

MARIA PRISECARU

IONUȚ STOICA

# IMUNOLOGIE GENERALĂ ȘI CLINICĂ

Editura „*Alma Mater*” Bacău

2017

## CUPRINS

<b>Introducere</b>	12
<b>Capitolul 1. Scurt istoric al imunologiei</b>	15
1.1. Etapele dezvoltării imunologiei ca știință	15
1.2. Diviziunile imunologiei	19
<b>Capitolul 2. Noțiuni generale de imunologie</b>	22
2.1. Apărarea sau rezistența antiinfecțioasă	24
2.1.1. Imunitatea nespecifică	25
2.1.2. Imunitatea specifică	28
2.1.3. Inflamația	29
2.2. Organizarea sistemului imunitar	30
<b>Capitolul 3. Organele limfoide</b>	33
3.1. Organele limfoide primare	34
3.1.1. Măduva osoasă și ficatul	34
3.1.2. Timusul	35
3.2. Organele limfoide periferice (secundare)	36
3.2.1. Splina	36
3.2.2. Ganglionul limfatic	37
3.2.3. Alte țesuturi limfoide	39
3.3. Bursa lui Fabricius	39
<b>Capitolul 4. Celulele sistemului imun</b>	41
4.1. Limfocitele	41
4.1.1. Limfocite implicate în imunitatea adaptativă	44
4.1.2. Limfocitele T	45
4.1.2.1. Receptorii de suprafață ai LT mature	48
4.1.2.2. Receptorii cu rol în recunoașterea epitopului	49
4.1.2.3. Co-receptorii CD4 și CD8	50
4.1.2.4. Receptorii cu rol accesoriu	51
4.1.2.5. Receptorii de adeziune intercelulară	51
4.1.3. Limfocitele B	52
4.1.3.1. Structura receptorilor BCR	52
4.1.4. Plasmocitele	53
4.1.5. Celulele natural killer (NK)	54
4.2. Celulele prezentatoare de antigen (apc)	54
4.3. Celulele efectoare	57
4.4. Alte celule implicate în răspunsul imun	58

<b>Capitolul 5. Antigenele</b>	59
5.1. Definiție și caracterizare	59
5.2. Condițiile antigenității	60
5.2.1. Condițiile dependente de antigen	60
5.2.2. Condițiile dependente de organism	61
5.3. Organizarea structurală a moleculei de antigen	62
5.3.1. Epitopi (determinanți antigenici)	62
5.3.2. Sistemul haptenă-carrier	65
5.4. Clasificarea antigenelor	66
5.5. Superantigenele (SAG)	85
<b>Capitolul 6. Anticorpții sau imunoglobulinele</b>	88
6.1. Structura generală a unei imunoglobuline	88
6.2. Funcțiile imunoglobulinelor	93
6.3. Tipurile de imunoglobuline (Ig)	93
6.4. Utilizarea anticorpilor	99
6.5. Anticorpții monoclonali	100
6.6. Imunoglobulinele de membrană	102
<b>Capitolul 7. Sistemul complement</b>	104
7.1. Funcțiile complementului	104
7.2. Activarea complementului pe cale clasică	106
7.3. Calea alternativă sau properdinică	108
7.4. Activarea complementului pe cale lectinică	110
7.5. Componentele reglatoare de complement	110
7.6. Receptorii pentru complement	111
7.7. Efectele biologice ale activării complementului	112
7.8. Deficiențele de complement	113
<b>Capitolul 8. Complexul major de histocompatibilitate (MHC)</b>	114
8.1. Caracterizarea genetică a MHC/HLA	114
8.2. Structura moleculei HLA	118
8.3. Distribuția și rolul moleculelor HLA	120
8.3.1. Moleculele HLA de clasa I	120
8.3.2. Moleculele HLA de clasa II	122
<b>Capitolul 9. Mediatori moleculari ai răspunsului imun</b>	125
9.1. Criterii generale	125
9.2. Citokinele	125
9.2.1. Citokinele ce mediază imunitatea naturală	127

9.2.2. Citokinele ce reglează activitatea limfocitelor, creșterea și diferențierea	129
9.2.3. Citokinele ce activează celulele inflamatorii	131
9.2.4. Citokinele ce stimulează hematopoieza	132
9.3. Chemokinele	133
9.4. Alți mediatori solubili	133
9.5. Hormonii timici	134
<b>Capitolul 10. Structuri moleculare de membrană cu rol imunologic</b>	<b>135</b>
10.1. Markerii CD – clasele de diferențiere	135
10.2. Receptorii de membrană	136
10.2.1. Tipuri de receptori	137
10.2.2. Receptorul pentru antigen al celulelor B (BCR)	138
10.2.3. Alți markeri ai celulelor B	141
10.2.4. Receptorul pentru antigen al celulelor T (TCR)	142
10.2.5. Alți markeri ai celulelor T	144
10.2.6. Receptorii Fc	146
10.2.7. Receptorii pentru complement	146
10.2.8. Receptorii poli-Ig	147
10.2.9. Receptorii pentru citokine	147
10.2.10. Moleculele de adeziune	148
10.2.10.1. Familia integrinelor	150
10.2.10.2. Familia selectinelor	152
10.2.10.3. Superfamilia Imunoglobulinelor	153
10.2.10.4. Familia caderinelor	154
10.2.11. Moleculele similare mucinelor CAM	155
10.2.12. Alte molecule de adeziune	156
10.2.13. Molecule de adeziune solubile	156
<b>Capitolul 11. Răspunsul imun</b>	<b>157</b>
11.1. Definiția răspunsului imun	157
11.2. Caracteristicile răspunsului imun	157
11.3. Clasificarea răspunsului imun	157
11.4. Răspunsul imun umoral	158
11.5. Răspunsul imun celular	159
11.6. Reacțiile imune	159
11.7. Fazele răspunsului imun și cooperarea dintre celule	160
11.7.1. Răspunsul imunologic primar și secundar	160
11.7.2. Faza de recunoaștere a antigenului	162

11.7.2.1. Intrarea limfocitelor în organele limfoide secundare, traficul și homingul lor	163
11.7.2.2. Prezentarea antigenului de către APC	165
11.7.3. Faza de activare	171
11.7.3.1. Activarea limfocitelor T naive (neinformate)	172
11.7.3.2. Diferențierea limfocitelor CD4 în celule efectoare (Th1) și helper (Th2)	174
11.7.3.3. Activarea și diferențierea limfocitelor CD8 în celule citotoxice	174
11.7.3.4. Cooperarea LT-LB în proliferarea și diferențierea limfocitelor B	175
11.7.4. Faza efectoare	177
11.7.4.1. Limfocitele T citotoxice	180
11.7.4.2. Activarea macrofagelor de către limfocitele Th1	183
11.7.4.3. Celulele NK	185
11.7.4.4. Proliferarea și diferențierea granulocitelor	186
11.8. Controlul răspunsului imun	187
11.8.1. Controlul răspunsului imun prin supresia clonală	187
11.8.2. Controlul nervos și umoral	188
11.8.3. Controlul răspunsului imun prin sistemul LTS (limfocite T supresoare)	188
<b>Capitolul 12. Reacții de hipersensibilitate</b>	<b>189</b>
12.1. Fenomenul de hipersensibilitate	189
12.1.1. Reacția (hipersensibilitatea) de tip I (de tip imediat sau anafilactică)	189
12.1.1.1. Inflamația alergică	196
12.1.2. Reacția (hipersensibilitatea) de tip II citotoxică-citolitică	199
12.1.3. Reacțiile de tip II prin complexe imune	203
12.1.4. Reacțiile de tip IV mediate celular	206
12.1.4.1. Hipersensibilitatea de tip tuberculinic	208
12.1.4.2. Hipersensibilitatea de contact	210
12.1.4.3. Hipersensibilitatea de tip granulomatos	210
<b>Capitolul 13. Evaluarea imunologică și alergologică</b>	<b>212</b>
13.1. Reacții Ag-Ac	212
13.1.1. Precipitarea	212
13.1.2. Aglutinarea	213
13.1.3. Reacția de fixare a complementului (RFC)	214
13.1.4. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	215

13.1.5. Radioimunofixarea clasică (RIA –radio-immunoassay)	215
13.1.6. Western-blot (imuno-blot)	217
13.1.7. Metode colorimetrice/fluorimetrice	217
13.2. Evaluarea imunității umorale	220
13.3. Evaluarea imunității celulare	225
13.4. Evaluarea imunității înnăscute	228
13.5. Investigații folosite în diagnosticul bolilor alergice	231
13.5.1. Diagnosticul in vivo	231
13.5.2. Diagnosticul in vitro	238
<b>Capitolul 14. Imunodeficiența</b>	<b>241</b>
14.1. Deficitul imun primar	242
14.1.1. Deficitul imun predominant umoral (imunodeficiențele congenitale B)	242
14.1.2. Deficitul imun celular (primar limfocitar T)	245
14.1.3. Imunodeficiențe celulare combinate	247
14.2. Imunodeficiențele secundare	253
14.2.1. Imunodeficiențele ca și consecință a altor afecțiuni	253
14.2.2. Alte imunodeficiențe secundare	254
14.2.3. Diagnosticul imunodeficiențelor	254
14.2.4. Sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA)	256
14.2.4.1. Definiții	257
14.2.4.2. Scurt istoric al apariției și răspândirii geografice al virusului HIV/SIDA	257
14.2.4.3. Aspecte biologice ale structurii virusului	261
14.2.4.4. Imunopatologia infecției cu HIV	266
14.2.4.5. Tulburări funcționale ale sistemului imun	267
14.2.4.6. Răspunsul imun la infecția HIV	268
14.2.4.7. Manifestări clinice	269
14.2.4.8. Diagnosticul de laborator	273
14.2.4.9. Terapia anti-virală	275
14.2.4.10. Profilaxia infecției cu HIV	276
<b>Capitolul 15. Boli imunitare</b>	<b>278</b>
15.1. Boli autoimune	279
15.1.1. Caracterizare generală	280
15.1.2. Factorii predispozanțai și determinanți ai bolilor autoimune	281
15.1.3. Mecanismele imunologice în apariția autoimunității	283
15.1.4. Efectorii autoimunității	285
15.1.5. Boli autoimune nespecifice de organ	285

15.1.6. Boli cu poziție particulară - cutanate	295
15.2. Alergiile	296
15.2.1. Urticaria/Angioedemul	297
15.2.1.1. Cauzele urticariei/angioedemului	298
15.2.1.2. Simptomele de urticarie/angioedem	299
15.2.1.3. Diagnosticul de urticarie/angioedem	300
15.2.1.4. Tratamentul pentru urticarie/angioedem	302
15.2.1.5. Evoluție, complicații, profilaxie	303
15.2.2. Alergia la praf	303
15.2.2.1. Cauze	304
15.2.2.2. Simptome	305
15.2.2.3. Diagnosticul de alergie la praf	305
15.2.2.4. Tratamentul pentru alergie la praf	306
15.2.3. Rinita alergică	307
15.2.3.1. Cauze	307
15.2.3.2. Simptome	308
15.2.3.3. Mecanism fiziopatogenic	310
15.2.3.4. Complicații	311
15.2.3.5. Tratamentul	311
15.2.3.6. Prevenire	316
15.2.4. Astmul bronșic	317
15.2.4.1. Simptome	318
15.2.4.2. Cauze	318
15.2.4.3. Predispoziție la astm și factorii declanșatori ai crizei de astm	319
15.2.4.4. Diagnostic	320
15.2.4.5. Tratament și profilaxie	320
15.2.5. Boala serului	322
15.2.5.1. Cauzele bolii serului	322
15.2.5.2. Simptomatologie	323
15.2.5.3. Diagnostic	323
15.2.5.4. Tratament	323
15.2.5.5. Evoluție, complicații, profilaxie	323
15.2.6. Dermatita atopică	324
15.2.6.1. Simptomatologie	324
15.2.6.2. Cauzele dermatitei atopice	325
15.2.6.3. Tratament și sfaturi pentru dermatita atopică	326
15.2.7. Alergia alimentară	326
15.2.7.1. Cauze	327

15.2.7.2. Reactivitatea încrucișată	329
15.2.7.3. Factori de risc	330
15.2.7.4. Simptome	330
15.2.7.5. Mecanism fiziopatologic	331
15.2.7.6. Tratament	332
15.2.7.7. Profilaxie	335
15.2.8. Alergia medicamentoasă	336
15.2.8.1. Simptome	337
15.2.8.2. Cauze	338
15.2.8.3. Alergia la antibiotice	338
15.2.8.4. Vaccinul pentru alergii	338
15.2.8.5. Reacții adverse non-alergice	338
15.2.8.6. Factori de risc	339
15.2.8.7. Complicații	340
15.2.8.8. Teste și diagnostic	340
15.2.8.9. Tratament și medicație	341
15.2.8.10. Prevenire	342
15.2.9. Anafilaxia și șocul anafilactic	342
15.2.9.1. Anafilaxia – descriere generală	342
15.2.9.2. Cauzele de anafilaxie și șoc anafilactic	343
15.2.9.3. Factorii de risc pentru anafilaxie și șoc anafilactic	344
15.2.9.4. Simptomele de anafilaxie și șoc anafilactic	345
15.2.9.5. Investigatii radioimagistice și de laborator	346
15.2.9.6. Diagnosticul de anafilaxie și șoc anafilactic	347
15.2.9.7. Tratamentul în caz de anafilaxie și șoc anafilactic	349
15.2.9.8. Evoluție, complicații, profilaxie	351
<b>Capitolul 16. Imunologia tumorilor</b>	<b>353</b>
16.1. Prezentare generală	353
16.2. Mecanismele efectoare anti-tumorale	356
16.3. Antigenele tumorale	360
16.3.1. Identificarea antigenelor tumorale umane	362
16.3.2. Antigenele tumorale experimentale induse chimic	364
16.3.3. Antigene tumorale induse viral	365
16.3.4. Antigene codificate de onco- și anti-oncogene	367
16.3.5. Antigene tumorale comune reglate din punct de vedere al dezvoltării	369
16.3.6. Antigene de diferențiere	370
16.3.7. Gene mutante	370
16.3.8. Gene supraexprimate	371



16.3.9. Produse genice normale subglicozilate	371
16.3.10. Concepte emergente	372
16.3.11. Markerii tumorali	373
16.4. Mecanismele de scăpare de reacțiile imune anti-tumorale	376
16.4.1. Mecanismele dependente de organismul gazdă	376
16.4.2. Mecanismele dependente de tumoră	377
16.4.3. Stimularea creșterii tumorale de către sistemul imun	380
16.5. Imunoterapia tumorilor	381
16.5.1. Imunoterapia activă	382
16.5.1.1. Imunoterapia activă nespecifică	382
16.5.1.2. Vaccinarea cu celule/antigene tumorale	383
16.5.2. Imunoterapia pasivă	385
16.5.3. Imunoterapia adaptativă	386
16.5.4. Imunoterapia restaurativă	387
16.5.5. Imunoterapia genetică	388
16.6. Cancerul în viitor	389
16.6.1. Diagnosticul molecular și prognosticul	389
16.6.2. Apoptoza și cancerul	390
<b>Capitolul 17. Imunologia de transplant</b>	<b>394</b>
17.1. Criterii generale	394
17.2. Antigenele de transplant	396
17.2.1. Antigene de grup sanguin	396
17.2.2. Antigene majore de histocompatibilitate	398
17.2.3. Antigene minore de histocompatibilitate	398
17.3. Mecanismele implicate în rejectare	399
17.3.1. Faza de recunoaștere	399
17.3.2. Faza efectoare	401
17.3.3. Tipizarea HLA	403
17.3.4. Clasificarea clinică a reacțiilor de rejectare și prevenirea lor	404
17.4. Tratamentele imunosupresive	410
<b>Capitolul 18. Imunoterapia specifică</b>	<b>413</b>
18.1. Imunomodulatorii	413
18.2. Terapia imunosupresivă	415
18.2.1. Terapia clasică în bolile autoimune	415
18.2.2. Imunosupresoarele citotoxice	419
18.2.3. Terapia cu anticorpi monoclonali (AcMo)	423
18.2.4. Imunoterapia care vizează citokinele	426

18.3. Metode de manipulare a răspunsului imun – stimulare – imunomodulare	429
18.4. Tratamentul alergiilor	436
18.4.1. Imunoterapia specifică în alergii: mecanisme și procedee	437
<b>Anexa 1 – Markerii – clase de diferențiere (CD)</b>	454
<b>Glosar de termeni</b>	467
<b>Bibliografie</b>	479