

**REZISTENȚA NATURALĂ ȘI INTERRELAȚIA  
CU SISTEMUL IMUN**  
*(Materiale metodice)*

*Aprobate de Consiliul de Management al Calității al Universității de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (proces verbal nr.4 din 5 mai 2018)*

**Autori:**

1. **Andrieș Lucia** - IP USMF "Nicolae Testemițanu", șef Laborator de alergologie și imunologie clinica, dr.hab.șt.med., prof.univ.
2. **Revenco Nineli** - IP USMF "Nicolae Testemițanu", șef Departament Pediatrie, dr.hab.șt.med., prof. univ.
3. **Barba Doina** - IP USMF "Nicolae Testemițanu", dr.șt.med., confer.univ.
4. **Sacara Victoria** - IP USMF „Nicolae Testemitanu”, dr.șt.med., confer.univ.
5. **Turcanu Tamara** - IP USMF "Nicolae Testemitanu", dr.șt.med., confer.univ.
6. **Tofan Elena** - IP USMF "Nicolae Testemitanu", dr.șt.med. asis. univ.
7. **Chiveli Veronica** - IP USMF "Nicolae Testemițanu", rezident Catedra medicina de laborator.

**Referenți:**

- **Ion Mihu** - dr.hab.șt.med.,prof.univ., șef secție Gastroenterologie IMPS Institutul Mamei și Copilului;
- **Anatol Vișnevschi** - IP USMF "Nicolae Testemițanu", șef Catedră medicina de laborator, dr.hab.șt.med.,confer.univ.
- **Elena Privalova** - IMSP Institutul de Ftziopulmonologie "Chiril Draganiuc", dr. șt. biol., conf. cerc.

**Materialele metodice** "Rezistența naturală și interrelația cu sistemul imun" conțin caracteristica generală a factorilor de apărare celulară și umorală al imunității înăscute cu elucidarea mecanismelor de acțiune al acestora. Un compartiment esențial al acestor materiale metodice îl constituie descrierea mecanismelor de intercalare a factorilor rezistenței naturale și imunității adaptive, al consecințelor patologice și posibilităților de corecție. Materialele sunt bine elucidate cu tabele și figuri, care reflectă participarea diferitor factori al rezistenței naturale în patogeneza diferitor maladii. Sunt dedicate studenților, rezidenților, medicilor în cadrul instruirii universitare și postuniversitare, cercetătorilor științifici etc.

**Rezistența naturală și interrelația cu sistemul imun** : (Materiale metodice) / Andrieș Lucia, Revenco Nineli, Barba Doina [et al.] ; IP Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Chișinău : S. n., 2020 (Tipogr. "Foxtrot"). – 60 p. : fig., tab.

Aut. sunt indicați pe vs. f. de tit. – Referințe bibliogr.: p. 57-58 (29 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-89-154-7.

612.017(075)

R 49

## CUPRINS:

ABREVIERI: .....	4
1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA REZISTENȚEI NATURALE (NESPECIFICE) ȘI IMUNITĂȚII ADAPTIVE (SPECIFICE) .....	6
2. CARACTERISTICA FACTORILOR CELULARI AL REZISTENȚEI NATURALE.....	12
3. CARACTERISTICA FACTORILOR UMORALI AL REZISTENȚEI NATURALE.....	32
4. IMPORTANȚA CLINICĂ A DEREGLĂRILOR FACTORILOR REZISTENȚEI NATURALE ȘI STATUSUL IMUN.....	43
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ: .....	57
ANEXE .....	59

## ABREVIERI:

<b>Ac</b>	Anticorp (Antibody)
<b>Ag</b>	Antigen (Antigen)
<b>ADCC</b>	Citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)
<b>ANCA</b>	Anticorpi antineutrofile citoplasmatici (Cytoplasmic antineutrophil antibodies)
<b>APC</b>	Celule prezentatoare de antigen (Antigen presenting cells)
<b>BDCA</b>	Marker pentru subseturi distincte de celule dendritice din sângele periferic uman (Marker for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood)
<b>C</b>	Complement (Complement)
<b>CAA</b>	Complexe antigen-anticorp (Antigen-antibody complex)
<b>CD</b>	Celule dendritice (Dendritic cells)
<b>CIC</b>	Complexe imune circulante (Circulating immune complexes)
<b>CL</b>	Celule Langerhans (Langerhans cells)
<b>CR</b>	Receptor pentru complement (Complement receptor)
<b>CRP</b>	Proteina C reactivă (C-reactive protein)
<b>CGD</b>	Maladia cronică granulomatoasă (Cronic Granulomatous Disease)
<b>CXCR1</b>	Receptor pentru chemokine cu motiv C-X-C1 (C-X-C chemokine receptor1)
<b>DAI</b>	Senzor ADN citosolic și un activator al răspunsului imun înăscut (Cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response)
<b>Dectin-1</b>	Receptor major al imunității antifungice ( Major receptor in antifungal immunity)
<b>EC</b>	Celule endoteliale (Endothelial cells)
<b>ECF</b>	Factorul chemotactic pentru eozinofile (Chemotactic factor for eosinophils)
<b>EGF</b>	Factorul de creștere a epitelului (The epithelial growth factor)
<b>ELAM</b>	Molecula de adeziune endoteliu – leucocitară (Endothelium-leukocyte adhesion molecule)
<b>GCS</b>	Glucocorticosteroizii (Glucocorticosteroids)
<b>GM - CSF</b>	Factorul de stimulare a coloniilor granulo-monocitare (Stimulating factor of granulo-monocyte colonies)
<b>HBD</b>	Beta-Defensine umane (Human Beta-Defensins)
<b>HD</b>	Boala Huntington (Huntington's disease )
<b>HNP</b>	Proteine nefritice ereditare ( Hereditary Nephritic Protein)
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Apă oxigenată (Hidrogen peroxid)
<b>HSP</b>	Proteinele șocului termic (Heat shock proteins)
<b>ICAM</b>	Molecula de adeziune intercelulară (The intercellular adhesion molecule)
<b>Ig A</b>	Imunoglobulina de clasa A (Class A immunoglobulin)
<b>Ig E</b>	Imunoglobulina de clasa E (Class E immunoglobulin)
<b>Ig G</b>	Imunoglobulina de clasa G (Class G Immunoglobulin)
<b>Ig M</b>	Imunoglobulina de clasa M (Class M Immunoglobulin)
<b>IL</b>	Interleukine ( Interleukins)
<b>INF</b>	Interferon (Interferon)
<b>LB</b>	Limfocit B ( B lymphocytes )
<b>LBR</b>	Receptor pentru Lamina B ( Lamin B-receptor )
<b>LFA-1</b>	Antigen asociat funcției limfocitelor (Lymphocyte function-associated antigen)
<b>LPS</b>	Lipopolizaharida (Lipopolysaccharides)
<b>LT</b>	Limfocit T (T lymphocytes)
<b>LTB<sub>4</sub></b>	Leucotriena B <sub>4</sub> (Leukotriene B <sub>4</sub> )
<b>MAC</b>	Complexul de atac membranar (Membrane attack complex)
<b>MAF</b>	Factorul de activare a macrofagelor (Macrophage-activating factor )

<b>MBR</b>	Proteina majoră bazică ( Major Basic Protein )
<b>MCP</b>	Proteomica moleculară și celulară ( Molecular & Cellular Proteomics)
<b>M-CSF</b>	Factor de stimulare a coloniei macrofage (Macrophage colony-stimulating factor)
<b>MIP1</b>	Macrofage Proteine inflamatorii (Macrophage Inflammatory Proteins 1)
<b>MHC I, II</b>	Complexul major de histocompatibilitate de clasa I, II (Major Histocompatibility Complex I, II)
<b>MID</b>	Maladii imunodeficitare (Immunodeficiency diseases)
<b>MPO</b>	Mieloperoxidaza (Myeloperoxidase)
<b>NK</b>	Celule spontan ucigașe (Natural killer)
<b>NKT</b>	Celule spontan ucigașe T (Spontaneous killer T cells)
<b>NLR</b>	Coraportul dintre neutrofile și limfocite (Neutrophil-to-lymphocyte ratio )
<b>NO</b>	Oxid nitric (Nitric oxide)
<b>NOD</b>	Receptorii asemănători domeniului oligomerizării care leagă nucleotidele (Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors)
<b>O<sub>2</sub></b>	Superoxid anion (Superoxide Anion)
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxigenul singular (Singlet oxygen)
<b>OH<sup>-</sup></b>	Radical hidroxil (Hydroxyl radical)
<b>PAF</b>	Factorul de aglutinare a trombocitelor (Platelet-activating factor )
<b>PAMP</b>	Pattern-uri moleculare asociate patogenilor (Pathogen-associated molecular pattern)
<b>PAR-2</b>	Receptorul 2 activat de proteaze (Protease activated receptor 2)
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub> (Prostaglandin E <sub>2</sub> )
<b>PLA<sub>2</sub></b>	Fosfolipaza A <sub>2</sub> (Phospholipase A <sub>2</sub> )
<b>PLM</b>	Proteina de legare a manozei
<b>PMN</b>	Leucocite polimorfonucleare (neutrofile, eozinofile, bazofile) (Polymorphonuclear leukocytes: neutrophils, eosinophils, basophils )
<b>PRR</b>	Receptori de recunoaștere a pattern-elor ( Pattern recognition receptors)
<b>Proteina NGAL</b>	Proteina lipocalinβ asociată gelatinazei neutrofile, ( Neutrophil gelatinase-associated lipocalin protein )
<b>RANTES</b>	Reglat pe activare, celule T normale exprimate și secretate (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted)
<b>RIG-I-like receptors (RLR)</b>	Receptorii retinoici inducibili de gena-I, RLRs ( Retinoic acid-inducible gene-I-like receptors)
<b>SAA</b>	Proteina Amiloid A serică (Serum amyloid A)
<b>SAP</b>	Amiloida P serică (Serum amyloid P )
<b>SCF</b>	Factorul celulei stem (Stem- cell factor)
<b>SI</b>	Sistemul imun ( Immune system)
<b>SNC</b>	Sistemul nesvos central (Central nervous system)
<b>SOD</b>	Superoxid dismutaza (Superoxide dismutase)
<b>SR</b>	Receptori gunoieri (Scavanger Receptor)
<b>TGI</b>	Tractul gastrointestinal (Gastrointestinal tract )
<b>TNF - α</b>	Factorul de necroză a tumorilor alfa (cașetină) (Tumor necrosis factor alpha)
<b>TLR</b>	Receptori de recunoaștere ( Receptori Toll - like )
<b>TRAILR</b>	Ligandul care induce apoptoza legat de TNF (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand)
<b>TREM-1</b>	Receptor de declanșare exprimat pe celule mieloide (Triggering receptor expressed on myeloid cells 1)

# 1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA REZISTENȚEI NATURALE (NESPECIFICE) ȘI IMUNITĂȚII ADAPTIVE (SPECIFICE)

Noțiunea de antigen (Ag) a suferit, de-a lungul timpului, importante modificări de percepție. Inițial, acest termen istoric desemna un compus capabil să genereze anticorpi (*antibody generating*). Astăzi cunoaștem, că antigenele sunt capabile să activeze nu numai limfocitele B și să determine răspunsuri imune umorale, dar și limfocitele T și să asigure reacții imune celulare. Cea mai comună definiție al Ag actualmente este cea, care atribuie acestora caracterul de „non-propriu”, cu alte cuvinte ceva străin organismului, sau, mai exact, ceva ce este considerat de către sistemul imun (SI) ca fiind străin organismului respectiv. Patogenii (microbii, virușii, fungile, paraziții) reprezintă astfel doar o parte dintre antigenele cu care se confruntă organismul uman. Alte antigene provin chiar din interiorul organismului, fiind structuri, care rezultă din degradarea „self-ului”, după cum, în cazul unora dintre autoimunități. Ca urmare, pe baza acestor evidențe, astăzi tindem să considerăm, că antigenele sunt structuri pe care SI le consideră ca fiind periculoase (*dangerous*) și care astfel trebuie atacate și îndepărtate.

Asigurarea protecției împotriva antigenelor este bazată pe trei niveluri succesive de apărare.

Primul nivel de apărare este asigurat de bariere mecanice și diverse mecanisme fiziologice la nivelul organelor și sistemelor, care intră în contact direct cu mediul ambiant. Este cunoscut, că pielea și mucoasele sunt bariere mecanice, care împiedică pătrunderea Ag străini în mediul intern al organismului uman. Concomitent, unele mecanisme de apărare al organelor de barier (clearance-ul mucociliar, peristaltica intestinului, producerea sucului gastric, bilei, enzimelor digestive și mucozităților) nu permit pătrunderea masivă al antigenilor în mediul intern al organismului. Astfel de reacții fiziologice ca strănutul, tusea, lacrimarea, vomă, peristaltismul intensiv al intestinului sunt realizate numai la necesitate și asigură scăderea rapidă a sarjei antigenice la activitatea tensionată al organelor de barier. Alterarea integrității pielei și mucoaselor în caz de traumă, arsuri, defecte ale clearance-lui mucociliar în rezultatul tabacismului sau unor maladii (dischinezia ciliară, rinita cronică), dereglări funcționale ale secreției sucului gastric și enzimelor digestive etc. pot conduce la dezvoltarea disfuncțiilor, uneori chiar destul de severe, având drept consecință susceptibilitatea la infecții al organismului.

Al doilea nivel de apărare este prezentat de factorii celulari și umorali al rezistenței naturale (imunității congenitale sau innăscute). Principalii factori ai rezistenței naturale și imunității adaptive sunt elucidați în tab.1.

Ambele compartimente ale imunității innăscute sunt prezente pe parcursul întregii vieți la toți indivizii speciei umane. La contactul cu Ag, factorii celulari și umorali ai imunității innăscute intră în acțiune imediat, indiferent dacă organismul respectiv a venit în contact în prealabil sau nu cu Ag patogen respectiv. Toți factorii rezistenței naturale sunt prezenți întotdeauna în diferite secreții și țesuturi bariere ale organismului uman aparent sănătos, în cantități suficiente pentru eliminarea rapidă al antigenelor pătrunse. Microorganismele patogene pentru organismul uman pot însă deregla mecanismele imunității innăscute și pot forma un focar primar de infecție. Pot fi cauza bolii în condițiile unei imunodeficiențe, la pătrunderea pe cale nefiziologică, adică evitând organele barier ( de ex., la contaminarea plagei) sau în cazul unei sarje microbiene înalte, pe când în condiții obișnuite ele nu prezintă pericol pentru organismul uman. Microbii saprofiți induc maladia numai la prezența unei boli imunodeficitare severe. Funcțiile imunității congenitale sunt: recunoașterea patogenilor și eliminarea lor din organism, formarea toleranței la comensali, inițierea imunității adaptive, participarea în dezvoltarea inflamației, eliminarea celulelor apoptice și necrotice din organism, recunoașterea PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) al microorganismelor.

## Factorii rezistenței naturale și imunității adaptive

Rezistența naturală (congenitală)	
<i>Factorii celulari</i>	<i>Factorii umorali</i>
Celule dendritice Neutrofile sangvine Eozinofile sangvine Bazofile sangvine Monocite sangvine Killerii naturali (CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> ) Celule ILC (Innate Lymphoid Cells) Mastocite Epiteliocite Endoteliocite	Lizozim Lactoferină Fibronectină Peptide - antibiotice Proteine de fază acută Citokine proinflamatorii și chemokine (IFN- $\alpha/\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27 etc.) Factorul de activare a trombocitelor (PAF) Anticorpii naturali
Factorii intermediari	
<i>Factorii celulari</i>	<i>Factorii umorali</i>
Macrofage Celule NKT Celulele T $\gamma\delta$ Celulele B1 ( CD19 <sup>+</sup> , CD5 <sup>+</sup> )	Sistemul complement
Imunitatea adaptivă	
<i>Factorii celulari</i>	<i>Factorii umorali</i>
Limfocitele T $\alpha/\beta$ (CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> ) Celulele B ( CD19 <sup>+</sup> , CD5 <sup>+</sup> ), plasmocite	Anticorpii specifici de diverse clase (M,G,A,E)

O primă caracteristică a PAMP-urilor este caracterul "non-self". Datorită diferențierilor dintre căile metabolice ale procariontelor și eucariotelor, astfel de pattern-uri moleculare nu vor putea fi produse de către organismul uman. În plus, pentru că unele astfel de căi metabolice sunt unice unui grup de microorganisme, PAMP-urile caracterizează o anumită clasă precum bacteriile Gram-negative sau Gram-pozitive. Totodată, pentru că aceste căi metabolice joacă roluri fiziologice esențiale, PAMP-urile tind să nu fie supuse variațiilor antigenice invariabile, iar pierderea lor poate fi letală. Nu în ultimul rând, există o legătură între expresia PAMP-urilor și patogenitate. Astfel, particularitățile principale ale PAMP sunt: non-propriul, legătura cu patogenitatea, conservativitatea structurilor microbilor. Exemple de PAMP: LPS bacteriană, peptidoglicanul, molecula ARN, flagelina etc.

Signalele endogene a pericolului biologic sunt *alarminele* (proteinele șocului termic- HSP20, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90), acidul uric - sărurile uraților care induc sinteza citokinelor, proteinele bactericide (defensine etc.). În condiții de stres, alarminele interacționează cu TLR și induc activarea celulelor imunității înăscute (inflamația) și imunitatea adaptivă. Recunoașterea în sistemul imunității înăscute se realizează cu participarea receptorilor:

- *Membranari (transmit signalul intracelular)- receptorii Toll - similari (TLR 1-10), lectinici C, gunoieri (scavenger), integrinici;*
- *Intracelulari (citozolici)- receptorii NOD, RIG, DAI;*
- *Secretați - pentraxine, colectine, componentele sistemului complementului, ficoline;*

Celulele sistemului imun înăscut și adaptiv expresează următorii receptori TLR:

- Neutrofilele (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10);
- Monocitele / macrofagele (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8);
- Celule dendritice mieloide (TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10);
- Celule dendritice plasmacitoide (TLR 1, 6, 7, 9);

- Limfocitele B ( TLR 1, 3, 6, 7, 9, 10);
- Limfocitele Th 1/2 (TLR 2, 3, 5, 9);
- Limfocitele T reglatoare (TLR 2, 5, 8);

Daca agentul patogen depășește nivelul de apărare al asamblului factorilor rezistenței naturale (innăscute), atunci vor intra în acțiune factorii și mecanismele imunității adaptive (dobândite). Ultima se maturizează pe parcursul vieții organismului și în mod remarcabil, are un puternic caracter individual dat de unicitatea repertoriului imunologic al receptorilor pentru antigen și astfel o individualitate față de Ag cu care se confruntă individul respectiv (tab.2)

Tabelul 2

### Caracteristici comparative ale particularităților rezistenței naturale și imunității adaptive

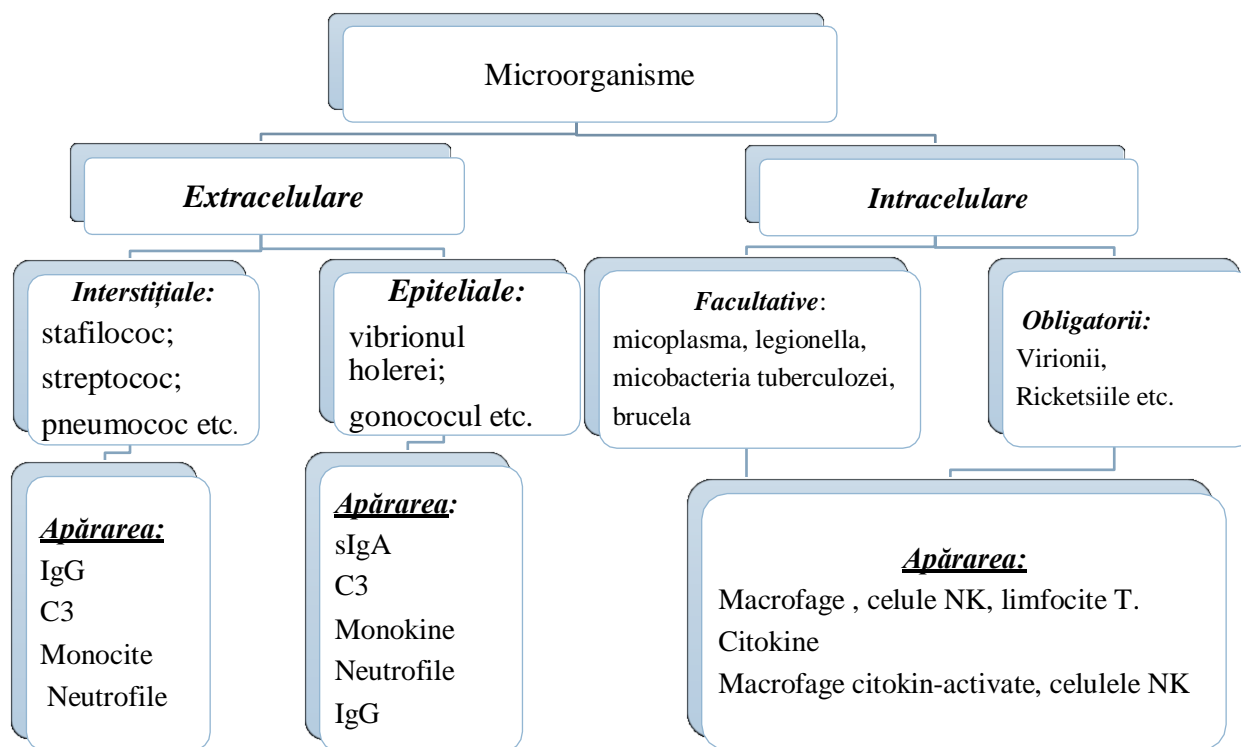
<i>Rezistența naturală</i>	<i>Imunitatea adaptivă</i>
Este determinată strict genetic; setul de gene nu se modifică în ontogeneză	Este obținută pe parcursul vieții; segmentele genice sunt asamblate prin recombinări genetice aleatorii
Se moștenește	Nu se moștenește
Reflectă experiența evolutivă a speciei, populației, etniilor	Reflectă experiența individuală umană
Între în acțiune după pătrunderea antigenului	Se include în activitate după 5-7 zile de la contactul primar cu antigenul și practic după câteva ore de la contactul secundar cu Ag
Conduce la dezvoltarea reacției inflamatorii	Se realizează fără inflamație
Este capabilă de eliminarea de sine stătătoare a antigenului	Necesită costimulare a factorilor rezistenței naturale
Recunoașterea unui număr restrâns de structuri moleculare conservate patogene - PAMP (pathogen - associated molecular patterns) prin intermediul receptorilor PRR (pattern recognition receptors)	Recunoaște Ag străine prin intermediul receptorilor celulari T și B (TCR și BCR)
Recunoaștere de specificitate joasă a unei clase de patogeni (fiecare receptor recunoaște o cantitate mare de PAMP de tipul respectiv sau câteva tipuri de PAMP)	Recunoaștere cu un grad înalt de specificitate a oricărui Ag, prioritar peptide (fiecare receptor recunoaște un determinant antigenic format dintr-un număr foarte mic de aminoacizi)
PRR recunoaște genele gametelor și se transmit prin ereditate	Receptorii de recunoaștere a Ag apar în ontogeneză prin recombinarea unui număr minor de gene gamete și nu se transmit ereditar
Nu are ca finalitate dezvoltarea memoriei imunologice	Finisează cu formarea memoriei imunologice

Anticorpul (Ac) au un rol esențial în apărarea organismului de bacteriile extracelulare (fig.1), pe când apărarea de cele intracelulare (inclusiv viruși, protozoare patogene) rolul principal le revine factorilor celulari al imunității adaptive, la care se referă primar celulele CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> și CD3<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>. În etapele primare a procesului infecțios celulele NK și NKT secretă IFN $\gamma$  o perioadă scurtă și neintensiv, care activează toate celulele imunității innăscute și adaptive. În cazul dezvoltării imunității adaptive celulele T- helper și cele citotoxice asigură sinteza intensivă și durabilă a IFN $\gamma$ . Acesta împreună cu alte citokine (TNF $\alpha$  etc.) asigură activarea tuturor celulelor sistemului imun.

Factorii verigelor celulară și umorală al imunității innăscute asigură eliminarea microorganismelor concrete din organism. Acest proces poate fi de tip imediat și răspuns precoce inducibil. La baza răspunsului imediat stă opsonizarea agentului patogen de către complement (C) și anticorpul natural în locul de penetrare (mai frecvent mucoasele sau pielea) și fagocitoza lor de către



macrofagele rezidente și celulele dendritice imature. Aceste celule se activează și sintetizează un complex de citokine proinflamatorii și chemokine, care stimulează celulele imunității înnăscute, induc fluxul lor în focarul inflamator. Aceasta-i esența răspunsului inducibil precoce (fig.2)



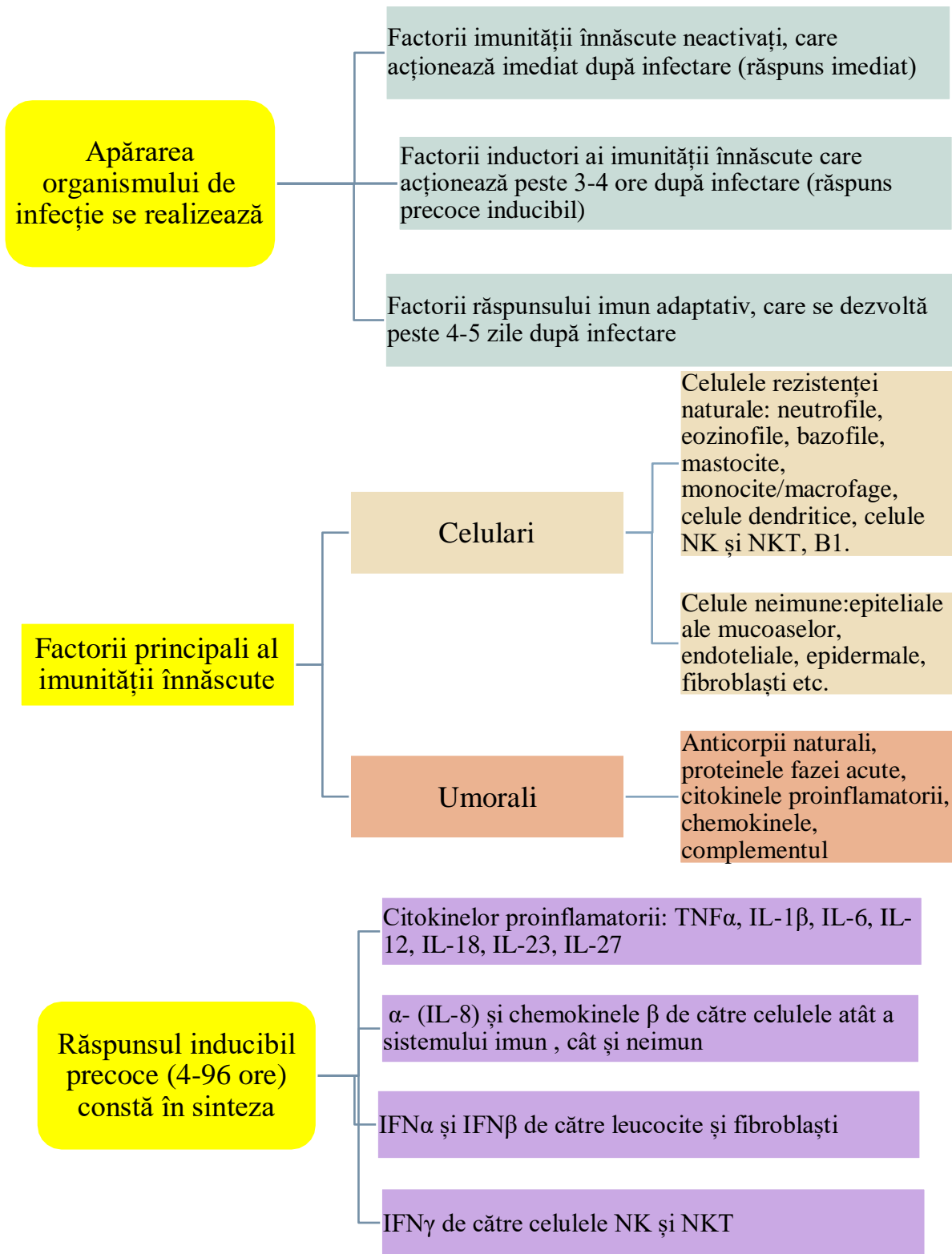
**Figura 1. Mecanismele de apărare în imunitatea înnăscută**

Imunitatea înnăscută și cea adaptivă sunt legate prin mecanisme de procesare și prezentare a antigenului realizată de macrofage, celulele dendritice, denumite generic „celule prezentatoare de antigen”. Alte celule prezentatoare de antigen sunt limfocitele B. Toate acestea CPA prezintă antigenul prelucrat într-o formă imunogenă limfocitelor T-helper (CD4<sup>+</sup>), care reprezintă celule cu rol reglator al practic tuturor reacțiilor imune. Totodată, ele sunt și celule care ajută la dezvoltarea memoriei imunologice. Multiple alte conexiuni există între imunitatea înnăscută și cea adaptivă, mediate atât de către celule, precum cele denumite ILC (Innate Lymphoid Cells), cât și de o varietate de factori solubili (unii secretați chiar de către ILC-uri). De asemenea, există o foarte importantă legătură între imunitatea umorală tradusă prin secreția de Ac și activarea sistemului complement.

Nivelul al treilea de apărare al organismului este asigurat de organele limfoide centrale și periferice a sistemului imun cu implicarea celulelor imunocompetente și anticorpilor specifici, care se obțin pe parcursul vieții ( imunitatea dobândită).

Imunitatea înnăscută este determinată genetic și se transmite din generație în generație. Predispoziția familială pentru dezvoltarea bolilor imunodependente (neoplaziilor, tuberculozei, alergiilor etc.) este legată în primul rând de defectele moștenite ale imunității ereditare. Răspunsul imunității adaptive se dezvoltă ca o adaptare la acel particular antigen, în cursul vieții unui anumit organism și reflectă individualitatea reactivității față de antigenele cu care se confruntă acel organism.

Astfel, factorii celulari și umorali al rezistenței naturale reprezintă prima linie de apărare a organismului, care intervin rapid și sunt similari în cazul oricărui tip de leziune (infecții, traumatisme, arsuri etc.).



**Figura 2. Factorii de apărare de patogenii extra- și intracelulari**

Spre deosebire de imunitatea adaptivă, care apare mai lent, rezistența naturală nu prezintă specificitate și memorie, astfel la o nouă agresiune a aceluiași agent patogen, reacționează la fel ca la prima întâlnire cu acesta. Există o strânsă interrelație între factorii celulari și umorali ai imunității înnăscute, cele două componente sunt interconectate și se influențiază reciproc.

Concluzionând cele menționate conhidem, că imunitatea înnăscută și adaptivă reprezintă două compartimente ale unui sistem integrat, care interacționează și asigură dezvoltarea răspunsului imun

față de substanțele considerate străine. Imunitatea înnăscută este un sistem de apărare genetic în organismul pluricelular față de diverși patogeni, structuri nepatogene sau față de produsele endogene rezultate din distrucția celulară. Funcțiile imunității înnăscute sunt recunoașterea patogenului, eliminarea lui din organism, formarea toleranței la comensali, inițierea imunității adaptive, participarea la dezvoltarea proceselor patologice (inflamația, alergia etc.). Aceste funcții sunt realizate prin intermediul factorilor umorali și al diverselor celule formate pe linia mieloidă. Acestea nu formează clone, nu suferă procese de selecție, participă la procese de internalizare (fagocitoză, endocitoză, macropinocitoză), uciderea patogenilor și inflamație. Recunoașterea non-self-ului este realizată prin diverși receptori (PRR, lectinici, pentru manoză etc.), care sunt conservați de-a lungul evoluției. Factorii imunității înnăscute nu se modifică pe parcursul vieții, sunt controlați de genele liniei germinale și se moștenesc. Activarea imunității înnăscute nu conduce la formarea memoriei imunologice, dar poate induce dezvoltarea răspunsului imun adaptiv. Rezistența naturală depinde de specie, rasă, etnie și sex.

În literatura modernă de specialitate se apelează frecvent la noțiunea de ”status funcțional al homeostazei imune”, sistemul imun (SI) fiind tratat ca unul dintre cele mai importante, funcțiile sale fiziologice fiind cele ce asigură constanța mediului intern al organismului uman. Sistemul imun este perceput ca un sistem de control, care conferă individualitate și asigură totodată integritatea organismului, grație capacității de recunoaștere a structurilor ”propriei” și celor ”non-propriei”. El se caracterizează prin trei particularități esențiale: este dispersat în tot organismul, celulele lui sunt vehiculate prin torentul sangvin și vasele limfatice către toate organele și structurile, are capacitatea unică de a produce limfocite efector și limfocite reglatoare, precum și de a secreta anticorpi cu cele mai diverse specificități.

## 2. CARACTERISTICA FACTORILOR CELULARI AL REZISTENȚEI NATURALE

Actualmente se consideră, că factorii celulari al rezistenței naturale au rolul principal în apărarea rapidă, inițială față de agenții non-proprii, ca celule efectoare nespecifice, care fagocitează și distrug antigenele străine. Cele mai importante celule cu rol fagocitar sunt leucocitele polimorfonucleare (neutrofilele, eozinofilele), monocitele-macrofage, celulele dendritice. Denumirea de polimorfonucleare (PMN) provine de la prezența în citoplasmă a granulelor și a nucleului multilobat. Toate aceste celule provin din celula sușă (stem) hematopoietică pluripotentă din maduva osoasă roșie. Ea se divide și dă naștere la celula stem mieloidă, care produce ulterior neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite, eritrocite. Leucocitele pot fi celule granulare și agranulare. În funcție de tipul colorantului granulocitele se divid în neutrofile, eozinofile și bazofile. Cele agranulocitare sunt limfocite și monocite. Conținutul leucocitelor sangvine depinde de vârstă (anexa 1), iar la adulți el constituie  $6-9 \times 10^9/l$ . Nivelul  $4-6 \times 10^9/l$  poate fi considerat ca critic deoarece frecvent se testează în maladiile imunodeficitare (MID). Dacă conținutul leucocitelor este mai mic de  $4 \times 10^9/l$  atunci se constată o leucopenie, iar dacă nivelul lor este mai mare de  $9 \times 10^9/l$  atunci se consideră o leucocitoză.

Actualmente, aprecierea numărului de leucocite și populațiilor leucocitare se realizează la diverse analizoare hematologice, care în baza a trei controale de referință calculează numărul de celule respective. În cazul imunodeficiențelor primare este recomandată testarea formulei leucocitare preparată manual.

Caracteristica majoră a inflamației este infiltrarea leucocitară, care debutează cu afluență de *granulocite polimorfonucleare*, primele celule care invadează locul inflamației, urmate de monocite și ulterior de limfocite. Odată ajunse la locul agresiunii, PMN fagocitează activ atât bacteriile, cât și fragmentele de celule sau țesuturi.

**Granulocitele polimorfonucleare (PMN)** constituie principalul sistem de apărare primară celulară a organismului împotriva bacteriilor, fiind înzestrate în acest scop cu o mare capacitate de recepționare a stimulilor chemotactici, mobilitate și abilitate de a fagocita particulele străine. Microorganismele pătrunse în țesuturi sau complexe antigen-anticorp (CAA) formate local conduc la emisia de semnale chemotactice, prezența lor fiind imediat sesizată de către PMN, care se deplasează activ în direcția lor și odată ajunse acolo fagocitează și distrug bacteriile. Se cunosc trei clase diferite de compuși cu activitate chemotactică pentru neutrofile: a) anafilotoxina C5a care se formează rapid *in vivo*; b) fMLP (N- formyl-methionil-leucyl-phenilalanina) și analogii ei; c) LTB4 (leucotriena B4). După expunerea la acești compuși, PMN devin mai aderente la suprafețe, iau o formă polarizată și eliberează o parte dintre produșii săi. Uciderea bacteriilor fagocitate depinde de activarea NADPH-oxidazei și de eliberarea metaboliților toxici de oxigen sau a unor enzime granulare. Există două mecanisme microbicide distincte: a) dependent de metabolismul oxidativ și b) independent de acest metabolism. Aceste mecanisme, cu unele mici diferențe, sunt caracteristice tuturor celulelor cu funcții fagocitare (neutrofile, eozinofile, monocite, macrofage) capabile de ardere respiratorie și după caz, de degranulări. Metabolismul oxidativ-dependent necesită activarea NADPH - oxidazei, care implică un complex format din mai multe componente localizate în membrana PMN și, în special, din o flavoproteină și un citocrom. Aceste celule au un nucleu segmentat cu 2-6 lobi uniți prin filamente subțiri de cromatină și granulații punctiforme fine, de culoare brună. Aparțin seriei mieloidă, evoluția lor de la descendentele celulei matcă prin stadii de precursori mieloblaști, promielociți și mielociți implică 3-5 diviziuni celulare în decurs de cca 7 zile. În alte 7 zile, obțin forma segmentată, matură, zilnic ajungând în circulație aproximativ în număr de  $1,5 \times 10^9$  celule/kg de greutate. O parte circulă liber, iar altă parte aderă la suprafața endoteliilor vaselor mici, formând așa-zisa populație marginală care, împreună cu cea circulatorie, reprezintă doar o mică parte (cca 6%) din totalul neutrofilelor, restul fiind cantonate în țesuturi sau aflându-se sub formă de precursori în mitoză. Acest "stoc" asigură în permanență necesarul de celule pentru populația marginală, deoarece aceasta migrează în

permanență, sub influența unor factori chemotactici în țesuturi. Neutrofilele sunt celule cu viață scurtă; în mod normal rămân în circulație cca 12 ore, după care trec în țesuturi, unde stau cantonate timp de 2-4 zile, fiind înlocuite cu altele tinere. Această populație granulocitară se caracterizează prin o capacitate dezvoltată de locomoție, o mare capacitate de aderență la suprafețe și un bogat echipament de enzime lizozomale care pot "arde" materialul fagocitat. Neutrofilele umane conțin două tipuri diferite de granule care se formează în stadii diferite de maturare celulară. Încă din stadiul de promielocit se formează *granulele azurofile*, bogate în peroxidaze; o celulă matură conține cca 1000 de astfel de granule. În mielocite, un stadiu ulterior de maturare, apar *granulele specifice sau secundare*, iar cele azurofile fiind mai puține numeric. Echiparea PMN cu arsenalul enzimatic are loc în cursul maturării lor. Odată maturată, celula își pierde mașinăria necesară sintezei, căpătând caracteristicile esențiale funcțiilor ei viitoare: capacitatea de a răspunde la semnale chemotactice, mobilitate și funcții fagocitare. Conținutul granulelor azurofile și celor specifice diferă (tab. 3).

Granulele azurofile conțin o serie de enzime litice de genul hidrolazelor acide caracteristice lizozomilor, proteazelor serice cu pH neutru, precum și lizozimul și mieloperoxidaza, o enzimă nehidrolitică. Acest tip de granule sunt implicate atât în uciderea bacteriilor, cât și în digestia intracitoplasmatică a materialului fagocitat. Granulele specifice conțin collagenaze, lizozim, lactoferină și proteine care leagă vit. B12. O a treia populație de granule este formată din particule subcelulare de depozitare, de dimensiuni mici și heterogene ca structură conținând unele hidrolaze acide, o mare parte din catepsinele B și D și o serinprotează (proteina 3) care este prezentă și în granulele azurofile.

Tabelul 3

### Granulele și substanțele antimicrobiene principale a neutrofilelor

<i>Granule azurofile</i>	<i>Granule specifice</i>
Mieloperoxidaza	Lactoferina
Defensine	Lizozim
Azurocidina	Fosfolipaza A2
Proteaze neutre: elastaza, catepsina G, proteaza 3	Proteina de creștere a permeabilității bacteriilor
Proteina de creștere a permeabilității bacteriilor	Catelucidina, Lipocartin
Lizozim	Proteina NGAL*

NGAL\*- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin $\beta$

Neutrofilele posedă multiple grupe de receptori, de care depinde fagocitoza, activarea celulei și sinteza celulară a compușilor biologici activi (tab. 4).

Datorită funcțiilor fagocitare foarte active și posibilităților mari de distrugere prin mecanisme oxigen-dependente și oxigen-independente ale materialului înglobat, neutrofilele au un rol important în procesele oxidative și de "curățire", fiind considerate "gunoierii" organismului. Odată ajunse în circulație, aderă la endoteliul peretelui vascular pe care-l traversează grație posibilității de a se strecura printre celulele endoteliale cu ajutorul pseudopodiilor emise ca urmare a atracției "chemotactice" exercitată de către bacterii sau celulele necrozate. Au o capacitate de locomoție rapidă, datorită unor microfilamente contractile formate din actină și miozină, care polimerizează atunci când factorii chemotactici se fixează la nivelul receptorilor de membrană. Atașarea la suprafețele solide este o condiție *sine qua non* a locomoției; celula proiectează o porțiune de citoplasmă - protopod în direcția de deplasare, în timp ce capătul opus rămâne atașat la suport (celule endoteliale), atașare realizată cu ajutorul unor filamente (uropod). Recunoașterea și fagocitarea materialului străin, în special al bacteriilor și al celulelor mai mari, cum ar fi eritrocitele, leucocitele etc., se realizează direct sau prin opsonizare care, de regulă sunt molecule de IgG sau de complement (C). Odată atașată la suprafața membranei, celula emite pseudopode care înconjoară particula.

Prin fuzionarea pseudopodiilor, aceasta este înglobată într-o vacuolă (fagozom). Granulele citoplasmei (menționate mai sus), bogate în proteine cu activități antimicrobiene, sintetizate încă în

**Receptorii principali ai neutrofilelor umane**

Grupa de receptori	Denumirea	Ligand	Funcția
Receptorii pentru adeziune	CD15s (sialyl-Lewis)	Selectine (CD62)	Interacțiunea cu endoteliul
	CD11a/CD18(LFA-1)	ICAM-1	Interacțiunea cu endoteliul
	CD31 (PECAM)	CD31	Interacțiunea cu endoteliul
	VCAM	VLA-4	Interacțiunea intercelulară
Receptori pentru complement	CD35 (CR1) CD11b/CD18 (CR3) CD11c/CD18 (CR4)	Componentele complementului	Fagocitoza particulelor opsonizate de complement
Receptori pentru imunoglobuline	CD16 (FcγRIII) CD32 (FcγRII) CD89 (FcαR)	IgG și IgA	Fagocitoza particulelor opsonizate de imunoglobuline
SR	Dectin-1*	β-glucanii	Fagocitoza fungilor
Receptori pentru chemokine și alți agenți	C3a R	C3a	Chemotaxis, activarea și maturizarea neutrofilelor
	C5a R	C5a	
	f M L P R	fMLP	
	CXCR1,2	CXCL8 (IL-8)	
	CXCR2	CXCL7	
	CXCR4	CXCL12	
Receptori pentru citokine	IFNα/β R; IL-1R; IL-4R; IL-6R; IL-10R; IL-13R; IL-17 R; IL-18R; TNF-α R; TGFβ R;	Citokinele respective	Acțiune asupra diferitor funcții a celulei
TLR	1,2,4,6,8	Diferite PAMP	Acțiune asupra diferitor funcții a celulei
	TREM-1*	-	Receptor de activare
	TRAILR*	-	Apoptoza
	PAR-2*	Peptide tisulare	Majorarea expresiei integrinelor
	CD14	LPS*	Legarea complexului LPS+LBR*, fagocitoza bacteriilor Gram-negative

Notă\*: SR- Scavenger Receptors (Receptori gunoieri); Dectin-1 - Major receptor in antifungal immunity (receptor major a imunității antimicotice); TREM-1 - Triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (Receptor de declanșare exprimat pe celulele mieloide 1); TRAILR – TNF-related apoptosis-inducing ligand (ligandul care induce apoptoza legat de TNF); PAR-2 - Protease-activated receptor 2 (Receptorul 2 activat de protează); LPS- Lipopolizaharida; LBR - Lamin B receptor (receptor pentru Lamina B); CXCR1 - C-X-C motif chemokine receptor 1; CXCL - Ligandul chemokine 1; TGFβ R - Transforming growth factor beta receptor.

stadiile timpurii ale diferențierii mieloide, se deplasează și fuzionează cu fagozomul, descărcându-și rapid și masiv conținutul lor. Sunt eliberate două clase de produse: unele preformate încă în cursul maturării celulei și care sunt depozitate în organite și altele sintetizate ca urmare a stimulării celulei de către materialul fagocitat (tab.5).

**Produse eliberate de către neutrofilele umane stimulate consecutiv fagocitozei**

<i>Produse preformate</i>	<i>Sintetizate ex tempore</i>
Gelatinaze și alte enzime stocate în organitele secretorii mici	Superoxidul, hidrogen peroxidul și alți metaboliți ai oxigenului formați via NADPH – oxidazei
Proteina de legare a vit. B <sub>12</sub> , colagenaza, lactoferina și lizozimul stocat în granulele secundare	Prođuși de oxigenare ai acidului arahidonic: TxA <sub>2</sub> *, PGE <sub>2</sub> *, LTB <sub>4</sub> *
Hidrolazele acide, mieloperoxidaza, serinproteinele neutre, lizozimul etc.	PAF* format prin activarea unei acetiltransferaze

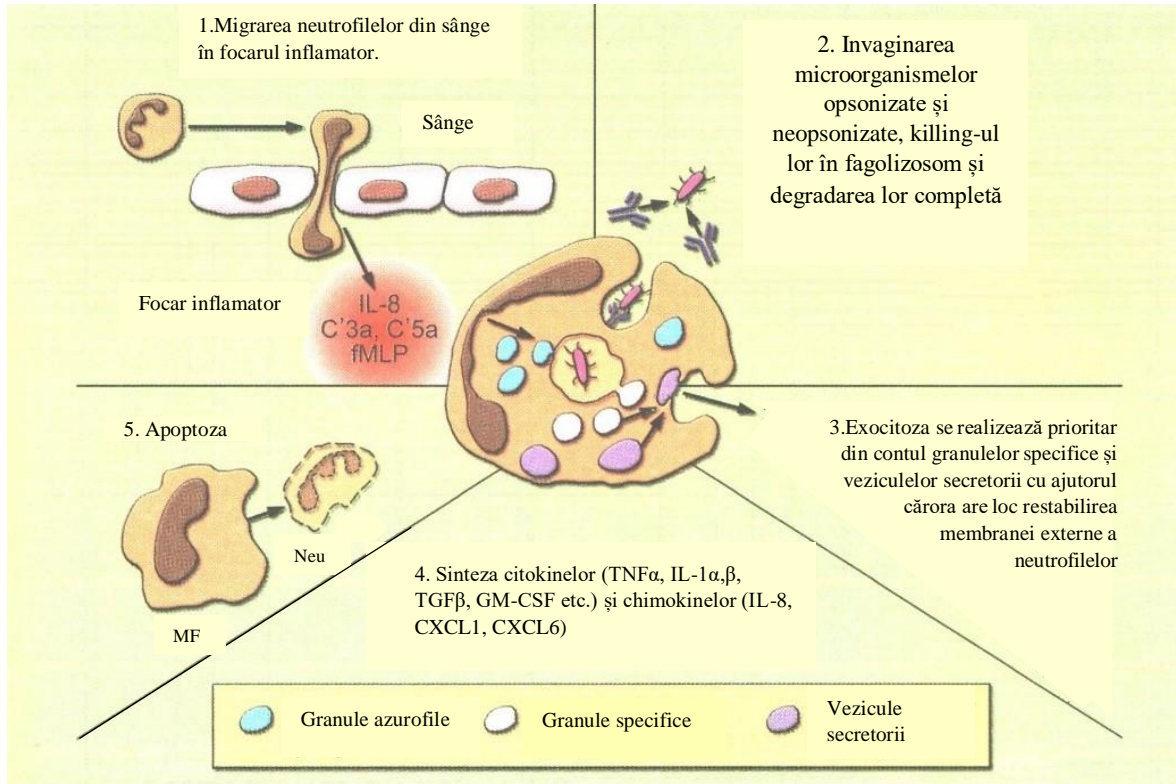
Notă: TxA<sub>2</sub> - Tromboxanul A<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> - Prostaglandina E<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> - Leukotriene B<sub>4</sub>, PAF - Factorul de activare a trombocitelor

Speciile preformate sunt în special enzime și alte macromolecule, iar cele nou formate sunt molecule mici derivate din metaboliții oxigenului și produșii acidului arahidonic, formați pe cale ciclooxigenazică ( TxA, PG) sau lipooxigenazică ( LT). Formarea acestora din urma este inițiată de către activarea dependentă de stimul, a enzimei NADPH - oxidazei care va genera superoxizi, o fosfolipază ce va elibera acid arahidonic din fosfolipidele membranei și o transferază care va acetila precursorii PAF. În neutrofilele stimulate sunt și alte specii de oxigen redus, cum ar fi singlet oxigenul (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), radicalul hidroxil ( OH<sup>-</sup>) etc., care fiind eliberați în exces, pot provoca injurii vasculare și alte procese autoagresive. Anionul superoxid generat este convertit în derivații toxici OH<sup>-</sup> și H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, care acționează singuri sau în combinație cu alți constituenți ai granulocitelor, cum ar fi mieloperoxidaza (MPO) sau lactoferina. Combinația MPO cu H<sub>2</sub>O și Cl<sup>-</sup> generează HClO ( acidul hipocloros) cu monocloramina toxică. Este puseul respirator major foarte eficace în distrugerea virusurilor, bacteriilor și fungilor.

Radicalii de oxigen catalizează peroxidarea lipidelor, lezionarea ADN, degradarea și distrugerea proteinelor, toate acestea ducând la moartea bacteriei. Conținutul granulelor PMN rămâne inert atât timp, cât membrana plasmatică a celulei este intactă. Imediat ce aceasta este stimulată de prezența unei particule străine, are loc „degranularea” prin fuziunea granulelor fie cu membrana perivacuolară a fagosomului, fie cu cea plasmatică a celulei și vărsarea conținutului lor în vacuole sau extracelular. Granulele PMN acționează ca elemente active și bine integrate în sistemul imun. Unele limfokine inhibă deplasarea neutrofilelor, le mărește capacitatea de aderare, de fagocitoză, le mediază funcțiile citotoxice anticorp-dependente sau anticorp independente etc. La rândul lor, neutrofilele lipsite de specificitate în apărare pot influența răspunsul imun specific prin eliminarea Ag și deci anularea stimulului, blocarea CAA etc. Neutrofilele umane din circulație sunt heterogene, exprimarea receptorilor Fc pe suprafața lor fiind diferită: unele formează rozete cu hematiile de oaie complexate cu anticorpii IgG, aderă mai bine la suprafețe solide, fagocitează și omoară mai intensiv bacteriile, pe care sau fixat Ac ( bacterii opsonizate) și sunt atrase chemotactic mai intens de către componentele C<sub>5a</sub> ale C. Ele participă la formarea abceselor sau la reacțiile inflamatorii aseptice, fiind primele care migrează din circulație. Altele nu îmbracă aceste caractere, fiind o subpopulație cu o expresie mai redusă a receptorului Fc și care s-ar putea să fie formată din celule mai tinere. Neutrofilele secretă un șir de citokine ( TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , TGF  $\beta$ , GM-CSF etc.) și chemokine (IL-8, CXCL1, CXCL6), care participă în realizarea proceselor de activare și fagocitoză. Apoptoza neutrofilelor și fagocitoza lor de către macrofage poate fi considerată ca o componentă a procesului inflamator, deoarece eliminarea lor la timp împiedică acțiunea distructivă a enzimelor și diferitor substanțe la celulele vecine și țesuturi. În cazul inflamației aseptice în neutrofile crește sinteza chemokinelor, care stimulează angiogeneza (IL-8, MIP-2 $\beta$ , MCP-1) și proliferarea keratinocitelor și fibroblaștilor ( IL-8, IL-1 $\beta$ , MCP-1, TNF $\alpha$ ), mobilizarea în focarul inflamator a celulelor T, monocitelor, neutrofilelor. Crește expresia receptorilor neutrofilelor participante în răspunsul inflamator (IL-1R  $\alpha$ , TGR  $\beta$ R2, IL-8,



MCP-1, MTP-1 $\alpha$ , MTP 2  $\alpha/\beta$ , IL-1 $\beta$ ). Procesele principale care au loc în neutrofile la activarea lor și fagocitoză sunt elucidate în fig. 3. Reglarea granulopoiezei este realizată prin interacțiunea citokinelor IL-23, IL-17A și G-CSF, cu rol central al IL-17A. Sursa principală a IL-23 sunt macrofagele și celulele dendritice, care secretă această citokină sub influența PAMP-agoniștii receptorilor TLR, citokinei TNF $\alpha$  și interacțiunii CD40/CD40L. IL-23 interacționează cu celulele T neutrofil-reglatoare (Tn), dintre care 60% sunt celule T $\gamma\delta$ , 25% - NKT și 15% celule T CD4 $^+$  (Celulele Th-17). Ca rezultat al acestei interacțiuni celulele Tn sintetizează IL-17A.



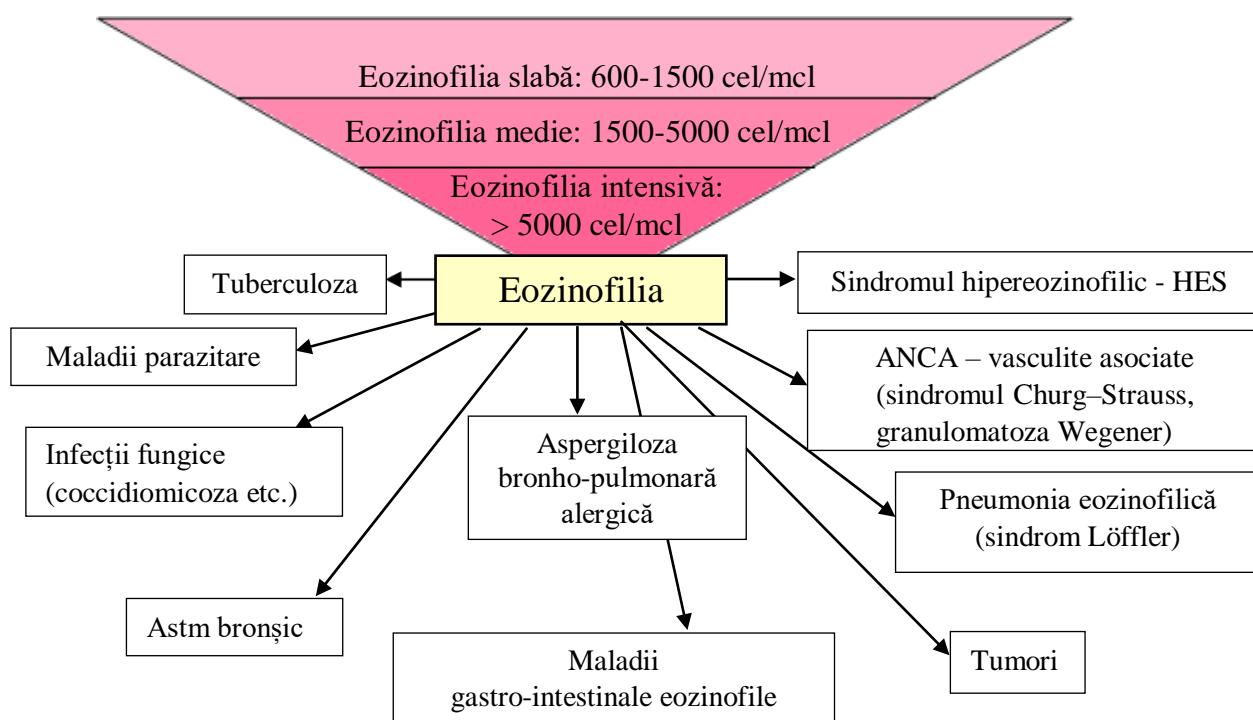
**Figura 3. Procesele principale în neutrofile la activarea lor și fagocitoză**

IL-17A este inductorul sintezei proteinei G-CSF, formată de celulele stromei măduvei osoase, endoteliu, fibroblaștilor etc. G-CSF se leagă cu receptorul său specific (G - CSFR) care este exprimat pe toți predecesorii neutrofilelor în măduva osoasă și în cantități mai mari pe neutrofilele mature. Interacțiunea G-CSF cu receptorul său conduce la proliferare, diferențiere și migrația neutrofilelor din măduva osoasă în torentul sangvin. În infecție neutrofilele migrează din torentul sangvin în țesuturile afectate, fagocitează microorganismele și ulterior suferă apoptoză și fagocitarea lor de către macrofage. Fagocitoza neutrofilelor apoptotice contribuie la dezvoltarea efectului antiinflamator puternic, care parțial este mediat de TGF-  $\beta$ . Aceasta conduce la inhibiția sintezei de către macrofage și celulele dendritice a IL-23, ce ulterior induce stoparea sintezei de IL-17A și G - CSF.

**Granulocitele eozinofile** sunt celule relativ mari (10-15 $\mu$ m) cu un nucleu bilobat și o citoplasmă ocupată de granulații corpusculare de culoare portocalie, care conțin fosfataza acidă, glucuronidază, catepsină, ribonuclează etc. Fagocitează bacterii, fungi și în special CAA, contribuind la diminuarea efectelor negative ale acestora. Pe membrană au receptori Fc prin intermediul cărora realizează atât fagocitoza CAA, cât și citotoxicitatea anticorp-dependentă (ADCC) față de unii paraziți. Sunt produse în măduva osoasă și reprezintă cca 3-6 % din totalul populației granulocitare. Numărul lor însă, atât în țesuturi, cât și în circulație, poate fi modificat în cursul invaziilor parazitare, bolilor neoplazice sau a proceselor alergice. Prezența eozinofilelor în cantitate mare într-un anumit loc din organism indică o



reacție locală inflamatorie. De exemplu, în infecțiile cu helminți este o pronunțată eozinofilie intestinală, iar în jurul metazoarelor se pot forma chiar granuloame eozinofilice. Localizarea tisulară a lor este sub controlul limfocitelor T, care eliberează mediatori umorali cu acțiune directă asupra depozitului de eozinofile din maduvă (EO-GSF - eozinophil growth stimulating factor, EDF-eozinophil differentiating factor). Eozinofilele conțin diferite proteine, ca MBP (Major Basic Protein), peroxidaze, proteine cationice, neurotoxine, lizofosfolipaze etc. Exprimă receptorii Fc membranari pentru IgG, IgM, IgE, receptori pentru fragmentele C3a, C3b, C4b, C5a ale complementului, receptori pentru histamină, pentru factorul de aglutinare a trombocitelor (PAF), pentru factorul chemotactic al anafilaxiei (ECF-A) etc. Unii dintre aceștia sunt implicați în reacțiile citotoxice antiparazitare. După activare, în special prin IgE, eozinofilele exprimă un mare număr de receptori, secretă mediatorii preformați și metabolizează lipidele de membrană, în vederea sintezei de prostaglandine și leukotriene. Prin degranulare eliberează diferite enzime și în special MBP, ECP (eozinophil peroxidase) și EDN (eozinophil derived neurotoxin), care au efect citotoxic (cu excepția EDN) și induc eliberarea de histamină de către mastocite. În afară de activare prin produsele altor celule, eozinofilele pot fi activate și de către complexe imune, în special de cele în care Ac s-au fixat pe suprafața parazitului. În astfel de situații ele se fixează prin receptorul Fc la imunoglobuline și eliberează mediatorii, care vor ucide parazitul sau vor activa peristaltismul intestinal. De asemenea, IgE citofilic, legat de receptorul Fc, poate fi activat de către Ag și la rândul său poate activa celula care va induce prin produsele sale de secreție starea de hipersensibilitate. Tipurile de eozinofilie și maladiile în care se observă acestea sunt redate în fig. 4.



\* Notă: ANCA – Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (Anticorprii citoplasmatici anti-neutrofile)

**Figura 4. Maladii asociate cu eozinofilie**

În helmintoze, de regulă, se observă nivel înalt de eozinofilie, dar helminții maturi nu sunt sensibili la proteinele citotoxice ale acestora. Eozinofilele participă în patogeneza astmului bronșic, în care se observă nivel mediu de eozinofile și infiltrarea pulmonilor cu eozinofile. În lichidele biologice a pacienților cu astm bronșic se apreciază nivel înalt de proteine cationice al granulelor eozinofilelor, în special MBP. Sindromul idiopatic hipereozinofilic (HES) se caracterizează prin prezența pe parcursul a 6 luni a unei eozinofilii idiopatice ( $>1500$  cel/mcl) și alterării organelor.

La sindroamele hipereozinofilice se referă endocardita fibroblastică eozinofilică caracterizată prin eozinofilie persistentă până la 6 luni și alterarea endocardului ventriculului stâng ca rezultat al creșterii țesutului fibros.

Infiltrația cu eozinofile a TGI se constată în esofagită, gastroenterită, colită, maladiile inflamatorii al intestinului, refluxul gastroesofagal. Rolul principal în migrarea eozinofilelor în TGI îl are eotoxina, care majorează expresia atât a integrinelor pe leucocite, cât și a moleculelor de adezie pe endoteliul vascular. Multe tumori sunt infiltrate cu eozinofile, dar importanța acestui fenomen este necunoscut.

**Granulocitele bazofile** se diferențiază și se maturizează în măduva osoasă, de unde ajung în circulația sangvină fără a cantona în țesutul conjunctiv. Sunt celule cu un nucleu bilobat și cu cromatină periferică densă, cu granule mari de culoare violet închis, care maschează nucleul. Au funcții fagocitare reduse, intervenind în special în procesele de apărare imună nespecifică de tip inflamator, cu referire specială la reacțiile anafilactice ale hipersensibilității de tip imediat. Conțin lizofosfolipide, fiind din acest punct de vedere similare biochimic cu eozinofilele. Sunt bogate în glicozaminoglicani, dar lipsite de heparină. Pe suprafața membranei lor au între 6000 și 60000 de receptori pentru IgE, care leagă aceste molecule cu înaltă afinitate, urmată de degranularea bazofililor în cursul căruia sunt eliberați mediatorii activi. Degranularea conținutului granulelor bogate în histone, peroxidază, dehidrogenază, histidin-decarboxilază, acid mucopolizaharidic etc. este un proces fiziologic complex, care necesită atât legarea alergenului la receptor, cât și aglomerarea receptorilor. Bazofilele expresiază receptoru FcεRI de înaltă afinitate, care fără participarea Ag se leagă cu fragmentele Fc a moleculei IgE. Legarea încrucișată de către antigenul polivalent a moleculelor IgE induce degranularea rapidă cu eliberarea mediatorilor de tipul histaminei, leucotrienelor etc., sinteza și secreția citokinelor. Unul din principalele citokine produse de bazofile este IL-4. Există și calea de activare a bazofilelor IgE-independentă. Etapa primară constă în inducția formării IL-3. La acțiunea sinergică a IL-3 și IL-18 are loc atât sinteza IL-4, cât și IL-13. Etapa a doua este secreția IL-4 și IL-13 la interacțiunea TLR2 cu peptidoglicanii peretelui bacterian. La etapele precoce de dezvoltare a răspunsului imun bazofilele sunt inductorii principali de formare a celulelor Th2. Bazofilele activate expresiază CD40L. Interacțiunea CD40L a bazofilelor cu CD40 al celulelor B în combinație cu secreția cu IL-4 induce în celulele B sinteza IgE. Inhibiția acestei interacțiuni cu ajutorul Ac anti-CD40L anulează sinteza IgE de către celulele B. Acest proces este specific, iar intensitatea eliberării corelează cu intensitatea manifestărilor clinice, fiind folosit ca test *in vitro* pentru diagnosticul alergiilor.

**Monocitele și macrofagele** sunt celule larg răspândite în organism, care formează „sistemul fagocitelor mononucleare” derivate din seria mieloidă. Derivă din promonociți, precursori medulari, care pătrund în torrentul sangvin în absența stimulilor inflamatori, transformându-se în monocite, care rămân în circulație un număr limitat de ore, după care ajung în țesuturi, unde se diferențiază în macrofage rezidente cu morfologie caracteristică și chiar cu markeri antigenici specifici. Evoluția lor este următoarea: a) la nivelul măduvei osoase sunt: *celula matcă* → *hemocitoblast* → *monoblast* → *promonocit* → b) în circulația sangvină – *monocit* → c) în țesuturi → *celule mature* cu diferite denumiri. Pătrunderea macrofagelor în țesuturi este controlată de către receptorii de adeziune, care interacționează cu liganzii caracteristici locului respectiv. Unele dintre ele, sunt mai aderente la suprafața sinusurilor sau interstițiilor cum ar fi microgliile din sistemul nervos, celulele Kupffer din ficat, celulele Langerhans din epiteliu, pe când altele sunt slab aderente (cele peritoneale,

alveolare, care au o morfologie diferită). Macrofagele sunt extrem de heterogene, au un diametru de 10-18µm cu un nucleu caracteristic în formă de potcoavă. Ca și monocitele au o citoplasmă relativ abundentă, bogată în lizozomi, care conțin peroxizi și hidrolaze acide cu rol major în uciderea intracelulară a microorganismelor. Progenitoarele derivate din seria mieloidă, care formează sistemul fagocitar mononuclear, execută două funcții importante, efectuate de către două tipuri diferite de celule: unele sunt de profesie fagocitară cu rol în eliminarea particulelor de Ag, iar altele- ”prezentatoare de antigen” limfocitelor cu receptori specifici, de unde și denumirea lor ”celule APC”. Celulele fagocitare pot fi activate de factorii eliberați de limfocitele T și pot produce diferiți mediatori solubili, iar cele APC pot prezenta Ag limfocitelor într-o manieră adecvată funcțional.

Macrofagele rezidente în țesuturile normale, participă alături de granulocite la „prima linie de apărare” a organismului contra infecțiilor și diferitor injurii, deplasându-se la locul afectat ca urmare a semnalelor chemotactice primite, dintre care majoritatea includ produse ale altor macrofage sau limfocite T (tab.6).

Tabelul 6

### Unele caracteristici și funcții ale macrofagelor rezidente în diferite țesuturi

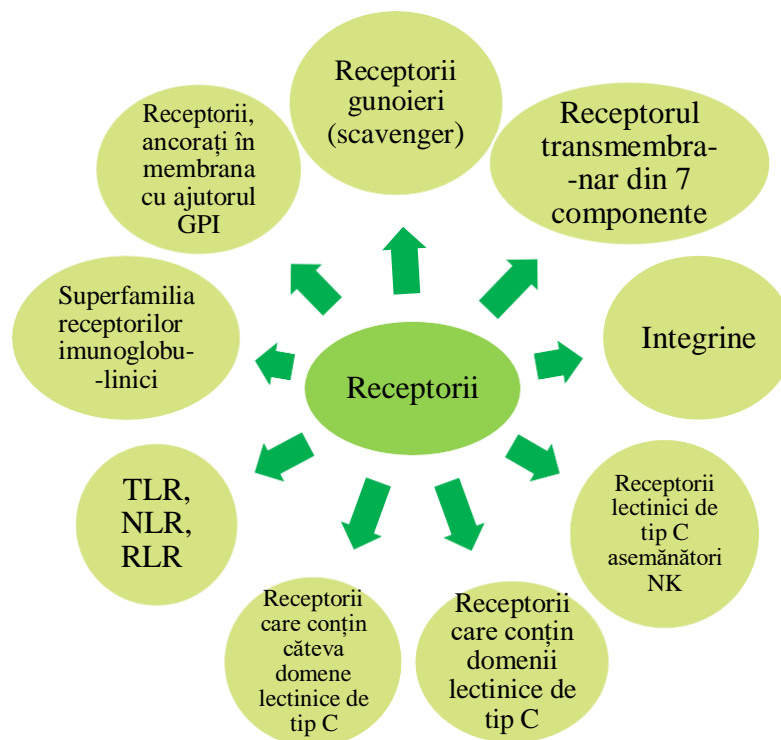
<i>Organul sau țesutul</i>	<i>Caracterul și funcțiile macrofagelor</i>
Măduva osoasă și ficatul fetal	O rețea de macrofage mature cu receptori de adeziune pentru celulele hematopoietice (mieloide, eritroide). Acestea se leagă la membrana macrofagelor fără a fi fagocitate
Splina	Nu produc molecule active de oxigen, posedă funcții fagocitare, sunt heterogene fenotipic. Sunt localizate în pulpa roșie și zona marginală a pulpei albe. Interacționează cu limfocitele T și B
Ficatul și intestinul	Celulele Kupffer sunt relativ omogene, exprimă receptori Fc și MFR (receptori pentru manosyl-fucosyl). Interacționează cu hepatocitele. Sunt activate de BCG, dar eliberează deficitar O <sub>2</sub> sub influența IFN-γ. Macrofagele intestinului sunt rezidente în lamina propria
Pulmonul	O populație, care tapisează suprafața alveolelor, dar care aderă slab la această suprafață. Sunt implicate în apărarea locală. Permeabilizează vascularizația, favorizând pătrunderea și recrutarea monocitelor. Contribuie la procesul de fibrozare în caz de silicoze
Pielea	Celule Langerhans. Variaza în relație cu exprimarea markerilor caracteristici macrofagelor
Sistemul nervos	Celule foarte arborizate (microglii) lipsite de multe dintre caracterele macrofagelor din alte țesuturi. Traversează bariera hematoencefalică în urma morții naturale a neuronilor. Microgliile din interiorul creierului exprimă puțin CD4. Cele din afara barierei hematoencefalice exprimă intens acest marker

Cele nou-sosite la locul agresiunii diferă funcțional de macrofagele rezidente. Ele sunt mai puțin mature, capabile de ”oxidări respiratorii” și de eliminarea unui mare număr de produse secretorii implicate în amplificarea proceselor inflamatorii sau în alte procese biologice.

Celulele sistemului fagocitar au următoarele atribute majore: a) funcții fagocitare sau antixenice; b) activități de sinteză și secreție; c) activități citotoxic-citostatice și d) funcții reglatoare. Secvențele procesului fagocitar sunt următoarele: atașarea Ag la suprafața membranei celulare, urmată de generarea unor semnale care vor controla emiterea de pseudopode și formarea fagozomilor. Odată formați, fagozomii fuzionează cu lizozomii, care furnizează enzimele necesare degradării materialului ingerat, degradare care are loc în fagolizozom. Spre deosebire de granulocitele PMN, macrofagul este mai sărac în enzime lizozomale, putând degrada Ag partial cu menajarea epitopilor. După digestie epitopii sunt proiectați pe suprafața membranei și prezentați limfocitelor, care-i vor recunoaște

specific. Este dovedit faptul, că Ag prelucrat de APC este mai imunogen în comparație cu cel neprelucrat. Exprimarea pe membranele macrofagilor a unor receptori, de ex. receptorul C5a a complementului etc. permite aderarea lor, fagocitarea și implicit activarea funcțională. Unele citokine secretate de limfocitele T și, în special, IFN- $\gamma$  reglează creșterea, diferențierea, mobilizarea și modularea unor funcții al acestei populații.

Macrofagele contribuie la menținerea homeostazei curățind organismul de celule îmbătrânite și apoptice, reparând țesuturile după infecție și traume. Pentru asigurarea acestora, ele sunt dotate cu seturi de receptori de recunoaștere, mecanisme oxigen-dependente și oxigen-independente. Macrofagele alveolare activează în mediu sărac de opsonine și de aceea ele expresiază o cantitate mare de receptori de recunoaștere, inclusiv receptori "gunoieri", celor manozici,  $\beta$ -glucanspecifici, dectinei-1 etc. La invazia microbiană în focarul parazitar suplimentar migrează o cantitate mare de monocite inflamatorii care în dependență de spectrul citokinic pot să se diferențieze în diferite linii celulare. Recunoașterea Ag străine de către macrofage este realizată prin intermediul diferitor tipuri de receptori (fig.5).



**Figura 5. Grupele principale de receptori ale macrofagilor de recunoaștere a substanțelor străine**

Intensitatea și durata degradării Ag ingerat este condiționată de către caracterele fizico-chimice ale acestuia, iar unele bacterii cum ar fi micobacteriile, pot persista foarte mult timp în interiorul macrofagului fără a fi degradate.

*Funcțiile secretorii ale macrofagelor.* Intensitatea, natura și durata stimulilor externi influențiază funcțiile secretorii ale acestor celule. În linii generale, macrofagele fie că este vorba de forma lor circulantă (monocite), fie de cea a diverselor tipuri de celule fixe, secretă enzime hidrolitice, unii derivați ai acidului arahidonic, diverse componente ale complementului sau alte produse cu efecte directe sau indirecte asupra unor funcții celulare (tab. 7).

*Funcțiile citotoxic-citostatice ale macrofagilor.* Macrofagele își pot exprima potențialul citotoxic nespecific, selectiv sau specific în sensul că pot ucide orice fel de celulă străină sau anumite celule străine, pe care le pot recunoaște fie selectiv, fie prin mijloace specifice. Citotoxicitatea nespecifică are ca obiectiv distrugerea diferitor celule îmbătrânite, infectate, transformate, care sunt

recunoscute și ucise prin mecanisme dependente sau independente de oxigen. Pentru aceasta este suficient ca celulele efectoare să recepționeze semnale adecvate pentru a fixa și ucide ținta. Citotoxicitatea nespecifică, dar selectivă, presupune o "selectare" a țintelor și atacarea cu prioritate a celor pentru care macrofagele au o „susceptibilitate” anumită. Ea este efectuată de către macrofagele activate, care devin capabile să recunoască mai activ și să reacționeze la schimbările suferite de celula țintă.

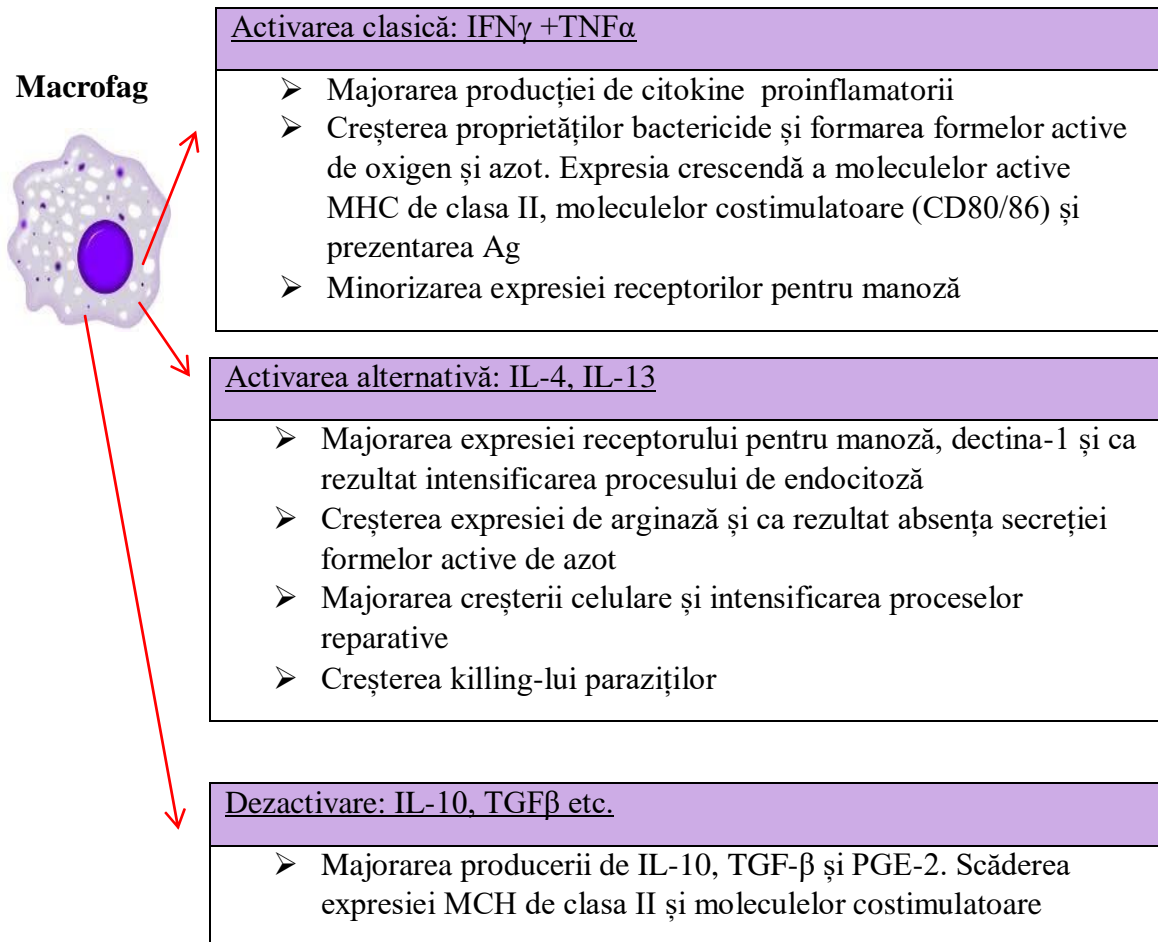
Tabelul 7

**Produse secretate de către macrofage**

<b>Hormoni polipeptidici</b>	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , somatotropina, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6, substanța P, timozina B4, eritropoietina, endorfina - $\beta$ , ACTH, factorii de activare și creștere a fibroblaștilor, G-CSF, GM-CSF etc.
<b>Componente ale complementului</b>	C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C3a, C3b, C5a, C5b, factorii B și D, properdina
<b>Factorii de coagulare</b>	Factorii IX, X, V, protrombina, VII, inhibitori de plasmină, activatori ai plasminogenului
<b>Enzime proteolitice</b>	Metaloproteinaze (elastaze, collagenaze, gelatinaze, angiotenzine, convertaze), serinproteaze (urokinaza, activator de plasmogen), aspartilproteineze (catepsina D), cistein proteinaze (catepsina B, catepsina L)
<b>Alte enzime</b>	Lipaze (fosfolipaze, lipoproteinaze), glucozaminidaze (lizozim), hidrolaze acide lizozomale (proteaze, lipaze, fosfataze, sulfataze, glicozidaze), diaminaze (arginaze)
<b>Inhibitori ai enzimelor</b>	Inhibitori proteinizici ( macroglobulina- $\alpha_2$ , inhibitorul de plasmină), inhibitori fosfolipazici (lipomodulina)
<b>Proteine de adeziune celulară</b>	Fibronectina, trombospondina, proteoglicanii, condroitin sulfat și heparin sulfat
<b>Alte proteine de legare</b>	Pentru metale (transferina), vitamine (transcobalamina II), lipide (apolipoproteina E), factorii de creștere (proteina de legare a TGF- $\beta$ ), biotină (avidina)
<b>Lipide bioactive</b>	Produse ciclooxigenazice (PGE 2, PGI 2, PGF 1 $\alpha$ , PGF 2 $\delta$ , prostaciline, tromboxan), lipooxigenazice (leucotriene LTB4, LTC, LTD etc.), PAF
<b>Alte substanțe</b>	Oligopeptide (glutation), hormonii steroizi, purine și pirimidine (timidină, uracil acid uric, cAMP), oxigen intermediari ( $\cdot\text{O}_2$ , $\text{OH}^\cdot$ , $\text{O}_2^-$ , $\text{H}_2\text{O}_2$ ), nitrogeni intermediari ( nitriți, nitrați)

Activarea macrofagelor poate avea caracter clasic sau alternativ (fig.6). Aceasta poate fi realizată de diverși modulatori ai răspunsului imun (LPS, muramil-dipeptid etc). Aceștea transmit semnale chimice, care vor acționa asupra membranei celulare, influențându-i compoziția, modul de organizare, starea fizică a lipidelor din compoziția și funcțiile acesteia. Celula țintă la rândul ei poate elibera factori, care inhibă activitatea citotoxică ( de ex. PG). Macrofagele activate sunt citotoxice, efect manifestat în special ca urmare a producerii de TNF, IL-1, M-CSF și speciilor reactive de oxigen. Activarea clasică este indusă de IFN $\gamma$  și TNF $\alpha$  și este direcționată la eliminarea patogenului. Această activare este intensificată de citokinele proinflamatorii, sinteza cărora debutează în primele ore după invazia microbiană. Sinteza IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  și altor citokine este necesară și pentru activarea prezentării Ag și dezvoltării răspunsului imun adaptiv. Concomitent sunt sintetizate de către mastocite, bazofile, iar mai tardiv și de celule Th2 citokinele antiinflamatorii IL-4/IL-13. Acestea minorizează sinteza IFN $\gamma$ . Datorită activării arginazei, care concurează cu NO-sintetaza inducibilă, este inhibată apariția formelor active de azot. Efectul antiinflamator al IL-4/IL-13 este legat de activarea altei grupe de gene (activarea alternativă). IL-4/IL-13 majorează expresia pe macrofage a

receptorilor pentru manoză și dectin-1 și ca rezultat se intensifică endocitoza. Procesele induse de IL-10 sunt denumite ca dezactivare. Acest proces induce inhibarea completă a efectelor citokinelor proinflamatorii. Macrofagele sunt sursa de IL-10, dar și ținta ei ( pot modifica morfologia celulei, suprimă expresia receptorului MHC de clasa II și apariția formelor active de oxigen și azot, blochează expresia receptorului pentru manoză și endocitoză. Citotoxicitatea specifică este realizată de către macrofagele aflate sub influența limfocitelor T și cel Ac dependent, în care specificitatea este conferită de către Ac anti-celula țintă.



**Figura 6. Diferite tipuri de activare a macrofagelor**

În afară de funcțiile citotoxice, macrofagele au și activitate *citostatică*, de blocare a creșterii celulelor, în special a celor neoplazice. Este necesar un contact direct între macrofag și țintă, contact care să permită fuzionarea lizozomilor cu celula țintă.

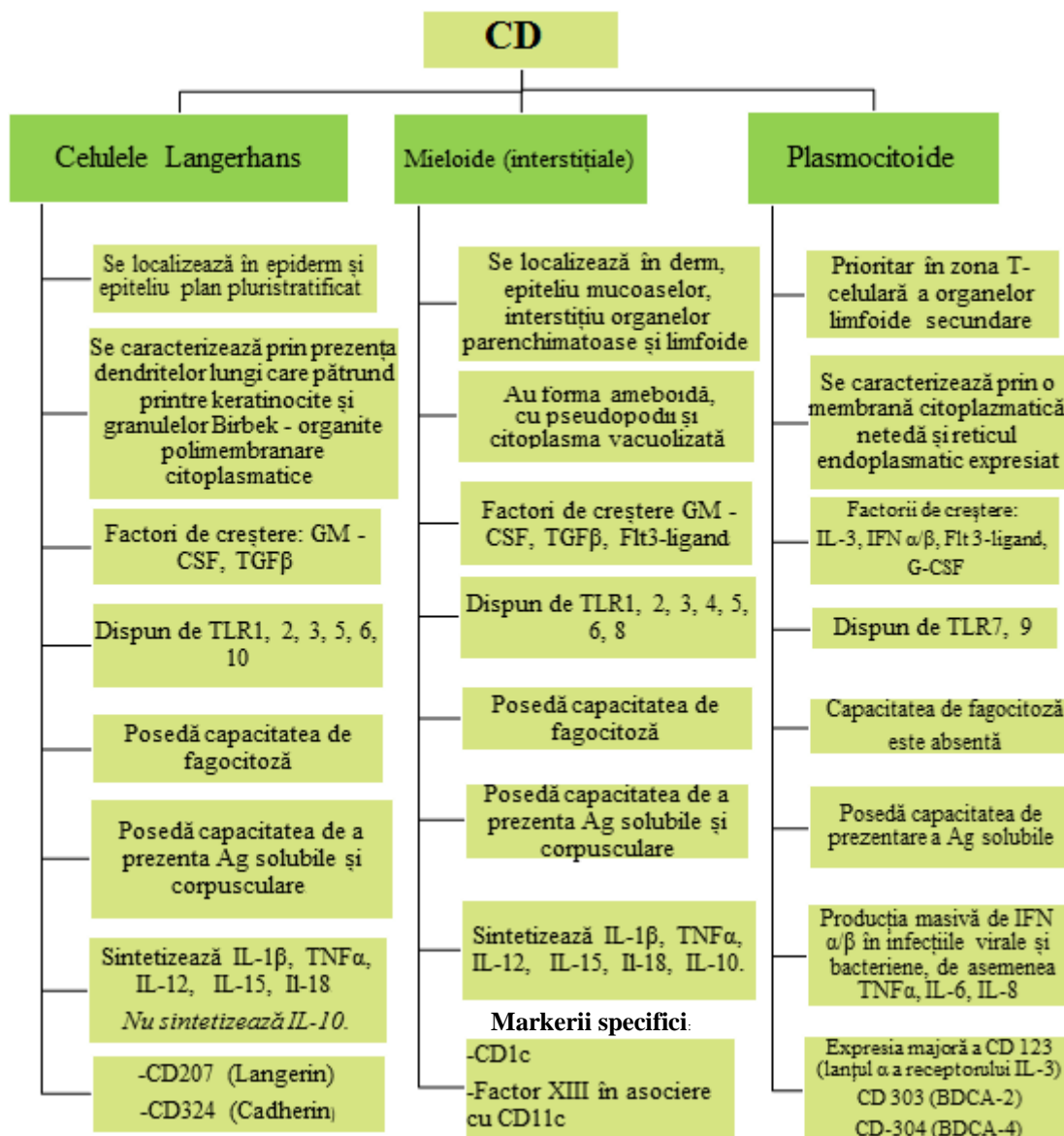
*Funcțiile reglatoare ale macrofagelor.* Ultimele fagocitează non-propriul și-l elimină din organism anulându-i efectele nocive. Prin digestie moderată intracitoplasmatică, crează „stocuri” de epitopi care realizează un anumit prag de concentrație și permite declanșarea reacțiilor imune (se evită toleranță de ”zonă joasă”). Prin reținerea Ag la nivelul fagolizozomilor și eliberarea lor treptată, se evită ”sufocarea” limfocitelor de către stimulii în exces, deci toleranța de ”zona înaltă”. Asupra celorlalte componente ale SI acționează prin eliberarea de mediatori solubili, precum intervenția unor subpopulații de macrofage cu funcții supresoare care intervin direct în mecanismele de reglare.

**Celulele dendritice** (DC) reprezintă leucocite specializate antigen prezentatoare, capabile să activeze atât celulele T-naive, cât și celulele T- de memorie, nefiind împovărate de funcția fagocitară.

R. Steiman și Coant au descoperit și caracterizat DC în țesuturile limfoide. Denumirea lor de DC au primit-o datorită morfologiei apofizară (dendron-arbore). Pentru DC este caracteristică absența sau expresia slabă al markerilor limfocitelor T- (CD3), B- (CD19 și CD20), monocitelor (CD14),



celulelor NK (CD16/CD56). Există o subpopulație de DC mioide care expresiază slab CD 56. Principalele subpopulații de DC sunt elucidate în fig. 7

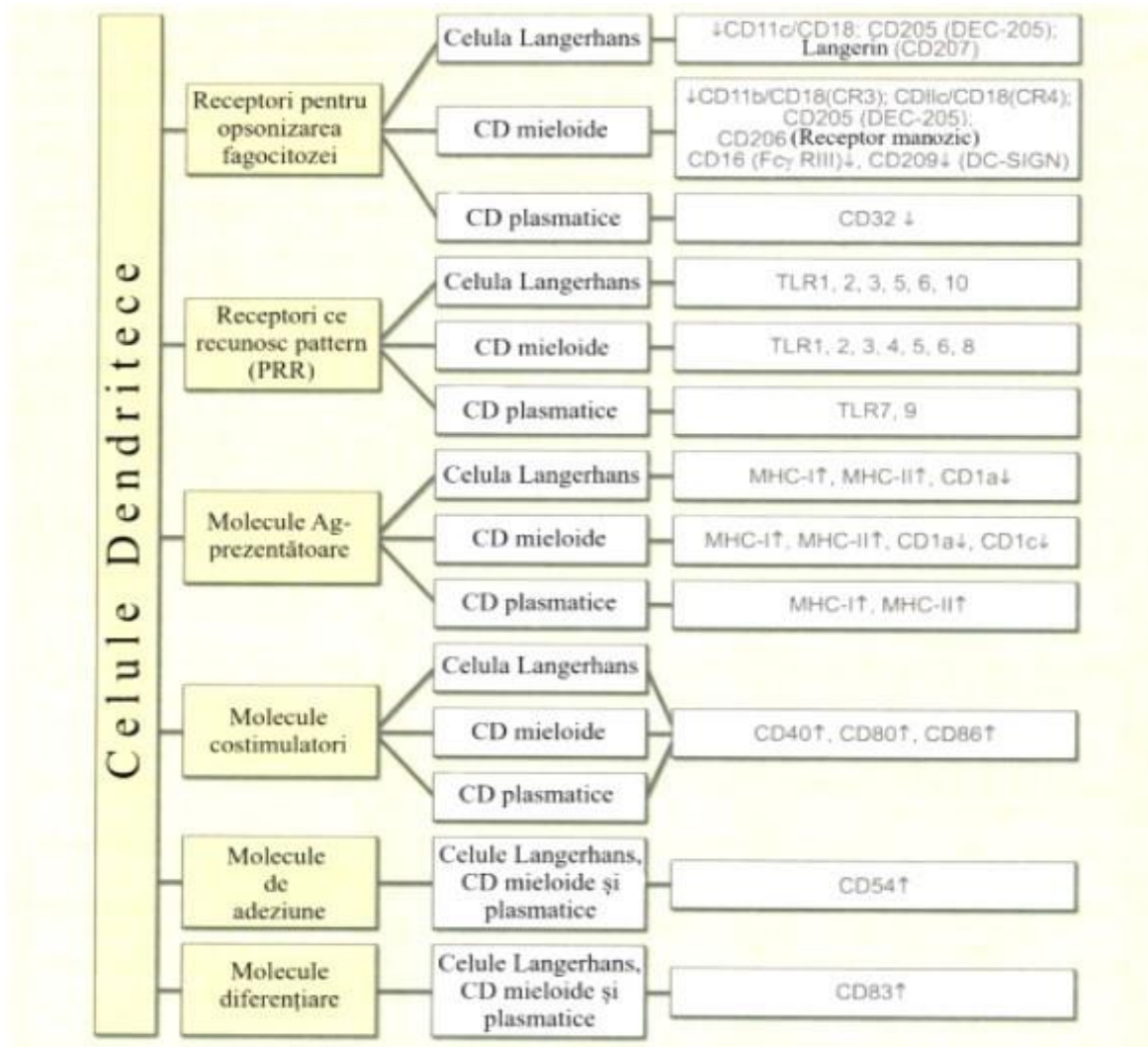


\*Nota: BDCA - a highly specific marker for normal and neoplastic plasmacytoid dendritic cells

**Figura 7. Subpopulațiile principale ale celulelor dendritice.**

Diferențele dintre aceste subtipuri pot fi uneori foarte discrete și se reflectă în secreția sau răspunsul față de anumite citokine, precum și capacitatea lor de a activa lificitele T. Cercetările ultimilor ani au demonstrat prezența receptorilor Toll-like pe celulele dendritice. Aceste celule ale pielii și mucoaselor acoperă organismul ca un păienjeniș specific, împiedicând pătrunderea patogenilor în țesuturile subiacente. Dacă se consideră, că anume factorii rezistenței ereditare inițiază răspunsul imun, atunci dezvoltarea corectă a reacțiilor imune ar fi imposibilă fără participarea celulelor dendritice. Capacitatea lor de capturare și degerare a patogenilor cedează esențial prezentării antigenelor, care se realizează mai eficace comparativ cu alte celule prezentatoare de antigen. De aceea, celulele dendritice sunt predestinate nu atât pentru eliminarea patogenului, cât pentru inițierea și reglarea răspunsului imun umoral și celular față de antigenul respectiv. Importantă este rolul celulelor dendritice în menținerea memoriei imunologice și în inducerea toleranței imune față de antigenele proprii. La defectele activității acestor celule se constată rezistența scăzută a mucoaselor și pielii la

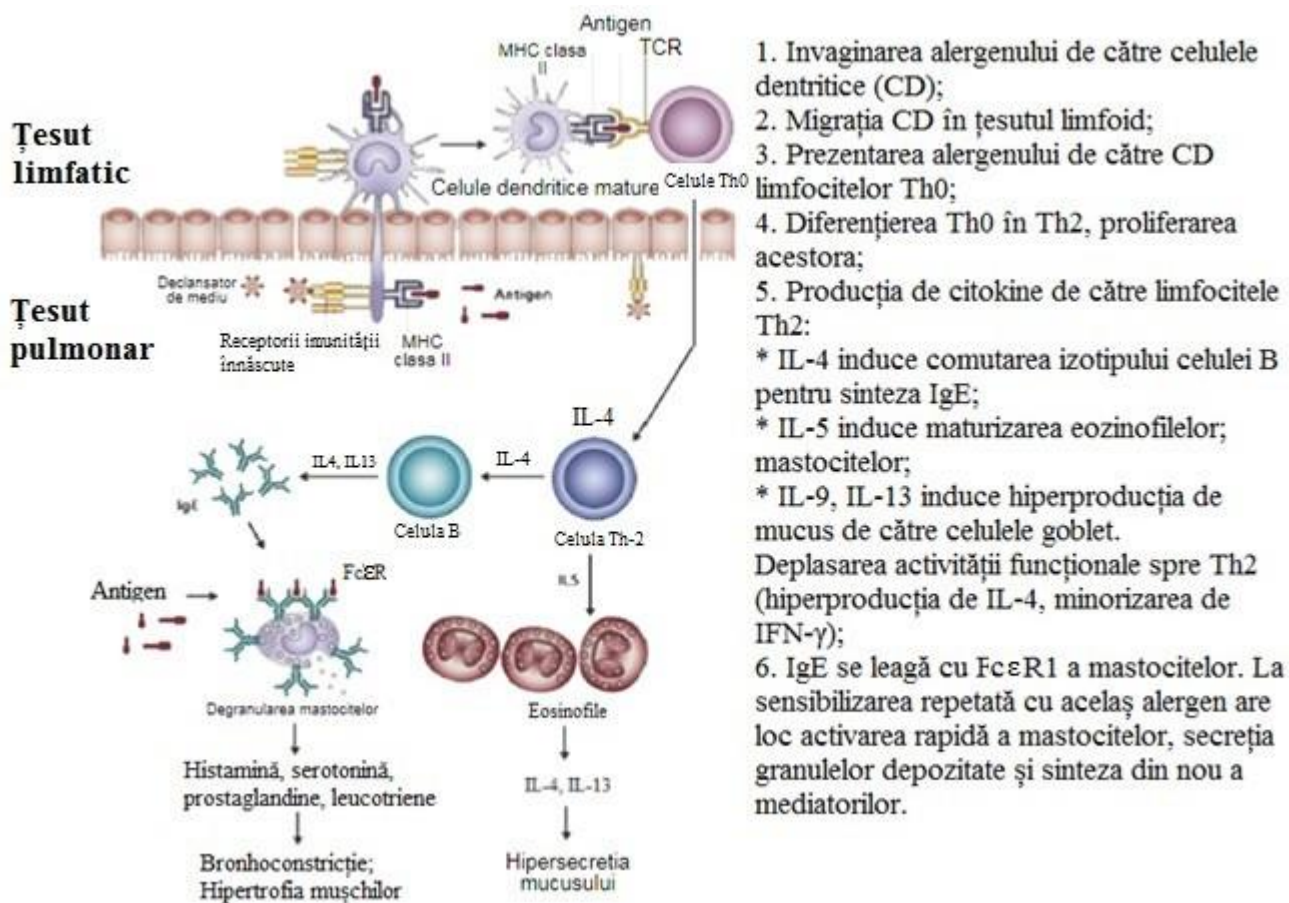
diferiți agenți infecțioși și risc înalt de dezvoltare a complicațiilor alergice și autoimune. Ele posedă un șir de molecule superficiale (fig.8)



**Figura 8. Moleculele superficiale principale ale celulelor dendritice.**

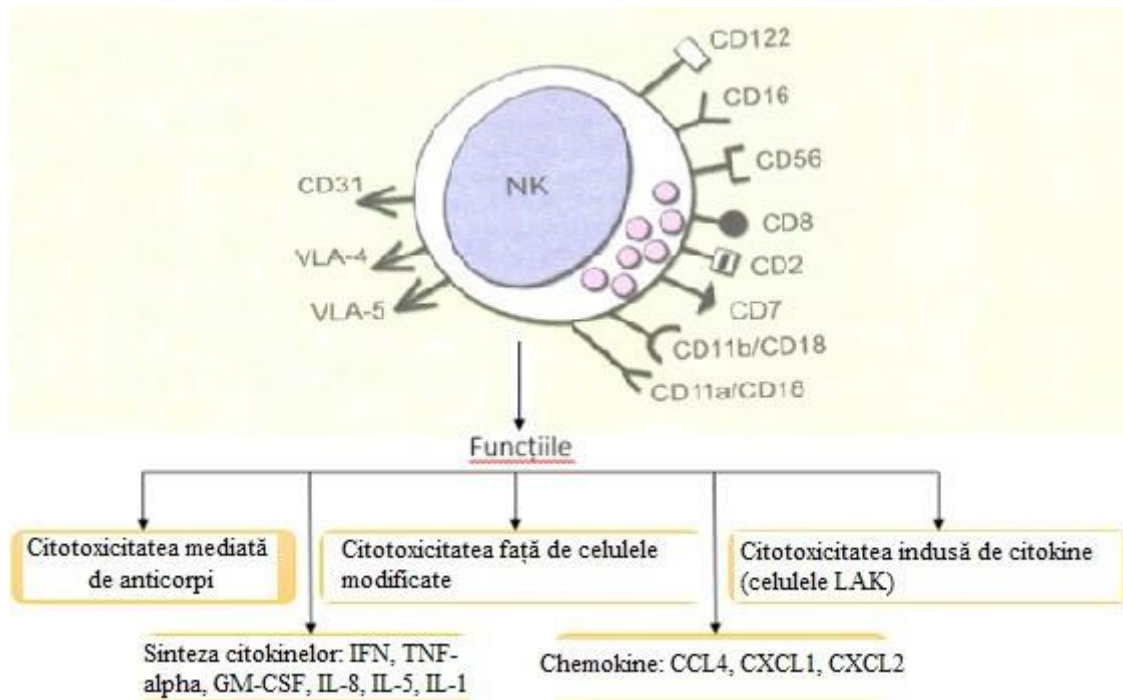
Pe toate DC sunt expresiate moleculele Ag prezentatoare: MHC de clasa I și II, moleculele costimulatoare (CD40, CD80, CD86), cele de adeziune CD54 și caderina E pe celulele Lanhergans. Indicatorul maturizării DC este expresia pe membrana externă a moleculelor CD83. Receptorii Toll-like (TLR) sunt receptori de recunoaștere a pattern-elor imunității înăscute, care sunt amplasați pe celulele de recunoaștere al antigenului și interacționează cu unele, cele mai tipice molecule conservate ale microorganismelor și induc mecanismele de apărare primară de patogene. De ex., TRL-2 recunosc peptidoglicanele bacteriilor Gram-pozitive, TRL-3 ARN dublu catenar al virionilor, iar TRL-4 lipopolizaharidele bacteriilor Gram - negative. Actualmente sunt cunoscute circa 11 variante de TRL. Deficiența unor TRL și moleculelor asociate cu ei pot conduce la dezvoltarea maladiilor. Este stabilit, că deficiența TRL-3 moștenită autosomal-dominant sau autosomal-recesivă este cauza encefalitei necrohemoragice temporale indusă de virusul Herpes Simplex tip 1, precum și a meningitei seroase asociate cu Herpesul genital. Cauza encefalitei herpetice poate fi deficiența unor altor molecule, legate funcțional cu TRL-3, în special UNC-93 B, TRAF-3 și TRIF; insuficiența UNC-93B de asemenea contribuie la dezvoltarea toxoplasmozei cerebrale. Rolul de trigger al DC a fost evaluat în astmul bronșic (fig.9). Aceste DC asigură invaginarea alergenului cauzal cu migrarea ulterioară în țesutul limfoid și prezentarea lui limfocitelor.





**Figura 9. Viziunea clasică asupra patogenezei astmului bronșic**

**Celulele ILC (Innate Lymphoid Cells), Natural Killer - ucigașe spontan (NK)** sunt limfocite granulare mari, descendente slab diferențiate al celulei stem sangvine. Ele nu expresiază markerii limfocitelor T- și B- (CD3,CD19). Constituie 10-15% din totalul limfocitelor sângelui periferic. Majoritatea celulelor NK conțin în citoplasmă granule azurofile, unde-s depozitate proteinele citotoxice porfirina, granzimele și granulizina. Destingem killeri naturali tisulari și circulanți. Cei tisulari se conțin în ficat și placentă, asigurând menținerea toleranței imune la antigenele alimentare și cele fetale. Pentru aceasta ei se leagă cu limfocitele activate și inițiază o cascadă de apoptoză în ele, adică induc efectul killer. Killerii naturali circulanți asigură apărarea de celulele proprii modificate spontan (inclusiv și cele tumorale), de asemenea participă în distrucția celulelor infectate cu virus. Caracteristica generală a celulelor NK este elucidată în fig.10. Markerii principali al celulelor NK sunt moleculele CD56 și CD16 (FcγRIII). CD16 este receptor pentru fragmentul Fc al IgG. Pe celulele NK există receptor pentru IL-15 (factorul de creștere al NK, molecule de adezie, care asigură contactul cu alte celule și matrixul intracelular: VLA-5 contribuie la aderarea la fibronectină; CD11a/CD18 și CD11b/CD18 asigură asocierea la moleculele ICAM-1 și ICAM-2 al endoteliului; VLA-4 la moleculele VCAM-1 al endoteliului; molecula CD31 este responsabilă de diapedeza celulelor NK prin epiteliiu; CD2, receptor pentru eritrocitele de berbec,este molecula de adezie, care interacționează cu LFA-3 (CD58) și inițiază interacțiunea celulelor NK cu alte limfocite. Ele conțin de asemenea CD7 și CD8, precum și markerii activatori și inhibitori.



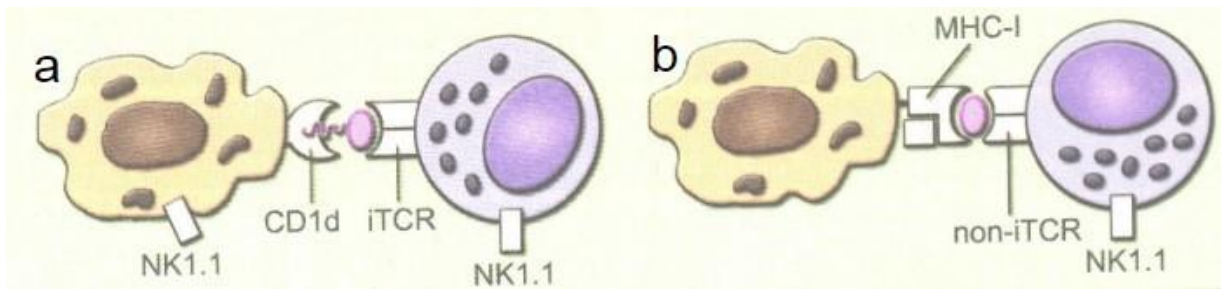
**Figura 10. Caracteristica generală a celulelor NK**

Funcțiile principale a celulelor NK sunt recunoașterea și eliminarea celulelor infectate cu microorganisme, modificate în rezultatul creșterii tumorale sau opsonizate de anticorpii IgG, precum și sinteza citokinelor IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , GM-CSF, IL-8, IL-5. La cultivarea *in vitro* cu IL-2 ele obțin nivel înalt de activitate citolitică față de un spectru larg de ținte, transformându-se în așa numitele celule LAK.

Reacția, în care participă killerii naturali este definită ca citotoxicitate mediată celular spontană, deoarece pentru realizarea ei nu sunt necesari anticorpii și complementul. În același timp, aceste celule sunt capabile să participe în reacția citotoxică anticorp-dependentă deoarece conțin receptori pentru fragmentul Fc al anticorpilor.

Mecanismul citotoxicității spontane mediate celular constă în următoarele: cu ajutorul receptorilor de activare a killing-ului celulele NK interacționează cu oligozaharidele ganglioizidelor și glicozaminoglicanelor - structurilor superficiale a celulelor țintă. Deoarece aceste molecule sunt "peste tot", killerii naturali potențial pot altera practic orice celulă proprie. Natural, că acest fapt nu este realizat în organism, deoarece activarea killerilor naturali este controlată de receptorii de inhibare a killing-ului, care recunosc molecula HLA de clasa I (numai cele care sunt caracteristice organismului concret). De aceea, celulele țintă se selectează după expresia moleculelor specifice de histocompatibilitate și este inițiat mecanismul killing (așa numitul „sărut al morții”). În cazul absenței moleculelor HLA de clasa I pe suprafața celulei, ultima devine ținta potențială pentru killerul natural, care recunoaște pattern-ul structurilor prezente pe suprafață. Mecanismul killer este mediat de perforine și granzime. Astfel, killerii naturali se activează la dereglarea echilibrului dintre receptorii "trigerr", care reacționează nu numai la produsele microbiene, dar și la structurile celulelor proprii, care proliferază activ și receptorii inhibitori care reacționează cu moleculele HLA de clasa I (semnul propriului). O așa combinație a receptorilor „trigerr”, și a celor inhibitori, permite killerului natural să reacționeze efectiv la un spectru larg de "ținte" - de la microorganisme străine, celule xenogene și alogene până la celulele proprii patologic modificate.

**Celulele killer naturale T (NKT)** reprezintă o subpopulație de limfocite, care ocupă un loc intermediar între celulele imunității înnăscute și adaptive. Ele posedă atât trăsături a celulelor NK, cât și a limfocitelor T ( fig. 11).



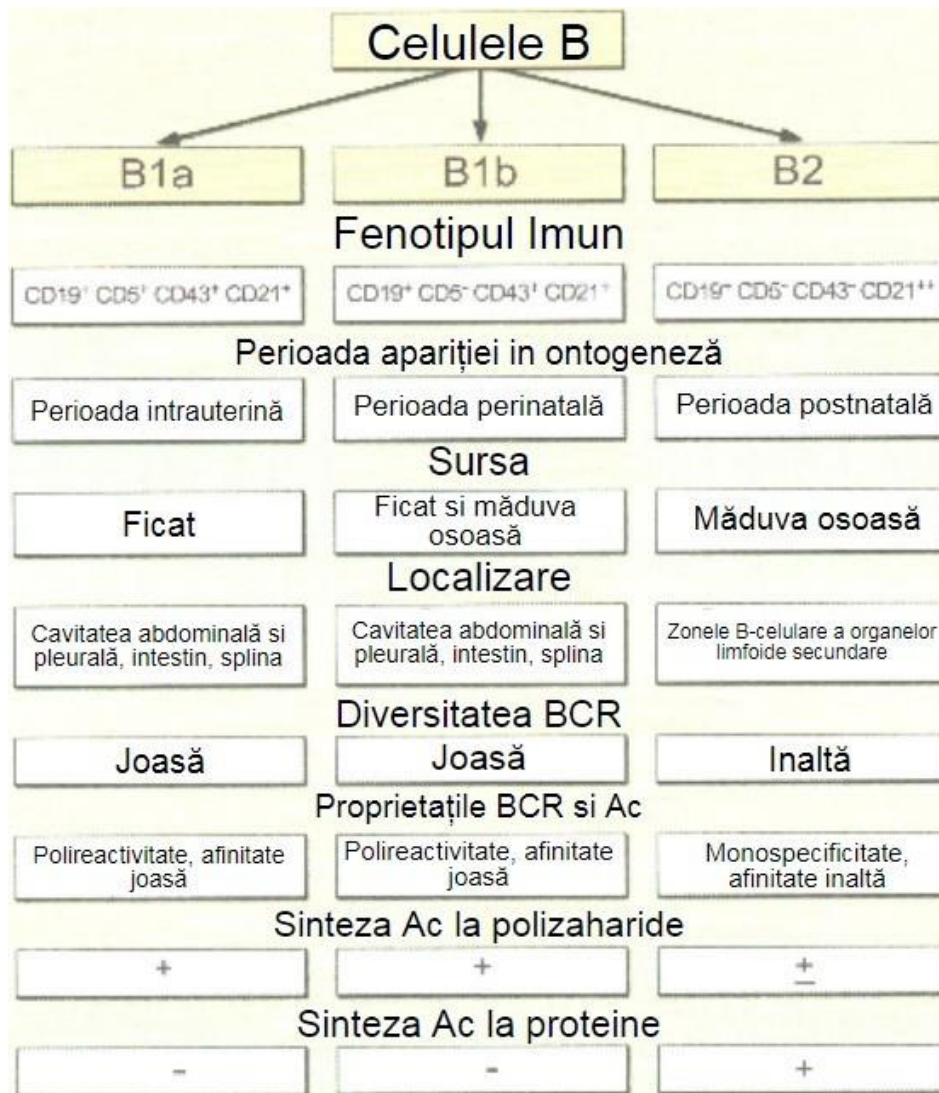
	Tip-I clasic	Tip-II non-clasic
TCR	Invariant (iTTCR)	Non-invariant TCR (non-iTCR)
Molecula prezentatoare	CD1d	70% MHC clasa I 30% CD1d
Citokine	Tipul Th1 si Th2	Tipul Th1
Timus	Timodependente	Timodependente

**Figura 11. Tipuri de celule NKT**

Expresiază TCR  $\alpha/\beta$  ( a celulelor T) și receptorul NK1 (receptor NK). Dar receptorul TCR al NKT are diferențe de structură al domeniului variabil a lanțului  $\alpha$  și de aceea a fost denumit invariant (iTTCR). În torentul sangvin celulele NKT au fenotipul imun al celulelor activate cu expresia markerilor activatori CD69, CD44, CD95, DX5, receptori pentru IL-7, IL-15, chemokine. IL-15 este principalul factor de creștere a celulelor NK și NKT. Dezvoltarea celulelor NKT este un proces dependent de timus. Se presupune, că predecesorii celulelor NKT sunt timocitele dublu pozitive  $CD4^+ CD8^+$ , NKT obțin receptorul NK de la periferie unde devin sau  $CD4^- CD8^-$  (dublu negative) sau  $CD4^+$ . Celulele  $CD4^+$  NKT secretă citokinele Th1/Th2, iar NKT dublu negative doar citokinele Th1. Se disting două populații de celule NKT- clasice și non-clasice. Trăsătura caracteristică a celulelor NKT de tipul I este sinteza imediată a citokinelor  $INF\gamma$  (Th1) și IL-4 (Th2), pe când cele de tip II secretă prioritar  $INF\gamma$ . Dezvoltarea celulelor NKT clasice este controlată de CD1d, care-i asociată cu microglobulina  $\beta 2$ . Celulele NKT expresiază markerul NKR-P1 (CD166). Dezvoltarea ambelor tipuri de celule NKT este timodependentă.

**Subpopulația B1** apare din celula limfoidă stem (nu în măduva osoasă) și se localizează în cavitatea abdominală și pleurală, peritoneum. Conform expresiei Ag superficial CD5, B1 se impart în B1a și B1b ( fig. 12). Progenitorii acestui subset se diferențiază precoce, în ficatul fetal, din celula stem limfoidă stem (nu în măduva osoasă) și apoi migrează în cavitatea abdominală și pleurală, peritoneum. În această etapă de viață vor fi peste jumătate din totalul limfocitelor B, în timp ce în viața adultă vor reprezenta o populație minoră, de doar circa 3%, restul limfocitelor B, convenționale, fiind desemnate ca B2. Exprimă pe suprafața lor o cantitate crescută de IgM, și una scăzută de IgD, CD43 (leukosialina), CD72 și, nu în ultimul rând, CD5. Această ultimă moleculă, a cărei funcție nu este pe deplin cunoscută, se poate asocia atât cu receptorul pentru antigen al limfocitului B, cât și cu cel al limfocitului T, dar este mai degrabă prezentă pe suprafața limfocitelor T. Rezistența la apoptoza indusă prin Fas sau prin Ig membranară, prezența simultană a CD5 și a ligandului său natural CD72 (ceea ce oferă posibilitatea stimulării directe celulă-celulă) și secreția constitutivă de IL-10 fac ca limfocitele B CD5 să aibă o viață particular de lungă, chiar și în absența stimulării antigenice.





**Figura 12. Proprietățile și funcțiile celulelor B1**

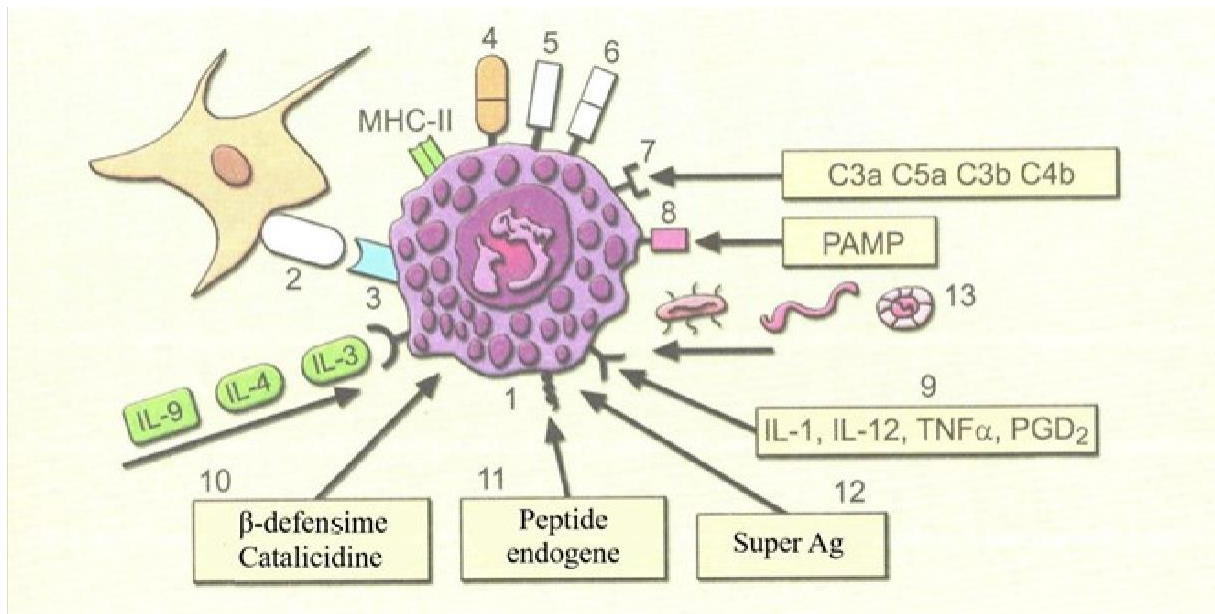
Datorită faptului că acest subset de limfocite B tinde să folosească doar anumite particulare gene din linia germinală pentru formarea BCR, specificitățile de recunoaștere antigenică sunt destul de reduse și limitate, în general, la antigene T independente de tip 2, structuri conservate, care sunt incluse în categoria PAMP-urilor. Ca urmare, limfocitele B1 nu vor suferi niciodată hipermutații somatice și maturație de afinitate și nici nu se vor diferenția în celule cu memorie. O caracteristică absolut particulară a limfocitelor B1 este capacitatea lor de a secreta anticorpi în mod spontan, fără o stimulare antigenică prealabilă. Acești anticorpi au fost denumiți „naturali”, care reușesc astfel încă de la naștere să asigure organismului o primă linie de apărare. Acestea sunt și motivele pentru care limfocitele B CD5<sup>+</sup> sunt considerate o punte de legătură între imunitatea innăscută și cea specifică. Anticorpii naturali sunt caracterizați printr-o afinitate scăzută și printr-o neobișnuită reactivitate încrucișată. Acest aspect explică, pe de altă parte, de ce anticorpii naturali pot lega structuri self și pot pe de o parte genera autoimunități, iar pe de altă parte pot contribui, prin intermediul unei rețele idiotipice, la menținerea toleranței față de self. Capacitatea particulară a limfocitelor B1 de a se automenține ca populație face ca acestea să fie susceptibile la transformarea malignă, generând o formă de leucemie cronică. Diferența esențială a celulelor B1 de celulele B2 (sau celulele obișnuite B) este diversitatea minoră a repertuarului BCR și Ac, independența sintezei Ac de T-helperi, absența memoriei imunologice și sinteza prioritara al anticorpilor IgM de afinitate joasă antipolizaharidele bacteriene. Se consideră, că IgM serică este prioritar produsul celulelor B1, care asigură apărarea de microorganismele capsulate, contribuind opsonizării și fagocitozei imediate ale acestora. Celulele B1a

dispun de markerul CD5<sup>+</sup> și formează prioritar imunoglobine de clasa IgM, care sunt Ac de afinitate joasă antipolizaharide, lipide, proteine a diferitor bacterii. Posibil, acestea sunt celulele imunității naturale, iar imunoglobulinele secretate sunt anticorpi naturali. Concomitent, imunoglobulinele produse de limfocite B1 pot fi autoanticorpi în maladiile autoimune. Celulele B1b după proprietățile sale sunt mai aproape de celulele B2, datorită capacității de sinteză a IgG și memoriei imunologice.

**Celulele T  $\gamma/\delta$**  reprezintă mai puțin de 5% din totul limfocitelor T din organismul uman. Pot să exprime coreceptorul CD8 sau să nu exprime coreceptor deloc (DN – dublu negative). Similar limfocitelor B1, limfocitele T $\gamma/\delta$  nu se distribuie în organele limfoide secundare, ci mai degrabă la nivelul pielii și epitelului mucoaselor, astfel că reprezintă unul dintre tipurile de limfocite intraepiteliale. În acest fel, se constituie și ele ca o primă linie de apărare în calea antigenelor. Asemănător limfocitelor B1, folosesc un număr limitat de gene pentru formarea unor TCR-uri denumite „canonice”. Cu ajutorul acestora, se vor putea adresa unor antigene care fie sunt prezentate de molecule MHC non-clasice, fie de molecula CD1, fie sunt recunoscute în mod direct, într-o manieră MHC non-restrictată. Ca urmare, spre deosebire de populația majoritară de limfocite T $\alpha\beta$ , aceste limfocite se vor putea lega la un număr de antigene de tip proteine, fosfolipide, pirofosfați, lipoproteine oligonucleotide fosforilate și amine alchilate, care pot proveni din patogeni sau din celule self alterate. Ca urmare, apariția unor molecule de stres, consecința a unor variate tipuri de agresiuni (de la patogeni până la transformarea malignă), permite T $\gamma/\delta$  să intre rapid în acțiune, să prolifereze și să exercite efecte citotoxice și/sau să secrete citokine. Dat fiind faptul, că răspunsul celulelor T $\gamma/\delta$  poate să precedă răspunsul celulelor T $\alpha\beta$  cu multe zile, această populație minoră de limfocite T este considerată și ea o legătură între imunitatea innăscută și cea adaptativă.

Celulele T  $\gamma/\delta$  se diferențiază în tesuturile de barier (piele, mucoasă) independent de timus. Cu receptorul săi interacționează cu Ag native indiferent de moleculele HLA de clasa I sau II, dar Ag pentru ele pot fi prezentate de moleculele CD1. Astfel, ele se referă la celulele imunității înnascute, dar repertuarul, specificității TCR lor este mărginit din cauza unui număr minor de variante a lanțurilor gama și delta. În epitelul intestinului și în piele se găsesc limfocitele timus-independente cu receptor  $\gamma/\delta$  (până la 5% din totalul tuturor limfocitelor T). Pentru ele este caracteristic prezența CD 2, 3, 5, 7 și absența moleculelor CD4, CD8. Ei recunosc Ag micobacteriilor, reacționează cu proteina p65 a șocului termic, Ag nepeptidice.

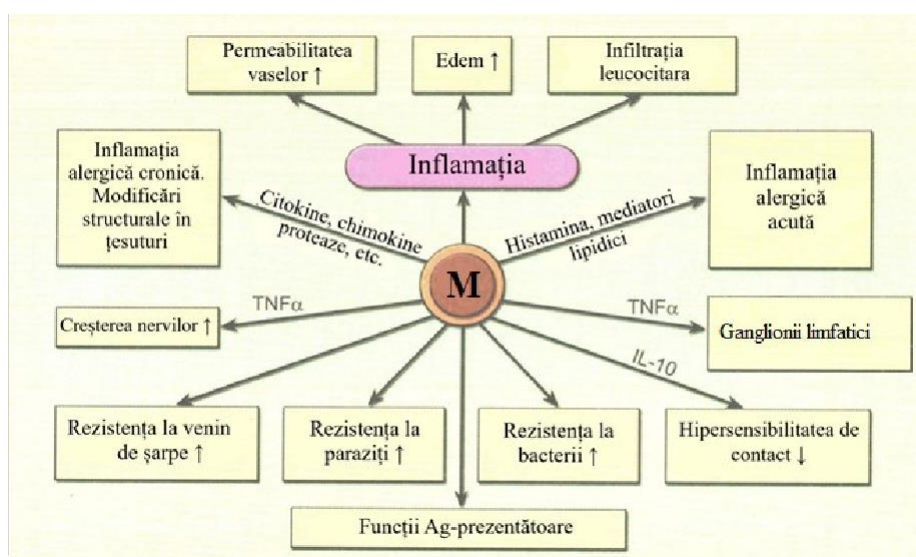
**Mastocitele** sunt celule granulare mari, descendente ale celulelor hematopoietice CD34<sup>+</sup>. Ele nu circulă și finisează diferențierea în țesuturile vascularizate. Factorul principal în diferențierea mastocitelor este citokina SCF (stem-cell factor) (2), prezent pe celulele stromale. Această citokină este ligand pentru receptorul mastocitelor c-kit (3), component al complexului receptorilor tirozinkinazei III, receptorilor factorilor de creștere. În diferențierea și supravețuirea mastocitelor rol important îl au IL-3, IL-4, IL-9. Caracteristica generală a mastocitelor este redată în fig.13. Trăsătura caracteristică principală a mastocitelor este expresia receptorului Fc  $\epsilon$ R I (4) de afinitate înaltă și celui de afinitate medie Fc $\epsilon$ R II (5). IgE se leagă cu Fc $\gamma$ R II și Fc $\gamma$ R III (6) al mastocitelor. Mastocitele sunt activate de produsele complementului, care reacționează cu receptorii respectivi ai mastocitelor (7): C3aR, C5aR, CR3, CR4, PAMP care interacționează cu TLR (8), citokine și mediatorii inflamatori (9), defensinele  $\beta$ , catelicidinele (10) și peptidele endogene (factorul de creștere al nervilor, substanța P1, neuropeptide (11) etc. Activatori ai mastocitelor sunt de asemenea bacteriile, virușii și paraziții (13). Mastocitele de tipul I al pielii și mucoaselor conțin chimază, condroitin sulfat, iar cele de tipul II în mucoasele alveolare, bronșilor și intestinului conțin triptaza și heparină. Deși sunt capabile de mișcări ameboide și de fagocitoză, atributul lor funcțional major este acela de eliberare de mediatorii chimici cu rol în declanșarea unor procese inflamatorii sau de hipersensibilitate. Datorită acestor proprietăți funcționale, ele sunt primele celule, care stimulează afluxul granulocitelor PMN și monocitelor la locul inflamației.



**Figura 13. Caracteristica mastocitelor**

Mastocitele sunt celule mononucleare mari, ovoide sau alungite, care au un nucleu unic, excentric, dar prezintă în citoplasmă granulații de același tip. Ele sunt de două feluri: asociate țesutului limfoid și asociate mucoaselor (vezica urinară, mucoasele tractului căilor respiratorii și digestive). Ambele tipuri de celule participă la o degradare al acidului arahidonic.

Inițial s-a crezut, că mastocitele derivă din bazofile în sânge și reprezintă forma periferică tisulară al acestora. În prezent, se consideră că precursorul mastocitelor este diferit de cel al bazofilelor, deși ambele provin dintr-o celulă stem mieloidă comună. Ele conțin granule bogate în mediatori ai alergiei. Au pe suprafață până la 100.000 de receptori pentru IgE. La legarea încrucișată a FcεR1 de Ag/alergenul respectiv crește nivelul de agregare al acestui receptor, care conduce la degranularea mastocitelor și eliberarea substanțelor biologic active performate din granule (histamin, serotonin, triptaza, carboxipeptidaza A etc.) sau cele *de novo* sintetizate - mediatori lipidici (leucotriena C4 și prostoglandina D2), factorul PAF, citokine și factori de creștere (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL- 8, IL-10, IL-13, IL-16, TNFα etc.), chemokine (MIP și MCP-1) care participă în inflamație la răspunsul imun înnăscut și cel adaptiv, hemopoieză, alterare și remodelare al organelor și țesuturilor. Funcțiile mastocitelor sunt elucidate în fig. 14



**Figura 14. Funcțiile mastocitelor**

Aceste substanțe biologice active au acțiune diversă asupra endoteliului vascular, epiteliul mucoaselor, țesuturile musculare, sistemul nervos, țesutul limfoid. Astfel, complexul de enzime, mediatorii lipidici, factorii de creștere, citokinele și chemokine eliberate la degranularea mastocitelor au acțiune atât pozitivă, cât și negativă asupra organismului: joacă rolul principal în dezvoltarea inflamației prin majorarea permeabilității vasculare, inducând dezvoltarea edemului, infiltrarea mucoaselor cu leucocite, în astmul bronșic prioritar cu eozinofile. Substanțele eliberate de mastocite induc dezvoltarea inflamației acute și cronice, care stau la baza tuturor maladiilor alergice. Concomitent, mastocitele au influența pozitivă asupra imunității înnăscute și adaptive, conduc la creșterea rezistenței la bacterii și paraziți, realizând funcțiile de prezentatoare de antigen. La etapele precoce de infecții, mastocitele sunt sursa principală atât a TNF $\alpha$  performant, cât și celui sintetizat ce este necesar pentru răspunsul țesutului limfoid rapid și adecvat.

Concluzionând materialele elucidate putem conștientiza, că factorii multipli ai rezistenței naturale asigură prima linie de apărare a organismului uman prin mecanisme rapide, inițiind focare inflamatorii cu tendința de localizare, catabolizare și eliminare al antigenelor non-proprie. Concomitent ei manifestă și un șir de acțiuni de intercalare cu factorii imunității adaptive.

### 3. CARACTERISTICA FACTORILOR UMORALI AL REZISTENȚEI NATURALE

Compartimentul umoral al rezistenței naturale cuprinde un șir de factori, majoritatea lor fiind proteine enzimatică (lizozim, sistemul complementului etc.), care acționează imediat și spontan și sunt prezenți în serul sangvin, limfă, lichidul articular, lichidul cefalorahidian, precum și în diferite secreții (salivă, lacrimi, lapte etc.). Cel mai bine studiați și mai importanți factori umorali sunt lizozimul, sistemul complement, proteinele fazei acute, citokinele etc.

**Lizozimul** (muramidaza) - enzimă sintetizată și secretată de neutrofile, monocite, macrofage. Este o proteină cationică, care se conține în toate lichidele biologice ale organismului uman (salivă, lacrimi, plasma sangvină, lichidul cefalorahidian etc.), conferindu-le astfel proprietăți bactericide. El scindează mureina, care este componenta peretelui celular al bacteriilor ce conduce la liza acestor microorganisme. Bacteriile Gram-pozitive sunt mai sensibile la acțiunea microbicidă a lizozimului, pe când cele Gram-negative devin sensibile la această enzimă după prelucrarea lor cu anticorpi și complement sau după acțiunea apei oxigenate și acidului ascorbic. Acesta protejează mucoasele nasală, bucală, conjunctivală și corneea de acțiunea nocivă a bacteriilor.

Lizozimul se conține în leucocite, în special macrofage în cantitate de 10 g/kg, în plasma sangvină - 2,7-9 mg/l, în lapte - 0,04 g/l, în lichidul lacrimar - 7g/kg, în salivă - 0,2 g/kg. Se conține în toate organele interne, în mucoase. Este rezistent la mediile acide, la temperatura de până la 80°C, la tripsină, papaină. Cantitatea lui se apreciază prin liza suspensiei de *Micrococcus lysodeicticus*, care este sensibilă la el. Se utilizează pentru diagnosticul maladiilor infecțioase dependente de insuficiența acestuia. Preparatele lizozimului sunt utilizate în terapia conjunctivitelor, rinitelor, haimoritelor și pneumoniei.

**Lactoferina** este o proteină de fază acută a serului sangvin și diferitor secrete al organismului uman, care leagă ionii ferului ( $Fe^{3+}$ ) și preîntâmpină astfel pătrunderea lor în celulele microbiene. Tropismul lactoferinei la acești ioni este de 250 ori mai mare decât la transferină. Datorită acestui fapt, lactoferina stopează creșterea și proliferarea bacteriilor și fungilor, adică manifestă efect bacterio- și fungistatic. Ea de asemenea are acțiune bactericidă asupra *Streptococului mutans* și *Vibriionului cholerae*, dar mecanismul acesteia rămâne neelucidat. *Bordetella pertussis* este rezistentă la lactoferină și chiar poate utiliza acești ioni ai ferului, care au fost legați de această proteină antimicrobiană.

**Proteinele de fază acută** prezintă o grupă heterogenă de substanțe proteice, concentrația cărora în serul sangvin se modifică brusc la dezvoltarea fazei acute al inflamației în organism. La om faza acută a procesului inflamator se caracterizează prin hipertermie, modificarea permeabilității vasculare și profilului metabolic al multor organe. Depistarea acestor proteine nu confirmă diagnosticul reumatismului, cu toate că această părere este larg răspândită printre medicii practicieni, dar ele indică la dezvoltarea reacției inflamatorii de diferită geneză. De ex., în IRVA se va stabili concentrația înaltă de proteină C reactivă - reprezentant tipic al proteinelor de faza acută.

Daca se constată concentrații înalte de proteine a fazei acute în serul sangvin, se poate conștientiza, că maladia dată este de natură inflamatorie și la momentul dat are loc activarea inflamației. Acest fapt poate fi util pentru diagnosticul diferențial al maladiilor inflamatorii și neinflamatorii, de ex. bolilor distrofice ( miozita și miopatia, miocardita și miocardiodistrofia etc.).

Toate proteinele de fază acută convențional se împart în cinci grupe.

*În prima grupă sunt incluse proteina C-reativă, proteina de legare a manozei, proteina serică A amiloidă și interleukina 1β.* Concentrația lor în inflamație crește cca de 1000 ori în primele 6 -12 ore. Ele sunt cei mai sensibili markeri al inflamației.

*Grupa a doua include orozomucoïdul, antitripsina-α1, antichimiotripsina-α1, haptoglobina și fibrinogenul.* În faza acută al inflamației concentrația lor se majorează de 2-5 ori pe parcursul a 24 ore.



*Grupa a treia este prezentată de ceruloplasmină și componentele C3 și C4 ale complementului. La dezvoltarea inflamației concentrația lor în plasma sangvină crește timp de 48 ore doar cu 25-50% comparativ cu nivelul inițial.*

*Grupa a patra o constituie reactanții neutri, concentrația cărora în faza acută al inflamației practic nu se modifică. Acestea sunt imunoglobulinele și macroglobulina- $\alpha_2$ . Ele participă în răspunsul imun, care se realizează după inflamație.*

*La grupa a cincea se referă reactanții negativi, concentrația serică a cărora în inflamație nu crește, ci dimpotrivă scade. Acestea-s prealbumina, albumina, fibronectina, transferina. Scăderea bruscă a concentrației acestor substanțe în procesul inflamator este un criteriu prognostic nefavorabil.*

Sinteza proteinelor de fază acută este reglată de patru grupe de mediatori.

*Prima grupă o constituie citokinele proinflamatorii IL-1 $\beta$  și TNF- $\alpha$ , care tot pot fi considerate ca proteine de fază acută. Ele sunt secretate de celulele infectate sau fagocitele activate și intensifică sinteza proteinelor de fază acută.*

*Grupa a doua este prezentată de IL-6, IFN- $\gamma$ , oncostatina-M și IL-11. Aceste molecule sunt sintetizate de diferite celule în focarul inflamator și pot intensifica sinteza proteinelor de fază acută. Glucocorticoizii, hormonii cortexului suprarenalelor constituie grupa a treia a reglatorilor, care intensifică producția unor proteine de fază acută cu toate că concomitent ele stopează sinteza IL-1 $\beta$  și TNF- $\alpha$  și ca rezultat integral inhibă inflamația. La grupa a patra a substanțelor reglatoare se referă insulina și factorul de creștere a fibroblaștilor, care inhibă sinteza proteinelor de fază acută.*

**Proteina C-reactivă (PCR)** este una din cele mai frecvent testate în practica medicală. Se referă la fracția  $\beta$  - globulinelor serice sangvine și este sintetizată de hepatocite și macrofage sub influența IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Se leagă cu receptorii neutrofilelor, macrofagelor și limfocitelor T și le activează. PCR constă din cinci lanțuri polipeptide care formează un pentamer închis (pentraxin). Concentrația în sânge în condiții de normă este de până la 10 mg/l. Denumirea sa este datorată capacității de recunoaștere a polizaharidelor C ale pneumococului. PCR este un prototip al anticorpilor (este asemănătoare după structură și funcție la IgM). Această proteină are tropism înalt la diverse produse microbiene, în particular la fosforilcolină și moleculele identice. Legându-se cu aceste molecule ea poate avea rol de *opsonină*, facilitând recunoașterea agentului infecțios de către fagocite sau poate activa *sistemul complementului* pe cale clasică. Acest factor este capabil de legarea componentului C1q al complementului cu antrenarea ulterioară a întregii cascade și formării complexelor membrano-atacante cu distrucția celulelor prin liza osmotică. Astfel, PCR posedă proprietăți microbicide mediate, adică capacitatea de distrucție a celulelor microbiene. Creșterea nivelului PCR indică la prezența procesului inflamator. Producția scăzută al acestui factor poate fi asociată cu sensibilitatea crescută la infecțiile bacteriene.

**Proteina de legare a manozei (PLM)** este o proteină tipică a fazei acute inflamatorie, care după natura sa este o lectină. Acest factor interacționează cu resturile de manoză de pe suprafața bacteriilor și fungilor, opsonizându-le pentru fagocitoză de către monocite. Macrofagele ca celule mai mature posedă receptori proprii membranari de legare a manozei. Există de asemenea comunicări despre participarea acestei proteine în aglutinarea și neutralizarea corpusculelor virale, de ex. virionilor gripali și imunodeficienței umane.

Această proteină acționează împreună cu proteazele lectin-asociate 1 și 2. Atașarea acestui factor la liganzii microbieni activează proteazele, care scindează componentele complementului C2 și C4. Produsele scindării - fragmentele C2a și C4b formează convertaza C3, care inițiază cascada moleculară ulterioară a complementului. Astfel, complexul PLM și proteazele lectin-asociate sunt analogul componentei C1 al complementului. Dar activarea complementului are loc fără participarea complexelor imune, adică debutează imediat după pătrunderea agentului infecțios în organismul uman.

**Fibronectina** este o proteină de fază acută secretată de macrofage și celulele hepatice. Este capabilă să interacționeze cu pattern-ele moleculare a microorganismelor Gram-pozitive și cu un șir

de substanțe, eliberate în zona necrozei sau inflamației, de ex. cu colagenul nativ și denaturat, fibrinogenul și fibrina, heparina, factorul Hageman (factorul XII de coagulare a sângelui legat cu sistemul kalicrein-kinină), actina intracelulară, ADN nativ și denaturat. Fibronectina are rol de opsonină, contribuind la fagocitoza obiectelor recunoscute ca non-proprie. Concomitent, această proteină asigură impermeabilitatea țesuturilor pentru microorganisme, iar produsele scindării joacă rol de chematractante pentru fagocite, care formează valul de apărare în jurul focarului inflamator.

**Anticorpii naturali** sunt sintetizați permanent, chiar și în absența stimulului antigenic și aparțin verigei primare de apărare împotriva patogenilor. Sinteza acestor anticorpi naturali este realizată de limfocitele B1, amplasate în special la nivelul membranelor seroase. Datorită activității acestor celule se formează un pul de imunoglobuline, care conțin anticorpi (Ac) practic la orice antigen tipic al microorganismelor patogene, chiar până la momentul stimulației antigenice (apriore). Astfel de Ac aparțin clasei IgM și sunt polireactogeni. Reieșind din proprietăților sale, Ac naturali posedă o afinitate joasă la antigene. Funcția lor constă în legarea imediată a unei cantități de Ag până la formarea Ac imuni. Ac naturali în acest caz au rol de opsonine sau activează complementul pe cale clasică.

Anume prezenței anticorpilor naturali se explică eficacitatea terapiei cu imunoglobulina normală umană a diferitor infecții la care pe piața farmaceutică sunt absente preparatele anticorpilor specifici.

**Interferonii (IFN)** reprezintă o grupă distinctă de citokine, a căror denumire este legată de capacitatea lor de a interfera cu replicarea virusurilor. Astăzi, este acceptată existența a trei clase de interferoni, denumiți IFN I, II și III, dintre care IFN I sunt cei de care acești factori solubili își leagă numele.

Interferonii I cuprind familia IFN- $\alpha$ , care include 12 gene și IFN- $\beta$ , produsul unei gene unice, la care se adaugă o serie de IFN mai puțin bine caracterizați: IFN-k, IFN- $\epsilon$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\tau$ , care utilizează receptorii comuni amplasați pe toate celulele organismului uman și joacă rol în apărarea antivirală. Excepție face doar interferonul  $\tau$  trofoblastic, care participă la dezvoltarea membranelor fetale în perioada gravidității.

Interferonul II este reprezentat de IFN- $\gamma$ , denumit și interferon imun. El utilizează receptorii proprii pe fagocite și celulele imunocompetente.

Interferonii III sau IFN- $\lambda$  cuprind IL-28A, IL-28B și IL-29 și sunt astfel înrudiți cu familia IL-10. Ei contribuie la răspunsul anti-viral de o manieră similară cu IFN I, dar receptorii pe care acționează, prezenți pe suprafața celulelor epiteliale, sunt formați din heterodimerul IL-28R $\alpha$  și IL-10R $\beta$ .

Secreția de IFN I este indusă de infecția virală prin intermediul unor senzori intracelulari care detectează prezența ADN-ului sau ARN-ului viral. Ca urmare, aproape toate celulele din organism sunt capabile să sintetizeze IFN- $\alpha$  și IFN- $\beta$ . În mod particular însă, celulele dendritice plasmacitoide, denumite și producătoare în mod natural de interferon sau IPC (interferon producing cells) se remarcă printr-un nivel de secreție care poate fi și de 1000 de ori mai mare decât al celorlalte celule.

Interferonii I își exercită acțiunea anti-virală în mai multe moduri. Deși IFN- $\alpha$  și IFN- $\beta$  acționează asupra aceluiași receptor, IFN- $\beta$  este considerat oarecum mai important pentru că este capabil să inducă secreția de IFN- $\alpha$  și să conducă astfel la amplificarea răspunsului. Cascada de evenimente declanșată de legarea receptorilor conduce, în final, la activarea unui set impresionant de gene denumite generic ISG – interferon stimulated genes. Producția acestor gene sunt capabili, printre altele, să interfere cu procesele de transcripție și translație virală, să degradeze ARN-ul viral sau să blocheze fuziunea lizozomilor cu membranele virale. Prin astfel de procese, celulele infectate viral, stimulate să producă interferoni, fac ca celulele din jur să devină rezistente la infecția cu virusul respectiv. Interferonii de tip I determină creșterea expresiei de MHC clasa I (Complex Major de Histocompatibilitate) pe suprafața celulelor infectate, fapt care va conduce la o mai bună prezentare a antigenelor virale limfocitelor T citotoxice și astfel la facilitarea uciderii celulelor țintă. De asemenea,

IFN I activează celulele NK, care reprezintă cel mai important efector celular al apărării imunității anti-virale înăscute.

Prin acțiunea asupra limfocitelor B, interferonii influențează procesele de maturizare și diferențiere, de proliferare, secreția anticorpilor și comutarea de clasă.

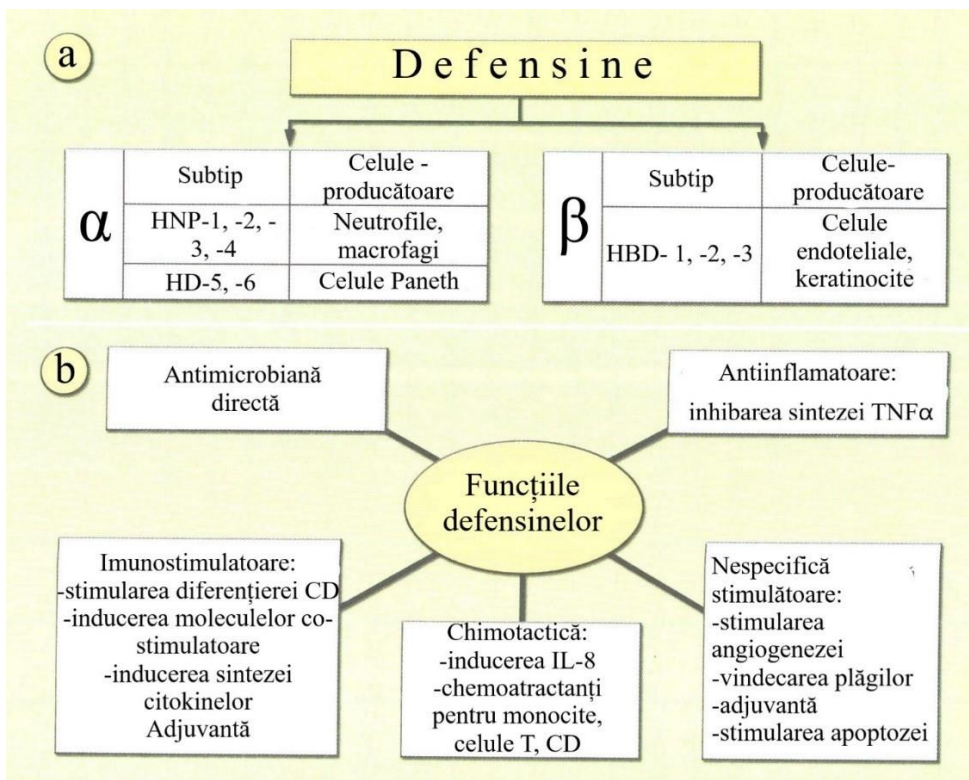
Printre efectele interferonilor I mai sunt citate anticorpogeneza, stimularea adeziunii leucocitelor și monocitelor, stimularea fagocitozei, astfel că acestor interferoni li se mai atribuie proprietăți imunomodulatoare și anti-bacteriene moderate.

Nu în ultimul rând, interferonii exercită un rol anti-proliferativ, putând inhiba creșterea mai multor tipuri celulare și, în acest fel, joacă un rol în apărarea anti-tumorală.

Singurul tip de IFN II este IFN- $\gamma$ . Secreția acestei citokine este stimulată de către IL-12 și IL-18, iar principalele surse de IFN- $\gamma$  sunt limfocitele Th1, la care se adaugă celulele ILC1, NK, NKT, limfocitele Tc, limfocitele B și unele APC-uri. El realizează funcțiile unei citokine specializate imunoreglatoare, care intensifică fagocitoza și reacțiile celulare ale imunității adaptive.

IFN- $\gamma$  nu joacă un rol anti-viral direct, legarea receptorilor acestui interferon generează o multitudine de efecte, extrem de complexe. Este influențată diferențierea limfocitelor Th prin favorizarea subsetului Th1 și inhibarea celui Th2, este modulată expresia moleculelor B și astfel co-stimularea limfocitelor T, este amplificată expresia MHC clasa I și II și, astfel, capacitatea de prezentare a APC-urilor, este influențată diferențierea limfocitelor B și procesul de comutare de clasă, este amplificată expresia de receptori Fc ce va favoriza efectul ADCC – citotoxicitate celulară dependentă de Ac, este amplificată expresia moleculelor Fas și astfel procesul de inducere a apoptozei, după cum acest proces poate fi și inhibat în funcție de tipul celular, gradul de diferențiere sau prezența unor alți factori inductori ai apoptozei. Efectele interferonului  $\gamma$  sunt uneori contradictorii, pentru ca această citokină poate determina simultan sinteza de molecule pro-inflamatorii, precum cele din familia TNF, dar și de molecule cu rol supresor precumIDO (indoleamine-2,3-dioxygenase) și NOS (nitric oxide synthetase).

**Peptidele-antibiotice endogene.** În organismul uman se sintetizează polipeptide cu proprietăți similare cu cele ale antibioticelor. Mai studiate sunt așa numitele defensine (engl.defense - apărare), care se împart în două grupe ( $\alpha$ ,  $\beta$ ). În funcție de natura chimică sunt divizate în lipofile și hidrofile. Principiul de acțiune al acestor polipeptide antimicrobiene constă în intercalarea în membrana celulară a bacteriilor sau membrana virionilor complecși, ce conduce la perturbarea integrității structurilor superficiale al patogenilor atacante. Sursa principală de defensine  $\alpha$  de tip I-IV sunt neutrofilele și monocitele/macrofage, a defensinelor de tip V- VI sunt celulele Paneth, iar a defensinelor  $\beta$ -endoteliocitele și keratinocitele. Defensinele  $\alpha$  și  $\beta$  sunt agenți polifuncționali cu rol important în fagocitoză și inflamație. Efectul primar este capacitatea de ucidere a bacteriilor, fungilor, virionilor membranari. Acest proces poate avea loc intracelular (în fagolisosom) și extracelular (fig.15).



**Figura 15. Efectele defensinelor în procesele inflamatorii și fagocitoză**

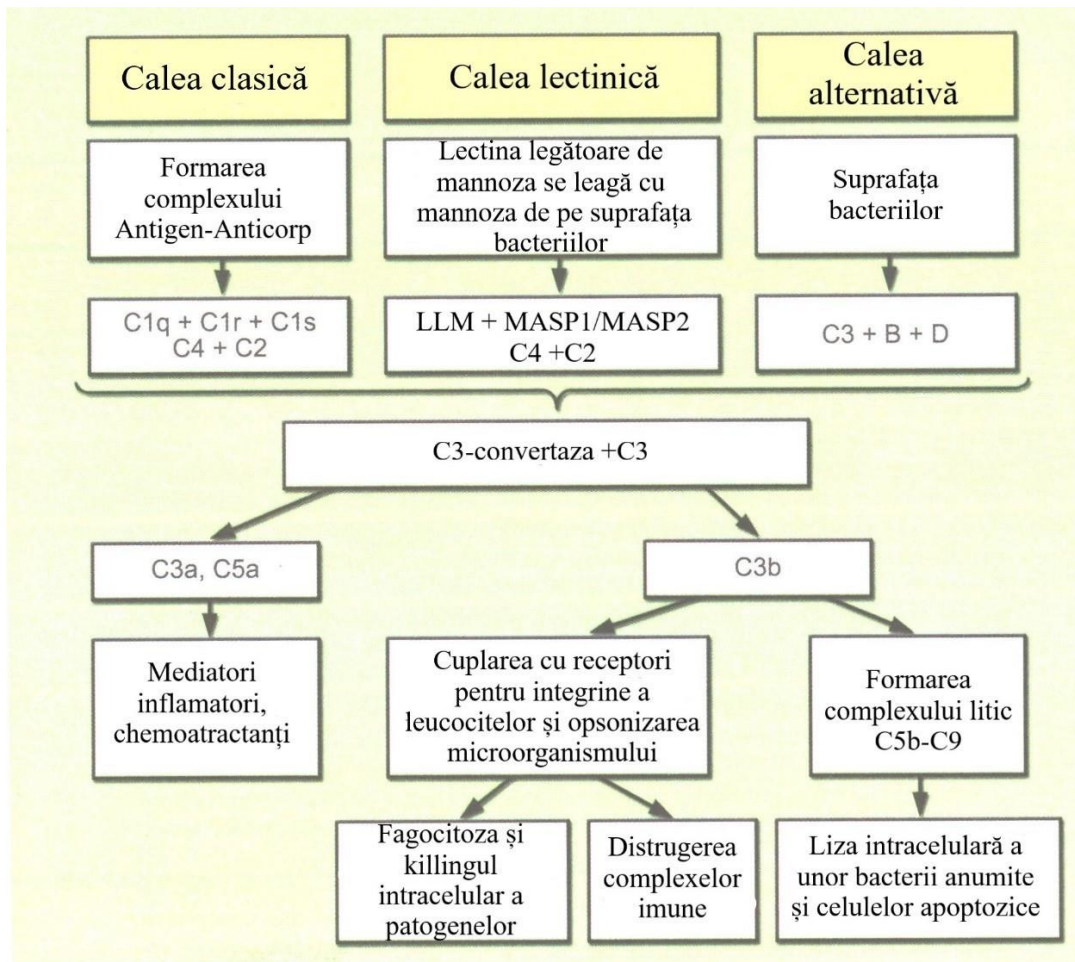
În rezultatul exocitozei se acumulează concentrație majoră de defensine, care pot să se depoziteze în focarul inflamator. Defensinele induc sinteza IL-8 și sunt singure chemoatractante. Ele induc un șir de efecte nespecifice: stimulează angiogeneza, vindecarea plăgilor, induc apoptoza și inhibă sinteza TNF $\alpha$ , ce este importantă la etapele finale inflamatorii. Concomitent, defensinele stimulează diferențierea celulelor DC.

**Catelicidinele** sunt proteine antimicrobiene (h CAP18, LL37 etc.), care au fost identificate în granulele neutrofilelor, subpopulațiile limfocitare, monocite, în epiteliul limbii, esofagului, colului uterin, keratinocite etc. Insuficiența LL37 în salivă corelează cu periodontita la pacienții cu maladia Kostmann.

**Proteina bactericidă de creștere a permeabilității celulelor (BPI)** este sintetizată de leucocitele polimorfonucleare. Se leagă cu lipopolizaharida bacteriană și induce moartea bacteriilor Gram-negative. În plasma nou-născuților și copiilor mai mari cu septicemie, de asemenea la adulții cu bacteremie sau pneumonie nivelul BPI este majorat esențial. Ea intensifică activitatea antibioticelor.

**Spermina și spermidina** sunt proteine cu efect bactericid, în special asupra cocilor Gram-pozitivi și negativi ( stafilococ, gonococ) și bacilului Koch. Se găsesc în lichidul seminal, precum și în țesutul renal.

**Sistemul complement** reprezintă un sistem de proteine, dintre care unele sunt serice și participă preponderent la activarea sistemului și altele sunt membranare, care joacă mai degrabă roluri reglatorii. Compușii complementului sunt capabili să se activeze secvențial, generând astfel o cascadă moleculară complexă, a cărei finalitate este formarea unui ansamblu de „perforine”, cu ajutorul cărora este perforată membrana diferitelor ținte, citotoxicitatea realizându-se astfel prin liză coloid-osmotică. Activarea complementului este posibilă pe trei căi: clasică, alternativă și lectinică. (fig.16)



**Figura 16. Căile de activare a sistemului complement**

Prin intermediul căilor de activare alternativă și a lectinelor, sistemul complement aparține imunității înăscute. Calea clasică, indusă de către complexe imune, reprezintă însă o punte de legătură între imunitatea înăscută și cea adaptativă.

Activarea complementului pe cale clasică este inițiată de legarea compusului C1q al complementului cu cel puțin două fragmente Fc ale anticorpilor IgG (subclasele IgG1, IgG2 și IgG3) sau IgM, la rândul lor legați la un antigen. Anticorprii liberi nu pot lega C1q datorită diferențelor de conformație ale fragmentelor lor. Declanșarea cascadei activatorii de către compușii C1r și C1s va conduce la implicarea componentelor intermediare C4b, C2a, C3b și C5b, urmată de formarea complexului de atac membranar (MAC) C6, C7, C8, C9, în care, așa cum menționăm anterior, funcții efectorii de perforină sunt exercitate de către compușii C8 și C9. C8 realizează, prin intermediul unuia dintre lanțurile sale, un prim por cu un diametru de circa 10 Å, după care se produce polimerizarea compusului C9, care va conduce la formarea unui por stabil, cu un diametru de circa 70-100 Å. Ca urmare, prin difuzia liberă prin MAC a ionilor și moleculelor mici și datorită influxului de apă, celula nu își mai poate menține stabilitatea osmotică și este astfel ucisă.

Calea alternativă este inițiată ca rezultat al interacțiunii compusului C3b (produsul hidrolizei C3) cu grupari electrono-donoare de pe suprafața viitoare ținte. Factorul activat C3b leagă pe această suprafață factorul B, acesta este scindat de către factorul D, iar properdina stabilizează complexul C3bBb format, care joacă rol de convertază C3. Ca urmare, sunt scindate ulterior noi molecule C3. Unele dintre moleculele C3B generate se leagă de convertaza C3 deja existentă și conduc la formarea convertazei C5, care va scinda compușii C5 în C5a și C5b, iar evenimentele ulterioare sunt aceleași cu cele descrise mai sus, conducând la formarea MAC. Calea alternativă, fiind declanșată direct de o serie de molecule caracteristice patogenilor, aparține imunității naturale și reprezintă principala cale de activare a complementului.

Calea lectinică este activată de către PRM (Pattern Recognition Molecules) circulante. Acestea pot fi colectine (formate dintr-un domen colagen-like și un domen lectin-like) sau ficoline (formate din fibrinogen-like și un domen colagen-like). Colectinele, printre care MBL, leagă grupări de manoză, fucoză și N-acetilglucozamina, în timp ce ficolinele (dintre care amintim ficolina H, ficolina L și ficolina M ) leagă zaharuri acetilate. Legarea MBL la suprafața patogenului va determina atragerea și activarea MASP (MBL activate serin proteaze), iar aceasta va exercita aceleași efecte ca și enzima C1s asupra compușilor C4 și C2, conducând la activarea cascadei complementului cu ajutorul factorilor utilizați în calea clasică.

În procesul de activare a complementului sunt generate de asemenea fragmente biologic active precum anafilatoxinele C4a, C3a și C5a. Acestea acționează asupra unor receptori distincți, prezenți preponderent pe suprafața mastocitelor și bazofilelor. Activarea acestor celule va induce, într-o primă etapă, la eliberarea mediatorilor „pre-formați” prezenți în granulații, de unde și termenul de degranulare. Ulterior, celulele vor începe sinteza unor factori „nou-formați” prin metabolizarea acidului arahidonic. Printre efectele acestor factori menționăm vasodilatația, creșterea permeabilității peretelui endotelial al capilarelor, ceea ce favorizează extravazarea lichidelor și edemul tisular, precum și stimularea migrației celulelor către focarul inflamator (chemotactism). Toate aceste fenomene definesc procesul inflamator.

Sistemul complement exercită numeroase alte efecte biologice, dintre care mai importante sunt opsonizarea, chemotactismul, liza agentului patogen și clearance-ul (îndepartarea) complexelor imune din circulație. Prin opsonizare este mediată fagocitoza particulelor respective de către celulele fagocitare. În acest fel, se ajunge la liza patogenilor, dar, în anumite circumstanțe, se poate ajunge și la liza celulelor organismului, în cadrul unor procese autoimune. Prin eliberarea, în cursul procesului de activare, a anumitor componente cu rol chemotactic (C5a), la locul reacției sunt atrase, în general, fagocitele. Chemotactismul este descris ca un sistem biologic de amplificare a răspunsului imun, extrem de important în procesul inflamator și în apărarea antiinfecțioasă.

Insuficiența oricărui component al sistemului complement conduce la apariția unor diverse afecțiuni, dintre care unele absolut surprinzătoare ca manifestări.

**Citokinele** sunt peptide sau glicoproteine cu MM joasă, secretate de către o varietate de celule, care reglează interacțiunile celulare și intervin în toate verigile SI, astfel că ajung să influențeze activitatea a numeroase organe și țesuturi. Ele stimulează sau inhibă proliferarea celulelor, diferențierea lor, activitatea funcțională și apoptoza și, nu în ultimul rând, reglează secreția altor citokine. Funcțiile reglatoare a citokinelor sunt rezultatul interacțiunii lor cu receptorii dedicați și cu apariția unui semnal, care se transmite în nucleu prin sistemul intracelular de enzime și mediatori, având ca rezultat activarea unor gene. Proprietățile principale a citokinelor sunt:

- apar la inițierea imunității naturale sau specifice;
- sunt active la concentrații foarte mici în organism (10-100 pg/l);
- posedă activitate autocrină (acționează asupra celulei producătoare), paracrină (acționează asupra celulelor vecine) și endocrine (acționează la distanță);
- sunt factori de creștere și diferențiere celulară;
- formează o rețea reglatoare citokinică în care participă sinergic sau antagonist în cadrul răspunsul imun;
- posedă activitate polifuncțională;
- induc o reacție secvențială (în cascadă) în care producția unor citokine conduce la producția altor citokine și la amplificarea efectelor induse;
- se caracterizează prin acțiune, în general, la distanță mică și capacitatea de a induce procese imunopatologice locale și sistemice atunci când sunt secretate în exces;

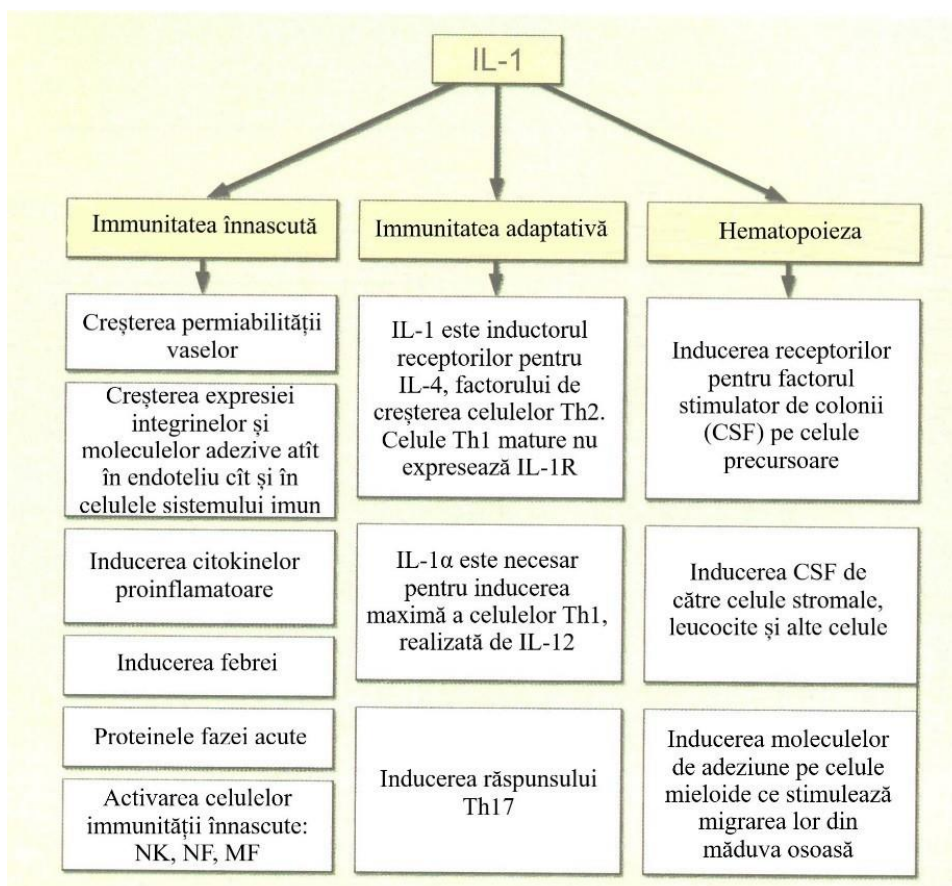
Sunt caracterizate patru familii mari de citokine: hematopoietine, interferoni, chemokine și TNF (tumor necrosis factor). O serie de citokine poartă în continuare denumiri istorice precum monokinele (despre care se credea ca sunt produse de către monocite și macrofage), limfokine (produse de limfocite), interleukine (produse de leucocite pentru a acționa asupra unor alte leucocite)



sau chemokine (implicate în chemotactism). Astăzi știm ca toți acești factori solubili au acțiuni mult mai complexe, iar sursele și țintele lor celulare sunt mult mai diverse.

**Interleukinele (IL)** sunt factori al interacțiunii interleucocitare. Ele sunt glicoproteine secretate de leucocite la stimularea cu produsele microbiene și alte Ag. Pe leucocite se găsesc receptori care leagă interleukinele cu alte citokine și stimulează activarea și maturizarea lor. IL-1 prezintă o sistemă din trei molecule (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra) și doi receptori (IL-1RI și IL-RII). Rolul IL-1 în dezvoltarea răspunsului imun și hemopoiezei este elucidat în fig. 17. Forma membrano-asociată a IL-1 $\alpha$  posedă activitate imunostimulantă. Macrofagele, care posedă această formă pe suprafață activează practic toate celulele, manifestând efect citotoxic și conducând la dezvoltarea imunității antitumorale și eliminării celulelor tumorale. La producerea în exces a IL-1 $\beta$  de către macrofagele activate se dezvoltă un proces inflamator imens cu participarea fibroblaștilor, macrofagilor, neutrofilelor, celulelor endoteliale și celor dendritice. Aceste celule secretă un șir de factori și enzime care contribuie la creșterea tumoarei. La producția moderată a IL-1 $\beta$  se dezvoltă inflamația locală, are loc activarea imunității înnăscute și adaptive cu eliminarea celulelor tumorale.

**IL-18** este secretată de macrofage și keratinocite la acțiunea microorganismelor și PAMP. Particularitatea principală a IL-18 este capacitatea de intensificare rapidă a sintezei IFN $\gamma$  indusă de IL-12 sau PAMP. Producenții principali al IFN $\gamma$  sub influența IL-18 și IL-12 sunt celulele NK și Th1, care secretă de asemenea TNF $\alpha$ . La acțiunea combinată a IL-18 și TNF $\alpha$  monocitele/macrofagele secretă IL1 $\beta$ , IL-8 și multe chemochine. **Familia citokinelor IL-6** include IL-6, IL-11, IL-12, CD27, IL-31, factorul de inhibiție a leucemiei (LIF), oncostatina M (OSM), factorul ciliar neutrofilic (CNTF), cardiotropin-1 (CT-1) și citokina similară cardiotropinei (CLC), neuropoietina (NPN). Toți au capacitatea de a reacționa cu receptorul gp 130 transmițând semnalul intracelular.



**Figura 17. Rolul IL-1 în dezvoltarea răspunsului imun și hemopoiezei**

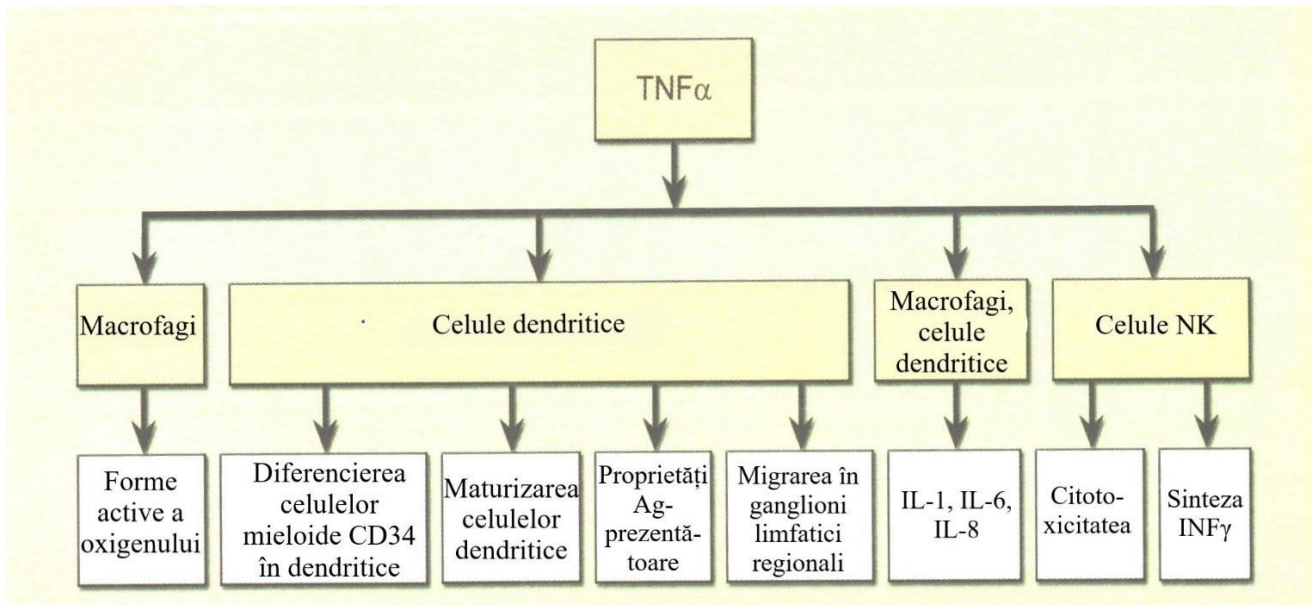
Membrii familiei IL-6 reglează răspunsul imun și inflamator, sinteza proteinelor fazei acute, hemopoieza, metabolismul oaselor, participă în patogeneză a unui șir de maladii autoimune. Inducătorii principali ai sintezei IL-6 de către monocite/macrofage sunt bacteriile și componentele lor (PAMP), precum și IL-1 $\beta$  și TNF $\alpha$ . La dezvoltarea procesului inflamator IL-6 este inductorul principal al proteinelor fazei acute în ficat (PCR, PLM, proteinele surfactante SpA și SpD, proteina de legare a lipopolizaharidei). Toate aceste proteine sunt sintetizate în faza precoce a răspunsului inducibil și sunt opsonine, care majorează funcția fagocitară a leucocitelor mult mai devreme de dezvoltarea răspunsului imun umoral. În cazul maladiilor inflamatorii ale intestinului (MII) frecvent se dereglează metabolismul țesutului osos cu dezvoltarea osteoporozei. Aceasta este legată de faptul, că rolul principal în dezvoltarea MII aparține citokinelor proinflamatorii TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , de asemenea RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) și ligandului lui RANKL. Posibil, neutralizarea citokinelor proinflamatorii de Ac monoclonali respectivi va fi o metodă de perspectivă în tratamentul și proflaxia osteoporozei.

**IL-12** primar a fost identificată ca produs al celulelor B transformate de virusul Epstein-Barr. Proprietățile caracteristice ale acestei citokine sunt capacitatea de activare a celulelor NK, inducția dezvoltării celulelor LAK, sintezei IFN $\gamma$  și intensificarea proliferării limfocitelor T. IL-12 mai intensiv este sintetizată de DC mieloide, macrofage la stimularea microorganismelor și produselor lor (atât cele intracelulare - Mycobacterium, Listeria, Toxoplasma, Leishmania etc., cât și cele extracelulare - Staphylococcus, E. coli etc.). Producerea IL-12 crește rapid după contactul cu celule T- activate. Rol important în intensificarea producerii IL-12 are interacțiunea celulelor APC și celor T realizată cu ajutorul moleculelor CD40-CD154, CD80/86-CD28. Efectul biologic al IL-12 este mediat de receptorul de afinitate înaltă, care este expresat pe celulele T- și NK activate, mai rar pe macrofage și DC, pentru care IL-12 este reglatorul autocrin al activității.

**IL-23** este sintetizată de un șir de celule, dar mai intensiv de macrofage și celulele dendritice. La interacțiunea IL-23 cu receptorul său utilizează aceleași căi ca și IL-12, dar cu prioritate a factorului transcriptiv STAT3, de aceea IL-23 induce formarea INF $\gamma$  mult mai slab comparativ cu IL-12. În genere, IL-23 ca și IL-12 are un rol important în apărarea organismului de infecție. Împreună cu IL-12 prin inducția sintezei INF $\gamma$  ei controlează creșterea și multiplicarea agenților intracelulari.

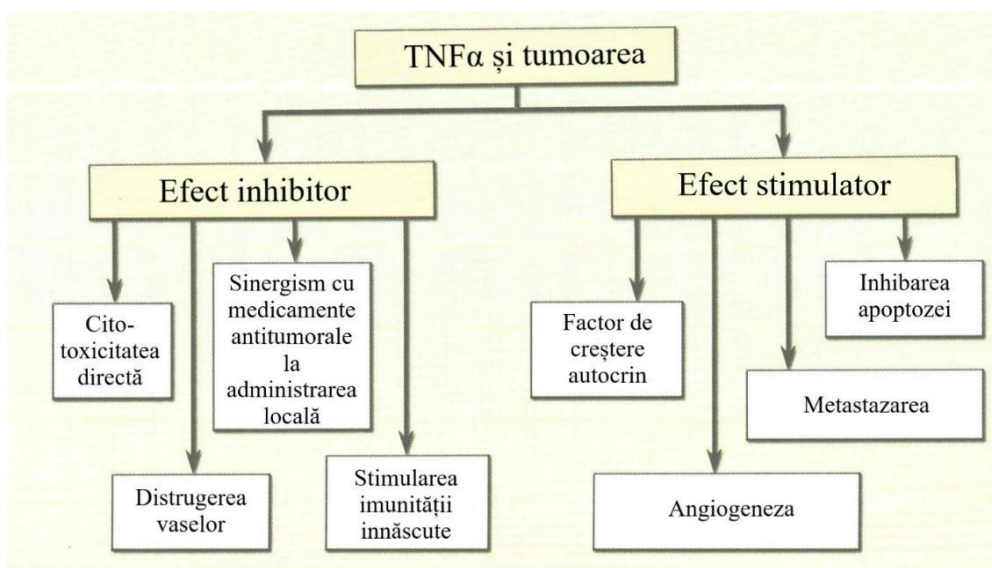
**Superfamilia TNF** include 20 membri cu omologie de 20% după componența aminoacizilor. Funcția lor biologică principală este inducția inflamației și apoptozei. Actualmente TNF se divizează în TNF- $\alpha$  și limfotoxina  $\alpha$  (LT $\alpha$ ). Acestea sunt molecule secretate, celelalte fiind receptori ai membranei celulare. Producătorii principali ai TNF- $\alpha$  sunt celulele imunității înăscute (macrofage, celulele NK, celulele dendritice etc.). Efectele biologice ale TNF- $\alpha$  sunt redatăe fig.18





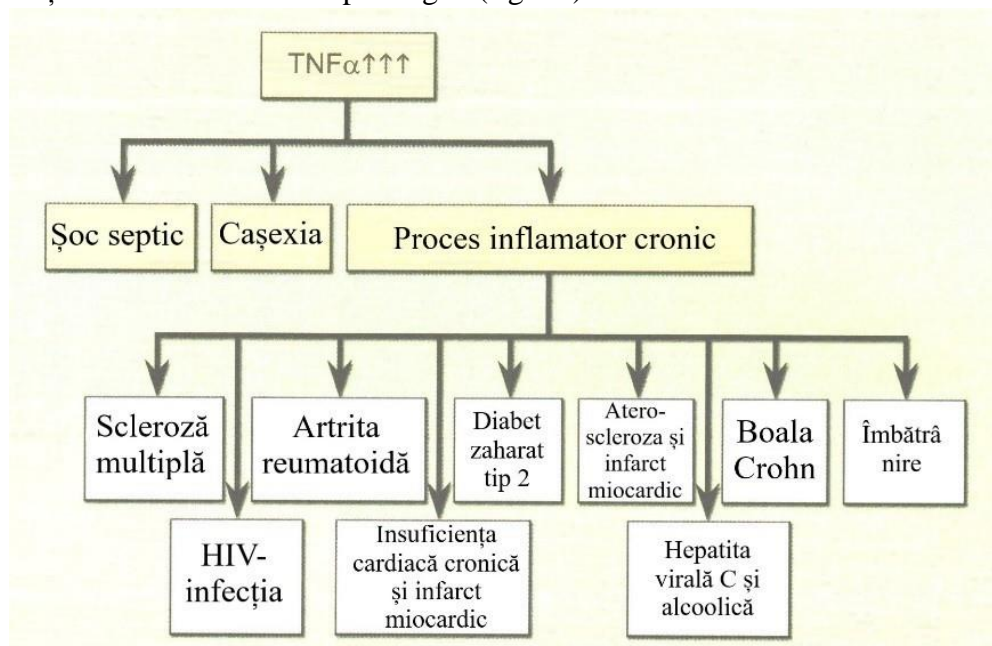
**Figura 18. Efectele biologice ale TNF- $\alpha$  la nivel celular în perioada precoce inducibilă**

Efectele locale ale TNF- $\alpha$  apar, de regulă, în locul pătrunderii infecției și constă în dezvoltarea inflamației: edem, rubor, dolor, tumor. Aceste caracteristici sunt legate de creșterea permeabilității vaselor sub influența TNF- $\alpha$  și sunt direcționate la localizarea patogenului în locul de penetrare. Efectele sistemice se intercalează strâns cu efectele altor citokine proinflamatorii: IL-1 $\beta$  și IL-6. Aceste efecte sunt legate de acțiunea acestor citokine asupra tuturor organelor și țesuturilor. Acțiunea asupra ficatului conduce la sinteza proteinelor fazei acute. TNF- $\alpha$  induce în macrofage formarea oxidului nitric (NO) și forme active de oxigen de care depinde moartea agenților intra- și extracelulari. El contribuie la diferențierea celulelor mieloide CD34<sup>+</sup> în celule dendritice imature și maturizării lor ulterioare. TNF- $\alpha$  intensifică expresia pe celulele dendritice a moleculelor HLA-DR, costimulante și ca rezultat creșterea proprietăților de prezentare a Ag și stimularea dezvoltării imunității adaptive. El induce sinteza citokinelor proinflamatorii IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 care activează împreună cu TNF $\alpha$  celulele imunității înnăscute, iar prin activarea citotoxicității NK și producerii IFN- $\gamma$  sunt activate multe celule a imunității înnăscute și are loc inducția diferențierii celulelor T în T- helper. TNF- $\alpha$  poate avea atât acțiune inhibantă, cât și stimulantă asupra dezvoltării tumoarei ( fig.19)



**Figura 19. Interacțiunea TNF $\alpha$  și tumora**

TNF $\alpha$  poate avea efect inhibant și stimulator asupra dezvoltării tumorilor. În doze mici TNF $\alpha$  stimulează angiogeneza, în cele mari - induce distrucția vaselor mari, dereglând nutriția tumorii. El conduce la creșterea eficacității remediilor antitumorale. În același timp, TNF $\alpha$  poate contribui la creșterea tumorii ovarilor, esofagului, intestinului gros, veziculei urinare, melanomei etc. De asemenea, poate contribui la angiogeneza tumorii, majorării vitezei de creștere a ei, procesului de metastazare. Producția majorată a TNF $\alpha$  este cauza diferitor procese patologice severe: șocul septic în intervențiile chirurgicale (hipotonie, acidoză, necroză hemoragică a unor țesuturi, coagulare intravasculară diseminată, cașexie, slăbiciune, anemie, procese inflamatorii acute și cronice (trauma, sepsis, infecții etc.). Procesele inflamatorii cronice legate de sinteza TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 stau la baza sclerozei multiple, diabetului zaharat tip 2, artritei reumatoide, bolii Crohn etc. Actualmente s-a constatat, că TNF $\alpha$  joacă un rol important în dezvoltarea aterosclerozei, care actualmente este considerată ca proces cronic inflamator al vaselor. Producția majorată permanentă a TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  se observă la îmbătrânire ce conduce la disfuncția sistemului imun, însoțită de morbitate infecțioasă majorată, tendința de dezvoltare a oncopatologiei (fig. 20)



**Figura 20. Rolul TNF $\alpha$  în patologia non-tumorală**

**Chemokinele** prezintă o grupă (mai mult de 40) de citokine, care atrag în focarul inflamator leucocitele din torrentul sangvin. Sunt secretate de leucocite, fibroblaști, celulele epiteliale la activare de către citokine și la alterare. Pentru ele pe celule există receptori speciali. Chemokin-limfoactina atrage limfocitele T și celulele NK; IL-8- neutrofilele; MIP1 (macrophage inflammatory protein-1) - macrofagele; RANTES (regulated upon activation normal T expressed and secreted) - limfocitele T, monocitele, eozinofilele. Sunt sintetizate de limfocitele T la a 3-a și a 5-a zi după activare de fibroblaști, de epitelii - după stimularea lor de IL-1 sau TNF- $\alpha$ .

#### 4. IMPORTANȚA CLINICĂ A DEREGLĂRILOR FACTORILOR REZISTENȚEI NATURALE ȘI STATUSUL IMUN

Modificarea factorilor rezistenței naturale diferă după manifestările clinice. Cunoașterea acestor particularități permite formularea corectă asupra genezei posibile a dereglărilor, precum și a planului de diagnostic al acestora.

*Deficiența lizozimului* în secrete se manifestă prin sensibilitate majoră la microflora bacteriană Gram-pozitivă, în special la Streptococ. Concentrația joasă al acestei proteine în secrete a fost depistată în multe maladii inflamatorii cronice. În acest caz defectul direct este asigurat atât de scăderea bactericidității secretelor, cât și unei atenuări a capacității de digestie al fagocitelor, care utilizează lizozimul pentru distrucția intracelulară al patogenilor capturați. Concentrația lizozimului poate fi utilizată ca un indice al activității funcționale a verigii fagocitare, deoarece această proteină este un produs specific al fagocitelor. Concentrația foarte înaltă de lizozim în serul sangvin poate indica la prezența leucemiei *mielo- și monocitare acute* la etapele precoce ale maladiei, când modificările în formula leucocitară sangvină sunt puțin convingătoare. În *leucemia limfocitară* concentrația lizozimului nu crește, de aceea acest test poate fi utilizat pentru diagnosticul diferențial al leucemiei mono- și limfocitară. Concentrația înaltă de lizozim în serul sangvin este de asemenea un marker de laborator al sarcoidozei. Preparatele lizozimului (lisobact etc.) se utilizează pentru tratamentul maladiilor bacteriene purulente. El potențiază acțiunea specifică a antibioticilor, în special al penicilinei. Se utilizează local (conjunctivite, rinite, haimorite etc.), i.m. și inhalator (pneumonii, bronșite etc.).

*Deficiența de lactoferină* predispune la dezvoltarea infecțiilor cronice fungice, rezistente la tratamentul cu remedii antimicrobiene. Rezistența la bacterii, de regulă se păstrează datorită funcționalității altor factori al imunității înnăscute, de ex., lizozimul sau peptidele-antibiotice. La unii pacienți deficiența de lactoferină evoluează asimptomatic, dar poate conduce și la consecințe grave la o imunosupresie suplimentară (de ex., infecția HIV, utilizarea glucocorticoizelor și citostaticelor). Deficitul de lactoferină conduce la apariția infecțiilor bacteriene și fungice recidivante cu rezistența păstrată la patogenii virali. Simptomatică clinică identică poate fi observată primar la un nou-născut sănătos la o cantitate insuficientă de lactoferină în laptele matern, care fixează fierul competitiv cu microorganismele, dar și cu celulele active aflate în dezvoltare, de ex., celulele embrionare și cele neoplazice; pentru toate acestea fierul este esențial.

*Deficiența proteinei de legare a manozei (PLM)* conduce la dezvoltarea frecventă a infecțiilor piogene, precum și la alterări fungice ( de ex., candidoza), induse de agenți patogeni, care conțin cantități mari de resturi de manoză. Prioritar se formează alterări profunde, în special la pacienții cu traume, arsuri, după intervenții chirurgicale. Se observă tendința de generalizare rapidă a procesului. În acest caz, dereglarea directă al imunității înnăscute este datorată scăderii capacității de invaginare a unor microbi din cauza insuficienței de opsonine la resturile de manoză. Astfel, microorganismul *Proteus* induce infecții recidivante al căilor urinare, plăgilor, complicații purulente postoperatorii. Enterobacteriile conduc la pneumonii intraspitalicești, infecții ale plăgilor chirurgicale, suprafețelor afectate de arsuri, ale tractului urogenital. Candidoza cavitații bucale, intestinului, mărgăritarul capătă o evoluție cronică și reacționează slab moderat la micoticele rațional selectate. Este posibilă, de asemenea, dezvoltarea pneumoniilor micoplasmatică interstițiale, în special după IRVA.

La mulți bolnavi acest defect nu se manifestă clinic datorită mecanismelor compensatorii ale altor factori al imunității înnăscute. Dar în condițiile unei imunosupresii suplimentare (HIV, infecție severă, stres, utilizarea glucocorticosteroizelor etc.) defectul asimptomatic precedent poate evalua cu urmări clinice severe. Particularitatea aceasta într-un șir de cazuri crează vizibilitatea unei maladii imunodeficitare achiziționate la pacienții cu geneză moștenită al dereglărilor prezente. În toate cazurile suspecte este necesar de cercetat concentrația PLM în serul sangvin. Administrarea plasmei

**sangvine proaspăt congelată, care conține PLM din sângele donatorilor sănătoși prezintă tratamentul** etiotrop al maladiei imunodeficitare datorată deficienței de PLM.

Actualmente a fost stabilit rolul important al PLM în reacțiile autoimune. Expresia joasă al acestei proteine poate fi analizată ca factor de risc în LES, ce este dependent de dereglarea clirens-ului complexelor imune, care apar la orice infecție. Concomitent PLM joacă un rol prioritar în autoagresie în artrita reumatoidă.

*Deficiența de fibronectină* conduce la rezistența scăzută la microorganismele Gram-pozitive, în special *Pseudomonas aeruginosa*, manifestând o tendință de generalizare rapidă al infecției și risc înalt de dezvoltare a sepsisului. Determinarea concentrației de fibronectină în serul sangvin trebuie efectuată la toți bolnavii cu septicemie, precum și bolnavilor, care suferă de alterări purulente recidivante induse de microflora Gram-pozitivă.

Frecvent acest defect nu se manifestă în condiții obișnuite, dar conduce la complicații severe la depășirea barierelor de apărare, așa cum e cazul plăgilor chirurgicale, instalarea cateterilor venoase etc. Depistarea la timp a deficienței de fibronectină permite administrarea terapiei etiotrope (plasma sangvină nativă sau proaspăt congelată) sau modulatorilor fagocitozei (Polioxidonium, Glucoseminyl muramidipeptide, Amino- dihidroftalazalindionă de sodium etc.).

Discordanța dintre alterarea evidentă bacteriană și concentrația minoră a *proteinei C-reactive* (PCR) trebuie considerată ca factor prognostic nefavorabil datorat hiporeactivității organismului ca rezultat al defectului imunității înăscute.

Este cunoscut, că conținutul PCR crește esențial în maladiile reumatoide, dar aceasta nu este legată de natura autoimună, ci de cea inflamatorie al acestor maladii. Este răspîndită părerea eronată, că ea contribuie autoagresiei cu toate că în realitate este destinată limitării acestui proces. PCR realizează opsonizarea și asigură distrucția ulterioară al ADN extracelular și dendritului celular, care pot deveni cauza intensificării atacului autoimun (engl. "scavenger function" sau funcția gunoierului). În afară de aceasta, PCR realizează ecranarea celor mai răspîndite determinante autoantigenice a țesutului conjunctiv (fibronectinei, lamininei, suprafețelor policationice a colagenului, lipoproteinelor de densitate joasă și foarte joasă). Legându-se cu acești liganzi, PCR acoperă autoantigenele de recunoaștere și prezentare sau asigură distrucția ulterioară ce conduce la pierderea proprietăților antigenice. Acest fapt limitează reacția autoimună contra antigenelor focarului necrotic. Astfel de proprietate de apărare a PCR are o importanță majoră în infarctul miocardului, deoarece reacția autoimună direcționată la antigenele focarului ischemic necrotic poate avea urmări fatale (perforarea peretelui ventricolului și hemotamponada cavității pericardului) sau poate asigura dezvoltarea criteriilor de invaliditate (anevrismul ventricolului cordului postinfarct).

Valorile normale ale concentrației PCR în serul sangvin sunt individuale și variază de la 1,0 la 6,0 mg/l. Creșterea concentrației PCR corelează strict cu severitatea, activitatea și diseminarea procesului inflamator. Spre deosebire de VSH ca indice specific al procesului acut, PCR este mai labilă și, respectiv, este un indice mai accesibil de monitoring clinic. În afară de aceasta, nivelul PCR spre deosebire de VSH practic nu depinde de gen, timpul diurnei, componentei proteice a plasmii. Reieșind din importanța clinică al acestui paramentru este necesar de testat PCR nu numai calitativ, dar și cantitativ (ELISA, metoda turbometrică). Actualemente, standardul de aur la aprecierea concentrației PCR este imunoturbometria înalt sensibilă (engl.- high sensitive, hs), care permite depistarea concentrației acestui factor începînd cu 0,5 mg/l. PCR identificată prin această metoda se semnifică hsPCR.

Aprecierea acestui factor poate fi utilizat pentru prognozarea *riscului de dezvoltare al accidentelor vasculare* - infarctului miocardului, insultului ischemic, infarctului vaselor retinei sau complicațiilor ischemice în bazinul vaselor periferice a picioarelor. Majorarea concentrației de PCR în serul sangvin la bolnavii cu sindrom metabolic este concomitent legată de modificarea crescendă inflamatorie a plăcilor aterosclerotice, adică cu formarea plăcilor instabile la rupere și apariția

complicațiilor trombotice secundare. Riscul complicațiilor vasculare la concentrațiile de bază ale PCR sunt: < 1mg/l - minimal; 1,1-1,9 mg/l - mic; 2,0-2,9 mg/l - moderat; > 3 mg/l - înalt.

Testarea PCR mai poate fi utilizată în *diagnosticul diferențial al maladiilor cardiovasculare*, inclusiv pentru diferențierea stenocardiei instabile (concentrație normală sau leger majorată ) și infarctul miocardului (creșterea bruscă a concentrației ei). La infarctul miocardic PCR crește peste 18-36 ore după debutul bolii, la 18-20 zile scade, iar la 30-40 zile revine la normă. În cazul recidivelor infarctului, ea din nou crește. Intensitatea creșterii concentrației PCR, de regulă, corelează cu mărimea zonei infarctului, de aceea acest indice poate fi utilizat pentru aprecierea severității și prognosticului maladiei. Concentrațiile extrem de înalte a PCR la infarct este un factor prognostic nefavorabil. Pe de altă parte, disocierea dintre zona mare de infarct (după datele ECG și/ sau EcoCG) și concentrația joasă de PCR indică la hiporeactivitatea organismului și risc înalt de complicații (perforarea peretelui ventricolului sau formarea anevrismei postinfarct).

Depistarea concentrației înalte de PCR ajută la stabilirea *diagnosticului insultului ischemic* în cazul simptomatice de focare neurologice neconvingătoare. De regulă, concentrația acestui factor corelează cu volumul alterării creierului și de aceea depistarea concentrațiilor foarte mari de PCR manifestă despre un prognostic nefavorabil al maladiei și de asemenea despre posibilitatea unui infarct suplimentar al miocardului (este necesară administrarea ECG).

În *infecțiile bacteriene acute* se observă cele mai înalte nivele de PCR (100 mg/l și mai mult). În cazul unei terapii eficiente concentrația PCR scade deja în ziua următoare, dar dacă aceasta nu se constată reieșind din modificarea nivelului de PCR se selectează alt preparat antibacterian.

În *infecțiile virale* PCR poate crește doar nesemnificativ (mai puțin de 20 mg/l) ce și se utilizează pentru diagnosticul diferențial cu alterările bacteriene. La copiii cu suspjecție la meningită, PCR în concentrație mai mare de 20 mg/l este suportul necondiționat pentru administrarea antibioticoterapiei.

În cazul suspjecției *sepsisului la nou-născut*, concentrația PCR mai mare de 12 mg/l este indicație pentru administrarea imediată a terapiei antimicrobiene și testării statusului imun. Dar trebuie de luat în considerație, că la o parte din nou-născuți infecția bacteriană poate să nu fie însoțită de creșterea rapidă a concentrației PCR.

În cazul *neutropeniei* la pacientul adult nivelul PCR mai mare de 10 mg/l poate fi unicul indicator obiectiv despre prezența infecției bacteriene și necesitatea utilizării antibioticelor și preparatelor imunotrope, care intensifică maturizarea neutrofilelor în măduva osoasă (de ex., factorii coloniestimulanți).

Dacă pe parcursul a 4-5 zile după intervenția chirurgicală concentrația PCR rămâne la nivel înalt (sau crește) aceasta indică la dezvoltarea *complicațiilor postoperatorii* (pneumonie, tromboflebit, abcesul plăgii etc.). În acest caz este necesar un control suplimentar.

În orice maladie *asocierea infecției bacteriene* (fie proces local sau sepsis ) este însoțită întotdeauna de creșterea nivelului proteinelor de fază acută, iar concentrația PCR devine mai mare de 100 mg/l. De regulă, de asemenea crește concentrația *antitripsinelor- $\alpha$ 1* și *orozomucoidului*.

*Necroza țesuturilor* induce un răspuns de fază acută, identic celui care apare în infecțiile bacteriene. Răspunsul de fază acută poate avea loc în infarctul miocardului, în necroza tumorală a țesuturilor renale, pulmonare, intestinului gros. Dacă la un nivel înalt de proteine a fazei acute nu se stabilesc criteriile evidente de infamație, atunci aceasta-i indicație concretă, că bolnavul trebuie investigat la prezența maladiei imunodeficitare sau tumoarei maligne.

În *maladiile autoimune* crește rapid nivelul unui spectru de proteine de fază acută, iar scăderea concentrației lor, de ex. în *artrita reumatoidă* indică asupra eficacității terapiei. În *vasculitele sistemice* monitorizarea concentrației PCR este un test obiectiv în minimalizarea dozei utilizate de glucocorticosteroizi.

*Maladia Crohn* este însoțită de o reacție intensivă a fazei acute, dar în colita ulceroasă nespecifică creșterea concentrației de PCR, de regulă, este neesențială, ce poate fi utilizată în

diagnosticul diferențial al acestor maladii. Dar în cazul disfuncțiilor funcționale intestinale conținutul proteinelor de fază acută în serul sangvin nu este modificat.

În *tumorile maligne* sunt posibile modificări ale concentrației proteinelor de fază acută ce depinde de asocierea infecției, apariția necrozei tisulare, dezvoltarea dereglărilor funcționale ale organelor în rezultatul obstrucției căilor respiratorii sau disfuncțiilor tractului gastrointestinal, influenței terapiei imunosupresive. Răspunsul masiv de fază acută se observă la *necroză tumorilor solide*. *Limfoamele* dimpotrivă rar sunt însoțite de necroză tisulară și modificări ale spectrului proteinelor plasmatiche. În *mielom* este posibilă reacția foarte intensivă a fazei acute indusă de creșterea sintezei IL-6 de către celulele tumorale, criteriu prognostic nefavorabil.

Majorarea nivelului de PCR corelează cu dezvoltarea complicațiilor renale (*amiloidoza secundară*).

La *rejecția alotransplantului cordului* concentrația înaltă de PCR corelează cu complicațiile infecțioase, dar nu certifică despre rejecție. La *rejecția transplantului renal* răspunsul intensiv de fază acută este indicatorul timpuriu de rejecție.

Multe proteine de fază acută sunt *inhibitori ai proteazelor* (de ex., antitripsina- $\alpha$ 1, antichimotripsina- $\alpha$ 1). Anume ele inactivează enzimele lizosomale eliberate din celulele distruse, neutralizează fermenții proteolitici secretați de fagocite și asigură activitatea corectă a sistemului kinin-kalicielin și celui de coagulare a sângelui.

Deficiența *antitripsinei- $\alpha$ 1* se manifestă prin dezvoltarea alterărilor inflamatorii cronice ale pulmonilor în formă de bronșită cu emfizem secundar și bronhoectaze, precum și semnelor de insuficiență respiratorie. Ea este suspectată, dacă la electroforeza serului nu se apreciază globulina- $\alpha$  (în normă antitripsina- $\alpha$ 1 constituie 90% al acestei fracții). Diagnosticul se confirmă prin aprecierea directă a antitripsinei- $\alpha$ 1. Există multiple izoforme de antitripsină- $\alpha$ 1, care diferă după mobilitatea electroforetică în gelul de amidon. Au fost depistate 75 alele ale genei antitripsină- $\alpha$ 1, dar maladia se manifestă numai la purtătorii alelelor Z și S. Aproximativ la 10 % de copii, homozigoți după alela Z, se constată alterarea severă a ficatului, inclusiv hepatita la nou-născuți și ciroza ficatului progresivă. Se consideră, că circa 15-20% de hepatite cronice la copiii sugari sunt rezultatul anume al insuficienței antitripsinei- $\alpha$ 1. La adulți insuficiența antitripsinei- $\alpha$ 1 mai frecvent conduce la ciroza ficatului micronodulară, care cu timpul poate trece în forma macronodulară. Uneori hepatita evoluează asimptomatic și clinic se manifestă numai atunci când conduce la dezvoltarea cancerului hepatocelular. Terapia constă în inocularea plasmei native sau proaspăt congelată, care conține antitripsina- $\alpha$ 1. Recomandabil este și utilizarea antiproteazelor (aprotinin etc.).

Producerea scăzută a *interferonului- $\alpha$*  este cauza infecțiilor virale recidivante, în special celor induse de Herpes simplex tip 1 și 2, precum și de Varicella, pekingine. La acești pacienți se constată și un risc crescut de dezvoltare a tumorilor, hepatitelor virale. Infecțiile virale acute respiratorii, de regulă evoluează cu temperatură subfebrilă sau chiar normală și manifestări sărăcicioase ale sindromului toxic, ce crează impresia de stare lejeră a pacientului. Dar anume la acești pacienți infecțiile virale capătă caracter evolutiv îndelungat sau cronic și sunt însoțite de apariția complicațiilor severe, de ex. encefalitei. La acești pacienți este utilă aprecierea concentrației interferoanelor în serul sangvin la acutizarea infecției virale. Administrarea preparatelor native sau recombinante de interferon- $\alpha$  sau inductorilor de sinteză a interferonilor endogene facilitează reducerea frecvenței și duratei epizoadelor de infecții virale la acești bolnavi, precum și preîntâmpinarea dezvoltării complicațiilor organice.

*Deficiența interferonului- $\gamma$*  asigură sensibilitatea majoră la diferiți patogeni intracelulari și nu doar la agenții virali. La acești bolnavi tuberculoza, salmoneloza, chlamidioza, toxoplasmosa, infecțiile herpetice și fungice, precum și alte infecții și invazii parazitare intracelulare evoluează sever. Este tipică anergia la tuberculină. Imunizarea cu vaccinul BCG este contraindicată deoarece poate să se dezvolte infecția micobacteriană generalizată indusă de tulpina vaccinală atenuată.



Producerea insuficientă a *peptidelor-antibiotice* conduce la scăderea rezistenței pielei și mucoaselor la diferiți agenți infecțioși, dar, de regulă, infecția nu generalizează și se caracterizează doar prin evoluție locală. Reieșind din stabilirea rolului vitaminei D în sinteza defensinelor se poate presupune că insuficiența acestei vitamine poate conduce la producția minoră a peptidelor - antibiotice.

*Deficiența componentelor complementului* conduce la creșterea sensibilității la microorganismele bacteriene cu capsulă, în special la infecțiile induse de *Neisseria* și *Pneumococcus*. La astfel de bolnavi este înalt riscul de dezvoltare a pneumoniei pneumococice, meningococcemiei sau meningoencefalitei meningococice. La toți bolnavii cu infecții severe induse de această microfloră este necesară aprecierea concentrației componentelor complementului în serul sangvin în scopul testării precoce a maladiei imunodeficitare și administrării tratamentului etiotrop cu utilizarea remediilor din plasma proaspăt congelată, care conține componentele complementului din sângele donatorilor sănătoși. În anumite condiții sistemul complementului are și efecte negative: se poate fixa pe mastocite, trombocite sau polimorfonucleare (PMN) ceea ce are drept rezultat eliberarea de histamină și creșterea permeabilității vasculare cu apariția consecutivă a șocului anafilactic, letal în unele cazuri. El de asemenea poate favoriza precipitarea complexelor antigen-anticorp la nivelul peretelui vascular (fenomen Arthus), cu o gamă largă de manifestări clinice grave.

Deficiența componentelor complementului poate fi cauza LES, glomerulonefritei, maladiilor imunocomplexe și unui șir de vasculite sistemice. Din aceste considerente, testele de apreciere a concentrației serice a componentelor complementului trebuie să fie utilizate pe larg în practica clinică a reumatologilor.

Insuficiența sau defectul inhibitorului C1 al complementului asigură dezvoltarea maladiei imunodeficitare, denumită edemul angioneurotic ereditar. Deficiența de proteine a sistemului complement conduce la apariția unui tablou clinic heterogen, care este rezultatul asocierii sensibilității majore la microflora piogenă indusă de *Neisseria* și *Pneumococcus* și risc înalt de dezvoltare a unor maladii autoimune, prioritar cu mecanism de dezvoltare al complexelor imune. Unii autori repartizează toate defectele complementului în 3 tipuri:

- epuizarea sistemului complementului ca rezultat al utilizării de către agenții complement activatori, de ex. complexe imune;
- incompetența funcțională al unor componente (concentrația normală a factorului, dar structura lui este defectă);
- defectele ereditare de sinteză al unor componente (concentrația minoră a diferitor factori în serul sangvin).

Așa, deficiența componentului C1 și a subcomponentelor lui (q,r,s) asigură primar dezvoltarea maladiilor complexelor imune - sindromul pseudo-LES (nu sunt autoanticorpi la moleculele ADN și absente celulele LE), glomerulonefritei membranoproliferative și unele vasculite sistemice. De asemenea, pot fi înregistrate infecții bacteriene piogene recidivante, induse de diverși agenți etiologici, dar mai frecvent de *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* și *Staphylococcus aureus*. Foarte frecvent predomină anume infecția pneumococică (sinusite, otite, pneumonii, meningită), ce mimează hipoinmunoglobulinemia. Dar uneori complicațiile bacteriene sunt depistate mai tardiv, adică apar pe planul doi comparativ cu dereglările autoimune. De regulă, aceste infecții bacteriene formează alterări profunde, severe (pneumonia, osteomielite, meningita, sepsisul, septicemiemia) fără evidențe sau la focare inițiale minore pe piele sau mucoase.

Există unele diferențe în tabloul clinic al deficiențelor unor subunități a componentului C1 al complementului. În particular, deficiența C1q poate conduce la dezvoltarea tabloului clinic al sindromului Reino. Acest defect de asemenea frecvent este manifest prin hipoinmunoglobulinemie, ce poate modifica tabloul clinic. La deficiența C1r mai tipic este glomerulonefrita membranoproliferativă și pot fi întâlnite focare necrotice recidivante pe piele datorate vasculitei vaselor sangvine mici. La insuficiența C1s se întâlnește atât sindromul pseudo-LES, cât și tabloul clasic clinico-laborator de LES.

Deficiența componentului C2 integral după tabloul clinic corespunde deficitului proteinei C1. Particularitatea specifică al acestui defect este prezența fotosensibilizării (așa numita xeroderma), și de asemenea tendința de dezvoltare a pruritei Henoch-Schönlein (capilarotoxicoza). S-a constatat, că la pacienții cu astfel de dereglări al imunității frecvent se înregistrează dermatita herpetiformă și esențial este crescut riscul dezvoltării limfomului Hodjkin și limfocelucemiei cronice.

Deficiența componente C3, proteinei H și I facilitează infecțiile bacteriene piogene profunde (pneumonii, meningite, flegmone, peritonite etc.). În deficitul proteinei C3 sunt posibile de asemenea dereglări autoimune, de ex. LES, artrite reumatoide, dermatite, glomerulonefrite, sindromul Sjögren.

O particularitate a deficienței componentului C4 este practic absența completă a sindromului infecțios. În tabloul clinic sunt prezente simptomele LES clasic, sindromul pseudo-LES (fără autoanticorpi anti-ADN și celule LE), sindromul Sjögren. Manifestarea caracteristică al acestui defect este hiperkeratoza palmelor și tălpilor. La acești pacienți există risc major de dezvoltare a diabetului zaharat insulinodependent.

Deficitul componentelor finale a cascadei de activare a complementului (C5, C6, C7, C8, C9), factorului D și properdinei conduce la scăderea rezistenței la două specii de bacterii Neisseria: N.meningitidis și N. gonorrea. S-a stabilit, că la pacienții cu deficit de C5, C6 și C8 riscul de dezvoltare al infecțiilor neiseriale este mai mare de 8000 de ori comparativ cu persoanele aparent sănătoase, dar după severitate aceste infecții evoluează identic ca la alte persoane ce este explicabil prin participarea altor factori de apărare. În tabloul clinic predomină rinofaringita recidivantă meningială, pneumoniile; este înalt riscul dezvoltării meningococemiei și meningitei meningococcice. La mulți pacienți se dezvoltă șocul infecto-toxic, care poate fi cauza decesului. Dacă pacientul s-a infectat cu agentul gonoreiei, atunci maladia evoluează sever și manifestă rezistență la terapia antibacteriană. De aceea, la toți bolnavii cu infecții meningococcice recidivante profunde și forme severe de gonoree este necesară cuantificarea concentrației factorilor terminali ale complementului în serul sangvin. Aceasta-i necesar nu numai pentru stabilirea diagnosticului de maladie imunodeficientă, dar și pentru administrarea adecvată și la timp a tratamentului etiotrop prin utilizarea preparatelor de plasma nativă sau proaspăt congelată, care pot stopa chiar complicații infecțioase foarte severe. Acești pacienți frecvent dezvoltă tabloul clinic de LES.

La deficiența componentului C6 se înregistrează sindromul Sjögren și glomerulonefrita membranoproliferativă, iar la deficitul C7 - sindromul Reino, mai rar se observă sclerodermia, spondiloartrita anchilozantă, artrita reumatoidă.

În deficiența proteinei C8 de asemenea poate avea loc fotosensibilizarea.

Deficiența componentului C9, de regulă nu este însoțită de dezvoltarea complicațiilor autoimune, doar conduce la o sensibilitate majoră la meningococ, frecvent evoluează asimptomatic. Aceasta poate să se combine cu alte imunodeficiențe, inclusiv cu deficitul altor componente a complementului, de regulă scade intensitatea reacțiilor imunopatologice și inflamatorii (tab. 8).

Deficiența proteinei inhibitorului componentului C1 al complementului este factorul etiologic al edemului angioneurotic ereditar. Concomitent, deficitul inhibitorului C a fost descris ca factor etiologic al nefritei lupice. Sunt descrise 3 forme malade: prima este legată de deficiența moleculei, a doilea - de defecte ale structurii proteinei și a treia - de dereglarea la nivelul factorului Hageman. În cazul edemului angioneurotic ereditar, în rezultatul hiperactivării cascadei de activare a complementului pe cale clasică, se formează un surplus de anafilotoxine și molecule asemănătoare kininei, care conduc la formarea zonelor de edem sau hiperemiei pe piele, mucoase și organele interne. Primele manifestări a maladei se referă la vârsta infantilă precoce. Clinic se constată accese de edem recidivant al pielii fără hiperemie și prurit. Uneori pot apărea pete roșii pe piele. Este foarte periculos edemul traheei (crup), intestinului (dureri intensive cu caracter de colică în abdomen cu diaree, uneori - ocluzie intestinală), trunchiului cerebral (comă). Poate fi înregistrat fenomenul LE, dar aceasta n-are nici o relație cu LES.

Durata accesului de edem este de 2-3 zile, se dezvoltă lent pe parcursul a 24 ore, ce diferă esențial această maladie de atopia veridică pentru care este caracteristică dinamica rapidă de dezvoltare a procesului (de la câteva minute până la 30 min). Ca factori provocatori sunt trauma, epizodul infecțios, răcirea, stresul emoțional, menzis, dar nu contactul cu alergenul.

Diagnosticul se confirmă prin măsurarea concentrației inhibitorului C1 în serul sangvin, dar într-un șir de cazuri poate fi necesară analiza structurală a moleculei, deoarece maladia la unii pacienți este asigurată nu de deficiență, dar de defectul proteinei inhibitorului C1. Ca indice surogat poate fi utilizată concentrația minoră a C4 în serul sanvin. Edemul recidivant de asemenea poate fi indus și de deficitul altui inhibitor al complementului - carboxipeptidazei N.

Edemul angioneurotic ereditar se întâlnește destul de frecvent fiind asigurat de moștenirea dominantă. Este important de realizat diagnosticul diferențial dintre maladia imunodeficitară ereditară și edemul atopic Quinke, deoarece aceste maladii necesită principii diferite de asistența medicală urgentă (tab.9).

În cazul accesului acut al edemului ereditar eficacitatea majoră o are inocularea i.v. a remedului purificat recombinant al inhibitorului C1. Ultimul se conține în plasma proaspăt congelată și administrarea ei este de asemenea etiologic argumentată. Eficace este utilizarea acidului aminocapronic-ε, care inhibă cascada kalicein-kinină și sistemul complimentului, blocând progresarea edemului.

Tabelul 8

### Defectele ereditare a sistemului complementului

Deficit	Sindroame autoimune	Infecții
C1q	LES, vasculită, glomerulonefrită membranoproliferativă	Infecții bacteriene, fungice recidivante (dermatită, meningită)
C1q - inhibitor	Edem angioneurotic	
C1r	Glomerulonefrita cronică, LES, vasculita	Pneumonie, meningită ( nu întotdeauna)
C1s	LES	
C2	LES, glomerulonefrita cronică, maladia Henoh-Schönlein, sindrom Șjögren	Septicemia (mai frecvent pneumococică ), meningita, pneumonie
C4	LES, maladia Henoh-Schönlein, sindrom Șjögren	Bacteremia, meningita (nu întotdeauna)
C3	Glomerulonefrita membranoproliferativă, LES, vasculita	Infecții bacteriene generalizate severe
C5	LES	Infecții gonococice, pneumococice diseminate, (piodermia, meningita)
C6	LES, glomerulonefrita membrano - proliferativă, sindrom Șjögren	Infecții gonococice, pneumococice diseminate (piodermia, meningita)
C7	LES, sclerodermia, spondilita anchilozantă, artrita reumatoidă	Infecții gonococice, pneumococice diseminate (piodermia, meningita)
C8	LES	Infecții gonococice, pneumococice diseminate (piodermia, meningita)
C9		Sensibilitate la agentul meningitei meningococice
Factor D		Sinusita, bronșita recidivantă, bronhoectaze
Properdin		Sensibilitate la meningita meningococică
Receptor C3b	LES	Sensibilitate la meningita meningococică

Pentru profilaxia secundară a edemelor frecvent recidivante se utilizează preparatele identice cu activitate androgenă (danol, danazol), care stimulează producția inhibitorului C1 în ficat. Actualmente au fost elaborate remedii pentru tratamentul profilactic – ikatiban și ekalantaid. Glucocorticosteroizii și remedii antihistaminice sunt slab eficace, iar utilizarea lor îndelungată poate spori defectul imun. Uneori remediile antihistaminice pot fi factori provocatori al edemului în maladia imunodeficitară ereditară.

Tabelul 9

### Diagnosticul diferențial al edemului alergic și celui angioneurotic ereditar

Criteria	Edemul angioneurotic ereditar	Edemul Quincke
Mecanism de dezvoltare	Deficiența inhibitorului C1	Reacție atopică
Factor etiologic	Frecvent acțiune fizică: presiune, frecare, contuzie, epizod infecțios	Acțiunea alergenului cauzal (alimentar, medicamentos, menager etc.)
Timpul de dezvoltare	Se dezvoltă lent pe parcursul a câteva ore, zile progresând insidios	Foarte rapid: pe parcursul a câteva minute
Localizarea	Localizare diversă, poate să se extindă pe tot corpul, să apară în organele interne	Prioritar în regiunea feței, gâtului, traheei, părții superioare a toracelui
Manifestări	Edem palid și rece	Edem roșu și febril
Eficacitatea terapiei	Inocularea inhibitorului C1, plasmei proaspăt congelate sau acidului aminocapronic-ε, pentru profilaxie - danol	În dependență de severitate: adrenalin, glucocorticosteroizi, remedii antihistaminice (H1-blocatori), stabilizatori a membranei mastocitelor

Deficiența producției IL - 12 sau expresiei receptorului la acest mediator este însoțită de infecții recidivante induse de unele bacterii intracelulare, în special micobacteriile atipice, salmona, iersin, dar cu păstrarea rezistenței la bacteriile, virionii, fungiile extracelulare. Salmonelozele, de regulă evoluează cu manifestări extraintestinale - abcese ale organelor interne, osteomielită. Pentru infecțiile micobacteriene dimpotrivă este tipică afectarea intestinului, posibilă osteomielita, iar alterarea pulmonară se întâlnește rar. Astfel de pacienți nu-s capabili să formeze aglomerate granulomatoase de celule ca răspuns la pătrunderea patogenilor rezistenți.

Proprietatea principală a macrofagelor este capacitatea de fagocitoză - capturarea selectivă și distrucția ulterioară a obiectelor care conțin paterne moleculare microbiene sau opsonine atașate pe membrană. Pentru detecția acestora, macrofagele conțin pe suprafața lor receptori pentru recunoașterea pattern-lor (receptorul de legare a manozei, receptorul pentru lipopolizaharidele bacteriene - așa numiți receptorii Toll -like), precum și receptorii pentru opsonine (de ex., la componentul complementului C3b, fragmentul Fc al anticorpilor etc.).

Obiectul fagocitat este procesat de factorii fagolizosomalii. În ultimele se conțin circa 60 de enzime hidrolitice de activitate înaltă și se produc o cantitate mare de radicali liberi. Administrarea antioxidantilor inhibă procesele oxidative a radicalilor liberi în fagolizosomele macrofagelor, ce scade rezistența la agenții infecțioși. De aceea administrarea remediilor antioxidante trebuie să fie strict argumentată. La bolnavii cu maladii imunodeficitare datorate defectelor fagocitozei, administrarea antioxidantelor este contraindicată, cu excepția vitaminei C care intensifică esențial microbiciditatea fagocitelor.

Există cinci stadii de fagocitoză, fiecare din ele poate să se deregleze la pacienții cu maladii imunodeficitare (tab.10). Patologia diferitor stadii de fagocitoză diferă după criteriile clinice. Dacă defectul chemotaxisului, opsonizării și invaginării patogenului conduce la formarea infecțiilor

bacteriene piogene cu abundență de puroi, atunci dereglarea degranulării este însoțită de alterări purulento - necrotice, adică o alterare mai intensivă a inflamației. Defectele digestiei se manifestă prin predispoziție la granulomatoză, dar exudatul purulent practic nu se formează cu predominarea nu numai al agenților bacterieni, dar și celor fungici, în special aspergilelor.

Macrofagele realizează prezentarea antigenului limfocitelor T-helper, adică sunt capabile să inițieze și să susțină răspunsul imun. Este de importanță majoră rolul macrofagelor în inițierea răspunsului imun la contaminarea plăgilor, când este distrusă rețeaua de apărare formată de celulele dendritice.

Defectele în activitatea macrofagelor predispun la apariția infecțiilor recidivante bacteriene și fungice. Are loc tendința de apariție a granulomatozei. Rezistența la virionii patogeni poate să se păstreze. Există riscul de dezvoltare a patologiei complexelor imune datorită dereglării de eliminare a complexelor imune circulante din serul sangvin. În cazul defectelor fagocitozei, de regulă are loc fenomenul de vindecare slabă a plăgii deoarece aceste celule produc factori de creștere necesari pentru realizarea proceselor reconstructive. În cazul fagocitozei incomplete microbii nu pier, iar uneori chiar se multiplică în fagocite. Supravețuirii patogenelor contribuie atât defectele în activitatea fagocitelor, cât și realizarea mecanismelor microbiene care blochează activitatea fagocitară. De ex., inhibiția fuziunii lizozomilor cu fagosomii are loc în infecțiile induse de *Legionella pneumophila*, *Toxoplasma*, *Candida*, blocarea mecanismelor de scădere al acidității în fagosome - micobacteriile, rezistenței la enzimele lizosomale-gonococii, *Leishmaniile*, *Salmonella typhimurium*, ieșirii microbilor din fagosom și persistenței lor în citoplasmă - *Listeria monocytogenes*, *Shigella Flexneri*, *Rickettsiile*. Microbii, care parazitează în macrofagele mononucleare sunt printre:

- Virioni-adenovirusii, togavirusii, virionul Varicelei, citomegalovirus, virusul imunodeficienței umane (HIV);
- Bacterii - Chlamidiile, *Rickettsiile* (*Rickettsia prowazeki*), micobacterii (*Micobacterium tuberculosis*, *M. Leprae*, *M.intracelulare*), *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella typhimurium*;
- Fungi - *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*;
- Protozoare - *Leishmania* (*Leishmania major*, *L. mexicana*, *L. tropica*), *Toxoplasma gondii*.

Dar în condițiile maladii imunodeficitare se observă o fagocitoză incompletă practic față de toți microbii, de aceea nu sunt degerați stafilococii, streptococii, *E.coli*, *Proteus* și alți microbi, care destul de eficace sunt de obicei scindați de macrofagele umane.

Monoterapia cu antibiotice și remedii antifungice sunt de eficacitate insuficientă în infecțiile care-s însoțite de fagocitoza incompletă deoarece microorganismele se păstrează în celulele fagocitare. Este necesară utilizarea concomitentă al imunoglobulinelor specifice, care vor manifesta eficacitate opsonizantă și neutralizarea față de patogeni și modulatori al activității fagocitare (*Polioxidonium*, *Imunomax*, *Blastomunil* etc.), care intensifică activitatea digestivă a fagocitelor. În aceste cazuri după posibilitate reieșind din sensibilitatea microbilor testați la antibiotice este necesar de selectat așa remedii antibacteriene, care pătrund în fagocite sau chiar intensifică procesul de fuziune fagolizosomală (*claritromicina*, *ciprofloxacina*, *ofloxacina*, *azitromicina*, *roxitromicina* etc.). De regulă, astfel de antibiotice potențiază activitatea fagocitară doar în primele trei zile de tratament, iar ulterior nu influențează această funcție sau chiar inhibă fagocitoza, ce argumentează importanța selecției raționale a duratei curei de antibioticoterapie.

Defectele fagocitelor conduc la infecții bacteriene recidivante, induse prioritar de microflora Gram-negativă: *Eșerihi*, *Salmonelle*, *Șhigele*, *Morganele*, *Iersinii*, *Klebsiele*, *Serații* etc. Pe acest fondal sunt posibile epizoade infecțioase, induse de flora coccică. Dar, în genere, infecțiile cocice sunt mai caracteristice pentru hipoinmunoglobulinemie. Sever evoluează infecțiile micobacteriene și *treponemale*, agenții cărora au tendința de parazitare intracelulară și generalizarea procesului.

## Defectele primare a sistemului fagocitar și nivelul de dereglare a fagocitozei

Maladie	Chemotaxis	Opsonizare	Invaginare	Degranulare	Digestie
Sindromul Chédiak-Higasi	+++	-	-	+++	+++
Deficiența componentelor C3, C5 a C	+++	+++	-	-	-
Deficiența altor componente a complementului	-	+++	-	-	-
Dereglarea diferențierii celulelor B	-	+++	-	-	-
Anemia drepanocitară	-	+++	-	-	-
Maladia Daun	-	-	+++	-	-
Hemoglobinuria nocturnă paroxismală	-	-	+++	-	-
Granulomatoza cronică	-	-	-	+++	+++
Histiocitoza lipocromă	-	-	-	-	+++
Deficiența mieloperoxidazei	-	-	-	-	+++

Nota: "+" defect prezent; "-" defect absent

În cazul deficienței de oxidaza NADPH fagocitară se dezvoltă agenții bacterieni catalazo - pozitivi, inclusiv Stafilococii, Moraxela, Proteus, Citrobacteriile, Klebsiela, Esherihiile, bacilul piocianic, H.influenzae etc. Cu ajutorul catalazei microorganismele se opun mecanismelor microbicide oxigendependente a fagocitelor. În cazul acestor defecte macrofagele și neutrofilele deficiente nu sunt capabile să se opună activității catalazice a microorganismelor condițional patogene. Concomitent se păstrează rezistența la microbii catalazo-negativi: Steptococi, Kinghele, Ureaplasme, Enterococi, Aerococi, Leuconstoci, N. elongata, A. propionica etc. (tab. 11).

În caz de deficit de mieloperoxidază a fagocitelor (când nu se formează anionul hipoclorid) nu se observă așa particularități în sensibilitatea microorganismelor bacteriene, adică sunt posibile alterări de origine stafilococică, streptococică și, în special, este scăzută rezistența la Candida.

Dacă pacientului i se administrează terapie masivă antibacteriană, atunci se dezvoltă alterări recidivante ale pielii și mucoaselor, care formează focare secundare în organele interne, în special în plămâni, sistemul nervos central, măduva osoasă. Se constată atât infecții induse de Candida, cât și afecțiuni induse de fungi (Penicillum notatum, Aspergillus niger, Aspergillus flavus, Alternaria alternata etc.) și actinomicete. Îndeosebi sunt periculoase trombele micotice, care pot fi cauza alterării tromboembolice a vaselor organelor vitale. De asemenea sever evoluează granuloamele micotice, în special dacă ele se găsesc în creier.

**Manifestările clinice ale infecției induse de microorganismele catalazo – pozitive și catalazo-negative**



Bacteriile catalazo – pozitive	Bacteriile catalazo - negative
<p><b>Stafilococi</b> Sinusite, angină, faringite, pneumonii, abcese, infecții ale rănilor și arsurilor, endocardite, enterocolite, paraproctite, meningită, bacteriemia, sepsisul</p> <p><b>Klebsiella</b> Bronșita, pneumonia, infecțiile căilor urinare, meningite, artrite, spondilite, conjunctivite, bacteriemia, septicemiemia</p> <p><b>Moraxella</b> Otite, haimorite, bronșite, endocardite, meningite</p> <p><b>Proteus</b> Infecții urinare, ale plagei, complicații postoperatorii</p> <p><b>Pseudomonas aeruginosa</b> Infecția plagilor, arsurilor, complicații postoperatorii, afectarea sistemului respirator, septicemiemia</p> <p><b>Serrații</b> Infecții a plăgilor, afectarea pielii și țesuturilor moi, endocardita, bacteriemia, sepsisul</p>	<p><b>Streptococi</b> Tonzilite, faringite, pneumonii, bacteriemia, osteomielita, infecțiile plagelor și arsurilor, meningita, sepsisul, febra acută reumatică, glomerulonefrita</p> <p><b>Kinghella</b> Artrite septice, bacteriemia, afectarea pielii.</p> <p><b>Ureaplasma</b> Prostatita, uretrita, vaginita, salpingita, nefrolitiaza, sterilitate</p> <p><b>Enterococi</b> Alterarea tractului gastrointestinal, infecțiile plagii, bacteriemia, endocardita, sepsis</p> <p><b>Aerococi</b> Endocardita, infecțiile căilor urinare la pacienții cu catetere</p> <p><b>Leuconostoci</b> Infecțiile nou-născuților, bacteriemia, endocardita, pneumonia, meningita</p>

Uneori infecțiile micotice se dezvoltă fără faza de alterare bacteriană. Frecvent dintr-un focar inflamator sunt constatate concomitent patogeni bacterieni și fungici, de ex., *Alternaria alternata* și *St. aureus*, ce trebuie să sugereze prezența imunodeficienței.

Pentru deficitul cantitativ (neutropenie, monocitopenie) și defecte al activității de îngerare a fagocitelor sunt tipice focarele purulente - necrotice al infecțiilor bacteriene. Ca particularitate al acestora este exudatul purulent sărăcăcios și comparativ volum mare de modificări necrotice, ce și deosebește tabloul clinic al maladiei de cel al deficienței proteinelor sistemului complementului și anticorpilor, când se observă în abundență puroi. În agranulocitoză este posibilă bacteriemia masivă asimptomatică cu risc major de alterare necrotică a organelor vitale principiale. De regulă, în aceste cazuri medicii subapreciază severitatea stării pacientului, deoarece atrag atenție prioritar la manifestările sindromului infecțios, care poate fi slab manifest. Este caracteristică formarea insuficientă a injuriei tisulare din fagocite în jurul focarului inflamator, ce contribuie la diseminarea rapidă a patogenilor și explică riscul înalt de generalizare al infecției. La astfel de pacienți cu tuberculoză, de regulă achiziționează forma hematogen - desimantantă. La afectarea bacteriană a pielii este absentă linia de demarcare. Astfel de dereglări pot fi depistate în analiza generală a sângelui (neutropenia, monocitopenia), precum și prin aprecierea indicilor fagocitozei (procentul celulelor care au demonstrat activitate fagocitară și numărul fagocitar) în dinamică.

Pentru defectele activității digestive a fagocitelor este caracteristică tendința de granulomatoză, dar nu de formare a focarelor purulente. Granuloamele se formează ca răspuns la diferite infecții a pielii, mucoaselor, sinusurilor paranazale, organelor interne. Destul de gravă este formarea masei granulomatoase în sistemul nervos central, care conduce la dezvoltarea simptomatice neurologice organice (pareze, paralizii, ataxie, hemianopsie etc). Inflamația apendicelui la acești pacienți, de regulă, evoluează în forma de infiltrat apendicular, iar tuberculoza - în formă de tuberculomă sau focare infiltrative. În locul infecțiilor și traumelor se formează indurații dureroase care există mult timp. Pe fondalul granulomatozei sunt posibile unele infecții piogene. De menționat, că macrofagele granuloamelor produc vitamina D3, ce poate induce hipercalcemie și calcificarea secundară a

vaselor și interstiția organelor interne. În afară de aceasta, fagocitele produc cantități majore de enzima angiotenzin - transformator, ce predispune la apariția hipertoniilor arteriale simptomatice. Indicele fagocitar și numărul fagocitelor la acești pacienți au valori normale sau sunt chiar majorate, ce creează impresie greșită despre veriga fagocitară intactă. Patologia poate fi depistată numai prin măsurarea indicilor fagocitozei finisate și activității unui șir de enzime a celulelor fagocitare, cum ar fi mieloperoxidaza și oxidaza NADPH, de asemenea cu ajutorul rezultatelor testului NBT.

La pacienții cu defecte ale fagocitozei, de regulă, se observă hipertrofia organelor imune (limfadenopatie, splenomegalie), ce deosebește aceste forme de patologie de defectele limfocitelor T, în care are loc limfopenia evidentă și hipotrofia țesutului limfoid.

Vaccinarea cu vaccinul BCG a pacienților cu defecte fagocitare este categoric contraindicată deoarece poate avea loc dezvoltarea infecției BCG, severitatea căreia variază de la BCG - ite (alterarea pielii în locul inoculării vaccinului, limfadenita regională și limfadenita ganglionilor limfatici subaxilari) până la sepsisul BCG cu metastazare secundară a rinichilor și oaselor. Sunt posibile și cazuri de deces în rezultatul inducției insuficienței poliorganice a rinichilor și oaselor.

La pacienții cu defecte ale fagocitozei, de regulă, se constată cicatrizarea defectuoasă a rănilor deoarece macrofagii produc un șir de factori de creștere pentru reparația alterărilor. Este caracteristic reepitelizarea lentă, surplusul de țesut granular, apariția infecției plăgii necătând la respectarea regulilor antiseptice, de asemenea formarea ulcerilor trofice secundare etc. La acești pacienți se constată hiperlipidemie și dezvoltarea precoce al aterosclerozei, dependentă de scăderea clirensului lipoproteinelor de densitate joasă și foarte joasă din serul sangvin. În rezultat este majorat riscul de dezvoltare a accidentelor cardio - vasculare, ce influențează durata vieții.

A fost descris riscul major de dezvoltare a complicațiilor alergice ce se explică prin eliminarea scăzută al alergenilor, care au pătruns prin piele și mucoase. La depistarea asocierii infecțiilor bacteriene recidivante și complicațiilor alergice trebuie să se suspecteze defectul posibil al fagocitozei.

Indicatorul rezistenței la agenții virali este, de regulă frecvența IRVA, care poate să nu se deosebească comparativ cu persoanele aparent sănătoase ce se explică prin producerea normală al interferonilor. Dar mai mare este riscul de dezvoltare al complicațiilor bacteriene după suportul IRVA. În unele cazuri, în rezultatul persistenței patogenilor în macrofage se dezvoltă așa numitele "infecții ale macrofagelor", în care se constată hiperproducerea de către celulele fagocitare infectate a unui șir de citokine proinflamatorii, în special al TNF- $\alpha$ . La acești bolnavi se constată febră persistentă, slăbiciune, scăderea masei corporale, căderea părului, osteoporoză, miomalacee, hondrodistrofia progresivă, depresia, anemia, fenomene alergice. Frecvent acestor pacienți li se stabilește eronat diagnosticul osteocondrozei severe. Sfârșitul maladiei în evoluția nefavorabilă este cașexia.

Fagocitele ovarelor contribuie ruperii pereților foliculelor în timpul ovulației datorită sintezei metaloproteinazelor și radicalilor liberi, de aceea la defectele fagocitozei pot fi observate cicluri anovulare la concentrații normale al hormonilor hipofizari și sexuali în serul sangvin. În cazurile defectelor fagocitare confirmate sunt indicate preparatele IFN- $\gamma$  și modulatorii ai activității fagocitare ( Polioxidonium, Licopid, Imunomax, Galavit etc.). Tratamentul este realizat sub controlul indicilor imunologici, iar curele terapeutice se vor repeta câteva ori pe an. Utile pot fi dozele majore de vitamina C (1500 - 2000 mg/24 ore) și preparatele simpatomimeticilor periferici (cofein - sodiu benzoat etc.). Uneori apare necesitatea în terapia cu imunoglobuline, deoarece anticorpul posedă activitate opsonică, adică capacitatea de a facilita fagocitoza.

În neutropenie este argumentată utilizarea stimulatorilor leucopoiezei (Pentoxil, Nucleinat de sodiu, Metilurașil), dar în cazuri severe poate fi necesară utilizarea factorilor coloniestimulanți - neupogena, granocit. Antioxidantele sunt contraindicate. În infecțiile bacteriene sunt indicate antibioticele, prioritar macrolidele și aminoglicozidele reeșind din spectrul microbilor. Sulfametoxazol - trimetoprim este capabil să moduleze fagocitoza și poate fi indicat pentru terapia

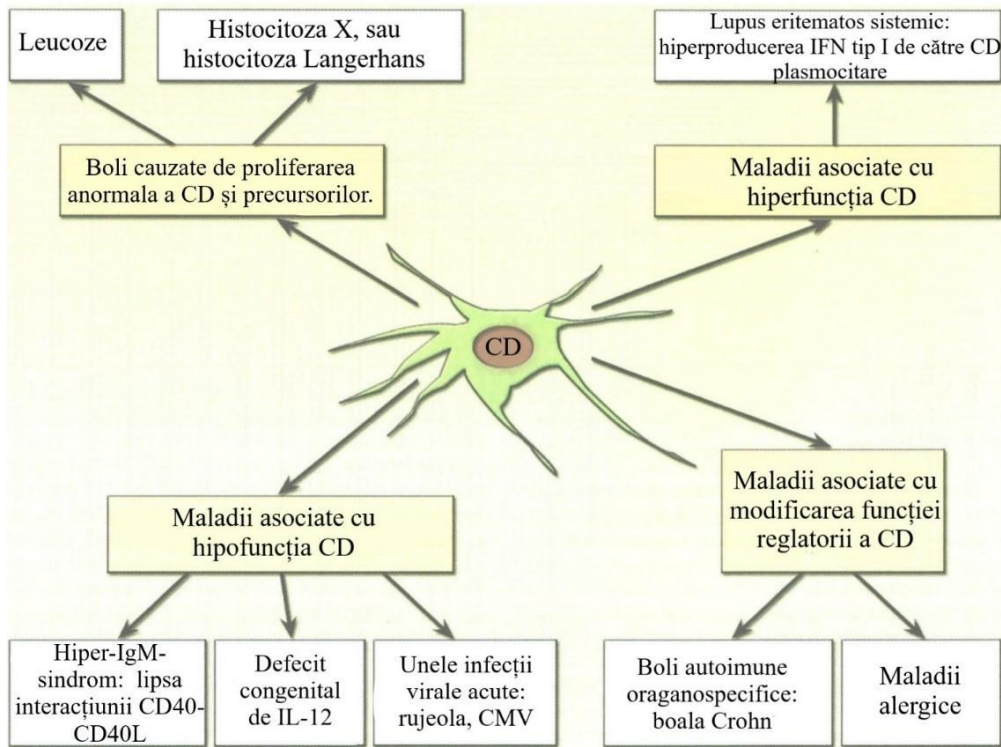
îndelungată la pacienți cu insuficiență fagocitară. Capacitate de a intensifica proprietățile microbicide a fagocitelor posedă de asemenea lincomicina, clindamicina, unele florhinolone, claritromicina și roxitromicina.

*Deficiența sistemului fagocitar* este manifestă prin infecții piogene și granulomatoase (micetoame, pneumonii, endocardită bacteriană, abcese anorectale, artrite purulente, septicopiemie, sepsis), cicatrizarea slabă a plăgilor. Inductorii acestor afecțiuni sunt E. coli, B. piocianic, Klebsiella, Proteus, Stafilococii, în special microbii catalazo - pozitivi, fungiile Candida, Aspergillus, Alternaria, Penicillium. În tab. 11 sunt elucidate datele asupra asociațiilor tipice dintre cazurile răspândite de dereglare a imunorezistenței și agenții infecțioși.

*Deficiența killerilor naturali* conduce la sensibilitatea majoră a organismului la agenții virali. Se dezvoltă infecții herpetice recidivante în special perseverent recidivant cel al herpesului genital și herpes zoster. Este posibilă alterarea generalizată a pielii de etiologie HSV-1. Adenovirusii induc febra cronică faringoconjunctivală cu limfadenopatie generalizată. Rota - și enterovirusii sunt cauza diareei persistente rezistente la antibiotice. Virusul papilomei conduce la formarea polipilor și condiloamelor pe mucoasa organelor sexuale, papilomelor pe piele. La femei se dezvoltă erozia colului uterin cu displazie secundară al epiteliului. Este înalt riscul de dezvoltare al tumorilor, în special al neoplaziilor induse de virusi. În analiza generală a sângelui se observă limfocitopenie și monocitoză persistentă. Rezistența la patogenii bacterieni și fungici, de regulă este păstrată. Acest defect poate fi depistat chiar și prin realizarea unei hemograme cu enumerarea cantității limfocitelor mari granulare sau prin aprecierea populației CD16/56 în flaucitometrie. Această imunodeficiență trebuie tratată cu preparatele IFN -  $\alpha$ . Actualmente există multiple date despre participarea celulelor NK în procesele autoimune. Cantitatea lor majoră se constată în țesutul sinovial în artrita reumatoidă și în alterările creierului în scleroza diseminată. În psoriază, LES cantitatea de celule NK în sânge este scăzută, dar în plăcile psoriatică sunt majorate. Sunt posibile două roluri al acestor celule în maladiile autoimune: inhibantă și stimulantă. Rolul inhibant al celulelor NK constă în sinteza citokinelor, care contribuie la dezvoltarea celulelor Th2, inhibantele activității funcționale a celor Th1. Rolul stimulant al celulelor NK constă în producerea IFN $\gamma$ , care în cazul dat trebuie considerat ca factor de alterare. În majoritatea maladiilor autoimune, în care are loc creșterea celulelor NK se observă sinteza crescândă a citokinelor profilului Th1. În acest caz celulele NK vor intensifica dezvoltarea procesului patologic. Acest rol poate fi îndeosebit de expresiat în procesele autoimune aparente ca rezultat al infecției virale. Sinteza continuă a IFN $\gamma$  la etapele finale a procesului viral va avea mai mult caracter distructiv decât de apărare și astfel va contribui la dezvoltarea alterărilor autoimune.

Dereglarea diferențierii și funcționalității celulelor dendritice sunt manifeste prin unele maladii. (fig.21).

*Deficiența limfocitelor T- gama /delta* poate fi cauza infecției micobacteriene cu alterarea plămânilor.



**Figura 21. Maladiile dependente de dereglarea diferențierii și funcționalității celulelor dendritice**

Concluzionând cele elucidate, coinhidem că organismul uman este înzestrat cu diverse mecanisme de apărare în menținerea homeostaziei fenotipice și în eliminarea moleculelor străine. Există mecanisme non-imune ale rezistenței nespecifice (pielea și mucoasele, descumarea epiteliului, mobilitatea cililor, secretele mucoaselor, strănutul, tusea, activitatea bactericidă a acizilor lactic, clorhidric, a acizilor grași, a unui șir de enzime, în special lizozimul).

Imunitatea constituțională, congenitală, este varianta rezistenței nespecifice a organismului uman, asigurată genetic de particularitățile metabolismului. Aceasta este în special dependentă de absența condițiilor necesare pentru proliferarea agentului patogen. Imunitatea congenitală naturală (innate natural immunity) include factorii umorali (Ac naturali, sistemul complementului, PCR, lizozimul, interferonii, citokinele etc.) și celulari (monocite, macrofage, leucocite polimorfonucleare etc.). Imunitatea adaptivă (acquired immunity) include totalitatea reacțiilor sistemului imun care se directionează spre eliminarea agentului etiologic al maladiei. Această variantă a imunității este dependentă de produsele limfocitelor B (anticorpilor) și T- care dispun de receptori specifici la antigen. Imunitatea adaptivă este concretă și specifică la un anumit antigen, formează memoria imunologică, se intensifică la contactul repetat cu Ag respectiv. Specificitatea de grad înalt se caracterizează prin complementaritate (afinitate) majoră și legarea intensivă (aviditate) a moleculelor și receptorilor. Recunoașterea antigenului și răspunsul imun sunt dependente de proprietățile acestuia și se realizează pe diferite căi, dar, de regulă, prin cele care includ reacțiile de interacțiune în lanț molecular-celular. Materialele elucidate denotă intercalarea factorilor rezistenței naturle și celor a sistemului imun, iar dereglarea structurală și funcțională a imunității ereditare influențează apariția și evoluția diferitor patologii. Cunoașterea manifestărilor clinice ale acestora facilitează diagnosticul și corecția acestor anomalii.

## Bibliografie selectivă:

1. Abel L, Alcais A, Schurr E.. The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections. *Curr. Opin. Immunol.* 2014, 30:72–78
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014,5:162
3. Andrieș L., Cernetchi O., Barba D., et al *Imunologie clinică (compendiu)*. Chișinău, Tipografia Centrală .2014, 565 p.
4. Andrieș L., Olinescu A. *Compendiu de imunologie fundamentală* . Chișinău, ”Știința”, 1992, 476 p.
5. Bentham J, Morris DL, Cunninghame Graham DS, Pinder CL, Tomblinson P, et al. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.* 2015, 47:1457–64
6. Bentham J, Morris DL, Cunninghame Graham DS, Pinder CL, Tomblinson P, et al. 2015. Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.* 47:1457–64
7. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. 2014. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN-gamma immunity. *Semin. Immunol.* 26:454–70
8. Casanova JL. 2015. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *PNAS* 112:E7128–37
9. Carvalho A, Cunha C, Pasqualotto AC, Pitzurra L, Denning DW, Romani L. 2010. Genetic variability of innate immunity impacts human susceptibility to fungal diseases. *Int. J. Infect. Dis.* 14:e460–8
10. *Curs de imunologie pentru studenții facultății de medicină ( sub redacția V. Cristea și M. Crișan)*, Cluj-Napoca 2011 ediția a IV-a, 255 p.
11. Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, Frints SG, Schwartz M, et al. 2001. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat. Genet.* 27:313–17 .
12. 12 Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M, Jones JF, Wong C, et al. 2006. Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 24:341–48
13. Hsu AP, Sampaio EP, Khan J, Calvo KR, Lemieux JE, et al. 2011. Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood* 118:2653–55
14. 14.Langlais D., Fodil N., Gros F., *Genetics of Infectious and Inflammatory Diseases: Overlapping Discoveries from Association and Exome-Sequencing Studies*. *Annual Rev. Immunol.* 2017, 35: 1-30
16. 15. Lewis LA, Ram S. 2014. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence* 5:98–126
18. 16. Liu TC, Stappenbeck TS. 2016. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Pathol.* 11:127–48
19. 17. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. 2016. Cytokines in rheumatoid arthritis—shaping the immunological landscape. *Nat. Rev. Rheumatol.* 12:63–68
20. 18. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, et al. 2014. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376–81
21. 19. Olinescu A., Andrieș L., *Tehnici imunologice*. Chișinău, ”Știința”, 1994, 318 p.

22. 20. Salem S, Langlais D, Lefebvre F, Bourque G, Bigley V, et al. 2014. Functional characterization of the human dendritic cell immunodeficiency associated with the IRF8(K108E) mutation. *Blood* 124:1894–904
23. 21. Săraci Gh. Sistemul complement și implicațiile sale în patologie. *Revista Medicală Română*, 2013 vol. LIX, nr.1, p. 11-15
24. 22. Song E, Jaishankar GB, Saleh H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. 2011. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin. Mol. Allergy* 9:10
25. 23. Parvaneh N, Quartier P, Rostami P, Casanova JL, de Lonlay P. 2014. Inborn errors of metabolism underlying primary immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 34:753–71
26. 24. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. 2015. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 33:551–58
27. 25. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология, М., Медицинское информационное агенство, 603 С.
28. 26. Иммунология и аллергология для ЛОР – врачей, ООО «Медицинское Информационное Агенство ». Руководство для врачей под редакцией Д. К. Новикова, 2006, 512 С.
29. 27. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология. Атлас. М., Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа» 2011, с. 5-173.



## Anexe

Anexa 1

### Standardele de referință ale indicilor statusului imun la copii și adulții aparent sănătoși de diverse vârste

Vârsta	1-3 luni	4-12 luni	12-24 luni	2-5 ani	6-8 ani	9-11 ani	12-15 ani	16-18 ani	Adulți
<b>Indicii</b>									
<b>Eritrocite abs. 106/l</b>	3,8-5,4	3,8-5,13	3,7—5,0	3,9-5,1	4,0-5,2	4,0-5,2	4,1-5,3	4,1-5,3	4,0-5,1 B
<b>Hemoglobina g/l</b>	110-140	110-135	110-135	115-135	115-155	115-155	120-160	132-164 B	132-164 B
<b>Hematocrit %</b>	34-42	34-42	33-39	33-39	33-42	35-45	35-45	36-49	42-51 B
<b>Trombocite 103/l</b>	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400	150-400
<b>Leucocite 103/l</b>	7-13	7-12	7-12	6,1-10	4,8-9	4,8-8	5,2-8	4,0-9,0	4,0-9,0
<b>Granulocite %</b>	18-36	20-40	23-43	34-56	43-59	43-59	45-61	48-78	48-78
<b>Granulocite abs.</b>	1,26-4,68	1,4-4,8	1,6-5,1	2,0-5,6	2,0-5,3	2,0-4,7	2,3-4,8	2,040-5,8	2,040-5,8
<b>Monocite %</b>	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	4-8	3-11
<b>Monocite abs.</b>	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	285-500	90-600	90-600
<b>Limfocite %</b>	55-78	45-79	44-72	38-64	36-43	36-43	36-43	19-37	19-37
<b>Limfocite abs.</b>	2,9-8,8	3,6-8,8	2,18-8,27	2,4-5,81	2-2,7	2-2,7	2-2,7	1,2-3	1,2-3
<b>CD3+ (T-total) %</b>	55-78	45-79	53-81	62-80	66-76	66-76	66-76	55-80	55-80

	1-3 luni	4-12 luni	12-24 luni	2-5 ani	6-8 ani	9-11 ani	12-15 ani	16-18 ani	Adulți
<b>CD3<sup>+</sup> (T-total) abs.</b>	2,07-6,5	2,2-6,4	1,46-5,44	1,61-4,23	1,4-2,0	1,4-2,0	1,4-2,0	0,8-2,2	0,95-1,8
<b>CD4<sup>+</sup> (T helper) %</b>	41-64	36-61	31-54	35-51	33-41	33-41	33-41	31-51	31-51
<b>CD4<sup>+</sup> (T helper) abs.</b>	1,4-5,1	1,7-4,6	1,0-3,6	0,9-2,8	0,7-1,1	0,7-1,1	0,7-1,1	0,6-1,6	0,57-1,1
<b>CD8<sup>+</sup> (T citotoxice) %</b>	16-35	16-34	16-38	22-38	27-35	27-35	27-35	12-30	19-35
<b>CD8 abs.</b>	0,65-2,45	0,72-2,49	0,58-2,16	0,6-1,9	0,6-1,9	0,6-1,9	0,6-1,9	0,2-0,65	0,45-0,85
<b>CD4/CD8</b>	1,3-3,5	1,2-3,5	1,0-3,0	1,0-2,1	1,1-1,4	1,1-1,4	1,1-1,4	3-2,4	1,5-2
<b>CD16 %</b>	5,2-17,3	6,2-18,2	7,5-18,7	7,5-19,5	10,6-22,4	10,6-22,4	9,9-22,9	6-20	7-20
<b>CD16 abs.</b>	0,32-1,14	0,04-0,9	0,8-1,0	0,096-1,3	0,096-1,3	0,096-1,3	0,1-0,5	0,15-0,6	0,18-0,42
<b>CD19+ LB %</b>	19-31	19-31	19,4-30,4	21-28	12-22	12-22	12-22	5-19	6-19
<b>CD19+ LB abs.</b>	0,5-1,5	0,5-1,5	0,54-1,34	0,7-1,3	0,3-0,5	0,3-0,5	0,3-0,5	0,1-0,5	0,15-0,4
<b>CH50</b>	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	3,5-6,7	
<b>IgG g/l</b>	3,3-9,1	3,2-12,8	4,6-14,6	8,8-15,4	9,7-11,7	9,4-16,6	9,7-20	4,7-16,2	7-16
<b>IgA g/l</b>	0,1-0,2	0,09-0,72	0,1-1	0,3-1,5	0,9-1,9	0,9-2,9	1-2,3	0,6-2,6	0,7-4
<b>IgM g/l</b>	0,4-1,2	0,15-1,73	0,6-1,8	0,8-1,6	0,8-1,9	0,6-2	0,6-2	0,5-2,1	0,4-2,3
<b>IgE UI/ml</b>	0-30	0-30	0-40	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100