloide, macrofage și celule gigante. Centrul granulomului poate fi parțial necrotic. Miezul central este înconjurat de un inel de limfocite și fibroblaști, iar ca rezultat al sintezei crescute de collagen, granulomul devine fibros.

Testarea reactivității mediată celular

Intradermoreacția

- majoritatea persoanelor răspund cu reacții de tip întârziat la inocularea intradermică a antigenelor de candida, tuberculină.
- răspunsul negativ la inocularea acestor antigene indică o deficiență a reactivității mediată celular.
- o reacție exagerată semnifică o hipersensibilizare la antigenul utilizat.

Cea mai utilizată reacție este reacția Mantoux de testare a reactivității la tuberculină. Se efectuează în școli pentru a depista

- copiii care nu sunt sensibilizați la bacilul tuberculos pentru a fi vaccinați,
- pe cei imunizați și
- pe cei hipersensibilizați pentru a fi investigați dacă nu cumva au dezvoltat o infecție tuberculoasă.

- *Hipersensibilitatea întârziată mediată de limfocitele Tc-citotoxice.* Limfocitele Tc (CD8) sunt ele înșăși citotoxice după stimulare antigenică și interacțiunea cu Th (CD4)

- Aceste celule au efect citotoxic direct asupra celulelor țintă prin limfokinele pe care le secretă. LTc sunt stimulate de antigene prezente pe suprafața celulelor pe care organismul nu le recunoaște ca "self", cum sunt celulele virus infectate, celule tumorale sau țesuturile transplantate.
- Dintre limfokinele secretate de LT citotoxice, cea mai importantă este perforina care se aseamănă cu fracțiunea C9 a complementului. Ca și aceasta, se inseră pe membrana celulei țintă, polimerizează și formează canale transmembranare ce permit influxul de sodiu și deci liza celulei. LTc sunt protejate de activitatea perforinei printr-o substanță numită protectină. LTc joacă rol esențial în respingerea grefelor de țesuturi și organe.

Vă multumesc!