

Lippincott®

Imunologia ilustrată

Ediția a treia

Thao Doan, MD

Director medical
AbbVie
North Chicago, Illinois

Fabio Lievano, MD

Vicepreședinte
AbbVie
North Chicago, Illinois

Michelle Swanson-Mungerson, PhD

Profesor de microbiologie și imunologie
College of Graduate Studies
Midwestern University
Downers Grove, Illinois

Susan Viselli, PhD

Profesor de biochimie și genetică moleculară
College of Graduate Studies
Midwestern University
Downers Grove, Illinois

Traducere din limba engleză de
Sara Berci și Bogdan Tofan



Acquisitions Editor: Lindsey Porambo
Development Editor: Andrea Vosburgh
Editorial Coordinator: Linda Christina
Marketing Manager: Phyllis Hitner
Production Project Manager: Justin Wright
Design Coordinator: Stephen Druding
Art Director: Jennifer Clements
Manufacturing Coordinator: Margie Orzech
Prepress Vendor: Absolute Service, Inc.

Redactare: Vlad Tudosie
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Bernadeta Filip
Design copertă: Oana Bădică

This is a translation of **LIPPINCOTT® ILLUSTRATED REVIEWS: IMMUNOLOGY, THIRD EDITION**
Thao Doan, Fabio Livano, Michelle Swanson-Mungerson, Susan Viselli
Copyright © 2022 Wolters Kluwer.

Copyright © 2013, 2008 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. All rights reserved.
Published by arrangement with Wolters Kluwer Health Inc., USA
Wolters Kluwer did not participate in the translation of this title and therefore it does not take
any responsibility for the inaccuracy or errors of this translation

LIPPINCOTT®. IMUNOLOGIA ILUSTRATĂ

Thao Doan, Fabio Livano, Michelle Swanson-Mungerson, Susan Viselli

Copyright © 2023 Editura ALL

Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Lippincott® – Imunologia ilustrată / Thao Doan, Fabio Livano, Michelle Swanson-Mungerson, Susan Viselli ; trad. din lb. engleză de Sara Berci și Bogdan Tofan. – București : Editura ALL, 2023
ISBN 978-606-587-616-3

- I. Doan, Thao
- II. Livano, Fabio
- III. Swanson-Mungerson, Michelle
- IV. Viselli, Susan
- V. Berci, Sara (trad.)
- VI. Tofan, Bogdan (trad.)

612

Această lucrare trebuie luată „ca atare”, iar editorul neagă orice garanție, explicită sau implicită, inclusiv cele legate de acuratețe, sens sau actualitatea conținutului acestei lucrări. Această lucrare nu se substituie evaluării individuale a pacientului bazată pe examinarea medicală profesionistă și nici luării în considerare – printre altele – a vârstei, greutății, sexului, afecțiunilor medicale curente sau anterioare, istoricului medical, datelor de laborator sau altor factori unici ai pacientului respectiv. Editorul nu oferă sfaturi sau îndrumări medicale, această lucrare fiind numai un instrument de referință. Profesiștii din domeniul medical – și nu editorul – sunt singurii responsabili pentru utilizarea acestei lucrări incluzând judecata clinică și pentru toate diagnosticile și terapiile rezultante. Având în vedere că știința medicală este una în continuă și rapidă dezvoltare, trebuie realizată o verificare profesionistă independentă a diagnosticelor, indicațiilor, selectărilor, dozajelor farmaceutice și tratamentelor medicamentoase, după consultarea unor surse variate de către profesioniștii din domeniul sănătății. La prescrierea medicației, profesioniștii din domeniul sănătății sunt sfătuiți să consulte prospectul (care se găsește în interiorul cutiei medicamentului respectiv) pentru a verifica, printre altele, condițiile de utilizare, atenționările și efectele adverse, și să identifice orice modificare în programul dozării sau contraindicații, în special dacă medicația de administrat este nouă, utilizată cu frecvență redusă sau are un indice terapeutic îngust. În limitele legii, editorul nu-și asumă nicio răspundere pentru vreo leziune sau afectare a persoanelor ori bunurilor, din punctul de vedere al legalității produselor, legii neglijenței ori altfel, sau prin referința la sau uzul de către orice persoană a acestei lucrări.

Această carte include indicații, reacții adverse și programe de dozaj precise pentru medicamente, dar există posibilitatea ca acestea să fie modificate. Cititorul este sfătuit să consulte prospectul medicamentelor, emis de producător. Autorii, editorii, editura și distribuitorii nu sunt responsabili pentru erori sau omisiuni sau pentru orice consecințe derivate din aplicarea și preluarea informațiilor cuprinse în această carte și nu garantează, în scris sau subînțeles, pentru conținutul acestei publicații. Autorii, editorii, editura și distribuitorii nu își asumă răspunderea legală pentru efectele nocive și/sau daunele asupra persoanelor sau patrimoniului acestora care derivă din informațiile citite.

Grupul Editorial ALL:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

f/editura.all
allcafe.ro

Revizori

Andrea Bottaro, PhD

Profesor, Departamentul de științe biomedicale
Cooper Medical School of Rowan University
Camden, New Jersey

Parameswaran Ramakrishnan, PhD, MS

Profesor asistent, Departamentul de patologie
Profesor asistent, Departamentul de biochimie
School of Medicine
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Prefață

Sistemul imunitar reprezintă o integrare elegantă a celulelor și semnalelor care protejează gazda de patogeni. Acest răspuns coordonat oferă nu doar apărare împotriva infecțiilor, dar și protecție împotriva dezvoltării tumorilor.

Totuși, pe lângă protecție, sistemul imunitar poate chiar să favorizeze patologii. Autoimunitatea este cauza majoră a mai mult de 100 de boli cronice și este rezultatul eșecului inactivării sau eliminării celulelor autoreactive. Exemple de boli autoimune sunt artrita reumatoidă, diabetul zaharat de tip I, psoriazisul, lupusul eritematos sistemic și colita ulcerativă.

Pe lângă aceasta, răspunsurile imunologice excesive sau necorespunzătoare pe lungi perioade de timp sau cu expuneri antigenice repetate pot duce la lezarea țesutului-gazdă. Aceste răspunsuri sunt clasificate în patru tipuri de afecțiuni de hipersensibilitate. Afecțiunile comune mediate de reacțiile de hipersensibilitate includ rinita alergică, anafilaxia, astmul și boala serului.

La sfârșitul anului 2019 a fost identificat un nou coronavirus care poate cauza patologie la om, simptomele variind de la ușoare la severe și deces. Acest virus, denumit coronavirusul 2 al sindromului respirator acut sever (SARS-CoV-2), cauzează COVID-19. În martie 2020 COVID-19 a fost declarată pandemie globală de către OMS. Deși este necesară intervenția sistemului imunitar în protecția împotriva acestui virus, cei aflați în stare critică prezintă răspunsuri imunologice exagerate care duc la insuficiență multiplă de organ. Global, au fost raportate mai mult de 40 de milioane de cazuri și mai mult de 1 milion de decese în 219 țări, până în septembrie 2020. Multe vaccinuri-candidat sunt în curs de evaluare cu scopul de a preveni îmbolnăvirea cu COVID-19. Sunt evaluați și anticorpi monoclonali dezvoltați pentru a neutraliza SARS-CoV-2, pentru profilaxia postexpunere. Cu cât se învață mai mult despre acest nou virus, este imperativ ca atât puterea de vindecare a sistemului imunitar, cât și potențialul său nociv prin răspunsuri imunologice zeloase să fie apreciate (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; Accesat la 8 noiembrie 2020).

A treia ediție a *Lippincott®. Imunologia ilustrată* descrie informații aduse la zi, cu scopul de a furniza date importante pentru înțelegerea rolului major al sistemului imunitar în sănătatea umană și în multe afecțiuni, cu nădejdea ca va ajuta cititorul să înțeleagă imunologia și să pună bazele înțelegerii lucrurilor mai complexe întâlnite în timpul studiilor și în posibilele cariere din domeniul științific sau medical.

Cuprins

Prefață...vii

Abrevieri...ix

SECȚIUNEA I: Conceptul recunoașterii sinelui și non-sinelui

Capitolul 1: Nevoia de autorecunoaștere...3

Capitolul 2: Antigenii și receptorii...12

SECȚIUNEA II: Sistemul imunitar înnăscut

Capitolul 3: Barierele împotriva infecțiilor...27

Capitolul 4: Celulele sistemului imunitar înnăscut...36

Capitolul 5: Funcția sistemului imunitar înnăscut...44

SECȚIUNEA III: Sistemul imunitar adaptativ

Capitolul 6: Moleculele sistemului imunitar adaptativ...63

Capitolul 7: Celule și organe...82

Capitolul 8: Generarea diversității imunologice: receptorii antigenici limfocitari...95

Capitolul 9: Dezvoltarea limfocitelor...116

Capitolul 10: Activarea limfocitelor...127

Capitolul 11: Funcțiile efectoare ale limfocitelor...146

Capitolul 12: Reglarea răspunsurilor sistemului imunitar adaptativ...163

SECȚIUNEA IV: Aspecte clinice ale imunității

Capitolul 13: Pacientul sănătos: Modul în care răspunsurile imunologice înnăscute și adaptative mențin starea de sănătate...175

Capitolul 14: Reacțiile de hipersensibilitate...207

Capitolul 15: Imunodeficiența...227

Capitolul 16: Autoimunitatea...255

Capitolul 17: Transplantul...276

Capitolul 18: Farmacoterapia imunologică...298

Capitolul 19: Imunitatea antitumorală...316

Capitolul 20: Măsurarea funcției imunologice...333

Întrebări recapitulative...355

Glosar...366

Index...389

Secțiunea I: Conceptul recunoașterii sinelui și non-sinelui

ΓΝΩΘΙ ΣΑΥΤΟΝ („Cunoaște-te pe tine însuși!”)

—Cuvinte inscripționate în aur în pronaosul
Templului lui Apollo din Delphi

Acest dicton succint, dar plin de semnificație, rezumă nevoia de bază a tuturor formelor de viață.

Într-un fel, majoritatea organismelor din lumea noastră trăiesc pe cont propriu. Sunt compuse din celule unice sau din particule și, astfel, nevoia acestora de a se diferenția unele de altele este aparent simplă. Celula sau particula din care sunt alcătuite este „eu”, iar restul sunt „ceilalți”. Acestea trebuie să simtă care dintre „ceilalți” reprezintă organisme potrivite pentru împerechere sau organisme potrivite pentru conviețuire, dar de altfel, percepția organismelor asupra sinelui este limitată de membrana proprie.

Organismele multicelulare s-au confruntat cu o nouă problemă pe măsură ce au evoluat. Au trebuit să renunțe la o parte din independența lor pentru a beneficia de avantajele de a face parte dintr-un întreg mai mare – un organism compus din multiple unități semiindependente. Inițial, fiecare unitate de acest tip semăna destul de mult cu toate celălalte în cadrul unei structuri mai mari, astfel încât extinderea conceptului de *self* (sine) pentru a include și alte structuri, care erau în esență identice, a fost probabil un salt relativ mic. „Eu” a devenit „noi”, însă doar ca multipli (de) „eu”. Pe măsură ce organismele au devenit mai complexe și diferite, celulele unui singur organism au început să se dividă, au generat o matrice de celule cu diferite forme și diferite funcții. Diferențierea dintre „eu” sau „noi” și „ceilalți” a devenit un proces din ce în ce mai complex: este această celulă adiacentă, care pare diferită de „eu”, o parte din „noi” sau este un intrus care face parte din „ceilalți”?

Dezvoltarea comensalismului între organisme (de exemplu, mușchii și fungii alăturându-se pentru a forma licheni, oamenii și flora bacteriană normală de la nivelul intestinelor și al pielii) a pus numeroase probleme: Dacă avem de a face cu un intrus, reprezintă acesta o amenințare sau poate fi ignorat în siguranță? Dacă reprezintă o amenințare, ce ar trebui făcut pentru a-l elimina?

Aceste întrebări reprezintă punctele de la care pleacă sistemul imunitar. Sistemul imunitar uman utilizează multiple metode pentru a întreba și pentru a răspunde la aceste întrebări. Unele metode au fost utilizate pe scară largă perioade lungi de timp, iar altele au fost dezvoltate mai recent de către grupuri mai restrânse de organisme. Această lucrare realizează o introducere despre modul în care sistemul imunitar gestionează aceste tipuri de întrebări.

Nevoia de autorecunoaștere

1

I. PREZENTARE GENERALĂ

O mare varietate de organisme, alături de moleculele acestora, reprezintă o amenințare constantă pentru organismul uman. Sistemul imunitar uman – mecanismele de apărare care sunt capabile să identifice și să neutralizeze aceste amenințări – este apt să distingă organismele și moleculele „non-self” (non-sine) de cele „self” (sine), care fac parte din organismul omului (Fig. 1.1). Agenții patogeni pot pătrunde în organism din exterior (de exemplu, organisme infecțioase sau agenți toxici) sau pot apărea odată cu schimbări potențial dăunătoare asupra organismului (de exemplu, transformarea malignă a unei celule anterior sănătoase într-o celulă canceroasă). Din fericire, sistemul imunitar este alcătuit din trei linii de apărare (Fig. 1.2) Prima linie de apărare este formată dintr-un set de bariere mecanice (de exemplu, pielea), chimice (de exemplu, mediul acid prezent la nivelul stomacului) și biologice (de exemplu, flora bacteriană comensală) care protejează organismul uman. Dacă aceste bariere sunt compromise, se vor activa a doua și a treia linie de apărare ale sistemului imunitar: prima dată, sistemul imunitar înnăscut și, ulterior, sistemul imunitar adaptativ.

Sistemul imunitar înnăscut și cel adaptativ utilizează celule de suprafață și receptori solubili pentru a detecta posibili agenți patogeni. Totuși, acești receptori ai sistemului imunitar înnăscut și ai sistemului imunitar adaptativ sunt generați în moduri diferite, existând astfel o diferențiere majoră între cele două sisteme (Fig. 1.3).

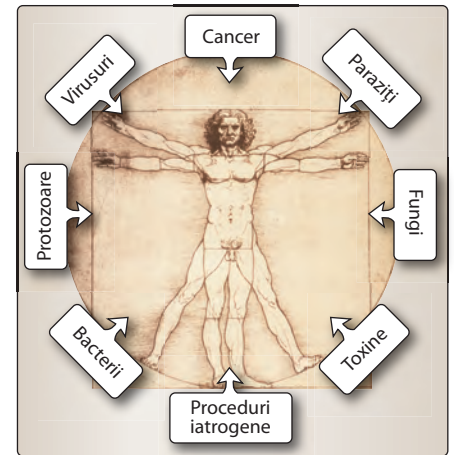


Figura 1.1

Amenințări asupra organismului uman. Organismul uman este expus în mod continuu la mulți agenți infecțioși, celule canceroase, molecule toxice și chiar substanțe terapeutice.

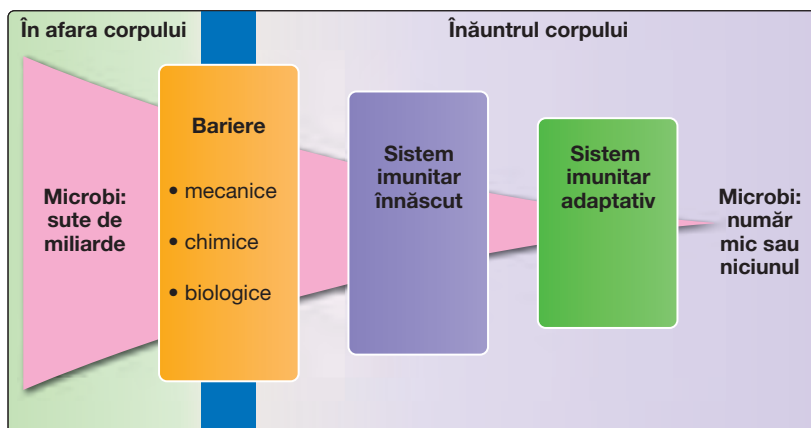


Figura 1.2

Protecția împotriva invaziei microbiene și răspunsul la aceasta. Protecția inițială este asigurată de un set de bariere. Atunci când acestea sunt penetrate, agenții microbieni declanșează sistemul imunitar înnăscut și, dacă este necesar, sistemul imunitar adaptativ.

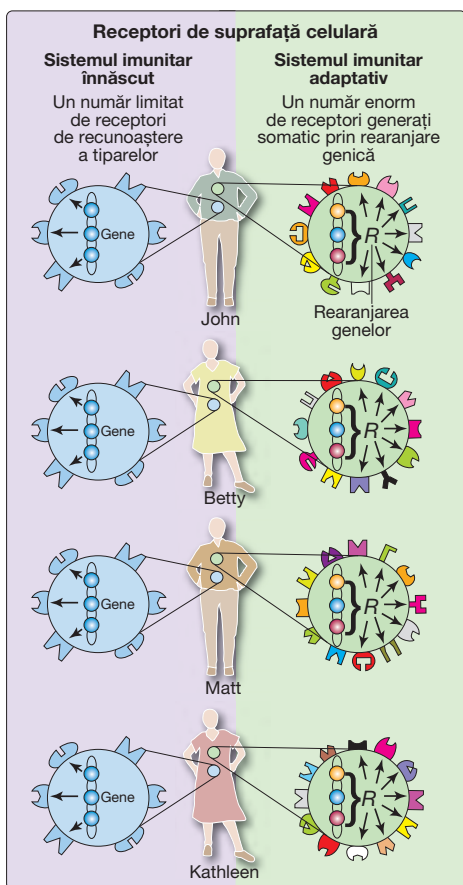


Figura 1.3

Receptorii înnăscuți de recunoaștere a tiparelor și receptorii generați somatic ai sistemului imunitar adaptativ. Fiecare individ exprimă receptori de recunoaștere a tiparelor (sistemul imunitar înnăscut) și receptori generați somatic (sistemul imunitar adaptativ).

Anumiți receptori recunosc și se leagă de molecule de tip self. Alți receptori recunosc și se leagă de molecule de tip non-self. Anumiți receptori pentru moleculele non-self se găsesc în număr limitat și reprezintă un standard al genomului, fiind regăsiți la toți indivizii sănătoși. Ei detectează în mod specific molecule produse de o varietate largă de alte organisme (de exemplu, molecule regăsite în mod obișnuit pe celule bacteriene, dar nu și pe celule umane). Acești receptori „obișnuiți”, numiți receptori de recunoaștere ai tiparelor – **pattern recognition receptors (PRR)**, sunt în număr de aproximativ 100 și fac parte din **sistemul imunitar înnăscut**, cea de-a doua linie de apărare (Fig. 1.4A). Celulele și moleculele sistemului imunitar înnăscut răspund rapid la o invazie microbiană și sunt adeseori suficiente pentru a neutraliza multe dintre infecții.

Sistemul imunitar adaptativ (Fig. 1.4B), cu celulele și moleculele sale unice, reprezintă al treilea nivel de apărare împotriva posibilelor amenințări asupra organismului, după barierele menționate anterior și sistemul imunitar înnăscut. Limfocitele provenite din măduva hematogenă și din timus (limfocitele B, respectiv limfocitele T) generează receptori distincți în timpul dezvoltării. Fiecare limfocit generează în mod aleatoriu un receptor unic produs prin rearanjarea și regruparea unui număr redus de gene într-o genă fuzionată care codează receptorul respectiv. Acești receptori, numiți **receptori generați somatic**, sunt generați în mod aleatoriu anterior oricărui contact cu molecule self sau non-self; acest proces este detaliat în Capitolul 8. Prin combinarea mai multor gene, fiecare individ poate să genereze astfel un număr imens de limfocite B și T, fiecare cu un receptor unic asociat. Un proces ulterior prin care fiecare receptor va fi verificat în mod individual de către organism va duce la selectarea unui set de receptori individualizați pentru fiecare persoană în parte și mediul său non-self. În plus, răspunsurile inițiale ale celulelor sistemului imunitar adaptativ în raport cu un agent patogen sau un stimul va duce la amplificarea sau la suprimarea răspunsurilor ulterioare ale organismului când va întâlni ulterior agentul patogen sau stimulul respectiv. Această abilitate de a modifica răspunsul imunitar la diferite substanțe întâlnite în multiple ocazii reprezintă baza pentru **memoria imunologică**, unul dintre semnele care fac distincția între sistemul imunitar înnăscut și cel adaptativ.

Atât sistemul imunitar înnăscut, cât și cel adaptativ implică numeroase molecule și celule. Câteva dintre acestea aparțin doar unui sistem sau celuilalt, pe când unele sunt implicate atât în răspunsurile sistemului imunitar înnăscut, cât și în sistemul imunitar adaptativ. De exemplu, celulele sistemului imunitar înnăscut pot să acționeze pe cont propriu pentru a rezista organismelor infecțioase, dar câteva dintre ele sunt de asemenea esențiale în activarea celulelor sistemului imunitar adaptativ și, în schimb, activitatea acestora poate să fie amplificată și dirijată de către celulele activate ale sistemului imunitar adaptativ.

Sistemul imunitar folosește diferite mecanisme de apărare împotriva agenților patogeni: distruge agenții patogeni, consumându-i și izolându-i. Multe dintre aceste mecanisme implică și proliferarea celulelor-gazdă relevante, urmată de recunoașterea intrușilor pentru a crea un număr adecvat de celule pentru apărare. Precum multe sisteme biologice, sistemul imunitar folosește redundanța – multiple mecanisme cu funcții suprapuse – pentru a se asigura de faptul că dacă un mecanism este ineficient, altele vor prelua funcția acestuia.

De-a lungul timpului, atât gazdele, cât și microbi și-au schimbat tactica în mod repetat. Anumiți microbi și-au dezvoltat mijloace de a ocoli anumite răspunsuri imunologice. Gazdele, în schimb, și-au dezvoltat strategii suplimentare de apărare. Aceste strategii ar putea fi evitate în cele din urmă de către anumiți microbi.

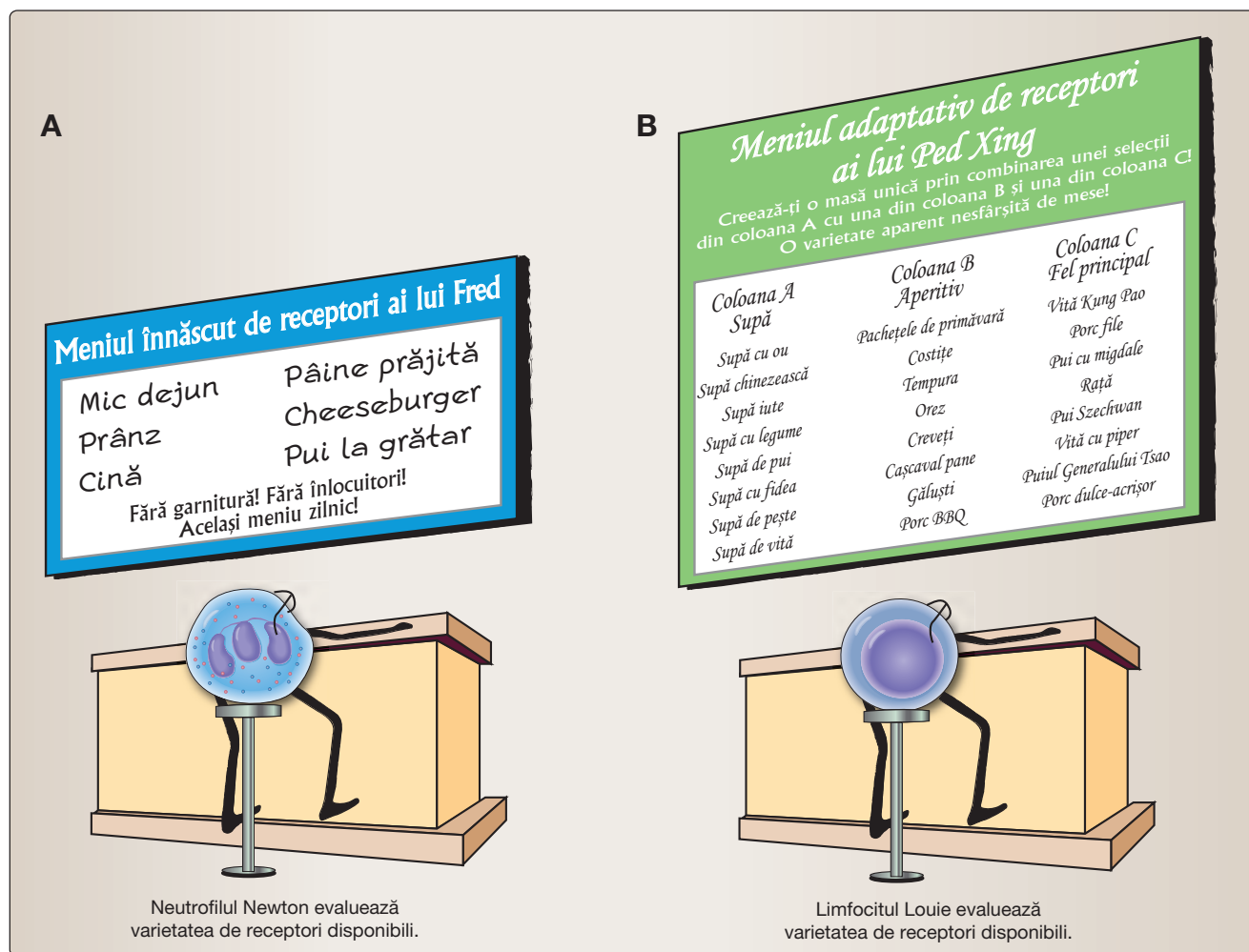


Figura 1.4

Diversitatea receptorilor sistemului imunitar înăscut și ai sistemului imunitar adaptativ. **A.** Receptorii sistemului imunitar înăscut (receptori de recunoaștere a tiparelor) sunt limitați în ceea ce privește diversitatea și numărul acestora și sunt constanți de la un individ la altul. **B.** Receptorii generați somatic ai limfocitelor sistemului imunitar adaptativ utilizează combinații aleatorii de gene pentru a produce un număr foarte mare de receptori diferiți.

Aceste noi inovații microbiene vor duce la dezvoltarea de mecanisme adiționale de apărare, ciclul repetându-se. Astfel, relația dintre gazdă și microb este în esență un joc de-a șoarecele și pisica.

II. CONCEPTUL IMUNOLOGIC DE SELF

Dacă ar trebui să descrii ce te face unic ca individ, probabil că ai face o listă cu trăsăturile proprii (de exemplu, ce fel de ochi ai, ce fel de păr, culoarea pielii, grupa de sânge). De asemenea, s-ar putea să enumeri însușiri pe care nu le-ai avea niciodată (de exemplu, lipozaharide, hemaglutinine, pene, solzi, aripi). Sistemul imunitar face distincții similare. De exemplu, receptorii sistemului imunitar înăscut au fost selectați de-a lungul unei perioade lungi de timp să recunoască doar molecule non-self a căror prezență indică un intrus, precum lipozaharidele care se găsesc pe suprafața a numeroase tipuri de bacterii. Pe de altă parte, receptorii sistemului imunitar adaptativ, care sunt extrem de variabili, generați în interiorul anumitor celule somatice

ale fiecărui individ, recunosc atât moleculele self, cât și non-self. Ca rezultat, celulele care îi exprimă trebuie să fie supuse unui proces de selecție sau de „instruire“ pentru a învăța în primul rând ce molecule reprezintă moleculele self pentru acel individ în mod particular și, ulterior, să considere în mod implicit tot restul elementelor ca fiind non-self.

A. Recunoașterea selfului

Recunoașterea selfului este utilizată de către celulele corpului pentru a determina dacă una dintre moleculele întâlnite posedă structurile necesare pentru a demonstra că este parte din organismul uman. Acest lucru este important din mai multe puncte de vedere. Abilitatea de a recunoaște moleculele de tip self permite celulelor dintr-un organism multicelular să știe dacă celulele cu care vin în contact aparțin de fapt aceluiași organism și dacă interacțiunile cu acestea sunt sigure. În multe funcții ale sistemului imunitar, recunoașterea structurilor self printre celule este esențială în abilitatea lor de a interacționa cu succes cu alte celule în vederea realizării unor funcții. Aceste structuri de tip self sunt în mod normal absente la celulele microbiene invazive și s-ar putea să fie absente la anumite celule anormale de la nivelul organismului (de exemplu, celule canceroase) sau la celule provenite de la alți indivizi din aceeași specie (de exemplu, o grefă transplantată).

B. Recunoașterea absenței moleculelor de tip self

Pe lângă faptul că permit interacțiuni productive, absența unor indicatori de tip self poate să declanșeze un atac la nivelul oricărui celule care nu prezintă acest tip de indicatori. De exemplu, anumite celule (cum ar fi celulele natural killer) ale sistemului imunitar înăscut prezintă receptori ce recunosc semnale de stres exprimate la nivelul celulelor canceroase sau la nivelul celulelor infectate. Utilizând un al doilea set de receptori, celulele natural killer examinează celulele supuse la stres pentru a determina dacă posedă un nivel suficient de molecule de suprafață numite CMH I, molecule prezente în mod normal la nivelul tuturor celulelor nucleate din organism. Expresia moleculelor CMH I poate să fie pierdută în totalitate la nivelul unor celule care au devenit canceroase sau ca rezultat al unei infecții virale. Celulele provenite de la alți indivizi (de exemplu, țesut transplantat) pot de asemenea să nu prezinte o exprimare adecvată a moleculelor CMH I. Celulele de tip natural killer pot să detecteze o exprimare redusă a acestora și să omoare celulele respective.

C. Recunoașterea moleculelor non-self

Abilitatea de a recunoaște un organism non-self și care nu a mai fost întâlnit până acum reprezintă o provocare biologică semnificativă. Sistemul imunitar face față acestei provocări utilizând două abordări: prin receptorii de recunoaștere a tiparelor și prin receptorii somatici menționați anterior (vezi Fig. 1.3). Prima abordare constă într-un set stabil de receptori care au fost selectați în timpul evoluției pentru a recunoaște și pentru a se lega de structuri produse de organisme distant înrudite (de exemplu, microbi) sau care sunt produși de celule-gazdă ca reacție la stres (de exemplu, o infecție sau leziune). Receptorii somatici ai limfocitelor, care de altfel sunt extrem de variabili, se bazează pe un număr relativ restrâns de gene transmise în mod obișnuit de la o generație la alta, dar care sunt rearanjate ulterior somatic în fiecare limfocit

al fiecărui individ pentru a genera un set vast și aleatoriu de receptori capabili să se lege de și să recunoască molecule de tip non-self.

1. Receptorii de recunoaștere a tiparelor: PRR sunt proiectați pentru a recunoaște și pentru a se lega doar de structuri non-self care sunt găsite în număr mare în lumea microbiană, dar nu sunt exprimați în mod normal în celulele-gazdă normale. Structurile acestor receptori sunt codate direct în genom. Astfel, aceștia sunt transmiși peste generații și sunt exprimați la nivelul fiecărui individ dintr-o anumită specie într-o formă identică, în esență. Acest tip de recunoaștere este caracteristic sistemului imunitar înnăscut. PRR identifică structurile asociate în mod tipic cu microbii, dar nu cu celulele-gazdă. Anumiți PRR (de exemplu, receptorii Toll-like) sunt regăsiți pe membranele multiplelor tipuri de celule, pe când alți PRR (de exemplu, molecule ale sistemului complement) sunt solubili și se regăsesc în citoplasma celulelor din lichidele biologice. Rolul PRR este prezentat mai în detaliu în Capitolele 2 și 5, capitole destinate sistemului imunitar înnăscut.

2. Receptorii generați somatic: O subcategorie a leucocitelor, limfocitele B și T, reprezintă singurele celule capabile de producerea unor receptori generați somatic ai sistemului imunitar adaptativ. Fiecare limfocit T sau B utilizează rearanjarea ADN-ului pentru a dezvolta un receptor unic (descriș în detaliu în Capitolul 8). Deși fiecare celulă produce un singur tip de receptor capabil să recunoască o singură structură, numărul total de celule care trece prin acest proces permite dezvoltarea unui set de receptori ce recunoaște mai mult de 1010 structuri diferite. Deoarece fiecare celulă își generează receptorul în mod aleatoriu, anumite celule generează receptori capabili să recunoască structuri de tip self, pe când alții recunosc structuri non-self. Ca rezultat, limfocitele B și T sunt supuse unui proces („de instruire“) de îndepărtare a receptorilor capabili să recunoască și să atace celulele normale din interiorul corpului. Ba mai mult, anumite limfocite dezvoltă receptori care nu sunt capabili să interacționeze în mod corect cu restul celulelor din corp, aceștia fiind și ei eliminați. Odată activate, limfocitele T și B pot să genereze răspunsuri imunologice puternice, chiar letale, proiectate să elimine celulele și moleculele non-self.

III. MEMORIA IMUNOLOGICĂ

Celulele și moleculele sistemului imunitar înnăscut interacționează cu un organism microbian particular ca și când l-ar întâlni pentru prima dată. Sistemul imunitar adaptativ, pe de altă parte, are capacitatea de a utiliza întâlnirea inițială cu un anumit stimul (de exemplu, un microb specific) pentru a-și modifica sau adapta răspunsul la toate întâlnirile ulterioare cu același stimul (Fig. 1.5). **Memoria imunologică** permite sistemului imunitar adaptativ să-și adapteze răspunsurile în funcție de celulele sau moleculele pe care le întâlnește în multiple ocazii. În anumite cazuri, precum în cazul microbilor comuni, răspunsurile ulterioare pot să devină mult mai rapide și mai viguroase în ceea ce privește eliminarea microbilor, adeseori înainte ca prezența lor să fie detectată prin alte mijloace. În alte cazuri, răspunsurile imunologice pot să fie diminuate ca intensitate, precum în cazurile în care

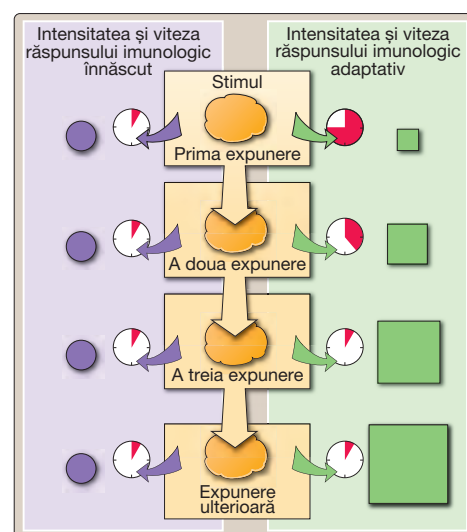


Figura 1.5

Memoria imunologică. Sistemul imunitar înnăscut reacționează la un anumit stimul de o intensitate constantă, indiferent de câte ori a fost expus la stimul. Sistemul imunitar adaptativ poate să se adapteze și să își modifice răspunsul după fiecare expunere la un anumit stimul.



Figura 1.6

Mecanisme de apărare imunologică. Sistemul imunitar utilizează un arsenal de mecanisme de protecție care inhibă sau distrug microbii care invadează organismul uman. Ilustrarea prezentată include câteva dintre ele, iar secvența acestora poate varia.

sunt întâlnite entități de tip non-self comune, cum ar fi celule sau molecule inofensive prezente la nivelul pielii, la nivelul aerului pe care îl respirăm sau în mâncarea sau apa pe care o consumăm. Memoria imunologică îi conferă astfel organismului abilitatea de a interacționa cu diferite celule non-self, amenințătoare sau sigure.

IV. MECANISMELE DE APĂRARE

Sistemul imunitar, alături de sistemul nervos și de cel endocrin, reprezintă una dintre căile majore de comunicare ale organismului uman. Majoritatea răspunsurilor imunologice necesită interacțiuni corecte între numeroase molecule și celule.

Odată ce sistemul imunitar decide să elimine o amenințare particulară, acesta utilizează trei abordări generale. Agentul patogen poate să fie izolat, poate să fie dezintegrat sau poate să fie ingerat și consumat; ori poate să fie atacat printr-o combinație de acțiuni. În cadrul acestor categorii generale, sunt disponibile multiple mecanisme (Fig. 1.6) pentru inhibarea răspândirii și dezvoltării intrușilor microbieni sau pentru distrugerea acestora. Barierele mecanice (de exemplu, pielea și membranele mucoase), barierele chimice (de exemplu, moleculele microbicide) și barierele biologice (de exemplu, prezența microbilor comensali) opun rezistență față de pătrunderea inițială a microbilor la nivelul organismului. Microbi invazivi pot să fie zidiți în interiorul structurilor (de exemplu, granuloamele) pentru a restricționa abilitatea acestora de a se răspândi în alte părți ale organismului.

Alterarea celulelor non-self poate fi realizată prin lezarea la nivel membranar și inducerea procesului de **apoptoză**, sau de moarte celulară programată. **Fagocitele** capturează și ingerează microbii și detritusurile celulare. Ingestia și degradarea ulterioară a microbilor și detritusurilor celulare poate stimula secreția de molecule de către anumite celule fagocitare, care activează selectiv alte elemente ale sistemului imunitar. Celulele natural killer pot să detecteze și să distrugă celulele-gază care prezintă anumite caracteristici anormale (de exemplu, în urma unei infecții virale). Anticorpii (produși de către limfocitele B) și moleculele sistemului complement pot să se atașeze la microbi și să inițieze distrugerea acestora, pe când limfocitele T pot să atace în mod direct sau indirect microbii și celulele infectate. Multe dintre celulele sistemului imunitar pot să prolifereze rapid odată cu percepția unei amenințări pentru a asigura un număr suficient de celule care să poată ține piept amenințării.

Aplicația clinică 1-1: Pandemia COVID-19

Pandemia reprezintă o epidemie globală. Aceasta apare atunci când un nou agent începe să infecteze oamenii și se poate răspândi sustenabil în rândul populației. Deoarece există o imunitate scăzută sau chiar absență împotriva acestui virus nou, acesta se răspândește la nivel global.

Coronavirusurile reprezintă o familie largă de virusuri care produc patologii, de la o simplă răceală la boli mai severe, cum sunt sindromul respirator al Orientului Mijlociu (MERS) și sindromul respirator acut sever (SARS). Coronavirusurile se transmit de la animale la om și de la om la om.

Un focar de boli respiratorii cauzate de un nou coronavirus a fost raportat inițial în Wuhan, China, în ianuarie 2020, acesta răspândindu-se rapid pe tot globul și fiind ulterior detectat în rândul populațiilor de pe toate continentele. La începutul lunii aprilie 2020, peste un milion de persoane erau infectate la nivel mondial, numărul de cazuri fiind mai mare în Statele Unite, Spania, Italia, Germania și Franța, decât în China. Rata mortalității este încă în curs de evaluare. Virusul a fost denumit „SARS-CoV-2”, iar boala cauzată de acesta se numește „boala cu coronavirus 2019 (COVID-19)”. Aceasta este o nouă tulpină de coronavirus, descoperită în 2019, care nu a fost identificată anterior la oameni.

Cazurile de boală raportate variau de la patologii ușoare (inclusiv pacienți asimptomatici) la cazuri severe, care se soldau cu moartea celor infectați. Pacienții vârstnici sau cei cu patologii cronice severe (de exemplu, patologii cardiace, pulmonare și diabet zaharat) prezintă risc crescut pentru dezvoltarea de forme severe de COVID-19.

Semnele comune de boală includ simptome respiratorii, febră, tuse, dispnee și dificultate la respirație. În cazurile mai severe, infecția poate să cauzeze pneumonie, sindrom respirator sever acut, insuficiență renală sau chiar deces.

La pacienții cu COVID-19, limfopenia (un nivel anormal de mic de limfocite în sânge) pare a fi comună.

Surse: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>; https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fcases-in-us.html#cases_casesper100klast7days

Rezumatul capitolului

- Sistemul imunitar distinge celulele și moleculele care aparțin organismului uman (**self**) de cele care nu aparțin (**non-self**) utilizând sistemul imunitar înăscut și sistemul imunitar adaptativ.
- Atât sistemul imunitar înăscut, cât și cel adaptativ utilizează receptori prezenți pe suprafața celulară, cât și receptori solubili care detectează potențiali agenți patogeni.
- Celulele și moleculele sistemului imunitar înăscut răspund prompt la invazia microbiană și sunt adeseori suficiente pentru protecția organismului.
- Recunoașterea selfului este utilizată de către celule pentru a determina dacă o moleculă sau o celulă întâlnită posedă structura adecvată pentru a face parte din organism.
- Recunoașterea unei molecule non-self care nu a mai fost întâlnită este realizată cu ajutorul receptorilor de recunoaștere a tiparelor și cu ajutorul receptorilor generați somatic.
- **Memoria imunologică** permite sistemului imunitar adaptativ să își adapteze răspunsurile în funcție de structurile pe care le întâlnește în numeroase ocazii.
- Sistemul imunitar poate să înlăture amenințările prin **izolare**, **perturbare** sau **ingestie** (consumare) ori printr-o combinație a acestor acțiuni.

Întrebări recapitulative

- 1.1 Recunoașterea imunologică a moleculelor care aparțin selfului este importantă pentru:
- activarea celulelor natural killer ale sistemului imunitar înăscut.
 - a determina siguranța interacțiunii cu molecula respectivă.
 - a induce generarea somatică a unui receptor al unui limfocit B sau T pentru molecula respectivă.
 - stimularea legării de receptori de recunoaștere a tiparelor.
 - a declanșa un atac asupra celulei care prezintă molecula self.
- 1.2 Celulele natural killer evaluează dacă alte celule sunt anormale prin detectarea tipurilor și a nivelului următoarelor structuri de suprafață:
- molecule CMH de clasă I.
 - molecule non-self.
 - tipare moleculare asociate patogenilor.
 - receptorii de recunoaștere a tiparelor.
 - receptorii de suprafață generați somatic.
- 1.3 Receptorii de recunoaștere a tiparelor se leagă de:
- limfocitele B și T.
 - moleculele asociate celulei-gazdă.
 - moleculele CMH I.
 - celulele natural killer.
 - tiparele moleculare asociate patogenilor.
- 1.4 Receptorii generați somatic găsiți pe limfocitele B și T sunt:
- legați doar de moleculele CMH de clasă I.
 - codați în linia germinativă pentru a recunoaște tipare moleculare asociate patogenilor.
 - produși inițial după întâlnirea cu moleculele non-self.
 - identici în rândul indivizilor.
 - generați aleatoriu în timpul dezvoltării.

Răspunsul corect este B. Identificarea selfului semnalizează sistemului imunitar faptul că celula sau molecula recunoscută nu reprezintă o amenințare pentru organism. Celulele natural killer utilizează acest mecanism de recunoaștere a selfului pentru a opri atacul asupra celulelor pe care le percep ca fiind anormale. Generarea receptorilor de către limfocitele B și T are loc independent de întâlnirea inițială cu moleculele self. Receptorii de recunoaștere a tiparelor, pe de altă parte, sunt genetic programați să recunoască moleculele non-self. Prin declanșarea unui atac asupra unei molecule self, o moleculă de recunoaștere imunologică își încalcă „pactul de neagresiune” cu celulele și moleculele gazdei și realizează „o lovitură de stat”, cunoscută sub numele de autoimunitate.

Răspunsul corect este A. Moleculele CMH de clasă I sunt molecule de identificare a selfului găsite la nivelul tuturor celulelor-gazdă nucleate. Celulele natural killer, după ce intră în contact cu celulele care exprimă semnale de stres, iau decizia de a distruge sau nu celula respectivă în urma analizei nivelului de molecule CMH I. Cu toate că reprezintă membri ai sistemului imunitar înăscut, celulele natural killer nu recunosc tiparele moleculare asociate patogenilor, moleculele non-self sau receptorii de recunoaștere a tiparelor. Celulele natural killer nu sunt capabile să recunoască receptorii de suprafață celulară generați somatic.

Răspunsul corect este E. Receptorii de recunoaștere a tiparelor (PRR) sunt determinați genomic să lege molecule exprimate la scară largă de către microbi, dar nu de către celulele-gazdă. În consecință, PRR nu recunosc moleculele asociate cu celula-gazdă, precum moleculele CMH de clasă I sau celulele cu originea în gazdă, precum limfocitele B, T sau celulele natural killer.

Răspunsul corect este E. Limfocitele derivate din măduva hematogenă (B) și cele derivate din timus (T) generează receptori somatici în timpul dezvoltării. Spre deosebire de celulele natural killer, limfocitele B și T sunt incapabile să evalueze cantitatea de molecule CMH de clasă I de pe celulele nucleate. Spre deosebire de receptorii sistemului imunitar, receptorii somatici ai limfocitelor B și T sunt generați în mod aleatoriu și variază foarte mult între indivizi. Receptorii limfocitelor B și T sunt formați înainte de stimularea antigenică.

- 1.5 Memoria imunologică se referă la:
- activarea celulelor fagocitare, care va duce la ingestia invadatorilor microbieni.
 - schimbarea în răspunsurile sistemului imunitar adaptativ odată cu întâlnirile ulterioare cu antigenii.
 - stabilitatea răspunsurilor sistemului imunitar înăscut la un microb particular.
 - recunoașterea tiparelor moleculare asociate patogenilor de către receptorii de recunoaștere a tiparelor.
 - stimularea unei celule defectuoase cu un nivel redus de CMH de tip I să se autodistrugă.
- 1.6 Virusurile gripale infectează oamenii și obțin un răspuns imunitar care este adeseori insuficient pentru a proteja indivizii de boală sau moarte. Care dintre următoarele structuri prezente pe virusurile gripale le permite să fie recunoscute de către sistemul imunitar uman?
- Moleculele CMH I
 - Moleculele CMH II
 - Tiparele moleculare asociate agenților patogeni
 - Receptorii de recunoaștere a tiparelor
 - Receptorii generați somatic
- 1.7 Activarea inițială a răspunsurilor imunologice la infecție se datorează interacțiunilor dintre:
- limfocitele B și coronavirus.
 - celulele natural killer și moleculele CMH I.
 - limfocitele T și peptidele de coronavirus.
 - receptorii de recunoaștere a tiparelor și ARN-ul coronavirusului.
 - moleculele de anticorpi și proteinele spike ale coronavirusului.
- 1.8 Corpul prezintă capacitatea de a utiliza întâlnirea inițială cu un patogen și de a-și modifica răspunsurile la întâlnirea ulterioară cu același agent patogen. Care dintre următorii receptori este implicat în memoria imunologică?
- Moleculele CMH I
 - Moleculele CMH II
 - Tiparele moleculare asociate patogenilor
 - Receptorii de recunoaștere a tiparelor
 - Receptorii generați somatic

Răspunsul corect este B. Un semn distinctiv al sistemului imunitar este faptul că alterează în mod progresiv răspunsurile sale în ceea ce privește reexpunerea la un stimul antigenic. În acest sens, trebuie să ia în considerare expunerea anterioară, un proces cunoscut sub numele de memorie. Cu toate că fac parte din sistemul imunitar înăscut și nu prezintă memorie imunologică, fagocitele pot fi influențate de sistemul imunitar adaptativ. Răspunsurile constante ale sistemului imunitar înăscut, de la cele inițiale până la cele ulterioare, reprezintă o caracteristică a acestuia. Memoria imunologică a sistemului imunitar adaptativ nu este transmisă genetic de la o generație la alta. Detectarea unui nivel redus de molecule CMH de clasă I reprezintă o funcție a celulelor natural killer, membre ale sistemului imunitar înăscut.

Răspunsul corect este C. Moleculele prezente la nivelul virusului, care nu sunt prezente pe celulele-gazdă, reprezintă tipare moleculare asociate patogenilor. Receptorii de recunoaștere a tiparelor se găsesc atât la nivelul celulelor-gazdă, cât și la nivelul moleculelor. Moleculele CMH de clasă I și II sunt prezente pe celulele-gazdă nucleate, dar nu și la nivelul virusurilor. Receptorii generați somatic se găsesc pe limfocitele B și T ale gazdei.

Răspunsul corect este D. Receptorii de recunoaștere a tiparelor constituie în mod tipic primul răspuns la atacul agenților patogeni. În cazul virusurilor ARN, receptorii de recunoaștere a tiparelor care se leagă de ARN-ul viral pot să inducă activarea celulară pentru a iniția răspunsurile imunologice împotriva agenților patogeni. Celulele natural killer ale sistemului imunitar înăscut reprezintă a doua linie de apărare. Limfocitele B și T ale sistemului imunitar adaptativ reprezintă al treilea nivel de apărare. Producția de anticorpi provenită din memoria imunologică permite sistemului imunitar adaptativ să răspundă virusului în întâlnirile ulterioare.

Răspunsul corect este E. Receptorii generați somatic prezenți pe limfocitele B și T sunt capabili să genereze un răspuns imunologic cu memorie. Moleculele CMH I sunt prezente pe toate celulele nucleate. Celulele natural killer, după ce intră în contact cu celulele care exprimă semnale de stres, trebuie să decidă dacă le vor distruge sau nu în urma evaluării tipurilor și a nivelului de molecule CMH I. Moleculele CMH II regăsite în primul rând la nivelul limfocitelor B, monocitelor și al celulelor dendritice sunt importante în inițierea răspunsurilor imunologice. Receptorii de recunoaștere a tiparelor, primul răspuns împotriva atacului agenților patogeni, detectează și se leagă de tiparele moleculare asociate patogenilor, prezente pe suprafața agenților patogeni.