

CAPITOLUL 2

IMUNOLOGIA APARATULUI RESPIRATOR

Sistemele vii reprezintă insule de individualitate în oceanul diversității antigenice. De-a lungul filogeniei, persistența individului și a speciei au depins în cel mai înalt grad de capacitatea de a distinge și de a delimita non-self-ul de self, cu eliminarea primului fără leziuni majore ale celui din urmă. La organismele inferioare, această segregare este asigurată de mecanisme care recunosc **nespecific** și elimină structurile străine. Selectivitatea și eficiența acestora sunt însă reduse, fiind completate la organismele superioare, mult mai complexe (din punct de vedere antigenic) și mai intens expuse la agresiuni, de mecanisme capabile să recunoască și să elimine specific structurile străine cu care interacționează, fără afectarea (în general) a structurilor asemănătoare.

La om sunt prezente ambele componente ale apărării imune - nespecifică și specifică. Deși imunitatea nespecifică este cea care reacționează prima, iar cea specifică ulterior, separarea lor nu este una temporală, ele colaborând permanent în vederea declanșării, amplificării, menținerii și stingerii răspunsului imun.

Odată cu dezvoltarea noilor tehnici de analiză, amplificare și manipulare genică, a tehnicilor de secvențiere a proteinelor și acizilor nucleici, a metodelor enzimatiche și radioimune de dozare a diferitelor molecule, de separare înalt selectivă a celulelor, a fost posibilă descrierea rolurilor diferitelor componente ale sistemului imun. Suntem însă doar la început și mecanismele care se dezvoltă unul câte unul ne fac să înțelegem că percepem doar nodurile majore ale unei rețele fantastice, extrem de sensibilă și extrem de fin reglată.

În acest capitol se încearcă sistematizarea principalelor mecanisme de apărare imună de la nivelul aparatului respirator. În prima parte va fi trecut în revistă pe rând fiecare element, cu caracteristicile sale și colaborările la care participă, în partea a doua se schematizează lanțurile efectoare în funcție de caracteristicile agentului agresor, iar în partea a treia sunt expuse bolile la care predispun diferitele defecte ale sistemului imun și posibilități de corectare ale acestora.

I. COMPONENTELE SISTEMULUI IMUN AL APARATULUI RESPIRATOR

A. IMUNITATEA MUCOASEI RESPIRATORII

Expunerea intensă a sistemului respirator la agresori externi, densitatea mare a germenilor în căile respiratorii superioare și lipsa lor în cele inferioare, demonstrează importanța deosebită pe care o are imunitatea nespecifică la acest nivel.

Elemente componente:

a) Barierele mecanice și reflexul de tuse;

- b) Opsoninele imune și nonimune;
- c) Celulele imune.

a) Barierele mecanice și reflexul de tuse

Începând de la lumen, căile respiratorii prezintă următoarele bariere mecanice:

- Mucusul (care conține și diverse substanțe imunologic active, vezi mai jos);
- Epiteliul respirator.

Fluxul de aer conține numeroase particule străine, care datorită structurii tortuoase a arborelui respirator și în funcție de dimensiunile lor sunt impactate în stratul de mucus la diferite nivele, în alveole având posibilitatea de a ajunge doar cele mai mici de 3 μm . Eliminarea lor se face prin strănut sau tuse (care nu este eficientă în cazul particulelor mici ajunse la nivel alveolar) sau prin drenajul mucusului.

Mucusul este un complex de mucopolizaharide, produs de secreție al glandelor submucoase și al celulelor caliciforme și are două straturi: cel dinspre lumen, care este mai dens și are rolul de a capta particulele din aerul inspirat și cel dinspre epiteliu, care este mai fluid și în care se produce mișcarea sistemului ciliar (vezi mai jos).

Epiteliul care tapetează arborele respirator este de tip cilindric pseudostratificat ciliat din narine până la nivelul bronșioloel respiratorii, unde este înlocuit de epiteliu cubic format din pneumocite de tip I (90-95%) și pneumocite de tip II (cu rol în secreția de surfactant).

Fiecare din celulele cilindrice are 100-200 cili, care bat în stratul fluid al mucusului cu o frecvență de 300-1000 cicluri/minut, zonele vecine fiind astfel sincronizate încât se produc „valuri“ care deplasează stratul dens spre exterior, până în zona faringo-laringiană, de unde este expectorat sau înghițit, cu distrugerea intradigestivă a germenilor. Acest mecanism de clearance al particulelor străine poate fi afectat de blocajul fizic al drenajului (prin corpi străini, de exemplu) sau de disfuncții/leziuni ale epiteliului ciliat (provocate de diverși poluanți, de fumat sau de infecții virale).

În afară de rolul mecanic, mucusul acționează împotriva germenilor și prin diferite enzime litice (lizozim) sau prin opsonizare cu diferite molecule.

Unele microorganisme (bacterii Gram pozitive) sunt capabile să sintetizeze enzime mucolitice (hialuronidază, neuraminidază), cu ajutorul cărora penetrează stratul de mucus, iar altele (virusul gripal) să inducă exprimarea pe suprafața epiteliului respirator de molecule de adeziune pentru liganzi de pe suprafața altor germeni (pneumococi), împiedicând astfel eliminarea celor din urmă prin drenajul mucusului.

Dacă stratul de mucus este depășit, următoarea barieră este reprezentată de epiteliul respirator, care, datorită joncțiunilor strânse de la nivel apical, este greu de traversat prin spațiile intercelulare. Agenții microbieni sunt astfel obligați să îl traverseze pe cale transcelulară, de aceasta fiind capabili doar cei care au liganzi specifici pentru receptorii de suprafață ai celulelor respiratorii.

Există însă cazuri în care infecția se desfășoară doar la nivelul porții de intrare (germenele fiind neinvaziv, dar rezistent la apărarea locală) și totuși patologia este sistemică. Acest model este întâlnit la toate porțile de intrare în organism și este cazul germenilor secretori de toxine - difterică, tetanică, verotoxina (*E. coli*) – care afectează cordul, sistemul nervos central, respectiv microvascularizația rinichiului.

Protecția în acest caz este asigurată de componenta specifică a sistemului imun, prin intermediul anticorpilor antitoxici. Implicația terapeutică este administrarea promptă de imunoglobuline (Ig) specifice antitoxice, deoarece sinteza de Ig proprii apare cu un decalaj care ar permite instalarea leziunilor în organele țintă. O altă metodă de prevenire a acestor boli este reducerea timpului de latență al răspunsului imun specific cu ajutorul vaccinurilor, care acționează prin generarea de limfocite cu memorie, acestea reacționând mult mai prompt la următoarea întâlnire cu antigenul respectiv.

b) Oponinele imune și nonimune

Alveolele sunt tapetate de un strat format din:

- produsul de secreție al celulelor Clara;
- substanțe transportate pasiv/activ din sânge;
- molecule produse de pneumocite.

Rolurile moleculelor imunologic active din acest strat sunt următoarele:

● blocarea adeziunii germene-celulă alveolară (IgA) prin mascarea moleculelor de adeziune ale germenului;

● inactivarea toxinelor (Ig);

● opsonizarea germeilor (IgG, IgA, C3, factorul B al sistemului complementului, surfactantul, fibronectina), cu facilitarea fagocitării lor sau cu inducerea lizei dependente de complement; principala Ig opsonizantă a mucoasei respiratorii este IgG și nu IgA, așa cum se credea, această clasă de Ig fiind în concentrații mai mici la acest nivel și având o capacitate de opsonizare mai mică;

● lizarea peretelui bacterian (lizozim, lactoperoxidază);

● scăderea cantității de fier disponibil (prin legarea de lactoferina secretată de neutrofile), acest ion fiind indispensabil pentru multiplicarea bacteriilor.

c) Celulele imune

Celularitatea intraalveolară este reprezentată în marea majoritate de macrofage, în număr mai mic întâlnindu-se limfocite și polimorfonucleare (PMN). Caracteristicile acestor celule vor fi discutate la imunitatea nespecifică și specifică.

B. IMUNITATEA NESPECIFICĂ

Caracteristici principale:

- Mecanisme vechi filogenetic;
- Componente: umorală/celulară;
- Sensibilitate și viteză de reacție mari;
- Specificitate mică;
- Eficiență moderată;
- Rol în amplificarea răspunsului imun nespecific și specific.

a) Imunitatea umorală nespecifică este reprezentată de sistemul complementului, un complex de amplificare în cascadă a semnalului imun, care acționează astfel:

- Detectarea nespecifică a suprafațelor non-self și a complexelor antigen-anticorp (atg-atc);

- Inițierea inflamației prin eliberarea anafilatoxinelor C3a, C5a cu următoarele efecte:
 - degranulare mastocitară cu vasodilatație și creșterea permeabilității capilare;
 - chemoatrakție prin stimularea exprimării selectinelor, integrinelor și liganzilor respectivi la nivelul endoteliocitelor și leucocitelor;
 - stimularea producerii de prostaglandine (PG) și de specii reactive ale oxigenului la nivelul PMN.

- Generarea complexului de atac membranar C5-C9, care prin polimerizarea C9 și inserarea în membrana agresorului, formează pori prin care acesta își pierde molecule esențiale (ATP, ioni), odată cu pierderea capacității de reglare a potențialului de membrană și a rezistenței osmotice;

- Facilitarea fagocitozei prin legarea de receptorul pentru complement (CR) de pe suprafața macrofagelor;

- Interacțiuni cu alte cascade enzimatice (kinine, factori ai coagulării, plasmine).

Componentele sistemului complement sunt sintetizate mai ales în ficat, o parte din ele fiind sintetizate și de alte celule (monocite-macrofage, adipocite, celule epiteliale intestinale).

Protecția celulelor proprii față de acțiunea complementului se face prin trei categorii de molecule exprimate pe toate celulele proprii:

1. blocanți ai aderenței C3b și C4b la membranele proprii:
 - CD46 și CD35;
 - afinitate mare pentru C3b, C4b;
 - leagă factorul I, care clivează C3b, C4b.
2. inhibitori ai formării C3-convertazei:
 - CD55 (DAF = decay accelerating factor);
 - disociază legăturile C4b-C2b și C3b-Bb (C3 convertazele căilor clasice și alterne de activare a complementului).
3. inhibitori ai formării complexului de atac membranar:
 - CD59 (MIRL = membrane inhibitor of reactive lysis), HRF (C8bp);
 - MIRL inhibă activarea polimerazei C8 de către complexul C5bC6C7;
 - HRF, inhibă polimerizarea C9 de către C8, prin legare de C8.

b) Imunitatea celulară nespecifică

Celulele componente ale imunității nespecifice sunt reprezentate de mastocit, bazofil, eozinofil, macrofag, polimorfonuclear (PMN), celula dendritică, celula natural killer (NK), cu următoarele caracteristici:

Mastocitul:

- este larg răspândit de-a lungul mucoasei respiratorii;
- reacționează nespecific la agresiuni microbiene;
- este activat de către IgE (mai ales prin receptorul FcεRI), lipopolizaharidele bacteriilor (LPS), anafilatoxine (C3a, C5a);

- efectul este degranularea, cu eliminarea de mediatori pre-/neo-formați ai inflamației (histamină, serotonină, kinine, prostaglandine, leucotriene, PAF, TNF, diverse citokine), care modifică motilitatea și permeabilitatea vasculară locală, activează agregarea și aderarea trombocitară, au efect de chemoatracție pentru diverse celule, activează componenta specifică a imunității;

- are o durată de viață lungă, putând participa la mai multe episoade inflamatorii.

Bazofilul:

- caracteristici morfologice (cu excepția formei nucleului) și fiziologice asemănătoare cu mastocitul de care se diferențiază prin celula de origine;

- conține granule intracitoplasmatic bogate în histamină, heparină.

Eozinofilul:

- celulă de origine mieloidă;

- dezvoltare dependentă de GM-CSF, IL-3, IL-5;

- aglomerare de-a lungul mucoaselor;

- activarea se produce prin legarea atc fixați pe suprafața celulelor-țintă la receptorii pentru Fc al unor clase de Ig (Fc ϵ RI/II, Fc γ RI/II, Fc α R) aflați pe suprafața eozinofilului;

- mai prezintă și alți receptori de suprafață, implicați în migrare și posibil implicați în activare/degranulare: receptori pentru complement, pentru IL, pentru chemokine;

- acționează prin mediatori preformați (major basic protein - MBP, eosinophilic cationic protein - ECP, eosinophilic derived neurotoxin - EDN, peroxidaza eozinofilică) sau neoformați (IL 2, 3, 4, 5, 10, 16; GM-CSF, TNF, TGF);

- capabil de ADCC prin eliberarea de enzime lizozomale și specii reactive de oxigen;

- important în răspunsul față de paraziți, bacterii, celule tumorale;

- rol deosebit în reacțiile alergice;

- durată de viață mai mare decât PMN.

Macrofagul:

- principala celulă intraalveolară, provine din monocitele sanguine migrate sub influența oligopeptidelor bacteriene ce conțin formil-metionină, a secvențelor repetitive de CG (citozină-guanină) nemetilate, a anafilatoxinelor, a diferitelor interleukine;

- mobilitate alveolară marcată;

- capabil de fagocitoză mediată de opsonine sau nemediată (mai rar în cazul germeilor viabili);

- capacitatea bactericidă poate fi amplificată prin intermediul unor limfokine de către limfocitul T helper (LTh) sau celulele NK;

- activarea macrofagelor este dependentă de TNF α , IFN γ (produs de NK, LT) și de 1,25-dihidroxi-vitamina D $_3$; există germeni capabili să reziste sau chiar să se înmulțească în interiorul macrofagelor neactivate (sau chiar activate), cel mai cunoscut exemplu fiind micobacteriile;

- capabil de degradarea parțială a materialului fagocitat, cu protecția epitopilor, pe care este capabil să îi prezinte LT CD8/CD4, sub restricția MHC I, respectiv MHC II;

- capabil de producerea de enzime proteolitice și de producerea de specii reactive de oxigen (RO) sau azot (RN) (cele din urmă nedovedite la om până în prezent), acesta fiind mecanismul principal al bactericidiei intracelulare;

- secretă diverse molecule care activează celulele natural killer (NK) ($TNF\alpha$) și $LTh1/LTh2$ (IL-12/IL-4), au efect de chemoatrăcție pentru PMN (IL-1, IL-6, IL-8, LTB₄).

PMN:

- apar în număr mai mic decât macrofagele;
- provin din PMN circulante din sânge, care prin aderare și diapedeză (mediate de selectine, integrine, molecule din superfamilia Ig) ajung la locul infecției;
- este prima celulă fagocitară care apare la locul infecției (urmată de monocite-macrofage);

- capacitate mai mare de secreție a RO și a enzimelor proteolitice decât macrofagul → colaborează în distrugerea germeilor rezistenți la acțiunea izolată a macrofagelor;

- capabil să secrete acid hipocloros, principalul inhibitor al antiproteazelor tisulare normale (spre deosebire de macrofag);

- durată de viață scurtă.

Celula dendritică (DC):

- celulă prezentatoare de antigen profesională;
- provine din celula stem medulară, cu o ontogeneză independentă de LT;
- este întâlnită atât în țesutul limfoid al inelului Waldeyer cât și la nivelul mucoasei respiratorii;

- prezintă FcR în cantități moderate/mici și are o activitate lizozomală scăzută (spre deosebire de macrofag), dar exprimă intens molecule de tip MHC II pe suprafață;

- prezintă multiple prelungiri care îi permit captarea antigenelor;

- implicată în supravegherea antigenică a periferiei;

- secundar captării unui antigen, prin modificarea moleculelor de suprafață, își schimbă forma/adezivitatea și migrează prin vasele limfice aferente la nivelul ganglionilor limfatici (acțiune în care pare a fi implicată caderina E), unde își recapătă aspectul stelat și prezintă antigenul limfocitelor T;

- DC poate induce atât un răspuns imun cât și toleranța imună a antigenelor captate (mecanism implicat aparent în toleranța antigenelor proprii periferice care nu sunt prezente în timus, deci nu au putut induce selecția negativă a clonelor limfocitare autoreactive respective); aceasta depinde de stadiul de maturare al DC, până în prezent fiind dovedite două stadii (imatur/matur → toleranță/răspuns imun) și cercetându-se existența unui stadiu intermediar, implicat activ în menținerea toleranței față de anumite antigene proprii;

- maturarea este dependentă de $TNF\alpha$, IL-12, CD40L;

- prin maturarea DC, se diminuează capacitatea lor de endocitoză, scade exprimarea FcR pe suprafață, se amplifică exprimarea la nivel membranar a MHCII și moleculelor costimulatorii necesare pentru stimularea LT (CD40, CD54, CD86);

- pot stimula atât CD4 cât și CD8;

- pot induce un răspuns limfocitar de tip 1 sau de tip 2 ($LTh1/LTh2$ - vezi mai jos), în funcție, se pare, de constelația citokinică prezentă în acel moment; astfel, în prezența IL-12 se induce un răspuns de tip 1, în timp ce în prezența IL-10 (cunoscut inhibitor al IL-12) sau a IL-4 se induce un răspuns de tip 2;

- durata de viață în arborele respirator este de 2-3 zile; DC activate pot supraviețui timp îndelungat în organele limfoide, cu condiția cooperării prin intermediul CD40-CD40L cu LT corespunzătoare.

Celula NK:

- celule din linia limfocitară, care au un precursor comun cu LT, fără să fie dependente de timus;
- definite la început ca LGL (large granular lymphocytes); acum se știe că și LT CD8+ pot avea aspect de LGL;
- markeri de suprafață: CD56, NK1.1, CD16 (Fc γ RIII - exprimat în linia limfocitară doar pe celulele NK și într-un stadiu precoce al timocitelor);
- nu prezintă pe membrană complexul TCR-CD3 și nici CD4/CD8;
- prezintă doar lanțul ζ al CD3, care însă formează complexe receptoriale cu Fc ϵ RI sau cu Fc γ RIIIA (CD16);
- dezvoltarea NK depinde de IFN α/β , IL-2, IL-15 și receptorul pentru IL-2 (care este receptorul comun pentru IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 și este constituit din trei lanțuri - α , β , γ);
- este capabilă să secrete IFN- γ , TNF- α , IL-3, GM-CSF;
- acționează în fazele precoce ale răspunsului imun; nu necesită contact prealabil cu ținta și nici expansiune clonală (ca în cazul LT și al LB);
- capabilă de distrugerea celulelor străine, tumorale sau infectate viral care nu exprimă MHC I propriu; implicată în apărarea față de diverși agenți patogeni (unele virusuri, Leishmania, micobacterii, Toxoplasma);
- liza țintei nu necesită prezența MHC, ca în cazul LT (este chiar inhibată de prezența MHC I propriu);
- nu se cunoaște modul de recunoaștere al țintelor în cazul procesului de natural killing; se vorbește despre activarea indusă prin intermediul unor receptori încă necunoscuți și condiționată de lipsa protecției prin MHC I propriu;
- o altă cale de acțiune este cea cea facilitată de anticorpi (ADCC = antibody dependent cell-mediated cytotoxicity) în care activarea se produce prin intermediul receptorilor membranari pentru Fc al Ig fixate pe suprafața țintei (Fc ϵ RI sau Fc γ RIIIA);
- mecanismul final: eliberarea în spațiul dintre membranele NK și celulei țintă de perforine, molecule care polimerizează (proces Ca $^{++}$ dependent) formând pori prin care granzimele (proteaze conținute în granulele citoplasmice ale NK) intră în citoplasma celulei țintă și îi induc apoptoza;
- un alt mecanism prezent doar la NK activate (și la LTc) este exprimarea de molecule cu rol de FasL (first apoptotic signal ligand), care prin legarea de Fas aflat pe membrana celulelor țintă le induc acestora apoptoza prin intermediul caspazelor.

C. IMUNITATEA SPECIFICĂ

Caracteristici principale:

- Mecanisme nou apărute filogenetic;
- Componente: umorală/celulară;
- Timp de latență variabil (în funcție de existența unei sensibilizări anterioare);
- Capacitate de memorie imunologică;
- Specificitate mare;

- Eficiență mare;
- Rol în etapele efectoare, dar și în reglarea răspunsului imun specific și ne-specific (amplificare, menținere, stingere).

a) Imunitatea umorală specifică - limfocitele B și Ig

Originea limfocitului B este în celula stem din măduva hematogenă, iar maturizarea lui se desfășoară în splină și ganglionii limfatici.

Dintre moleculele exprimate de LB pe suprafața lor (unele cu rol de marker), amintim CD19, MHC I și II, mlg (Ig de membrană), CD40.

Receptorul de suprafață al LB (BCR) este reprezentat de Ig de tip M, D, G, E sau A, care formează un complex receptorial cu alte două molecule din familia Ig, numite $Ig\alpha$ și $Ig\beta$; acestea din urmă îndeplinesc rolul subunităților CD3 în cazul LT, fiind implicate în transmiterea intracitoplasmatică a semnalului, segmentul BCR intracitoplasmatic fiind scurt și neavând această capacitate. Transmiterea în continuare se face prin intermediul unor protein kinaze, grupate în două familii – syk și src - dintre care a doua pare să nu fie esențială, existând căi alternative. Enzima care urmează este o tirozin kinază (Btk = Bruton tirozin kinaza), a cărei lipsă provoacă o boală ereditară cu transmitere X-linkată, numită agamaglobulinemie Bruton, în care LB sunt prezente, dar incapabile de sinteză imunoglobulinică, consecința fiind vulnerabilitatea față de infecțiile cu germeni extracelulari. În transmiterea citoplasmatică și activarea finală a factorilor de transcripție de la nivelul nucleului sunt implicați mai mulți factori (PKC, PKA, PIP2, IP3, DAG, Ca^{++} , NF-AT, NF-kB, CREB), consecința fiind activarea genelor implicate în activarea, proliferarea și diferențierea LB.

Răspunsul la un anumit antigen este reprezentat de selecția acelor clone de LB care au pe suprafață Ig capabile să îl recunoască. Acele clone vor fi activate și amplificate (proces dependent de interacțiunea cu LTh specifice prin MHC II – atg - TCR și CD40-CD40L, LB acționând ca o celulă prezentatoare de antigen neprofesională în această etapă), vor suferi în continuare la nivelul centrilor germinali un proces numit maturizarea afinității, prin care specificitatea Ig sintetizate va crește, și vor da naștere la două categorii de celule → plasmocitele (care vor secreta Ig până la eliminarea patogenului, după care vor migra în măduva hematogenă, unde vor continua să secrete Ig, menținând pentru o perioadă de timp un titru protector al atc) și LB cu memorie (care la o nouă întâlnire cu atg respectiv vor declanșa mult mai rapid sinteza de Ig specifice); supraviețuirea acestora din urmă depinde de persistența în cantități mici a atg și de prezența diferitor citokine, dintre care unele sunt produse chiar de LB, acționând auto- sau paracrin (GM-CSF, G-CSF, nerve growth factor - NGF). Limfocitele B care nu reușesc să-și matureze afinitatea Ig vor fi eliminate prin apoptoză.

Primele Ig sintetizate sunt IgM, pentru ca ulterior să se treacă la sinteza de Ig aparținând celorlalte clase (switch izotipic), clasa de Ig depinzând de constelația interleukinică.

Nu există o clasă de IgG care să poată fi considerată „principala” efectoare a opsonizării/bacteriolizei, așa cum se credea despre IgG2, pentru că există variante de CD16, 32, 64 ($Fc\gamma R$ I/II/III) care leagă slab IgG2.

Deși s-a acordat un rol important imunității mucosale realizată de IgA, acestea nu sunt capabile să inducă liza complement-dependentă, de aceea, rolul lor pare să

rezide mai mult în blocarea aderenței patogenilor de celulele epiteliale, în agregarea lor cu facilitarea eliminării.

Această linie de apărare este implicată mai ales în cazul infecției cu bacterii extracelulare și în faza extracelulară a infecțiilor virale. O importanță deosebită a protecției prin atc este observată în cazul infecțiilor cu bacterii lipsite de capacitate invazivă dar care secretă toxine. Anticorpii protectori sunt îndreptați în acest caz împotriva toxinelor și nu a atg de suprafață.

La nivelul mucoasei respiratorii există Ig sintetizate de către LB active situate la acest nivel, iar o altă parte fiind provenite din sânge. Prin legarea de epitopii specifici, Ig blochează aderența germenilor la epiteliul respirator, îi opsonizează, favorizând fagocitarea lor de către macrofagele alveolare sau pot declanșa citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi (ADCC). Majoritatea capacității opsonizante la nivelul mucoasei respiratorii este asigurată de IgG și mai puțin de IgA.

Dacă germeni depășesc bariera mucoasei respiratorii și pătrund în sânge, vor reacționa cu Ig a căror sursă este reprezentată de plasmocitele din splină și din ganglionii limfatici. Efectele fixării atc pe suprafața agresorului sunt următoarele:

- blocarea infectării altor celule prin mascarea moleculelor de adeziune ale agresorului;
- activarea prin anafilatoxine a mastocitelor, bazofilelor și eozinofilelor, cu eliberarea de factori proinflamatorii;
- declanșarea lizei complement-dependență;
- optimizarea fagocitozei;
- declanșarea ADCC.

După stingerea episodului acut, în cazul unei noi întâlniri cu același atg, răspunsul imun va avea o altă dinamică, datorită celulelor cu memorie. Memoria imunității umorale are două componente:

- ectorie - plasmocite cu durată de viață mai lungă, cantonate la nivelul măduvei hematogene, provenite din transformarea LB cu memorie; aceste celule secretă Ig care pot asigura un nivel protector față de o nouă infecție;
- „santinela” – LB cu memorie, aflate în splină; în cazul unei reinfecții, acestea vor prolifera, generând plasmocite.

b) Imunitatea celulară specifică

Această ramură a răspunsului imun este realizată de limfocite care, în marea lor majoritate (dar nu toate), au fost educate în timus (LT). Astfel, la nivelul mucoaselor, în așa-numitul mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) există LT care nu au fost educate în timus și a căror dezvoltare nu este afectată de atimia congenitală.

Limfocitele T provin din celula stem, aflată în ficatul fetal (sau în măduva hematoformatoare în cazul adultului), care migrează în timus (după un mecanism mai puțin cunoscut). Diferențierea intratimică a limfocitelor T recunoaște trei stadii:

- LT dublu negative sau DN (CD4-CD8-), aflate în spațiul subcapsular; mai sunt numite și triplu negative (TN) pentru că nu exprimă nici complexul receptorial TCR-CD3; durează 14 zile;
- LT dublu pozitive sau DP (CD4+CD8+), aflate în cortex, reprezintă majoritatea timocitelor; durează 3-4 zile;

- LT unic pozitive sau SP (CD4+ sau CD8+), aflate în măduva timică; exprimă TCR-CD3; durează 7-14 zile;

În cursul diferențierii intratimice au loc mai multe procese:

- Rearanjamentul genelor TCR cu generarea de $LT\gamma\delta$ sau $LT\alpha\beta$;
- Selecția pozitivă, cu eliminarea timocitelor incapabile de recunoașterea MHC proprii;
- Selecția negativă, cu eliminarea timocitelor care recunosc antigenele proprii exprimate de celulele stromale.

Receptorul LT (TCR) este o structură Ig-like, formată dintr-o pereche de lanțuri ($\gamma\delta$ sau $\alpha\beta$). Fiecare lanț are mai multe domenii, C, J, D și V, codificate de gene prin a căror recombinare intensă, similară celei întâlnite la sinteza Ig, rezultă un repertoriu larg de atg pe care TCR este capabil să îl recunoască. Porțiunile V ale dimerului TCR formează trei bucle numite CDR (complementary determining region) implicate în recunoașterea antigenului respectiv și încă o buclă aparent implicată în activarea prin superantigene (atg capabile să activeze LT fără cooperarea cu APC).

Marea majoritate a LT sunt de tip $\alpha\beta$, o mică parte fiind $\gamma\delta$. Rolul acestora din urmă este mai puțin cunoscut; sunt capabile de activare după contactul cu superantigene și se consideră că fac legătura între imunitatea nespecifică și cea specifică.

Receptorul LT formează un complex membranal cu CD3, compus la rândul lui din lanțurile γ , δ , ϵ și ζ , cu rol în transmiterea intracitoplasmatică a semnalelor. Spre deosebire de imunitatea umorală mediată de anticorpi, care sunt capabili să recunoască atg în lipsa MHC, activarea LT este dependentă de transmiterea de semnale costimulatorii prin intermediul receptorilor CD4 sau CD8, capabili să recunoască specific MHC clasa II sau I pe suprafața căruia este expus atg.

Pentru ca atg expus de APC în combinație cu MHC să fie recunoscut de TCR-CD3 și CD4/CD8, între LT și celula prezentatoare de antigen (APC) apar interacțiuni mediate de diferite molecule. Acestea au rolul de a menține în contact cele două celule, dând posibilitatea TCR să „inspcteze” suprafața APC. Sunt reprezentate de LFA-1 (CD11a/CD18) care se leagă de ICAM-1 (CD54) sau ICAM-2 (CD102) și de CD2 care se leagă de LFA-3 (CD58) sau CD59.

Pe lângă interacțiunea TCR-atg, CD4/CD8-MHCII/I, activarea LTh depinde și de alte semnale costimulatorii transmise prin legarea CD28, CD40L de CD80/CD86, respectiv de CD40 de pe suprafața APC.

Recunoașterea unui atg de către un LT care nu primește semnale costimulatorii poate duce la anergia sau chiar apoptoza LT respectiv.

După tipul de coreceptor prezentat pe suprafață, LT se împart în două clase diferite: LT CD4+ și LT CD8+. Aceste două tipuri de celule au fost numite LT helper (LTh) și, respectiv, LT citotoxic (LTc) sau LT supresor (LTs), deși s-a demonstrat ulterior că există cazuri în care LT CD4+ poate acționa citotoxic sau supresor, iar LT CD8+ ca celulă stimuloare a răspunsului imun.

În funcție de tipurile de citokine secretate, limfocitele Th se împart în două subclase: LTh1 și LTh2. Importanța acestei împărțiri rezidă în direcția pe care o imprimă răspunsului imun fiecare din cele două celule. Astfel, LTh1, care secretă IL-2, IFN- γ , induce o polarizare a răspunsului imun pe ramura celulară (cu rol în eliminarea infecțiilor cu germeni intracelulari), în timp ce LTh2, care secretă IL-4, IL-5, IL-6, IL-9,

IL-10 și IL-13, favorizează un răspuns de tip umoral (cu rol în infecțiile cu bacterii și paraziți extracelulari).

Ambele celule ar proveni dintr-un precursor comun – LThp – care, în funcție de citokina predominantă din mediu, de doza de antigen și de intensitatea stimulării prin cofactori, va adopta una din căi: cea a LTh1 în prezența IL-12/IGIF (IFN- γ inducing factor), a unei doze mari de antigen și a unei costimulări medii sau cea a LTh2 în prezența IL-4, a unei doze mici de antigen și a unei costimulări puternice. Citokinele secretate de fiecare din cele două tipuri de LTh inhibă dezvoltarea celeilalte clase de LTh.

LT CD8+ se împart, de asemenea, în LTc1 și LTc2, care, prin IL secretate, induc aceleași tipuri de răspuns imun ca și LTh1, respectiv LTh2.

Recunoașterea atg de către LT CD8+ efectoare (aparținând ambelor clase descrise mai sus) produce liza celulei țintă prin același mecanism ca și NK – perforine/granzime, și printr-un mecanism special (care în cazul NK este întâlnit doar după activare), în care este implicat FasL.

Pe lângă efectul citotoxic, LTc:

- activează macrofagele cu stimularea producției de specii reactive de oxigen cu rol în bactericidia intracelulară;
- prin secreția de IFN- γ și TNF- α , inhibă multiplicarea genomului viral și induc rezistența celulelor vecine la infecția virală.

Stingerea răspunsului LT cuprinde mecanisme mai puțin elucidate. Se pare că sunt implicate fosfataze citoplasmice care contrareglează acțiunea kinazelor, CTLA-4 care transmite semnale inhibitorii prin legare de receptorii specifici (CD80, CD86), apoptoza limfocitelor prin intermediul Fas (a cărui expresie este amplificată odată cu cea a citokinelor), instabilitatea ARN-ului mesager al limfocitelor.

S-a crezut inițial că memoria imunității celulare este dependentă de stimularea prin doze mici de antigen, care persistă fie la nivelul APC, fie în focare cronice (patogeni cu multiplicare lentă), acest aspect nefiind elucidat în prezent. Spre deosebire de memoria LB, în cazul LT nu există celule efectorii cu memorie ci doar „santinele“, care reacționează rapid prin proliferare și diferențiere în cazul reîntâlnirii cu același patogen.

D. INTERLEUKINE ȘI INTERFERONI

Interleukinele și interferonii sunt polipeptide, respectiv proteine sau glicoproteine produse de celulele sistemului imunitar și de celule neimune (de exemplu celule infectate viral), cu rol de mesageri intercelulari implicați în declanșarea, modularea, menținerea, dar și stingerea răspunsului imun. Denumirea de interleukine a fost adoptată de cel de-al doilea Colocviu Internațional asupra limfocitelor din Elveția, în anul 1979. Sunt prezentate celulele-sursă și efectele celor mai bine studiate dintre aceste molecule.

Tabloul 2.1. Sursa și efectele unora dintre interleukinele umane
(după A. Olinescu: *Imunologie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1995*)

IL	Celula producătoare	Acțiuni
IL-1	Mo, MΦ, DC, NK, LB, LT, CE, FB	<ul style="list-style-type: none"> ● Eliberare de limfokine din LT activate ● Diferențiere, activare, proliferare LB ● ↑ PGE2 ● somn, febră ● chemotactism PMN
IL-2	LT activate	<ul style="list-style-type: none"> ● proliferare LT ● proliferare, diferențiere LB ● ↑ citotoxicitatea LT, NK, Mo
IL-3	L stimulate cu lectine, clone de LT activate	<ul style="list-style-type: none"> ● stimulează creșterea progenitorilor hematofomatori ● ↑ IL-4, IL-6
IL-4	LT activate	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ proliferarea LT, LB ● ↑ IgE
IL-5	LT activate	<ul style="list-style-type: none"> ● induce diferențierea Eo ● ↑ sinteza IgM, IgA
IL-6	Mo, MΦ, LT, FB	<ul style="list-style-type: none"> ● ↓ proliferarea și diferențierea LB ● induce exprimarea MHC pe FB
IL-8	Mo, CE	<ul style="list-style-type: none"> ● degranularea bazofilelor și mastocitelor ● chemotactism PMN
IL-10	LTh2, LB	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ sinteza de IL-2, IL-3, TNF, IFN-γ, GM-CSF la nivelul LTh1 ● ↓ exprimarea MHCII pe suprafața LB ● ↑ proliferarea mastocitelor ● ↓ sinteza macrofagică de IL-1, IL-6, IL-8, TNF
IL-12	Mo, MΦ, PMN, DC	<ul style="list-style-type: none"> ● factor de creștere al mastocitelor, NK, precursorilor hematopietici ● ↑ sinteza IFN-γ de către NK
TNF	Mo, MΦ	<ul style="list-style-type: none"> ● Inflamație, liză celulară
IFN-α	Mo, MΦ	<ul style="list-style-type: none"> ● Inhibarea celulelor tumorale ● ↑ citotoxicitatea NK
IFN-β	MΦ, cel. infectate viral, FB	<ul style="list-style-type: none"> ● ↑ exprimarea MHC
IFN-γ	NK, LT	<ul style="list-style-type: none"> ● inductor al exprimării MHC II ● activarea citotoxicității Mo, MΦ, NK, LTc ● ↑ sinteza IL-1 ● ↑ exprimarea FcγR

Mo = monocit, MΦ = macrofag, DC = celulă dendritică, NK = celulă natural killer, LB = limfocit B, LT = limfocit T, CE = celulă endotelială, FB = fibroblast

II. MECANISME ALE RĂSPUNSULUI IMUN LA NIVELUL APARATULUI RESPIRATOR

Mecanismele de protecție inițială (cele ale imunității mucosale) fiind aceleași pentru toți agenții patogeni, nu vor mai fi repetate și se vor expune doar mecanismele implicate în controlul patogenilor care au reușit să depășească primele bariere.

A. PARAZIȚI

Parazitozele sunt încă o importantă problemă de sănătate publică, mai ales în zone defavorizate economic. În plus, odată cu răspândirea infecției HIV și cu progresia acesteia în stadiul de SIDA, parazitoze care pot fi controlate fără probleme de un organism imunocompetent (*Pneumocystis carinii*), au devenit cauze importante de morbiditate și mortalitate, chiar și în țările dezvoltate.

Relația dintre gazdă și parazit este de multe ori una cronică, instalându-se un control al înmulțirii parazitului, fără eliminarea acestuia, însă. Acest echilibru este destul de fragil, orice imunodepresie putând duce la o reluare a multiplicării parazitului, urmată de consecințele patologice respective.

Din punct de vedere al patogeniei și al mecanismelor predominante folosite pentru controlul dezvoltării lor, paraziții se împart în intracelulari, controlați prin imunitatea celulară și extracelulari, controlați prin imunitatea umorală. Nu trebuie înțeles că cele două linii de apărare acționează exclusiv sau independent – dimpotrivă, eliberarea de citokine de tip 2 poate proteja față de afectarea gazdei de către un răspuns de tip 1 exacerbat.

Prototipul paraziților extracelulari este reprezentat de helminți, importanți din punctul de vedere al infecțiilor respiratorii pentru că devierea sistemului imun spre un răspuns de tip 2 (umoral, amplificat prin LTh2/LTc2) poate modifica răspunsul la anumite boli infecțioase/imunitare care afectează acest aparat. În plus, deși aparatul respirator nu reprezintă poarta lor de intrare, filtrul reprezentat de patul capilar pulmonar poate opri paraziții intrați în torentul circulator, cu diferite consecințe patologice (eozinofilie, reacție granulomatoasă).

Dintre paraziții intracelulari, o importanță deosebită în cazul aparatului respirator o are *Pneumocystis carinii*, mecanismele folosite de sistemul imun pentru eliminare fiind prezentate în schema de mai jos.

Metode de evitare a sistemului imun folosite de către paraziți:

- Exprimarea unei molecule cu funcție de DAF (decay accelerating factor), cu protecție față de liza efectuată de complement;
- Mascarea atg în zone greu accesibile celulelor mediatore ale ADCC;
- Schimbarea periodică a atg de suprafață;
- Neexprimarea de atg proprii pe suprafața celulei parazitare (în cazul paraziților intracelulari).

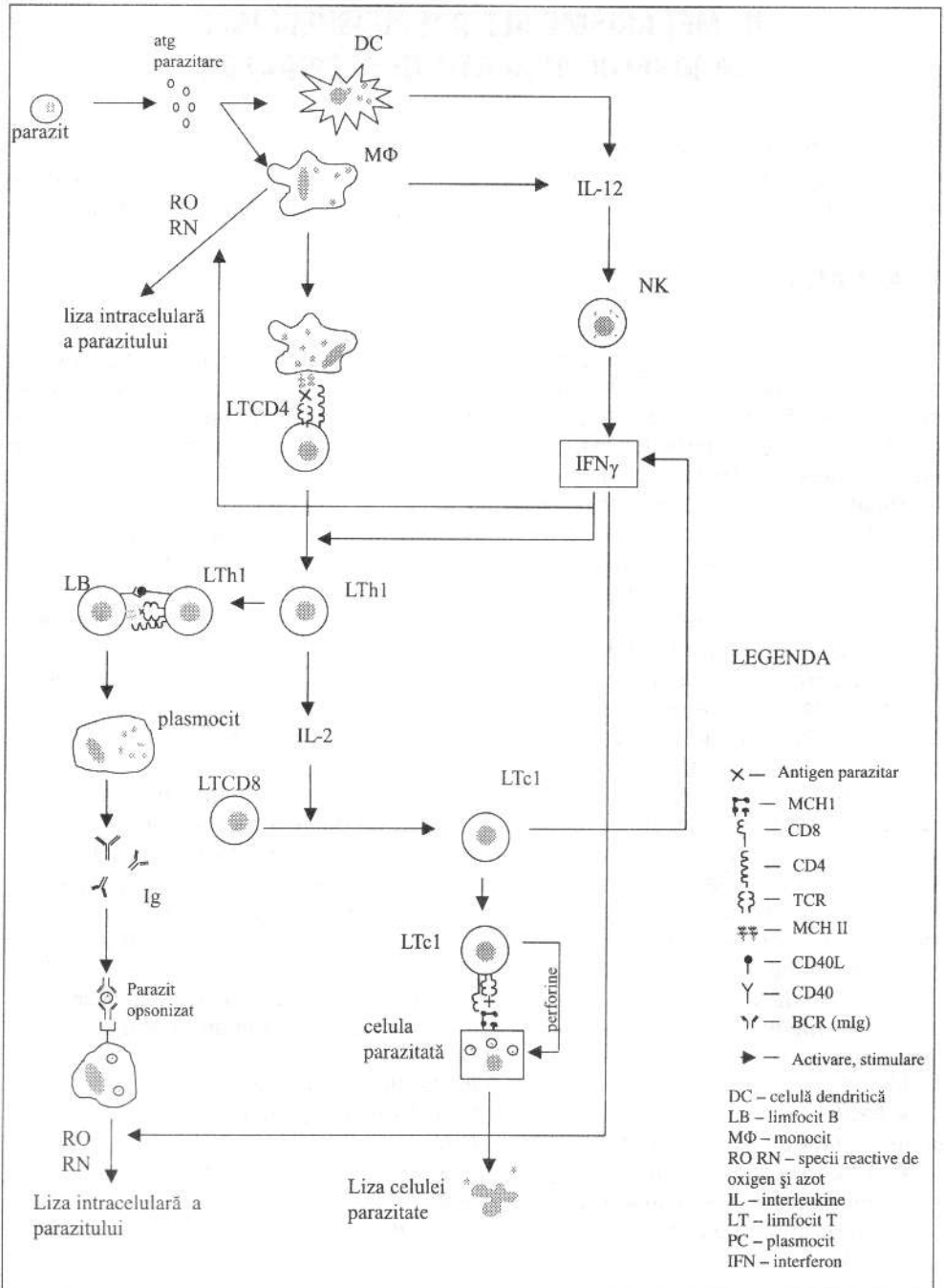


Figura 1. Mecanismul de apărare imună în parazitoze

B. VIRUSURI

După ce au depășit bariera imunității mucosale, virusurile pătrund în țesutul arborelui respirator, împărțindu-se din punctul de vedere al porții de intrare în cele care afectează tractul respirator superior (*Adenoviridae*, *Picornaviridae*) și cele care îl afectează pe cel inferior (*Coronaviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*). De aici, virusurile pot disemina pe căi limfatice sau sanguine, provocând prima viremie și activarea sistemului imun (rujeolă, rubeolă, varicelă, parotidită epidemică) sau pot rămâne cantonate la nivelul porții de intrare (v. gripal, rinovirusuri, VSR), unde vor determina de asemenea un răspuns imun, acesta asigurând însă o protecție mai redusă în timp față de repetarea infecției.

Depășirea porții de intrare depinde de prezența atc antivirali specifici de la acest nivel, proveniți de la o infecție precedentă sau prin vaccinare. Diseminarea poate fi oprită la rândul ei de un titru suficient de atc protectori serici.

Virusul poate să fie fagocitat la nivelul porții de intrare sau în torentul circulator de către macrofage și transportat la nivelul ganglionilor limfatici sau al splinei, unde va fi prezentat LT. În acest mod, macrofagul poate facilita diseminarea virusului și în alte zone ale organismului, prin transportul lui intracitoplasmatic, la adăpost de acțiunea anticorpilor.

Stimulate de dsARN (care în mod normal nu se găsește în celulele umane, fiind de origine virală), celulele sistemului imun nespecific acționează pentru eliminarea virusului pe trei căi:

- IFN- α și β , capabili să inhibe replicarea virală prin intermediul unei RNA-ze și prin fosforilarea (cu inactivarea) factorului inițiator al elongării; aceste citokine pot fi sintetizate și de celule neimune infectate de virusuri – în acest caz inducând rezistența celulelor vecine față de invazia virală;
- stimularea iNOS (sintetaza inductibilă a oxidului nitric), cu producerea NO, cu afectarea virusului și a celulelor infectate viral;
- liza celulelor infectate, efectuată de NK prin:
 - liza IFN γ dependentă (similar IFN α/β și prin NO);
 - eliberare de NO;
 - ADCC (mai târziu, după sinteza de atc specifici).
- activarea răspunsului imun specific, prin intermediul IL și prin prezentarea atg de către macrofage către LT.

Spre deosebire de anticorpi, care pot recunoaște atg ca atare și sunt implicați în controlul virusurilor aflate în afara celulelor, LT necesită expunerea atg în combinație cu moleculele MHC și sunt implicate în eliminarea celulelor infectate viral.

După activare, LTc acționează pe căile cunoscute (perforine, granzime, FasL), cu inducerea apoptozei celulelor pe suprafața cărora detectează epitopii specifici virali. În plus, LTc secretă unele IL cu rol antiviral (IFN γ și TNF α), care acționează asupra macrofagelor și celulelor infectate viral. Interesant este faptul că realizarea cooperării prin citokine între aceste două celule este benefică, în timp ce întâlnirea directă a LTc cu macrofagul încărcat cu peptide virale duce la apoptoza celui din urmă.

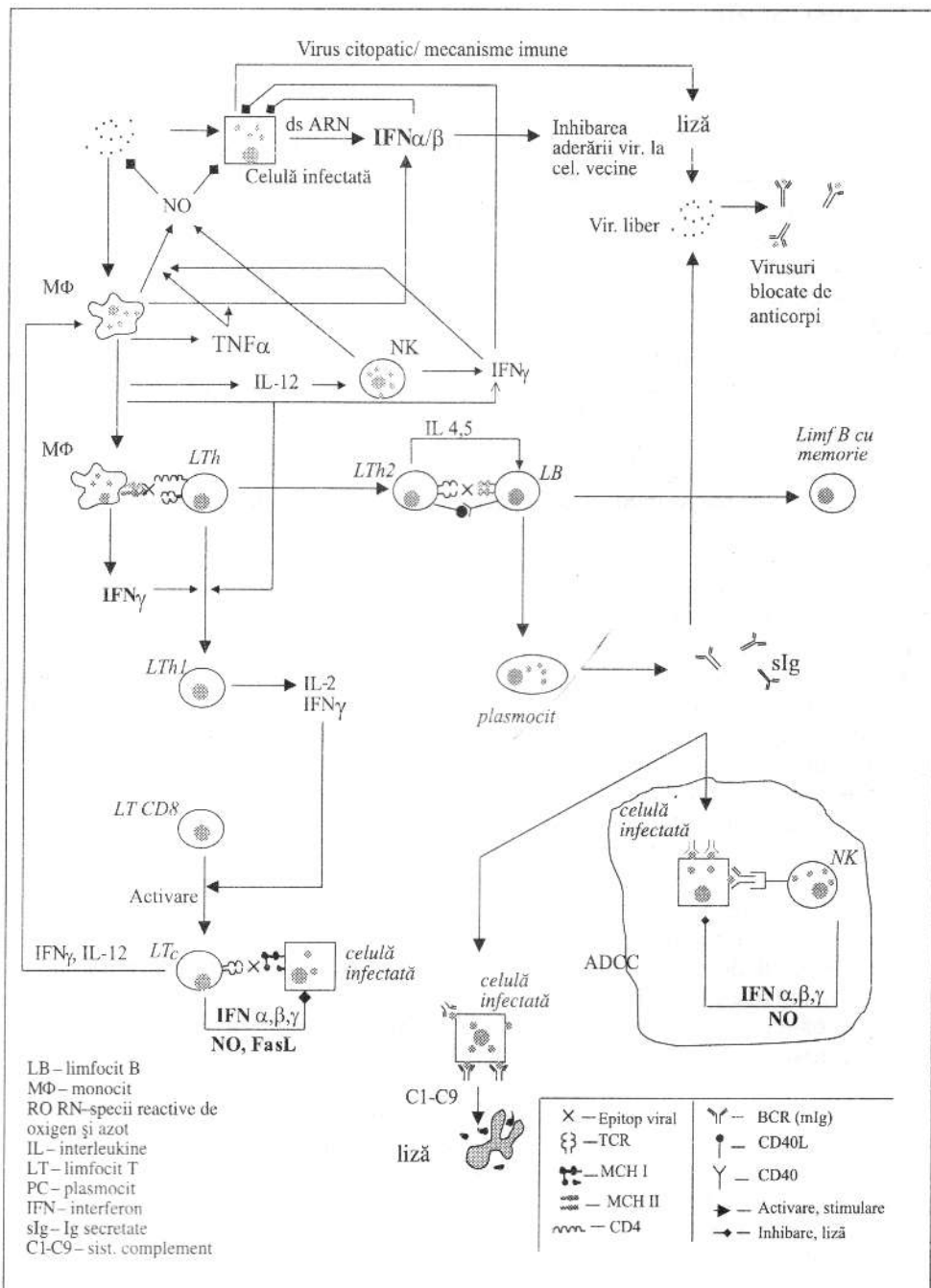


Figura 2. Mecanismul de apărare imună în infecții virale

Rolul LTh este de a stimula răspunsul LTc și al LB, prin sinteza de IL și prin stimularea expresiei CD80/CD86 pe suprafața APC, cu amplificarea colaborării APC-LTc. În cazul imunității antivirale, nu există o segregare atât de clară a răspunsului de tip Th1 și Th2, fiind secretate IL din ambele clase. Limfocitul Th mai poate acționa antiviral și direct, prin sinteza de IFN- γ și TNF- α .

Clasa predominantă de Ig secretată este IgG2, datorită efectului IFN- γ secretat de către macrofag, NK și LTh1. Anticorpul acționează antiviral prin blocarea moleculelor de adeziune de pe suprafața virusurilor, prin liza lor complement-dependentă, prin favorizarea fagocitozei, prin inducerea ADCC, prin reducerea multiplicării virale (mecanism mai puțin cunoscut). La nivelul unor țesuturi în care exprimarea MHC I este redusă sau absentă (SNC, rinichi), anticorpul are un rol principal în apărarea antivirală. Răspunsul umoral maxim este atins la două săptămâni de la debutul infecției, cu revenire spre normal într-un timp variabil (2-4 săptămâni).

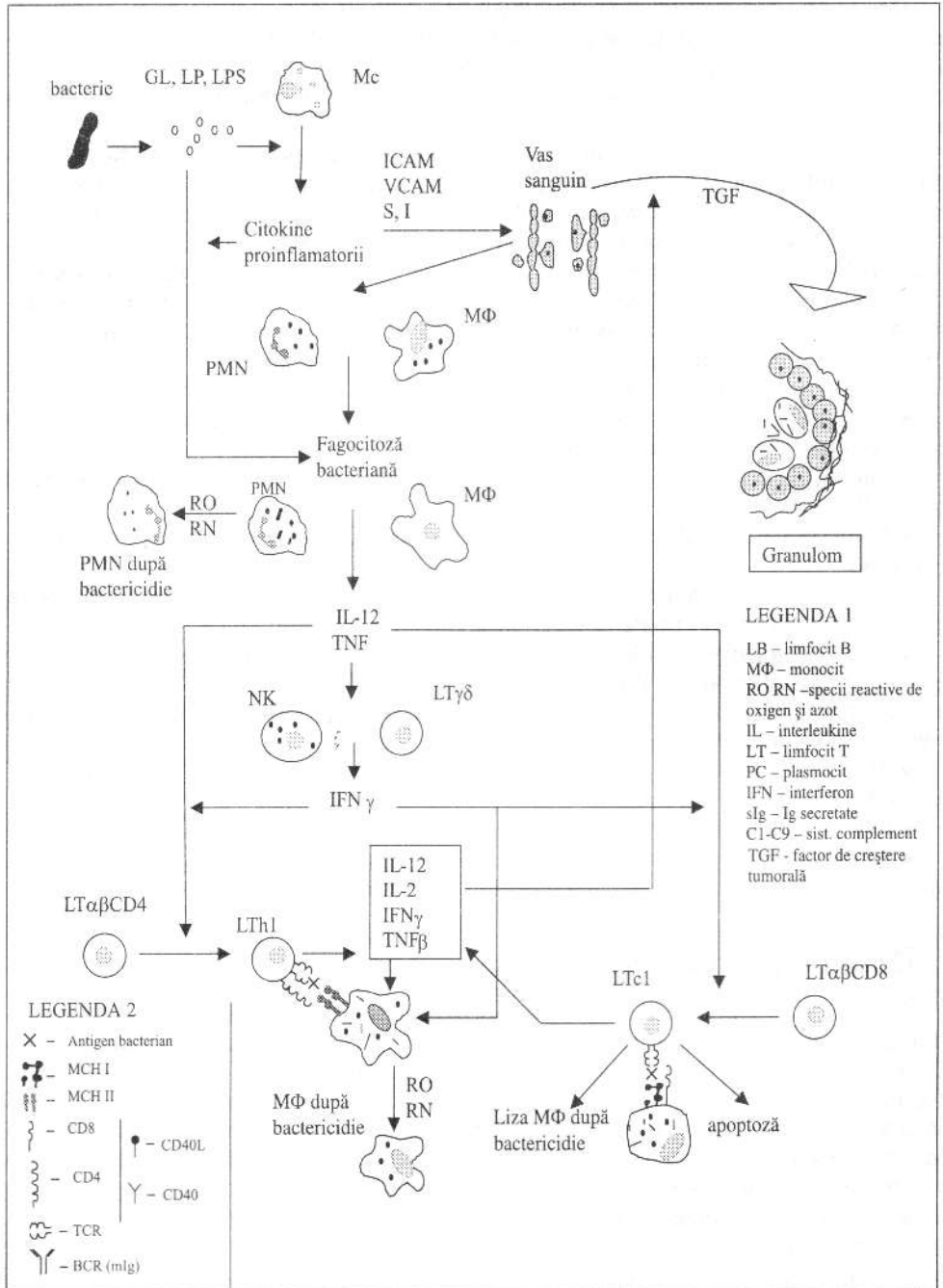
Modalități de evitare a sistemului imun folosite de către virusuri:

- Exprimare redusă sau deloc a proteinelor virale pe suprafața celulelor infectate prin exprimarea doar a acelor gene esențiale pentru persistența virusului în celulă;
- Infectarea unor regiuni „privilegiate”, izolate de sistemul imun (stratul cornos al pielii, SNC);
- Evitarea recunoașterii de către atc prin modificare antigenică (atg shift/drift la v. gripal);
- Evitarea recunoașterii de către LT prin modificarea atg respective (modificarea chiar a unui aminoacid poate duce la lipsa recunoașterii peptidului respectiv);
- Reducerea exprimării MHC I sau II (mai puțin prin scăderea sintezei, mai mult prin afectarea glicozilării, traficului intracelular, exprimării la suprafața celulelor) în scopul de a inhiba liza celulară LTc dependentă; aceasta duce însă la sensibilizarea celulei față de liza NK dependentă;
- Afectarea prezentării antigenului (prin interferarea funcției TAP = transportorul asociat prezentării antigenelor);
- Interferența cu citokine (efect IL-10 like, anti IFN- γ , anti TNF);
- Toleranța imună (prin infecții intrauterine care elimină clonele de LT la nivel timic sau prin doze mari de antigen viral care epuizează LTc).

C. BACTERII INTRACELULARE

Sunt caracterizate prin capacitatea lor de a pătrunde și de a se înmulți în interiorul celulelor, cei mai importanți reprezentanți fiind *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*. Aceste bacterii trebuie să posedă capacitate de supraviețuire intracelulară (dacă parazitează macrofage) sau molecule de adeziune care să le permită pătrunderea în celulă (dacă celula infectată este nefagocitară, fără să fie nevoie în acest caz de capacități speciale de supraviețuire).

Pentru ca infecția să se propage, este nevoie ca între celula parazitată și bacterie să se instaleze un echilibru, care să permită supraviețuirea și înmulțirea acesteia din urmă. Altfel spus, bacteria trebuie să exercite efecte citolitice minime, iar celula să nu fie capabilă să o elimine. Aceasta duce la o infecție prelungită, fără legătură imediată cu boala, care nu este determinată de bacteria propriu-zisă ci de mecanismele imune care atacă celula infectată (de multe ori ducând la liza ei).



Există trei categorii de celule care pot fi infectate:

- PMN, care au o capacitate bactericidă în general suficientă pentru a elimina bacteria;
- Macrofagul, a cărui capacitate bactericidă depinde de starea de inactivare/activare;
- Alte celule (de obicei epiteliale/endoteliale), care în general nu pun bacteriei probleme de supraviețuire.

Habitatul bacteriei fiind intracelular, cu doar scurte perioade de viață extracelulară (atunci când infectează alte celule), componenta sistemului imun implicată în controlul acestor infecții este cea celulară (T dependentă), iar tipul de reacție tisulară este granulomul. Hipersensibilitatea de tip întârziat este o reacție inflamatorie efectuată de către macrofage și mediată de LT (ca și formarea granulomului), care apare la locul inoculării unui atg T-dependent, la care organismul este deja sensibilizat.

După intrare, bacteriile induc un răspuns inflamator local prin intermediul unor LPS, glicolipide, lipoproteine, secvențe ADN speciale (CG nemetilate), acid lipoteicoic, peptide ce conțin formil-metionina, etc. care activează monocite-macrofage (prin legare de CD14 sau prin alte mecanisme) și prin stimularea producerii de citokine de către LT și prin activarea complementului. Citokinele secretate stimulează producția de către ficat a proteinelor de fază acută, care au rol în procesul inflamator și în cooperarea imuno-neuro-endocrină prin activarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, cu sinteza de glucocorticoizi.

Pătrunderea în macrofag este mediată de recunoașterea de către acesta a unor modele moleculare de pe suprafața bacteriei, care nu sunt prezente la mamifere. Alte molecule care, prin legare de bacterii, pot să inducă internalizarea lor sunt Ig și complementul, în acest caz bacteria fiind nevoită să folosească mecanisme de evitare a lizei produsă prin specii reactive de oxigen și azot.

Odată ajunsă în macrofag, bacteria trebuie să reziste bactericidiei intracelulare, și o face prin următoarele mecanisme:

- inhibarea fuziunii fagozom-lizozom;
- inhibarea acidifierii conținutului fagozomului;
- rezistența la enzime lizozomale datorită peretelui celular gros (în cazul b.K.);
- exprimarea de molecule cu afinitate mare pentru fier, bacteria fiind în competiție cu celula gazdă pentru fierul necesar metabolismului;
- afectarea funcției defensinelor (peptide fagozomale care, la pH bazic, sunt bactericide față de unele specii bacteriene);
- scăderea producției de specii reactive de oxigen și azot, prin inhibarea PKC;
- sinteză de catalază și superoxid-dismutază;
- evadare din fagozomi în citoplasmă.

Răspunsul imun este efectuat în prima etapă de macrofag și PMN, care pe lângă bactericidia intracelulară (prin specii reactive de oxigen și azot), secretă citokine reglatoare pentru etapele următoare. Astfel, secretă IL-12 și TNF- α , care stimulează NK și LT $\gamma\delta$ să producă IFN- γ , care la rândul lui activează macrofagul. În continuare, vor fi activate LT $\alpha\beta$ CD4 și CD8, care secretă la rândul lor citokine care cresc capacitatea bactericidă, efectuează liza celulei infectate, participă la formarea granulomelor. Limfocitele CD8 pot acționa prin FasL, rezultând apoptoza celulei infectate, sau prin perforine, rezultând liza celulei și **bacteriostază**.

Deși răspunsul LTh este de tip 1 în cazul infecțiilor cu bacterii intracelulare, uneori se poate întâlni un răspuns de tip 2, mediat de LTh2, destul de puternic; cunoscându-se inhibiția reciprocă a celor două ramuri ale acțiunii LTh, s-a presupus că ar putea fi vorba de un mecanism de protecție a gazdei față de un răspuns de tip 1 prea puternic.

S-a observat în unele cazuri diminuarea/lipsa răspunsului imun mediat de LT (de exemplu în forma lepromatoasă a leprei, TBC miliară) în mod specific (doar la bacteria implicată) sau nespecific. Aceasta se datorează diferitor substanțe de origine bacteriană, care inhibă etapele amplificatoare sau efectoare ale răspunsului imun.

În cazul în care infecția se prelungeste, citokinele secretate de către LT (IL-1, TNF, TGF- β , IL-6, IL-2, IL-12, IFN- γ) atrag macrofage care se vor transforma în celule epiteloide și celule gigante multinucleare, vor determina prin proteaze necroze locale, se va stimula fibrogeneza locală, rezultatul final fiind formarea de granuloame, a căror evoluție ulterioară are cinci variante:

- echilibru labil, fără boală;
- eradicarea bacteriei, resorbția/calcificarea granulomului;
- boală datorată unui răspuns imun puternic, dar cu persistența infecției;
- formă gravă de boală, cu transformarea exsudativă a granulomului + diseminare;
- diseminarea precoce a bolii, datorită incapacității LT de a dirija formarea granulomului.

D. BACTERII EXTRACELULARE

Acest grup cuprinde majoritatea bacteriilor Gram negative și Gram pozitive, adaptate la viața extracelulară mai ales prin capacități speciale de evitare a răspunsului imun, realizate prin molecule desemnate cu un termen generic – **factori de virulență**.

Modul de acțiune al acestor factori cuprinde:

- Adeziune de epiteliu, cu afectarea clearance-ului mucociliar;
- Mascarea epitopilor, cu afectarea lizei C-dependente (la Gram pozitivi);
- Dinamică antigenică marcată;
- Liza complementului;
- Liza IgA;
- Secreție de toxine.

La nivelul mucoasei respiratorii există condițiile stabilirii unui echilibru între imunitatea locală și anumite bacterii, cu persistența acestora la acest nivel (colonizare). În condițiile scăderii capacității de apărare locală, se produce multiplicarea și diseminarea bacteriilor, cu producerea bolii (infecție).

Până în momentul contactului cu celulele fagocitare, fenomenele sunt aceleași cu cele întâlnite în cazul bacteriilor intracelulare (eliberare factori bacterieni > stimulare mastocite > eliberare citokine proinflamatorii > recrutare de PMN și macrofage din torrentul circulator).

Din acest moment, situația se schimbă: aceste bacterii neputând supraviețui în fagocite, trebuie să evite endocitoza efectuată de acestea sau vor fi lizate prin bactericidie intracelulară.

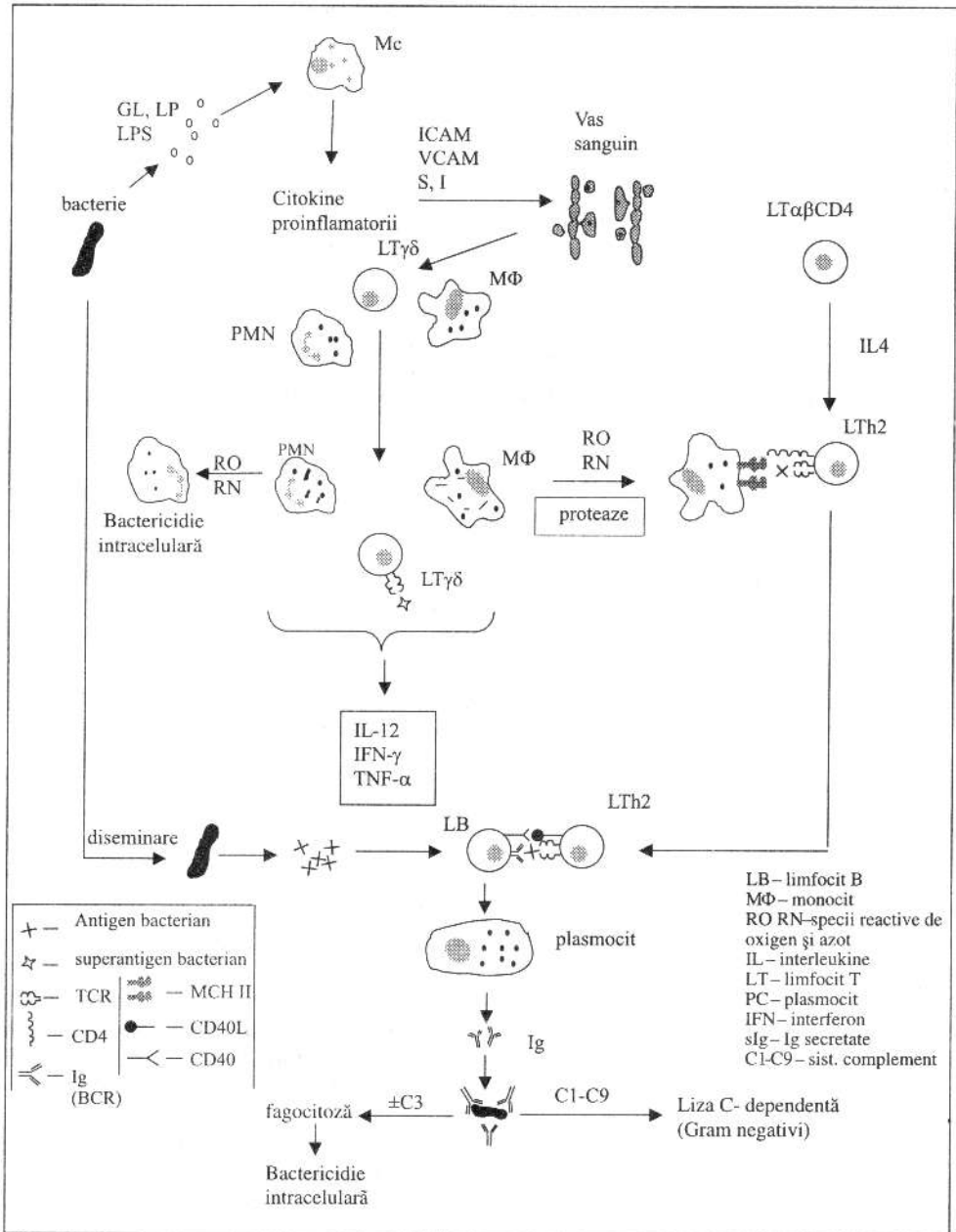


Figura 4. Mecanismul de apărare imună în infecții cu bacterii extracelulare

Dacă reușesc acest lucru, vor persista la nivelul porții de intrare de unde vor produce boala prin intermediul toxinelor sau vor pătrunde în sânge, cu diseminare în alte țesuturi. În ambele cazuri, se va activa imunitatea specifică, cu producerea de atc împotriva toxinelor, respectiv a epitopilor de pe suprafața bacteriei, LB fiind principala linie de apărare în acest caz.

Fixarea atc antitoxici la toxinele respective duce fie la blocarea aderării acestora la celulele țintă, fie la grăbirea clearance-ului lor, în timp ce fixarea atc la suprafața bacteriei duce la liza C-dependentă (în cazul bacteriilor Gram-negative) sau la opsonizarea acestora și fagocitarea mediată de receptorii pentru Fc sau complement de pe suprafața fagocitelor.

III. BOLI IMUNODEFICITARE PRIMITIVE (IDP) CU IMPACT ASUPRA INFECȚIILOR RESPIRATORII

1. DEFECTE ALE IMUNITĂȚII UMORALE SPECIFICE

Prototipul acestor deficiențe este agamaglobulinemia X-linkată (XLA) (boala Bruton), alte boli fiind reprezentate de:

- Sindromul hiperIgM non-X-linkat;
- Deleția genei lanțurilor grele ale imunoglobulinelor (Ig);
- Deficitul de lanțuri ușoare kappa;
- Deficite selective ale subclaselor IgG, IgA sau deficite selective de IgE;
- Imunodeficiențe comune variabile (celule B defective);
- Deficite selective ale unor anticorpi cu imunoglobulinemie normală (imunopareza);
- Deficitul de IgA;
- Hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului;
- Agamaglobulinemia cu transmitere autozomal recesivă.

Boala Bruton are un mod de transmitere heterozomal recesiv (gena fiind localizată la nivelul Xq22). Indivizii de sex masculin (care prezintă atât mutația **cât și boala**) pot fi detectați prin analiza genetică (care poate fi efectuată și prenatal), iar cei de sex feminin (purători doar ai mutației) pot fi detectați atât prin analiză genetică cât și prin studiul inactivării cromozomilor X în limfocitele B (LB), deoarece doar acele celule ale seriei B care au inactivat cromozomul X purtător al mutației se vor matura; cu alte cuvinte, cromozomul X inactivat este același în toate limfocitele B ale purtătoarei spre deosebire de seria mieloidă și limfocitele T (LT), unde inactivarea cromozomului X este egal distribuită.

Btk este implicată și în maturarea celulelor din linia mieloidă; numărul de neutrofile este, însă, normal în condiții bazale, sugerând faptul că btk nu este indispensabilă în maturarea acestora. Este posibilă, totuși, apariția de perioade intermitente de neutropenie.

Morfopatologic organele limfoide secundare populate predominant de LB (amigdale, ganglioni limfatici, plăci limfoide) sunt slab dezvoltate, spre deosebire de timus, care are dimensiuni și structură cvasinormală.

Biologic, caracteristicile principale ale acestor pacienți sunt concentrația scăzută a imunoglobulinelor totale (sub 100 mg/dl), lipsa sau numărul extrem de scăzut al LB și plasmocitelor, numărul/concentrația și activitatea celorlalte componente ale sistemului imunitar fiind normale.

Consecința clinică este vulnerabilitatea față de infecțiile în care apărarea este predominant de tip umoral: infecții cu germeni extracelulari piogeni (Stafilococ, Pneumococ, *H. influenzae*), virusuri hepatitice, enterovirusuri. Manifestările clinice apar după vârsta de 6-9 luni, sugarii fiind până în acest moment protejați de IgG primite transplacentar de la mamă. Apărarea față de fungi și alți agenți oportuniști (*Pneumocystis carini*) este normală dacă afectarea liniei mieloide nu este severă. Răspunsul imun față de virusuri (cu excepția celor de mai sus) este normal. Au fost descrise cazuri de afectare neurologică după vaccinare antipolio- și de deces prin meningoencefalită cu echovirusuri. O altă problemă la acești pacienți este vulnerabilitatea față de infecția cu *Mycoplasma*.

Diagnosticul se pune la un copil de **sex masculin** cu infecții repetate cu germeni extracelulari piogeni, cu lipsa LB și a plasmocitelor, cu concentrație scăzută a imunoglobulinelor, cu concentrație și funcție normală a celorlalte componente ale sistemului imunitar și care prezintă una sau mai multe mutații la nivelul Xq22. Nivelul scăzut al izohemaglutininelor și răspunsul deficitar la imunizări diferențiază această boală de hipogamaglobulinemia tranzitorie a sugarului. O altă boală asemănătoare dar care apare la pacienți de sex feminin este datorată unor mutații ale genei lanțurilor grele μ și recunoaște un mod de transmitere autozomal recesiv.

Tratamentul este reprezentat de administrarea periodică de imunoglobuline umane recoltate de la suficient de mulți donatori astfel încât diversitatea anticorpilor să asigure protecția față de cât mai mulți germeni. Imunoglobulinele se administrează intravenos, în doză de 200-400 mg/kgc o dată pe lună (timpul de înjumătățire al IgG) sau în cazul oricărei infecții intercurrente. Mai ales în cazul formării în produsul administrat de agregate macromoleculare imunoglobulinice, dar și în lipsa acestora (fiind vorba de administrarea de proteine străine organismului) pot să apară reacții adverse de tip anafilactoid. Dacă terapia de substituție cu Ig este corectă, profilaxia cu antibiotice nu este indicată.

2. DEFECTE ALE IMUNITĂȚII CELULARE SPECIFICE

Prototipul este reprezentat de displazia sau aplazia timică cu imunoglobuline normale (sindrom Nezelof), iar alte entități sunt:

- Deficitul de purin-nucleozid-fosforilază (PNP);
- Deficitul de CD3 γ și deficitul de CD3 ϵ ;
- Defecte ale activării limfocitelor T (LT): deficitul de ZAP-70;
- Afectări ale producției de citokine.

Sindromul Nezelof este o afecțiune cu transmitere probabil autozomal recesivă caracterizată prin prezența unui timus slab dezvoltat, cu afectarea consecutivă a maturării limfocitelor T. În general, Ig sunt normale (IgD și IgE pot fi chiar crescute); datorită implicării LT helper (LTh) în imunitatea umorală, însă, pot să apară și tulburări ale acesteia din urmă, acesta fiind motivul pentru care sindromul Nezelof apare în unele clasificări la capitolul imunodeficiențe combinate. De asemenea, țesuturile limfoide T-dependente sunt slab dezvoltate. Debutul clinic este precoce (la vârsta de

3-4 luni) cu infecții trenante/recurente virale, micotice, cu *Pneumocystis carinii*, cu evoluție gravă, adeseori spre exitus. Este IDP cel mai frecvent confundată cu SIDA.

Singura metodă eficientă de tratament a acestor boli este transplantul de măduvă hematogenă de la donator HLA-identific, metodă care se folosește atât în ID celulare cât și în cele combinate. În cazul ID combinate severe (SCID) nu este necesar tratamentul chemoablativ pretransplant, care previne în cazul ID mai puțin severe GVHD (graft versus host disease), principalul risc al acestei metode de tratament.

3. DEFECTE COMBinate ALE IMUNITĂȚII SPECIFICE

A. Deficite imunologice combinate severe (SCID)

1. defect al lanțului γ al receptorului interleukinei 2
2. deficit autozomal recesiv al tirozinkinazei Jak3
3. deficit de recombination activating gene 1 (RAG1), RAG2 și sindromul Omenn
4. deficit de adenzin dezaminază (ADA)
5. disgenezia reticulară
6. alte SCID
 - a. sindromul hiperIgM X-linkat
 - b. deficit de CIITA (MHCII transactivating protein), de RFX-5 (MHCII promoter X box regulatory factor 5) sau de RFXAP (Regulatory factor X-associated protein)
 - c. deficit de TAP2

B. Alte deficite imunologice combinate

1. Aplazia congenitală a timusului și paratiroidelor (sindrom DiGeorge)
2. Sindrom Wiskott-Aldrich
3. Sindrom ataxie-teleangiectazie

Manifestările clinice ale acestor boli sunt o combinație în diferite grade a caracteristicilor ID celulare și umorale specifice, cu sensibilitate marcată față de majoritatea infecțiilor.

Tratamentul, la fel ca în cazul ID celulare specifice este reprezentat de transplantul de măduvă hematogenă de la donator HLA-identific.

4. DEFECTE ALE IMUNITĂȚII UMORALE NESPECIFICE

Toți indivizii cu deficiențe ale componentelor complementului sunt susceptibili la infecții. Indivizii cu defecte ale componentelor complexului de atac membranar (C5-C8) par să fie susceptibili la infecțiile cu neisserii, iar cei cu defecte ale C3 și la infecții piogenice cu pneumococi. Singura componentă care se poate administra în scop terapeutic este inhibitorul de C1, care se poate folosi în administrare intravenoasă în atacurile de angioedem. Restul componentelor au metabolizarea prea rapidă pentru a permite un tratament substitutiv.

5. DEFECTE ALE IMUNITĂȚII CELULARE NESPECIFICE

1. neutropenie congenitală severă
2. neutropenie ciclică
3. defecte ale mobilității:

- a. defect de adeziune leucocitară 1
 - b. defect de adeziune leucocitară 2
 - c. sindrom Chediak-Higashi
 - d. disfuncții ale granulelor polimorfonuclearelor
 - e. sindrom Schwachman
4. defecte ale bactericidiei intracelulare
- a. boala granulomatoasă cronică X-linkată
 - b. deficitul autozomal recesiv de p22, de p47 sau de p67
 - c. deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) neutrofilică
 - d. deficit de mieloperoxidază
 - e. deficit de receptor al interferonului gamma (IFN- γ R)

Una dintre cele mai frecvente din această clasă este boala granulomatoasă cronică X-linkată, care reprezintă două treimi din boala granulomatoasă cronică și este datorată mutației unei gene situată pe cromozomul X care codează gp91^{phox} (*phagocyte oxidase*), una din cele patru componente ale NADPH oxidazei neutrofilice, enzimă-cheie în generarea de radicali oxizi cu rol în omorârea microorganismelor fagocitate. Există și BGC nonX-linkată, care apare și la copii de sex feminin.

Pacienții sunt vulnerabili față de germeii producători de catalază (majoritatea Gram-negativilor, Stafilococ auriu, *C. albicans*, *Aspergillus*, *Mycobacterium tuberculosis*), ceilalți (Streptococi, Pneumococi) nesupraviețuind în vacuole datorită propriei producții de radicali oxizi.

Clinic se manifestă prin infecții cutanate și pulmonare cronice, limfadenită cronică, abcese hepatice (hepatosplenomegalie), osteomielită și sechele datorită cronicizării acestora (anemia din inflamații cronice, dermatită purulentă, disfuncție ventilatorie restrictivă, hidronefroza, stenoze gastroenterale).

Marca morfopatologică este formarea de granuloame.

Diagnosticul se pune prin evidențierea deficitului de formare a radicalilor oxizi prin testul nitrobluetetrazolium sau prin flowcitometrie cu dihidrorodamină (a cărei fluorescență crește în intensitate atunci când este oxidată de H₂O₂) și prin evidențierea directă a disfuncției fagocitelor prin testul bactericidiei directe. Afecțiunea seamănă cu deficitul de G6PDH, de care se diferențiază prin lipsa anemiei hemolitice.

Singurul tratament eficient este transplantul de măduvă hematogenă; în perioada pretransplant se face tratament antibiotic, profilaxie antibiotică (cu Biseptol), tratament cu interferon- γ (50 μ g/m²/zi, de 3 ori/săptămână), corticosteroizi, amfotericină B (în cazul infecțiilor fungice severe).

Bibliografie selectivă:

1. Blackwell Science Ltd. *Clinical and Experimental Immunology*. 1997; 109(Suppl. 1): 1-28.
2. Buckley Rebecca H., Boxer Laurence A., Johnston Jr. Richard B., Robertson Kent A. *The Immunologic System and Disorders. Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th Edition, 2000; 588: 644.
3. Cucuruz Maria, Șerban Margit: *Imunodeficiențe primare. Tratat de pediatrie*. Editura Medicală, București, Ediția I, 2001; 742: 750.
4. Geormăneanu M., Gherghina I. *Boli imunodeficitare primitive și/sau idiopatice. Imunitatea și bolile imunitare la copii*. Editura Medicală, București, 1983; 131: 162.
5. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition, 2001; CD-ROM.
6. Olinescu Andrei. *Imunologie*. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1995; 419-438.
7. Paul William E. *Fundamental Immunology*. 4th Edition, 1998; CD-ROM.
8. Roitt Ivan. *Essential Immunology*. 8th Edition, Blackwell Scientific Publications, 1994.
9. Stein Jay H. *Internal Medicine*. 4th Edition, Mosby-Year Book, Inc., 1994; CD-ROM.
10. Stites D.P., Terr A.I., Parslow T.G. *Basic & Clinical Immunology*. Lange, 1994.
11. Vihinen Mauno. *Institute of Medical Technology. University of Tampere. Tampere, Finland: Classification of Primary Immunodeficiencies*, 2003.