

## Macroorganismul Factori de apărare ai gazdei

## Macroorganismul Factori de apărare ai gazdei

- apărarea nespecifică
  - constituțională
  - înăscută
  - naturală
  - ereditară
- dezvoltată în cursul filogeniei
- apărarea specifică
  - dobândită
  - imunitate
- dezvoltată în cursul ontogeniei

## APĂRAREA NESPECIFICĂ

- constituie prima linie de apărare
- este non-antigen specifică
- nu are memorie imună / nu protejează postinfecție
- Mecanismele de apărare nespecifică, înăscută
  - s-au dezvoltat filogenetic
  - sunt asigurate de factori constituționali cu care se nasc toți indivizii
- Factorii rezistenței nespecifice sunt:

## A. bariere și mecanisme nespecifice externe:

### BARIERE TEGUMENTARE

- **Tegumentul** este cea mai eficientă barieră mecanică și în același timp ecologică și chimică prin:
  - **integritate** – microorganismele nu pătrund prin tegumentul intact (excepție leptospira);
  - **exfoliere** - sunt îndepărtate microorganismele superficiale
  - **microbiota rezidentă** a tegumentului dominată de bacterii Gram pozitive care produc lipoliza sebumului;
  - **pH-ul** ușor acid datorat lipolizei sebumului.

## A. bariere și mecanisme nespecifice externe:

### BARIERE MUCOASE

- mai complexe dar mai puțin eficiente decât tegumentul
- prin mucoase pot pătrunde un număr destul de mare de bacterii în organism
- barierele mucoase acționează ca:
  - **bariere mecanice** – prin epiteliile pavimentoase stratificate și variate epitelii secretoare; prin secrețiile care spală suprafețele;
  - **bariera glicoproteică** – mucusul care împiedică aderarea bacteriilor de substratul specific;
  - **bariera chimică** – prin secrețiile care conțin lactoferină și lizozim;
  - **bariera ecologică** – prin microbiota mucoaselor.

## B. bariere și mecanisme nespecifice interne:

### BARIERE MECANICE

- reprezentate de țesutul conjunctiv dens care poate fi depășit relativ ușor de bacteriile care eliberează colagenaze

### BARIERA CELULARĂ

- Asigură apărarea antibacteriană prin
  - fagocitoză
  - pinocitoză
  - include sistemele fagocitare circulante:
    - granulocitar
    - reticulo-endotelial
- Fagocitele sunt de două feluri:
  - polimorfonucleare neutrofile (microfage) prezente în sânge
  - fagocite mononucleare (macrofage)
- Importantă este acțiunea celulelor „natural killer” – NK – ce au acțiune citotoxică naturală asupra celulelor infectate cu virus și asupra celulelor tumorale.

răspunsul imun mediat celular (RIMC)

RIMC este esențial în eliminarea:

• celulelor infectate cu PARAZIȚI INTRACELULARI, cum ar fi unele bacterii (agentul tuberculozei...) și virusuri (HIV, VHB, virusul gripal...)

•CELULELOR CANCEROASE

•CELULELOR UNEI GREFE ALOGENE

răspunsul imun mediat celular (RIMC)

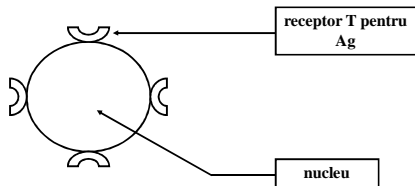
celulele care realizează RIMC:

•macrofage

•limfocitele T dintre care  $LT_4$  și  $LT_8$

cele din urmă se **formează** în MĂDUVA OSOASĂ și se **diferențiază** în TIMUS

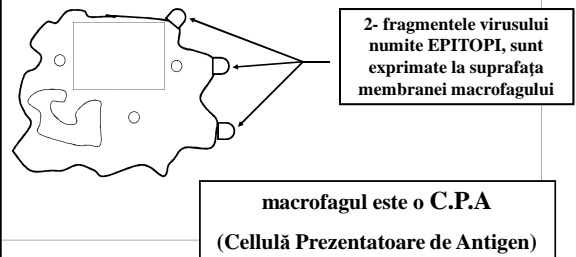
reprezentarea schematică a unui limfocit T



Un limfocit T prezintă pe suprafața membranei celulare mai multe mii de molecule de receptori pentru antigen

dinamica RIMC

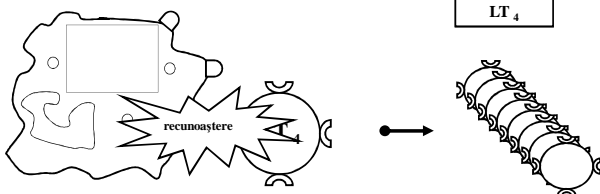
ETAPA 1 : fagocitoza



Fagocitoza este etapa inițială indispensabilă pentru ca evenimentele următoare să aibă loc

dinamica RIMC

ETAPA 2 : selecția clonală

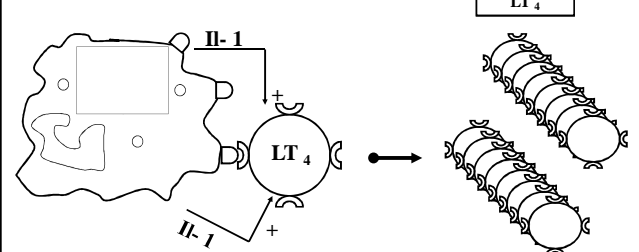


1-  $LT_4$  recunoaște unii EPITOPI prezentați de CPA

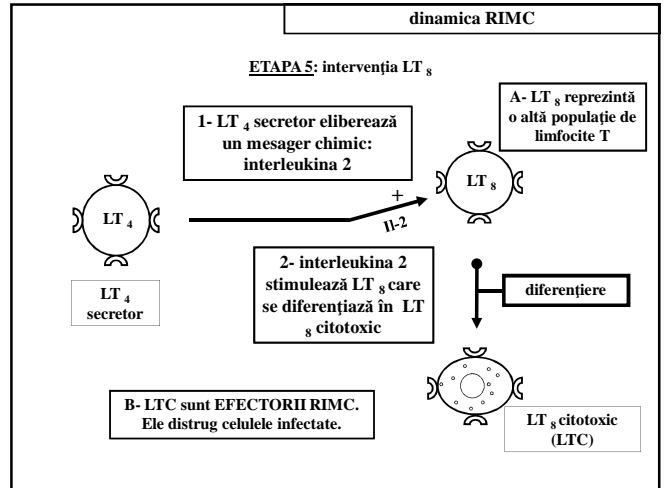
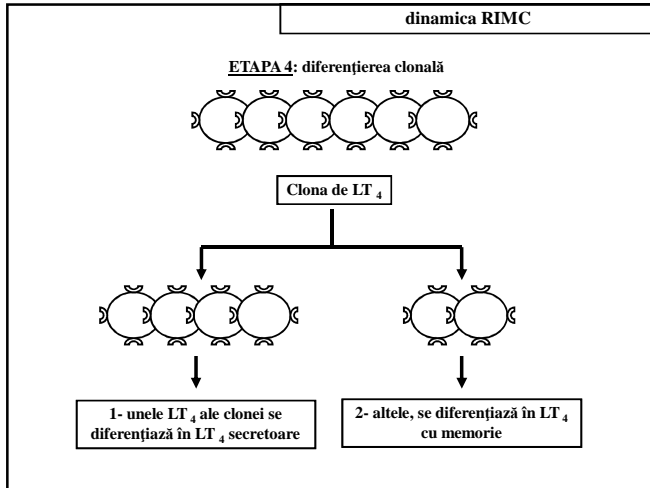
2-  $LT_4$  suferă o serie de MITOZE ducând la formarea unei CLONE de  $LT_4$

dinamica RIMC

ETAPA 3: expansiunea clonală

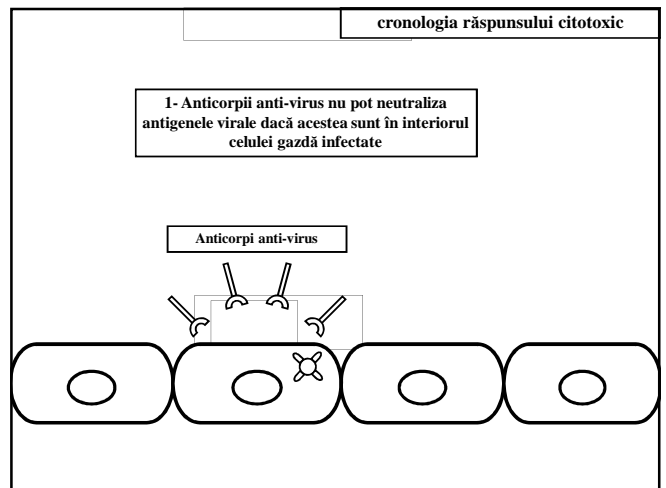
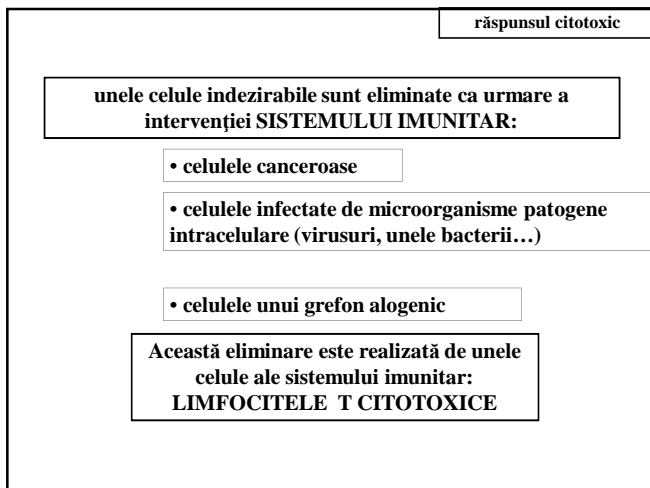
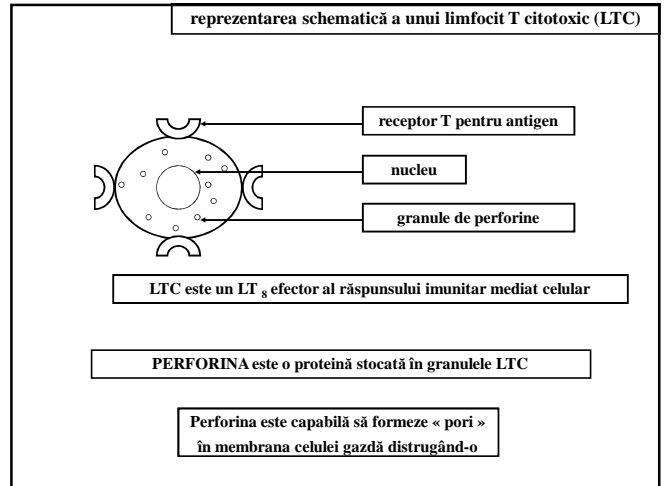
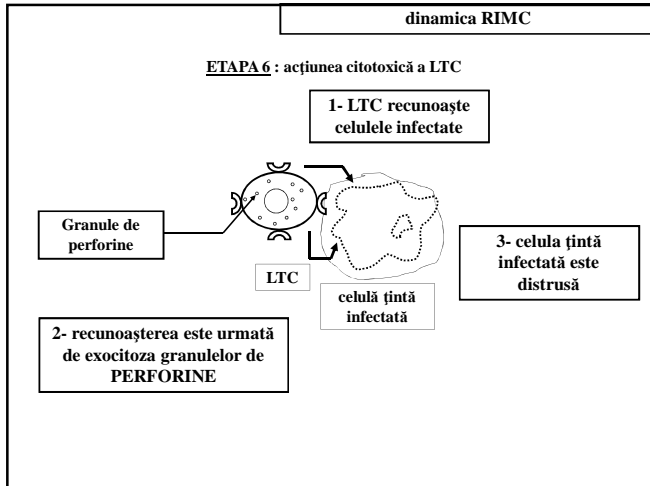


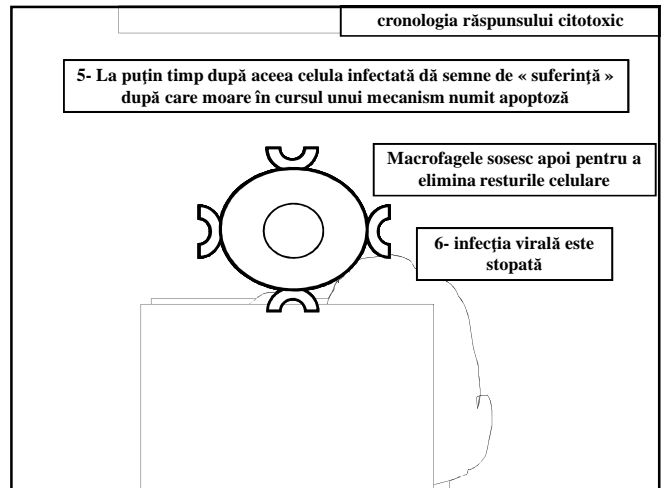
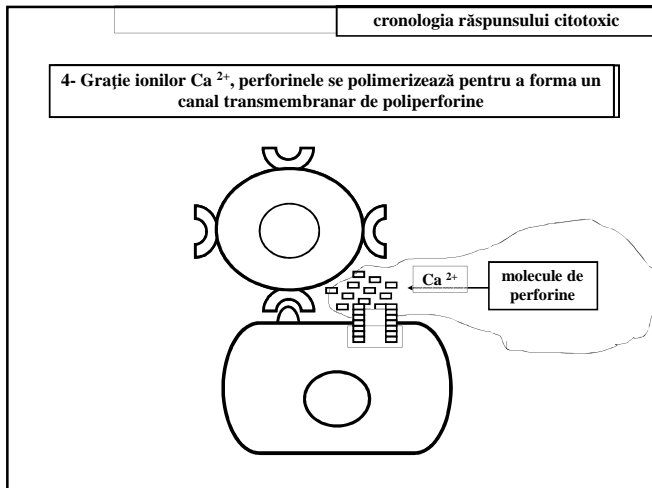
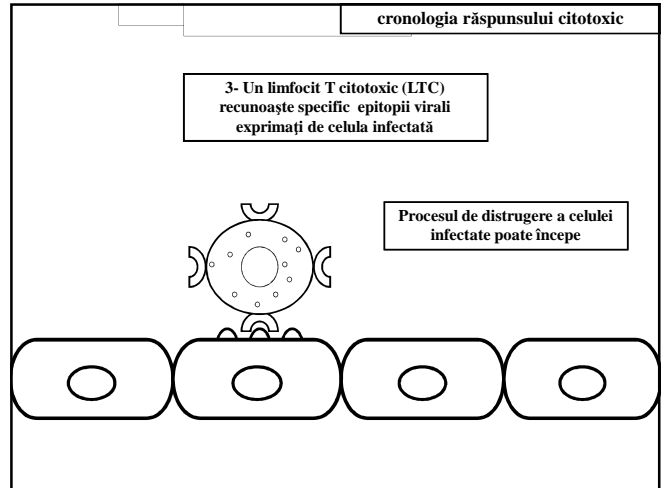
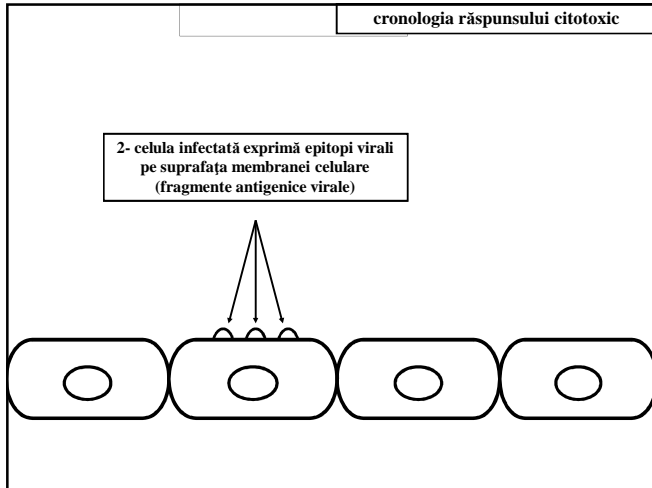
macrofagul produce un mesager chimic numit INTERLEUKINA 1, care stimulează DIVIZIUNEA MITOTICĂ a  $LT_4$



B- LTC sunt EFECTORII RIMC. Ele distrug celulele infectate.

$LT_8$  citotoxic (LTC)





### ***B. bariere și mecanisme nespecifice interne:***

#### **BARIERA CHIMICĂ**

- reprezentată de
  - interferoni
  - reactivii de fază acută
  - sistemul complement

### **INTERFERONII**

- proteine cu greutate moleculară mică
- elaborate de celula infectată cu virus
- proteine care protejează de infecția virală celulele neinfectate
- NU protejează celula producătoare;
- grupele de IFN sunt distincte imunologic
- antiserurile anti IFN nu reacționează încrucișat

## INTERFERONII

- prima linie de apărare nespecifică a organismului față de infecția virală,
  - precede răspunsul imun specific
- au specificitate de gazdă
  - activi numai pe celulele speciei producătoare
- nu au activitate virus specifică
  - inhibă o mare varietate de virusuri
- produși de celulele tuturor vertebratelor
  - în mod normal celulele nu produc interferoni decât atunci când sunt stimulate

## INTERFERONII

- inductoare de interferon
  - infecția virală
  - ARN dublu spiralat
  - activatori și inhibitori metabolici
    - mitogeni - fitohemaglutinina
    - limfokine – IL-1, IL-2, IL-12
    - acid retinoic
  - bacterii și endotoxine
    - Brucella spp., Lysteria monocitogenes, Mycoplasma
    - Endotoxinele bacteriilor Gram-negative

## INTERFERONII

- INHIBITORI DE IFN:
  - actinomicina D
  - cortizonul
  - unele virusuri prin mecanisme de evitare a răspunsului imun

## INTERFERONII

- sunt citokine care au funcții imunomodulatoare
  - interferonul  $\alpha$  – inhibă replicarea virală
  - interferonul  $\beta$  – inhibă replicarea virală
  - interferonul  $\gamma$  – afectează macrofagele, „celulele natural ucigașe” (NK) și alte celule

## PROPRIETĂȚILE INTERFERONILOR UMANI

### *IFN tip I cu subtipurile:*

- IFN  $\alpha$ 
  - produs de leucocite
  - stabil la pH acid
  - codificat de un grup de 20 gene de pe cromozomul 9
- IFN  $\beta$ 
  - produs de fibroblaste infectate cu virus
  - stabil la pH acid
  - codificat de 1 genă de pe cromozomul 9
- IFN  $\omega$ 
  - produs de celulele hematopoietice
  - stabil la pH acid
- IFN T
  - produs de trofoblast
  - promovează implantarea embrionară
  - stabil la pH acid

## PROPRIETĂȚILE INTERFERONILOR UMANI

### *IFN tip II (IFN $\gamma$ )*

- produs de limfocitele T CD4, CD8; celulele NK; macrofage
- indus de antigen, lectină, mitogeni
- instabil la pH acid
- codificat de 1 genă de pe cromozomul 12

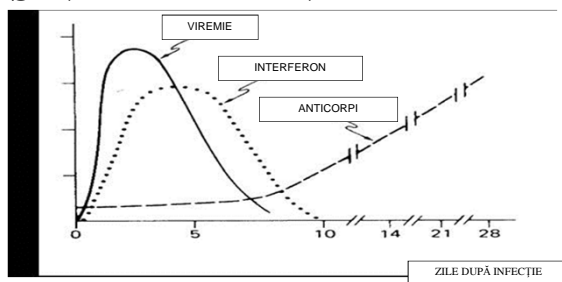
## OBȚINEREA INTERFERONILOR

- inginerie genetică
  - izolarea genelor codante din celula umană
  - clonare pe E.coli sau levuri
  - interferoni umani în cantitate mare, relativ ieftin

## OBȚINEREA INTERFERONILOR

- APLICABILITATE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIILOR VIRALE
- hepatita cronică activă B și hepatita C
- infecție cu papillomavirus
- infecție herpetică și zona zoster
- afecțiuni neoplazice: leucemia mieloidă cronică, leucemia cu celule păroase, mielom, sarcom Kaposi, cancer renal.

## SINTEZA DE IFN



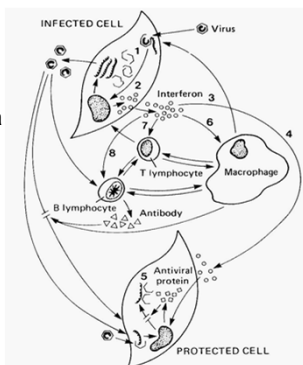
- sinteza IFN inițiată concomitent cu maturarea virală
- la 4-5 ore de la infecție
- nivel înalt după 20 – 50 ore (sinteza maximă, apoi oprire)
- IFN excretat la suprafața celulei din veziculele adiacente membranei celulare
- !! IFN se produce și dacă virusul nu se multiplică

## FUNCȚIILE IFN:

- inhibă replicarea virală în diferite faze
- acțiune antiproliferativă – cresc timpul de generație al celulelor normale și tumorale
- acțiune imunomodulatoare:
  - activează funcțiile citotoxice ale macrofagelor, celulelor NK, limfocitelor T citotoxice
  - intensifică exprimarea antigenelor virale pe membrana citoplasmatică → recunoașterea celulei țintă de către limfocitele T citotoxice

## Modalități și situsuri de acțiune ale interferonilor (după D.A.Stringfellow, 1980)

- 1. celula infectată
- 2. producere de IFN
- 3. eliberarea IFN
- 4. acțiune pe altă celulă
- 5. sinteză de proteine antivirale protective
- 6, 7, 8 stimulează componente ale sistemului imun



## Caracteristicile interferonilor umani

Caracteristici	Tip de interferon		
	α	β	γ
Produs de	leucocite	fibroblaști	limfocite T (CD <sub>4</sub> , CD <sub>8</sub> ), macrofage, celule NK
Număr gene codante	20 gene de pe cromozomul 9	1 genă de pe cromozomul 9	1 genă de pe cromozomul 12
Agenți inductori	virus, ARN dc, endotoxina	virus	lectină, mitogeni, stimulare cu Ag
Stabilitate la pH 2,0	stabil	stabil	labil
Receptori celulari pt. interferon	Proteine de membrană, comune pt IFN α, β, codate de gene de pe cromozomul 21		Proteine de membrană, distincte pt IFN γ, codate de gene de pe cromozomul 6 și 21

## REACTIVI DE FAZĂ ACUTĂ:

- Organismul supus unei agresiuni reacționează prin sinteza și secreția crescută a unor proteine plasmatiche:
  - inhibitori de proteaze
  - proteine ale sistemului complement
  - proteine ale coagulării
  - proteina C reactivă
  - protrombina
  - fibrinogenul, etc.
- Acestea măresc rezistența gazdei, limitează leziunile tisulare și favorizează vindecarea.

## SISTEMUL COMPLEMENT:

- constituent normal al plasmei și serului mamiferelor
- activat pe cale alternativă are un important rol antibacterian.

## Inflamația acută

- instalată ca răspuns la agresiunea bacteriană reunește în focarul infecțios mediatorii inflamației (efectori ai complementului, factori vaso-activi, factori chemotactici) care induc reacții vasculare și tisulare locale manifeste clinic prin
  - rubor,
  - tumor,
  - calor,
  - dolor
  - functio lesa

## APĂRAREA SPECIFICĂ (IMUNITATEA)

- s-a dezvoltat ontogenetic pe baza unei experiențe antigenice individuale
- depinde de agentul patogen
- este înalt specifică
- are memorie imună
- realizată prin efectori specifici
  - anticorpii
  - limfocitele T specific sensibilizate

## APĂRAREA SPECIFICĂ (IMUNITATEA)

- imunitate
  - naturală
    - activă
      - boală
    - pasivă
      - de la mamă
  - artificială
    - activă
      - vaccinare
    - pasivă
      - ser imun
- **Imunitatea pasivă**
  - se instalează rapid
  - este de scurtă durată
  - anticorpii transferați - repede catabolizați
- **Imunitatea activă**
  - se instalează relativ lent (zile, săptămâni)
    - formarea de anticorpi presupune diferențieri și diviziuni celulare
  - este de durată

## APĂRAREA SPECIFICĂ (IMUNITATEA)

- imunitate naturală
  - dobândită pasiv
    - prin transferul anticorpilor materni
      - transplacentar la făt (IgG)
      - prin colostru (IgA);
  - dobândită activ
    - prin elaborare de anticorpi în cursul infecției naturale, la gazde imunocompetente;

## APĂRAREA SPECIFICĂ (IMUNITATEA)

- imunitate artificială
  - dobândită pasiv
    - prin inocularea de seruri imune specifice în cadrul
      - seroterapiei
      - seroprofilaxiei bolilor infecto-contagioase;
  - dobândită activ
    - prin sinteza de anticorpi în urma administrării de vaccinuri.

## antigene

- moleculă străină organismului care poate fi recunoscută de sistemul imun
- uneori molecule proprii pot deveni non-self
- tipuri de antigene:
  - proteine
    - polen de graminee
    - albuș de ou
    - endotoxinele bacteriene
  - haptene
    - săruri de nichel legate de proteine

## antigene - proprietăți

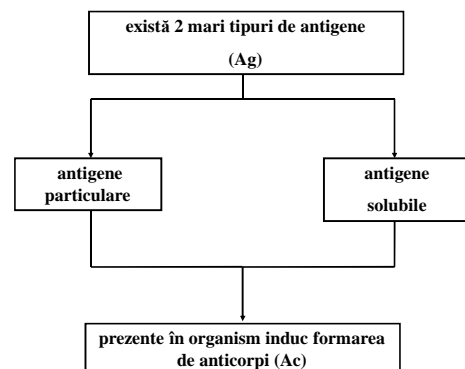
1. imunogenitatea
  1. capacitatea de a induce răspuns imun
  2. bune imunogene: proteine, carbohidrați
  3. slabe imunogene: lipide, acizi nucleici
2. specificitatea
  1. capacitatea de a reacționa cu anticorpii specifici

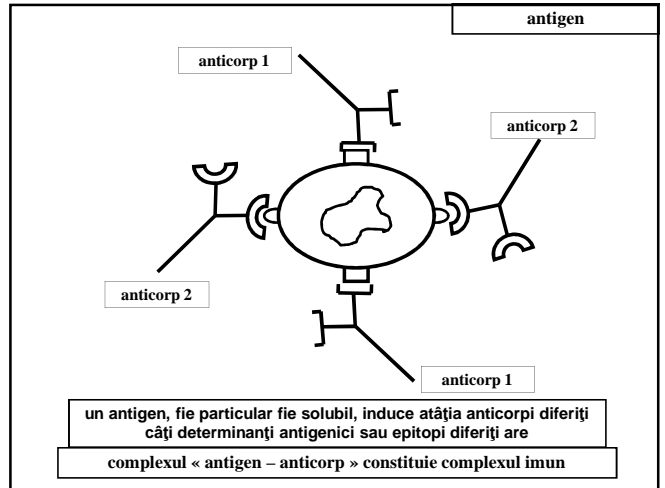
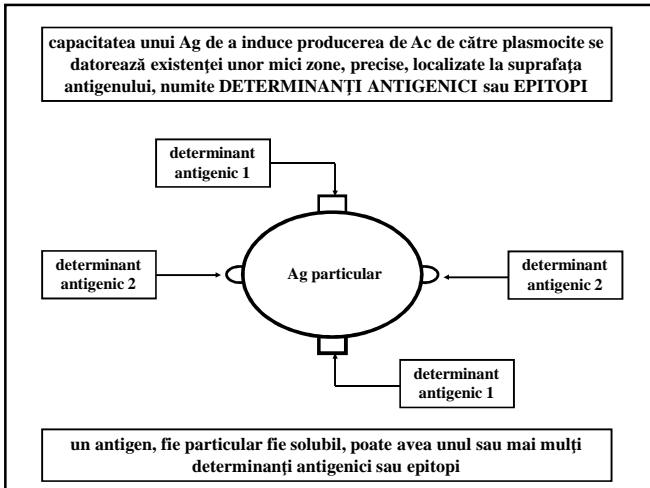
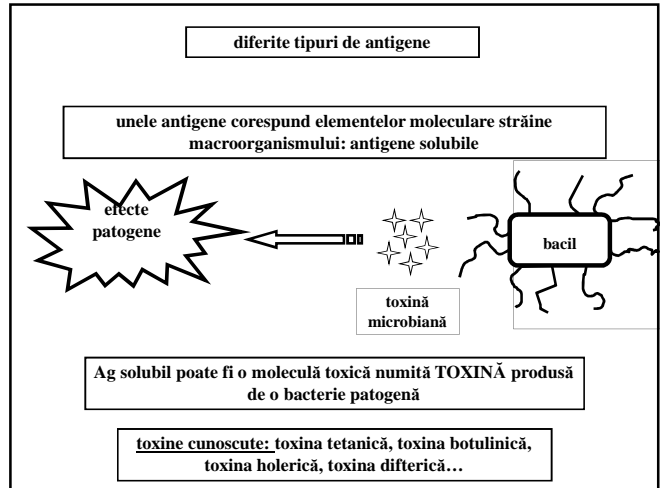
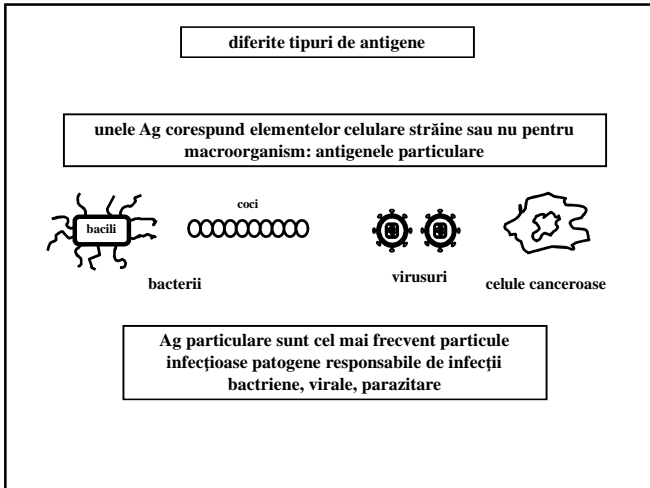
## antigene

- a) antigene complete
  - a) au ambele proprietăți
  - b) sunt de natură proteică
- b) antigene incomplete = haptene
  - a) nu sunt imunogene
  - b) induc răspuns imun doar legate de o moleculă "carrier"
  - c) se pot combina cu anticorpii specifici
  - d) aminoacizi, zaharuri

## antigene

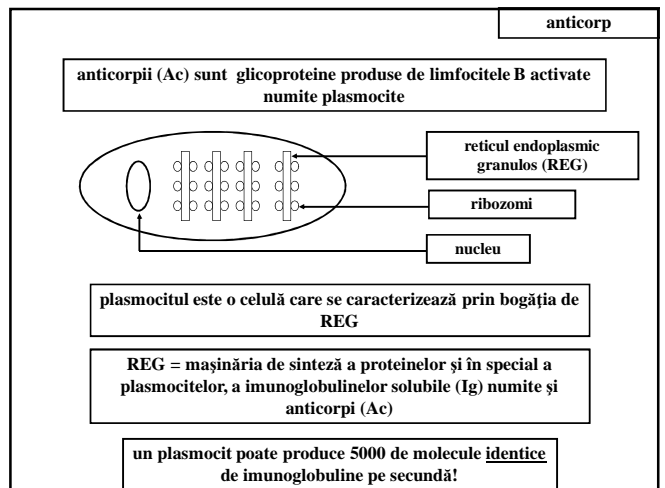
1. diferite tipuri de antigene
  - antigene particulare
  - antigene solubile
2. determinanți antigenici

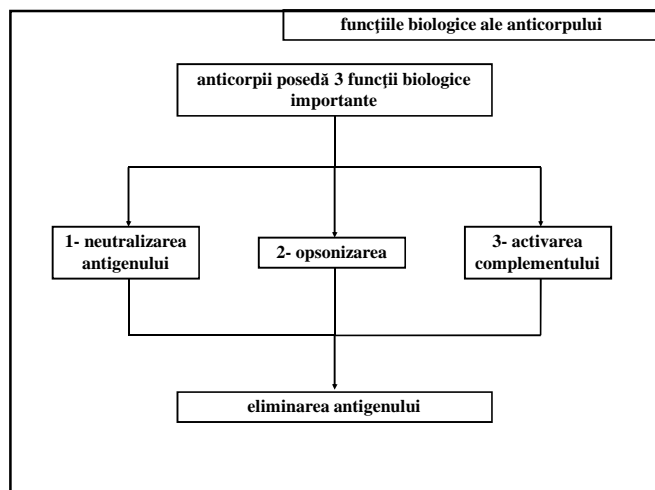
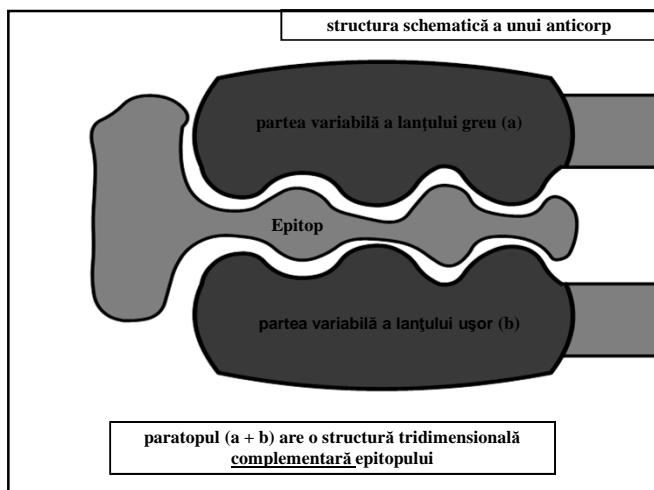
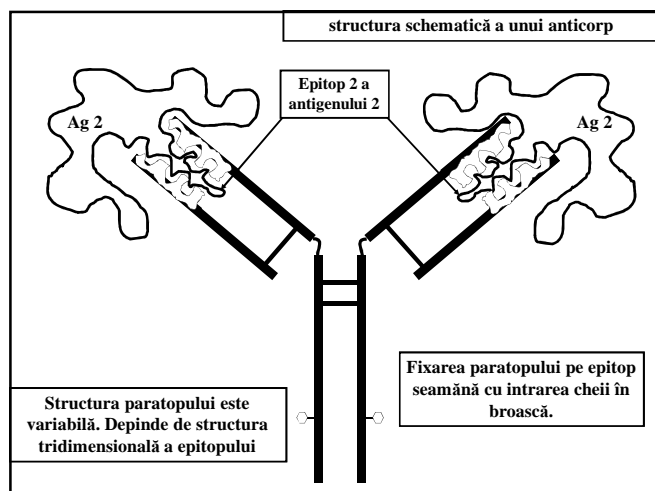
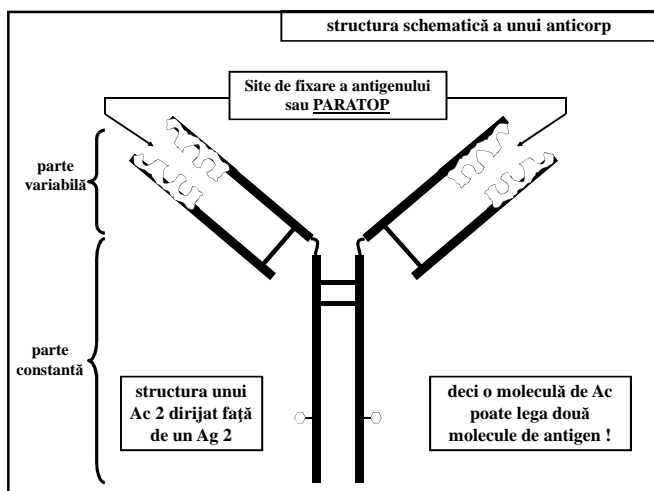
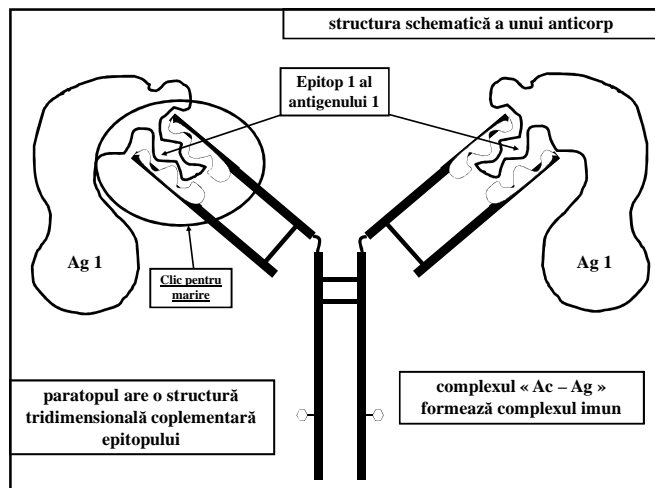
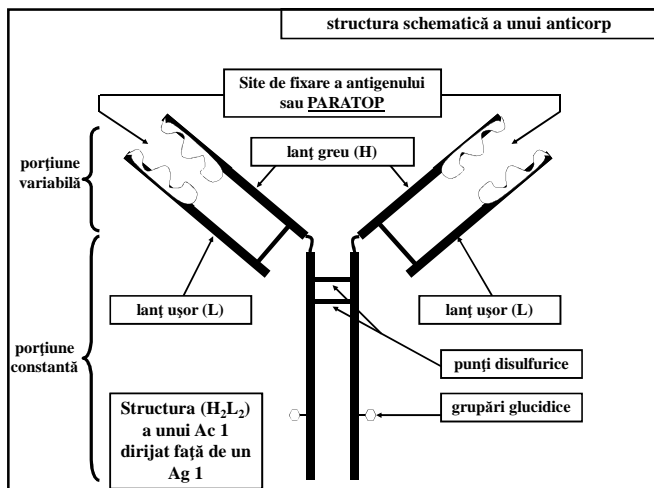


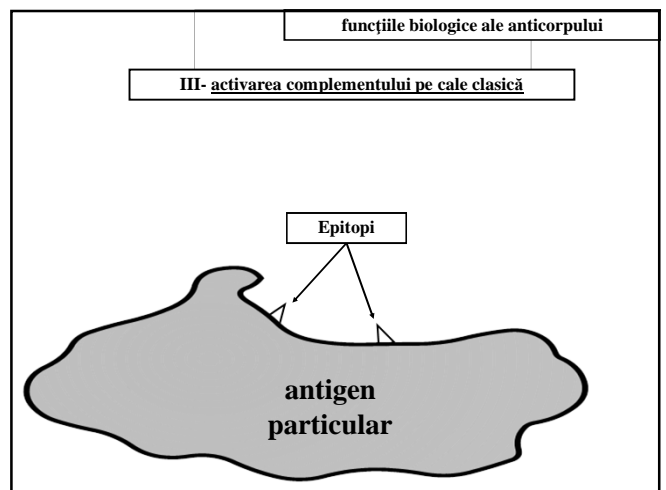
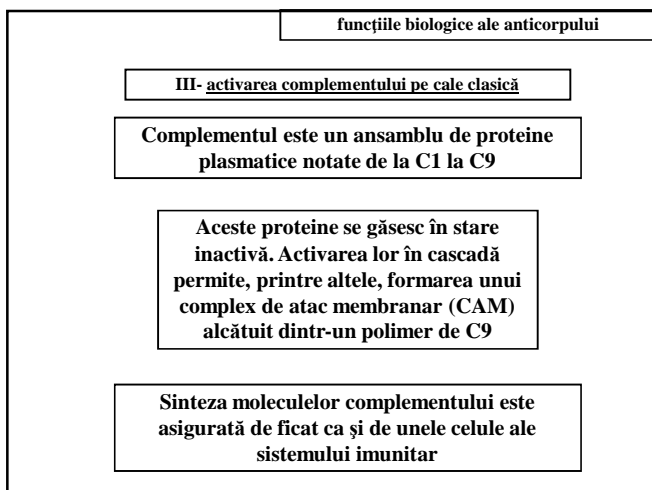
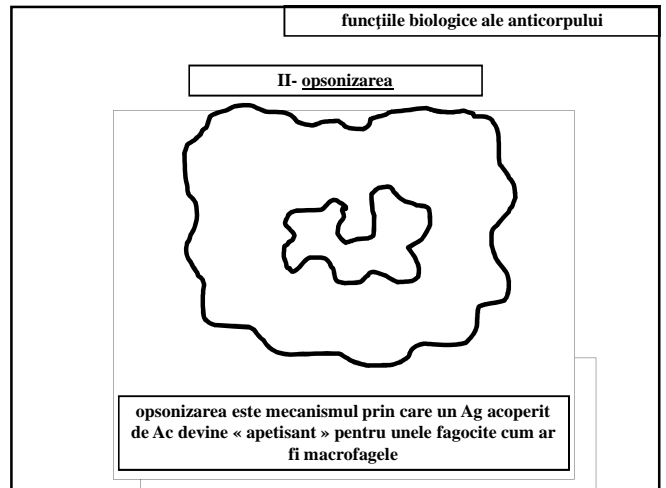
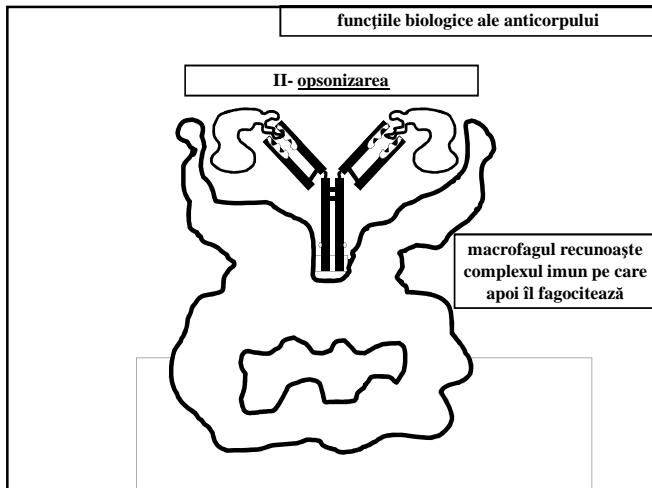
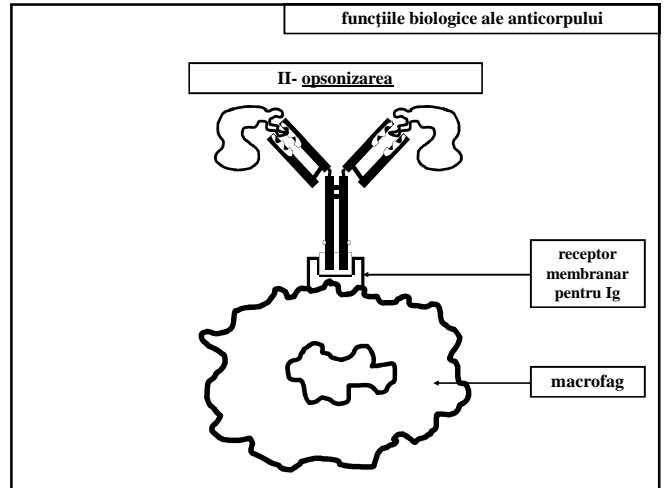
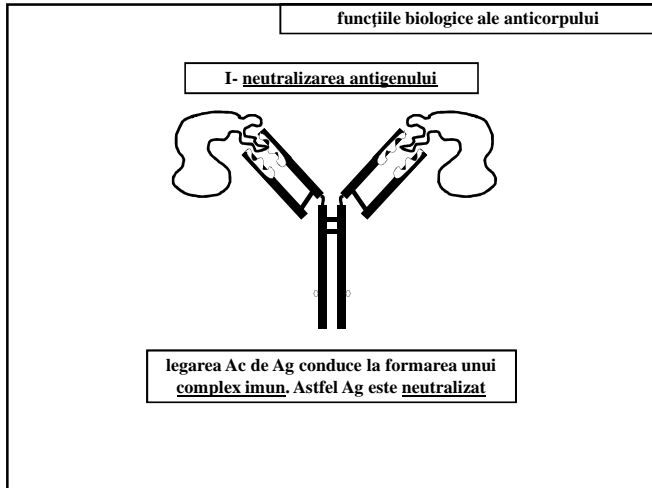


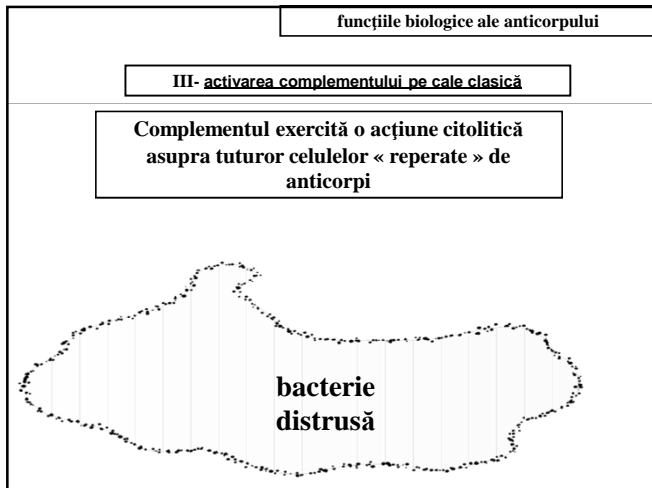
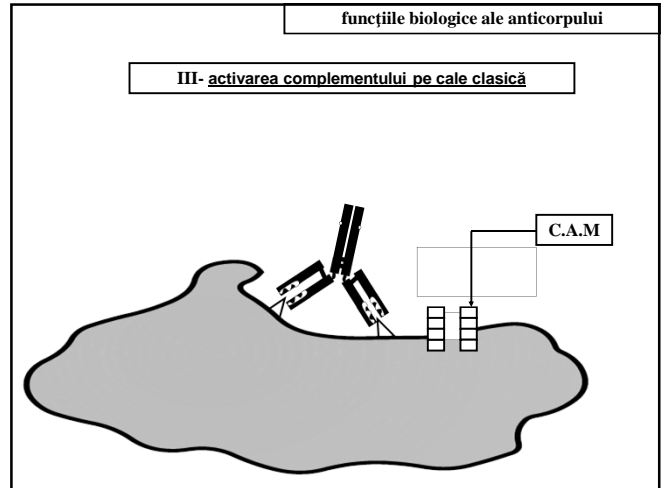
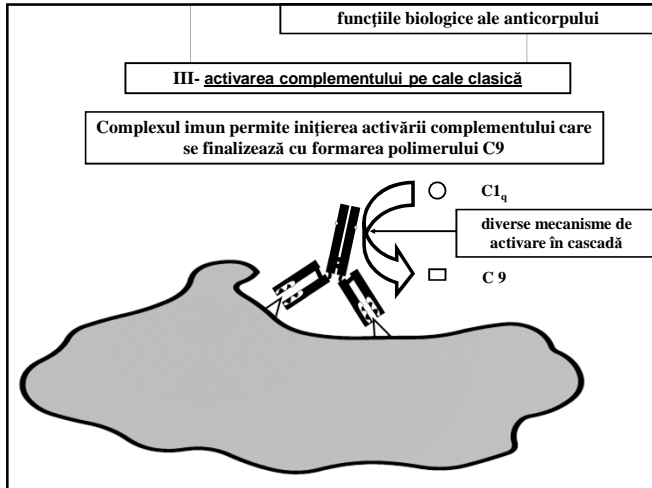
**anticorp**

- proteină plasmatică din clasa  $\gamma$  globulinelor
- numiți și imunoglobuline
- reacționează specific cu un singur antigen
- are formă de Y
- alcătuit din:
  - 2 lanțuri identice grele de aa
  - 2 lanțuri identice ușoare de aa
  - legate prin punți disulfidice









Animațiile aparțin:  
Les animations appartiens à:  
The animations are made by:

**MARTORELL Laurent,**  
professeur agrégé en biochimie – génie  
biologique au lycée LANGEVIN-WALLON  
de CHAMPIGNY SUR MARNE.

