Curs 9 Imuno

Raspunsul imun celular (RIC)

RIC rep unul dintre mech imune efectori de prima importanta implicati in 3 conditi majore:
1. Eliminare si distrugerea cel infectate cu germeni cu habitat intracelular.
- Virusi micobacteri TB, lepra, legionela, brucela.
2. Supravegherea anti cancer
3. Declansarea rx de reject a grefelor, organe.

RIC : Recunoaste pe doparte si distruge 2 cat de cel Ag
1. Cell SINGENICE self devenite Ag prin infectare sau metaplazieri lor. (cancer)
2. Distruge cell ALOGENICE non self si care pot parveni prin transplant de tesuturi.
Functi:
Participa 3 tip de celule
- Tc
- Nk
- K
Acestea recunosc si distrug diverse celule. Sunt dintr-o populatie foarte heterogena
Caractere:
1. Recunosc tinetele prin mech diff.
2. Distrug printr un mech comun prin citotoxicitate celulara.
Tc:
Caracteristici: recunoastere imuno specifica. prin 3 argumente
1. Recunostere MHC1 dependenta deci numai prin acest mech cu ajutorul TCR si CD8. Tc nu recunosc Ag constitutive (care sunt dipuse direct in membrane) sau haptene.
2. Clonotipic specific (tip particular prezent in MHC1 este recunoscut strict de un singur tip de L)
-Repertoriu Ag foarte vast rep o pop f. difersificata clonotipic.

NK : Realizeaza recunoastere nespecifica=> recunosc fara insa sa aiba un contact direct fara contact cu acesea.
Mechanism:
-Sunt **MHC1 independenta** deci nu vor recunoaste complexele pt ca nu prezinta TCR.
- Recunoaste dupa prezenta imune de pe MB celulare CD16 care poate fixa IgG
- Un ligant pt. cell K NK-L cu NK-R.
K numai dupa prezenta complexelor imune de pe suprafata lor tot prin CD16 si au o densitate f. mare. Final prin citotoxicitate extracelulara. se elibereaza mediatori solubili pentru distrugerea MB (perforina) deci distrugere prin liza osmotica.

LTc: Reprezinta populatia extrem de diversifiata. Caracteristi fenotipice.
Pe MB
-Receptori de recunoaster a Ag TCR CD8 deci recunostere asociativa dar si principala cale de activare prin CD 8 . Este o activare partiala dar poate fi completa numai daca sunt activate si prin IL2 produse de Th1.
- Receptori cu rol acesor pt activare. CD25 receptor pt interleukina 2
- Receptori de adeziune intercelulara
f. important pentru ca permit contact intim strins. import pentru realizarea citotoxicitati. Prin CD2 leg cu CD58=> cuplu de linia 1.
- LFA1 leg cu molec IKAM prezente pe suprafata cell tinte => linia 2
- Mai pot exprima rec din Clasa VLA sunt pt migrarea cell intratisular si fvorizeaza acuulare lor in tesutri tinta. Proteinele din subtanta lor din tesutul conf. VLA4 VLA5 sunt receptori pt fibronectina Si VLA6 pt laminina.
Clasificare:
1. Ltc CD8+ peste 90% din total realizare a distrugeri celulei tinta
2. Ltc CD4+ sub 10% fara functie citotoxica dar sunt imunomodulatoare activate numai in cursul cooperari si ajuta la maturarea Th => Th Primitive in Th 1.
Dinamica si etapele RIC
Raspusul este declansat intragg dar si intratisular. Aici presupune acumularea LTc in focarele Ag.

LTc sunt prezente in circulatie Deci LTx circula undeva prin sistem unde poate exista Agx si poate lua contact cu epiteliu vascular plat (EVP). Tc se pot acumula numai in focarul Ag pt ca sunt sensibilizate prin primul lor contact intragg deci sunt cellule cu memorie imuno.
- Recunosc focarele Ag in general.
- Din mai multe focare Lt recunoaste focarul specific acelea care contin Ag pe care Lt este preprogramat.
- Limfocitul Tx angajeaza leg cu EVP si va patrunde in focare dar va recunoaste numai focarul care contine Ag respectiv. In focarul fara specifitate nu va gasi Ag foarte si foarte rapid paraseste focarul.
Dar in focarul specific stationeaza un timp lung aici

recunoaste Ag si se activeaza si coopereaza cu diverse celule si in final distruge Ag prezent in acel focar.

Ia va parasi focarul in circulatie. Nu toate Lt se caracterizeaza prin memorie si sunt in 2 categori
1. Lt naive (Th Tc) nu au intilnit Ag.
2. Lt cu memorie (Tc cu intilinere in repetate ori cu Ag)
Aceste categori se dif.f net prin 3 particularitati
1. Caracteristici fenotipice differite
2. Parcurg circuite diff prezinta trafic diff in org.
3. Au distributi diff in organism Homing diff.

Traficul si homing Lt naive.

-Trei Compartimente: Tesuturi, cirulatia sanguina, si Limfatica. (respectiv limfatic afferent si efferent) paracorticala.
Lt naive trec in gg in circulatia afferenta deoarece aceste L sunt in sectorul marginal si urmaresc endoteliu. Aici avanseaza si ajung in parenhim gg unde sunt stopate infrinate deoarece iau contact in endoteliu vascular inalt (HEV). Acestea sunt cell cuboide care intra in lumenul capilar ingustindul si deci frineaza Lt naive.
- Si vor trece in parenhim deci in paracorticala si stationeaza citeva luni acum asteapta diversele APC care trec sa le prezinte Ag de la nivelul tesuturilor. Dupa luni parasesc si iau calea limfocitara efferenta si intra in circulatie in acelasi loop.
Concluzi:
1. Lt naive au un trafic intracirculator.
2. Aceste cell au un homing predominant intragg. deci sansa de a veni in contact cu Ag cu care sunt programate ele.

LT cu memorie: (LTm)

LTm vor ajunge in fata focaruluui Ag si vor recunoaste EVP si va adera acolo => trec prin diapedeza in focar si vor stationa mult timp si prin recunoastere Ag vor coopera cu alte celule si distruge Ag dupa care vor parasi focarul si intra pe limfocitarul afferente si in parenhimul gg dar nu vor stationa acolo si vor patrunde prin corticala si paracorticala si ies prin limfocitar efferente si intra in circulatie ca LTm .
Concluzie:
1. Prezinta un trafic si homing care este intratisular.
Note: LTn si LTm Au trafic si homing diff si le permit sa adere la tipuri differite de endoteli.

LTm adera numai la EVP modificate fenotipic si care sunt in fata focarelor Ag. Pe suprafata prezinta
- LFA1 care leaga ICAM de pe EVP.
- Mai au si VLA4 care leagaVCAM
- CD44 leaga cu adrresina. de pe EVP
Astea sunt receptori ce sunt cu expresi modulabile pe SEVP (in cod normale nu sunt prezenti pe suprafata lor si deci expresia lor sunt eliberati numai in focarul unor inductori care ca IL1 solubila, TNF, IFNgama crescind numai zonal.

- LTn adera numai HEV care sunt prezente numai in capilarele gg. Prezinta pe suprafata numai CD2 si inca o proteina LAM1 nu are structura bine precizata dar leaga cu un cotraligant si va adera la HEV.

Aceste tipuri de celule sunt implicate in RIC.

RIC.
1**. Etapa de inductie:** 2 tipuri:
- **Prezentarea AG** transportate la gg de catre APC care LTn ce stationeaza indelungat acolo dar
- **Activarea LTn** maturi in situ in LTm care are loc intragg.

Inductia => din Ag care produc RI ele sunt recunoscute de macrofagele intratisulare. Ele sunt activate si se impart in 2 contigente celulare. Unele macrofage ramin in focar si ramin in contact Ag si se activeaza mai mult declasind un raspuns inflamator acut/cronic si eliberaza IL care cresc expresia proteinelor de adeziune de pe EVP

Altele parasesc focarul si transporta Ag captate prin limfaticele aferente si in final se stabilesc in paracortexgg unde stau mult timp si unde prezinta aceste Ag la LT ca LTn, unde se activeaza si transforma in LTn in LTm. Aceste parasec parenhimul si ajung in circulatia sistemica si se incheie faza de inductie.
- Apar LTm
- Modificarea Fenotipica a EVP.

2. Etapa de declasare si delurare a RI care este intratisulara.
- Aderarea LTm la EDV modificate.
- Acumularea lor intrafocala.
- Cooperarea LTm cu magrofage =>
Supetape: LTm sunt lansate in circulatie si vor

ajunge in fata EVP si vor adera la EVP intes. si trec in acel focar si ajung ijn contact cu macrofagele ramase in focar siincep cooperarea deci incepe etapa de desfasurarea prop care este comp in cooperarea a 4 tipuri .
-Macrof
-Ltc CD 8+ Cd4 + Th1 fiind tate cellcu memorie.
Etape:
- LTc CD8+ recunosc cell tinta pt ca prezinta pe MHC1 un Ag de catre TCR si CD8. => o activare partiala (nu sunt capabile sa distruga celula tinta cu care au stabilit contact. Aici se realizeaza o activ metabolica a Ltc si prezentearea unor rec pt. IL ca CD25 pt IL2.
- Macrofagele prezent participa si fagociteaza aceste celule tinta dar si Ag lor unde sunt procesate => mici epitopi ce sunt prezentate pe MB sale in complex cu MHC2 si sunt prezentate in 2 tipuri de MHC ca re pot fi recunoscute de: TH1 CD4+ sji TC CD4 + ele coopereza => activarea definitiva si completa a TH1 si lanseaza diferse interleukine IL2. care stimuleza o singura celula cu receptori pt IL2 deci Tc=> acesta definitiveaza activa si elaboreaza citotoxici distructivi ca perforina care perforeaza celula tinta. Aicimai participa si macrofagele care are IFNgama cae stimuleaza macrofagele. Care creste mult sinteza si expresia a MHC2 si va mai stimula si functia de APC a macrofagelor => amplificare de cooperare intracelulare.
- Mai stiumuleza si expresi rec de adeziune LFA1 care leaga cu ICAM de pe celula tita si creste capacitatea fagocitara a macrofagelor.
-IFN gamm creste cap toxica a macrofagelor, oxigen independenta (degranularea macrofagelor) und sunt puse in libertate a unor enzime dar si oxigen dependenta cu producere de radicali liberi. => distrugerea celulei tinata si fragmetare ei unde sunt ulterior fagocitate si se creaza un cuplu distructivv. CD8 + distrug si macrofagele sunt si Gunoier.

LNK rep 15% din lim periferice sunt non T non B. si au aspect morfologic de LGL.
Diamtru mare si citoplasma ambudenta si prezinta granulati azurofile.
Caractreristi fenotipice
Receptori
- rec de recunoastere Ag de catra NKr
- Rec cu rol accesor cu activ NK
Cd 25 cd28 .....
- Rec de adeziune intracelulara importanti pt contactul intim CD2 si LFA1.

Recunoastere Ag imuno nespecifica deci fara contact cu Ag expuse la suprafata. Sunt recuoscute prin NK-R
Nk l glicoproteina prezenta ubicuidar pe suprafata toate cell din organism dar pe celulele normale este coexprimart cu MHC1 si il mascheaza pt protectie dar poate fi recunoscut de NK numai in patologia acestor MHC1.
1. Scaderea sintezei a moleculelor MHC1 in cazul celulelor tumorale poate aveal loc intra RER in cazul unor infecti virale.
NK prima linie anti tumorala si intravirale.

K:
Sunt inrudite cu NK
-Recunosc numai anticorpi de tip IgG prin CD16 cu densitate mare.

Toate distrug prin mech de citotox.

1. Eliberare unor mdiatori solubili ce pot realiza 2 tipuri de leziunei.
   -**MB ireversibile** prin determinare de perforina; Acesta are o structura si functie asemanatoare constituita din lanturi p.p. si se prezinta sub forma de mici placute care se autoansambleaza in prezenta Ionilor de Ca.
   - Productia perforinei se activeaza numai daca este stimulata dublu prin Ag si IL2.
   -Odata lansata in spatiul intim dintre aceste Limfocit si Ag aceasta perforeaza numai membranana celulei tinta pt ca odata cu perforina se elibereaza si proteoglicani care acopera si proteseaza MB limfocitului contra atacului perforinic.

2. -**Nucleare.**
   Fragmentarea nucleului cu ajutorul nucleazelor prin stimulare endonucleazei apartinind celulei tinta. Acesta este stimulata sub forma unor inductori de TNF alfa al Macrofagelor si Tc si TNF beta de pe TH1.