Curs 5 Imuno

RIU (cooperari celulare)

RIU declansat de Ag $T_{dependet}$ coopeare generala de
- APC
- $L_{imunoregulator}$ => T_H , $T_{supresoare}$
- $L_{efector}$ => L_B

Este bidirectionala

Ag $T_{dependet}$ captati de APC si transformati in epitopi apoi prezentati catre:

1. **T_H care la rindul sau coopereaza cu L_B acesta din urama producind Ac.**

Functii:

1. *Selectia clonelor limfocitatre Ag specifice*
2. *Activarea prolifari Ag specifice.*
3. *Productia cantitativ adegvata Ig pentru neutralizarea, indepartatrarea si distrugerea Ag.*

2. **Ts Segventa inhibitorie retrocontrol.**

Functii:
1. Limiteaza intesitatea RIU la minimum unei aparari eficiente. (Ts => elaboreaza TSF eacesta inhiba segventa de activare a LB.) => un mechanism de protectie. Care previne doua efecte nefavorabile.
   a. Proliferarea exacerbata a $L_{Ag\ specifice}$.
   b. Generarea Limfocitara.

Note: La normal segventa I si II se stabileste un echilibru (homestaziei RIU).

SEGVENTAT DE ACTIVARE I
Modele de cooperare celulare (MC)

1. MC in serie:

Contactul SI cu un Ag. Ag este captat de APC si prezentat de acesta prin MHCII catre TH. (Cooperare cognitiva)

- Cooperarea noncognitiva prin IL1 => Acesta activeaza Th care coopereaza cu LB si aici are loc o alta cooperare cognitiva si este completata si de una noncognitiva, cooperare de IL_2, IL_4, IL_5. => L_B se activeaza.

2. MC in paralel:

Ag catre APC preentat ca MHCII spre:
   a. TH prin TCR
   b. TB prin BCR

Acestea fiind exmplu de cooperare cognitiva + completata de noncognitiva prin T_B IL_1 si T_H IL_2.

T_B si T_H vor coopera congnitiv si non cognitiv prin IL2, IL4, IL5.

Particularitati:
Aceste modele :
- Sunt modele aplicabile numai in vitro.
- Raspunsul se face pe baza cooperari celulare.
- Sunt modele de cooperare per-prima
- Nu sunt posibile in vivo.
  - Pot coopera intre ele numai prin migrarea acestora.

MC in etape succesive.

Segventa I
Ag preluat de APC (macrofage) migreaza in ariile timodependente ale organelor limfocitare. APC prezinta epitopi prin MHCII (cooperarecognitiva) si prin IL1(cooperare noncognitiva) catre TH.
TH migreaza si se transforma in limfoblasti TH => in activare completa. TH activ va coopera prin (cognitiv TC) si (non cognitiv cu IL2, IL4, IL5) cu limfoblasti B rezultati prin segventa II.

Segventa II
Ag poata/va migra in tesuturi unde este preluat de de PALS interna si prezentat catre LB care se activeaza in PALS => in lifoblasti B.
LimfoblastiB prin cooperarea cu TH din segventa I => in limfoblasti B prezentatori de MHCII care se transforma in plasmocit in PALS si va sintetiza Ac.

Particularitati:

1. Segventa I participa toate APC profesionale ca:
   - APC nonB (macrofagele)
   - APC LB (limfoblasti)

2. Segventa II dintre Limfocitele implicate sunt LB implicat spre cooperari sunt celule reticuloblastice.

- LB RIU cu 3 functii:
  - Captarea Ag
  - Prezentarea Ag
  - Productia de Ac.

Etapele RIU

1. **Cooperarea APC si TH**

Are loc in ariile Tdependente in paracorticala gg (PALS)

- Cooperarea cognitiva intre cele doua celule se face cu ajutorul contactelor de doua tipuri ca:
  - Ag nespecifice- stabilirea de adeziune
    - De linia intia:
      - CD2
      - LFA3 (cele 2 ajuta prin afinitatea mare TH/APC) sunt stabile farte numeroase.
    - De linia adoua:
      - LFA1
      - ICAM (cele 2 au afinitate mica TH/APC) sunt instabile si in numar mic.
  - Ag specifice: Epitopi (APC) si TCR (TH) vor difuza membrana pina ajung fata n fata si vor avea loc contacte => acitvarea Th => rata fosforilarilor in citoplasma.

(eg) Lantul Beta al LFA1 este fosforilat si are o conectivitate ferma in loc.

2. **Cooperarea intre LB si TH (etapa noncognitiva)**

Rec. epitopitopilot de TCR este insuficient pentru acitivarea LTh la un nivel corespunzator depasiri pragului declasari RI.

- Elaborarea unui costimul si se obitne o activare a LTh si este reprezentat de IL1.

IL_1

Este o glicoproteina, 117KD, creata de pe blue print al cromomul 2.

- IL_1 Beta este produsa de APC exercita efecte de proinflamatori.
- IL_1 Alafa prosdua de APC dar nu este exocitata dar este expusa pe membrana APC strict pe versantul intracelular stimulint TH only.
  - TH receptioneaza prin IL1-R intra in citoplams si are doua efecte importante.
    - Creste mitoza Th
    - Activeaza gena pentru
      - IL2
      - Receptorul CD25 (acestea 2 autostimuleaza autocrin => creste metablismul

Apar trei rezulatate

- Se matureaza funtional
- Sa se transforme in vivo in subclase de LTh
- Nu sunt cellule performante
- Toate subitpurile T przinta CD4 si CD28
- Se diferentieaza numai dupa seturile de IL produse.

GENERAREA CLASELOR DE LIMFOCITE T

APC => TH primare imature prezinta toate genurile de interleuchine sunt inhibate sau stimulate deci numai prin activarea genelor deci prin cresterea IL2

- Va trece in THo => productia a tuturor seturilor de IL dar in cantitati mici.

THo se poate matura in fuctie de conditiile de cooperare celulara.

- TH1care produce (IL2 IL3 TNF IFNgama) si vor declansa RIC. Dar IFNgama inhiba maturarea prin IFNgama cu efect distructiv pentru TH2.
- TH2 care produce (IL4 IL5 IL6 IL10) si vor declansa RIU. Dar IL10 inhiba TH1 prin declansarea apoptozei acesteia.

TH1 si TH2 au si efecte comune cu capacitate de stimulare a APC prin:

- Pentru TH1 este IFNgama
- Pentru TH2 este IL6

IL2 cu rol mare in RIU cu surse de la THp THo TH1 => productie de IL2 numai daca sunt ctivate complet cognitiv respectiv noncognitiv prin IL.

Actiuni:
-Autocrina prin IL
-Activeaza alte L prin IL ca: LB, Tc, NK,
-Receptori: pentru IL2 sunt CD25

CD25

- Creste foarte mult sub actiunea IL1 IL6
- Este un heterotrimer format din 3 lanturi unite intre ele.
- Prin atasarea IL2 => stimul TCR like pentru captarea Ag acesta din urma va semnaliza pe lantul beta al CD25 si cuplat cu lantul gama care activeaza o PTK => in PLC
- Functiile CD25 sunt de a capta IL2 si de a genera prin lantul gama un semnal.
- IL2 poate activa
    - RIC daca este produs de TH1
    - RIU daca este produs de THp si THo

IL4
Produs de THo si TH2 activeaza RIU secundar.
- apare la al 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 contact cu acelasi Ag.

Efecte:
1. Stimuleaza productia si maturarea LB
2. IL4 stimuleaza functia de APC a LB prin cresterea cantitati de MHCII.
3. Stimuleaza productia de Ac IgG si inhiba IgM prin activarea mechanismului de switch din genomul L.

IL5
Activeaza RIU la nivelulul mucoaselor

Efecte:
1. Stimulaza LB
2. Stimuleaza Ac de tip IgA
3. Inhiba IgM

COOPERAREA DINTRE LB SI TH IN ZONA PALS externa.

LBC-TH va avea cooperare cu LBC- B prin
1. IL5 cu IL-R
2. (CD3) TCR prin carier cu MHCII
3. Adeziune prin CD40ligant cu CD40 de pe LB.

Exista trei tipuri
1. THp – IL2 => Ac Ig M
2. TH2 – IL4 => Ac Ig G
3. TH2 – IL5 => Ac IgA