

Libris.RO

Respect pentru oameni și cărți

Sub redacția

ANDRA-RODICA BĂLĂNESCU

MECANISME IMUNE ÎN REUMATOLOGIE



Editura Medicală
București, 2019

Cuprins

<i>Capitolul 1</i>	
Imunitatea înnăscută și dobândită - noțiuni fundamentale - Andra-Rodica Bălănescu, Șerban-Mihai Bălănescu	13
<i>Capitolul 2</i>	
Răspunsul imun și reacțiile imune - Andra-Rodica Bălănescu, Șerban Mihai-Bălănescu	57
<i>Capitolul 3</i>	
Autoinflamația - Mihai Bojincă	79
<i>Capitolul 4</i>	
Inflamația din bolile reumatice mediate imun, ateroscleroza și riscul cardiovascular - Șerban-Mihai Bălănescu	87
<i>Capitolul 5</i>	
Mecanisme imune în poliartrita reumatoidă - Andra-Rodica Bălănescu	127
<i>Capitolul 6</i>	
Mecanisme imune în lupusul eritematos sistemic - Ioana-Cristina Săulescu	157
<i>Capitolul 7</i>	
Mecanisme imune în sindromul antifosfolipidic - Ioana-Cristina Săulescu	187
<i>Capitolul 8</i>	
Mecanisme imune în vasculitele sistemice - Andreea-Ileana Borangiu	199
<i>Capitolul 9</i>	
Mecanisme imune în scleroza sistemică - Laura Groșeanu	221
<i>Capitolul 10</i>	
Mecanisme imune în miopatiile inflamatorii idiopatice - Sânziana Daia-Iliescu	269

Capitolul 11
Mecanisme imune în boala mixtă de țesut conjunctiv și sindroame overlap - *Laura Groșeanu* 291

Capitolul 12
Mecanisme imune în spondilartrite - *Diana Mazilu* 303

Capitolul 13
Mecanisme imune în artrita psoriazică - *Diana Mazilu* 321

Capitolul 14
Mecanisme imune în sindromul Sjögren - *Sânziana Daia-Iliescu* 337

Capitolul 15
Mecanisme imune în artrita idiopatică juvenilă - *Claudia Cobilinschi* 355

Capitolul 16
Mecanisme imune în boala Still a adultului - *Claudia Cobilinschi* 369

Capitolul 17
Mecanisme imune în bolile autoinflamatorii - *Violeta-Claudia Bojincă* 383

Imunitatea înnăscută și dobândită - noțiuni fundamentale

Andra-Rodica Bălănescu, Șerban-Mihai Bălănescu

Imunitatea reprezintă totalul mecanismelor prin care organismul are proprietatea de a se apăra în fața agresiunilor externe (reprezentate în principal de agenți infecțioși, proliferări tumorale sau structuri transplantate)¹.

Această proprietate este realizată cu ajutorul sistemului imun, format din organe și celule specializate pentru această funcție. Pentru a-și putea îndeplini rolul în apărarea organismului, sistemul imun trebuie să beneficieze de proprietăți deosebite^{2,3,4}:

- să aibă capacitatea de a recunoaște structurile proprii, considerate „self”, pentru a nu declanșa mecanisme de apărare împotriva acestora;

- să recunoască structurile străine, denumite „non-self”, reprezentate de microorganismele implicate în infecții, de macromolecule (proteine, polizaharide), de formațiuni tumorale sau transplantate;

- să nu atace flora saprofită care se găsește pe tegument, în tractul digestiv și în multe alte țesuturi unde are un rol fiziologic;

- să nu respingă țesuturi străine, precum fetusul.

Mecanismele imunității sunt clasificate în două mari categorii: imunitatea înnăscută și imunitatea dobândită, între ele existând însă conexiuni strânse.

IMUNITATEA ÎNNĂSCUTĂ (NESPECIFICĂ)

Imunitatea înnăscută este prezentă, așa cum îi spune numele, la toți nou-născuții sănătoși, structurile sale fiind mature și

funcționale la naștere, fără a necesita în prealabil contactul cu agentul agresor⁵.

Imunitatea înăscută este prima linie de apărare în calea agresiunilor și are câteva caracteristici^{5,6}:

- este *nespecifică*, modul său de acțiune nefiind influențat de natura agentului agresor;
- *nu are memorie imunologică*, mecanismele sale având un comportament similar și în cazul unei reexpuneri la același agresor;
- *nu interacționează* niciodată cu structurile *proprie* ale organismului gazdă.

Imunitatea înăscută este realizată cu ajutorul unor mecanisme care includ celule, receptori celulari, mediatorii capabili să interacționeze prompt cu agresorii, înaintea componentelor imunității dobândite, așa cum sunt^{2,7}:

▪ **barierele mecanice** – tegumentul și mucoasele (de la nivelul tracturilor digestiv, respirator și urogenital). Celulele epiteliale sunt strâns legate între ele, astfel încât adeziunea intercelulară împiedică pătrunderea unui agent agresor. Doar în cazul în care epiteliul este lezat, agenții microbieni pot pătrunde în organism, activează mecanismele imunității înăscute și, ulterior, pe ale celei dobândite, adică următoarele bariere de apărare ale organismului;

▪ unui epiteliiu intact i se adaugă **producții de secreție** ai celulelor epiteliale. Aceștia sunt extrem de numeroși: mucusul, secrețiile de la nivelul tractului digestiv, lizozimul din lacrimi, secreția glandelor sebacee, secrețiile de la nivelul tractului urogenital, pH-ul urinar etc.), iar, prin funcțiile fiziologice pe care le au, împiedică pătrunderea germenilor^{1,8}.

○ Mucusul conține *mucină*, o glicoproteină produsă de epiteliile respirator, gastrointestinal și urogenital care împiedică pătrunderea germenilor.

○ *Defensina și cathelicidina* sunt alte proteine cu proprietăți antimicrobiene sintetizate de celulele epiteliale⁹.

○ În acest fel, mucoasele au rolul de a asigura un echilibru între elementele fiziologice de protecție, cum ar fi flora saprofită, și agenții agresori (fizici, chimici sau infecțioși);

▪ **proteine din sânge** (componentele sistemului complementului, citokinele, chemokinele, markeri ai inflamației, precum proteina C-reactivă etc.);

▪ **celule**, precum cele ale sistemului mononuclear fagocitic (monocitele din sânge și macrofagele – Mf – din țesuturi),

neutrofilele, mastocitele, limfocitele natural killer (NK), celulele dendritice (DC).

Alte mecanisme care contribuie la apărarea împotriva agenților exogeni (și care au inclusiv o componentă mecanică) sunt: clearance-ul mucociliar de la nivelul arborelui bronșic, reflexul de tuse, strănutul, vărsăturile, peristaltica intestinală.

Inflamația reprezintă un proces complex, cu rol major în imunitatea înnăscută, dar cu numeroase interferențe cu mecanismele imunității dobândite. În esență, inflamația se caracterizează prin atragerea la locul interacțiunii cu agentul agresor a unui număr mare și variat de celule, sub acțiunea produșilor eliberați de organismele infectante sau țesuturile necrozante¹. La acest nivel, aceste celule sunt activate în scopul de a distruge și epura structurile agresoare, precum și produșii lor de degradare.

În urma agresiunii agenților externi (infecțioși sau neinfecțioși), la nivelul leziunilor se acumulează agenți infecțioși, celule moarte și produși rezultați din distrugerea lor. Acestea sunt recunoscute de către celulele imunității înnăscute, care intervin imediat și nu necesită o expunere prealabilă la agentul respectiv.

Imunitatea înnăscută recunoaște un număr limitat de antigene (Ag), spre deosebire de imunitatea dobândită, mult mai versatilă și mai rafinată, capabilă să recunoască o mare diversitate de agresori. Se apreciază că doar un număr limitat de agenți agresori, nu mai mare de 1 000, poate fi recunoscut de către sistemul imun înnăscut și poate declanșa aceste mecanisme⁹.

Agenții infecțioși eliberează anumite substanțe care pot fi comune mai multor specii și care sunt numite **PAMPs** (pathogen-associated molecular patterns). Ele pot fi reprezentate de: acizi nucleici, proteine bacteriene, produși de secreție ai agenților infecțioși (lipopolizaharide, oligozaharide)^{9,10}.

De asemenea, pe lângă PAMPs, sistemul imun înnăscut recunoaște molecule endogene, eliberate de celulele lezate sau moarte, substanțe numite **DAMPs** (damage-associated molecular patterns), cum ar fi: proteine induse de stres, cristale de monourat de sodiu, peptide de proteoglicani, componente mitocondriale, proteine nucleare⁹.

Aceste structuri, PAMPs și DAMPs, sunt recunoscute de către receptori numiți „pattern recognition receptors”, situați în numeroase celule (îndeosebi Mf și DC), la nivelul membranei, pe veziculele de fagocitoză sau în citozol¹¹. Aceste localizări le permit să identifice și să lege structuri situate în locuri multiple. Odată activați de legarea de PAMPs și DAMPs, acești receptori declanșează căile de semnalizare transducțională din celulele pe

care se găsesc, ceea ce conduce la declanșarea semnalelor anti-inflamatorii, procesului de fagocitoză sau altor mecanisme care vor conduce în final la epurarea structurilor agresoare^{9,12}.

Imunitatea înăscută se bazează pe un număr relativ mic de receptori, sintetizați de gene bine stabilite. Prin comparație, receptorii implicați în imunitatea dobândită sunt rezultatul unor recombinări ale diferitelor segmente de gene din precursorii limfocitari, ceea ce permite o mare diversitate de receptori pentru antigene.

Există mai multe tipuri de astfel de receptori¹¹:

- **Receptorii de tip Toll (TLR** - „Toll-like receptors“) - la om sunt de 10 tipuri, exprimați pe numeroase celule și au capacitatea de a recunoaște un număr mare de agenți infecțioși (PAMPs) sau produși endogeni de degradare celulară (DAMPs)¹³. Ei sunt structuri glicoproteice transmembranare, care conțin o porțiune extramembranară bogată în leucină și cisteină (cu rol în legarea structurilor exogene) și un receptor de tip Toll/IL-1 în porțiunea citoplasmatică (cu rol în declanșarea semnalului activator). Această porțiune intracelulară a TLR este similară cu cea a receptorilor pentru IL-1 și IL-10 (fig. 1)⁹.

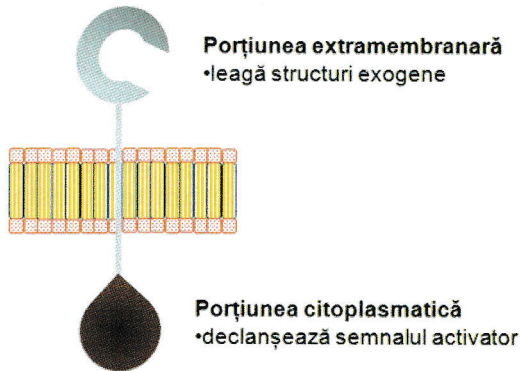


Fig. 1. - Structura TLR (adaptat după Abbas A. Innate Immunity. In: Abbas AK, Lichtman AH, S. P, eds. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:61).

Odată activați, TLR declanșează căile de semnalizare intracelulară și factorii transcripționali, ceea ce va conduce la exprimarea genelor care produc factori proinflamatori și antivirali¹³. Acest proces este complex și presupune legarea stimulului declanșator de porțiunea extracelulară a TLR sau de receptorul endozomal sau endoplasmatic, urmată de dimerizarea acestuia, activarea protein kinazelor, activarea unor factor transcripționali (cum ar fi factorul nuclear κB - NF- κB), stimularea expresiei

unor gene care codifică molecule implicate în inflamație sau răspunsul imun, precum citokine, chemokine, molecule de adeziune, interferoni (IFN) (fig. 2)^{6,9}.

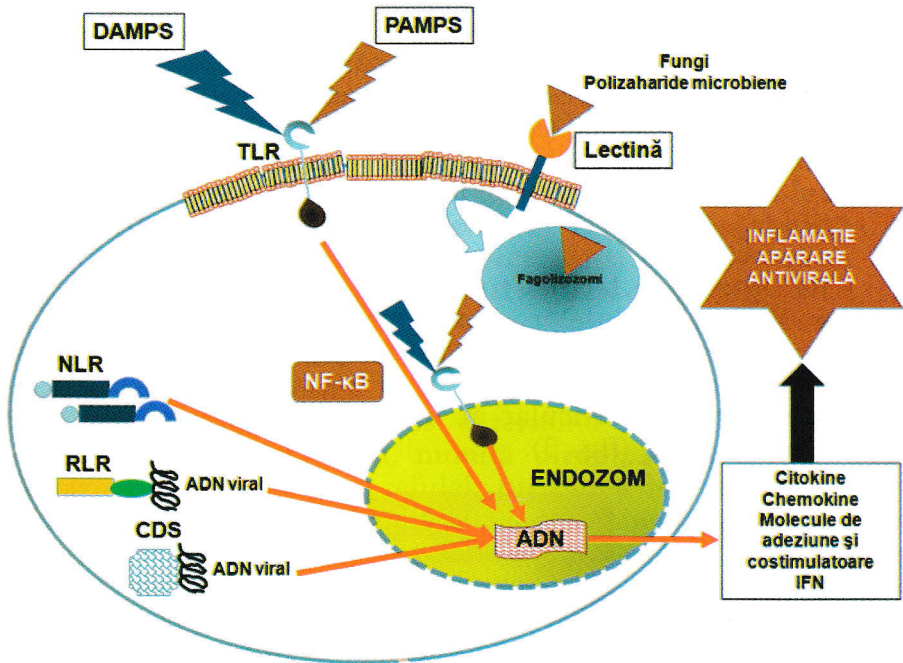


Fig. 2. - Tipurile de receptori implicați în imunitatea înăscută (adaptat după Abbas A. Innate Immunity. In: Abbas AK, Lichtman AH, S. P, eds. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:62).

▪ **Receptorii citozolici** sunt situați, așa cum le spune numele, la nivelul citozolului și sunt de 3 feluri^{6,12}: receptori NOD-like (NLR - „nucleotide oligomerization domain-like receptors”), receptori RLR-like (RIG - „retinoic acid-inducible gene”) și senzori citozolici de ADN (CDS - „cytosolic DNA sensors”). Funcția lor este asemănătoare celei a TLR, și anume de a stimula căile de semnalizare intracelulară și semnalele de transducție care duc la declanșarea inflamației și a apărării antivirale^{5,12}.

○ *NLR* se găsesc pe suprafața și în citozolul celulelor inflamatorii și imune, precum și pe celulele epiteliale. Un tip particular de astfel de receptori, numiți NOD2, este situat la nivelul intestinului subțire și are un rol important în apărarea antimicrobiană. Dacă gena care sintetizează NOD2 este modificată, mecanismele imunității înăscute sunt alterate, ceea ce favorizează pătrunderea produsilor microbieni în peretele intestinal și declanșarea unui

răspuns imun și a inflamației. O astfel de modificare a genei NOD2 s-a identificat în boala Crohn¹⁴.

- RLR sunt senzori citozolici care detectează ARN-ul viral și a căror stimulare determină sinteza de IFN de tip I.

- CDS sunt senzori citozolici capabili să detecteze ADN-ul dublu-catenar microbial și să declanșeze căile de semnalizare care vor conduce, de asemenea, la sinteza de IFN tip I, de autofagi și, în final, la răspunsul antimicrobial. Localizarea citozolică este importantă, deoarece reduce riscul ca acești senzori să interacționeze cu ADN-ul gazdei, fiindcă la nivel citozolic se găsește doar ADN-ul microbial^{5,15}.

▪ **Receptorii de lectină tip C** sunt situați pe suprafața membranelor Mf și a celulelor dendritice și recunosc carbohidrații microbieni, facilitând astfel fagocitoza microbilor, inflamația și declanșarea unui răspuns imun¹⁶.

Un mecanism particular al imunității înnăscute este formarea **inflamazomilor** (fig. 3).

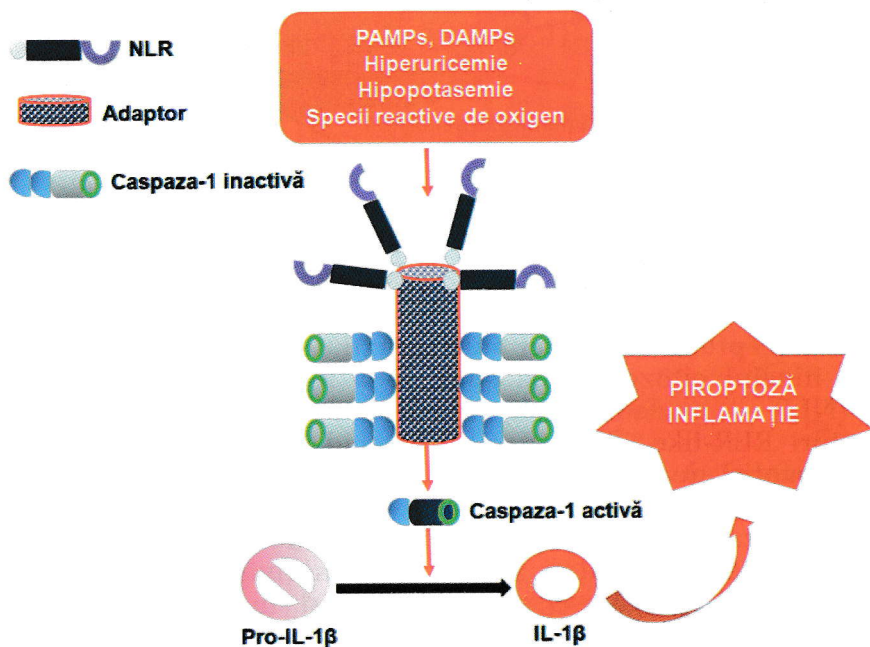


Fig. 3. - Formarea inflamazomilor (adaptat după Abbas A. Innate Immunity. In: Abbas AK, Lichtman AH, S. P, eds. Cellular and Molecular Immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:69).

Inflamazomii sunt complexe multiproteice care se formează în citozol, ca urmare a recunoașterii PAMPs și DAMPs, și care

au rolul de a activa precursorii inactivi de IL-1 β și IL-18, generând astfel forma activă a acestor citokine proinflamatorii¹⁷.

Formarea inflamazomilor este declanșată de stimuli multipli^{6,9}: recunoașterea de către un senzor (de exemplu, NLR) a PAMPs sau DAMPs ca indicatori de infecție sau lezare celulară, detectarea unor modificări în compoziția moleculelor endogene, prezența cristalelor, a speciilor reactive de oxigen, scăderea concentrației ionilor de K⁺. Senzorul odată activat poate lega și alte molecule. Compoziția inflamazomilor depinde de activatorul care i-a declanșat sinteza. În general, inflamazomii sunt alcătuiți din: oligomerii senzorului care a identificat PAMPs sau DAMPs, caspaza-1 și un adaptor care unește toți acești constituenți. În interiorul inflamazomului se produce activarea caspazei-1, care, ulterior, va activa IL-1 β și IL-18. Aceste enzime sunt sintetizate în formă inactivă și, pentru a se activa, este nevoie să fie clivate, proces realizat de această enzimă proteolitică, caspaza-1.

Activarea inflamazomilor determină un tip particular de moarte celulară programată, numită **piroptoză**, și care se caracterizează prin balonizarea celulei, pierderea integrității membranei celulare și eliberarea de citokine proinflamatorii. Celulele care pot suferi un astfel de proces sunt Mf și DC, în timp ce neutrofilele sau alte tipuri de celule nu sunt afectate de acest proces.

Un exemplu de boală în care formarea inflamazomilor are un rol important este guta (vezi Capitolul 17). În acest caz, formarea inflamazomilor este declanșată de cristalele de monourat de sodiu¹⁸. Acestea sunt fagocitate și lezează membrana lizozomală a celulelor care le-au fagocitat. În acest fel, se formează inflamazomii care vor determina eliberarea formei active de IL-1. Acest mecanism explică eficacitatea antagoniștilor de IL-1 în tratamentul gutei. Un mecanism similar se produce și în pseudogută, caz în care formarea inflamazomilor este determinată de cristalele de pirofosfat de calciu.

În concluzie, **funcția sistemului imun înăscut** este aceea de a neutraliza și elimina agenții agresori, de a îndepărta resturile celulare sau alți produși rezultați în urma acestei interacțiuni și de a iniția repararea țesuturilor lezate⁹.

Celulele imunității înăscute

Sistemul mononuclear fagocitic

Sistemul mononuclear fagocitic sau sistemul monocit/Mf este reprezentat de monocitul din sânge și Mf din diferite țesuturi. Aceste celule au în comun mai multe caracteristici¹:

- originea medulară (linia monocitară);
- caracterele morfologice (sunt mononucleare);
- sunt celule care au proprietatea de fagocitoză¹⁹.

Prin proprietățile lor funcționale, aceste celule sunt implicate în apărarea împotriva fungilor și a altor patogeni intracelulari.

Monocitele sunt celule sanguine care reprezintă 1-8% din totalul leucocitelor. După un timp de înjumătățire de 12-72 de ore, ele migrează din sânge în diferite țesuturi și se transformă în Mf⁴. Acest proces se acompaniază de transformări structurale (creșterea dimensiunilor, dezvoltarea aparatului de sinteză proteică, amplificarea aparatului mitocondrial și lizozomal) și funcționale (proprietăți de fagocitoză și sinteză mai performante, expresia unor receptori de suprafață).

Mf ajunse în diferite țesuturi au caracteristici morfologice variate, dar și funcții diferite, în raport cu locul unde au migrat^{1,20}. Astfel, în funcție de noul lor loc de rezidență, Mf se numesc: histiocite (în țesutul conjunctiv), osteoclaste (în os), sinoviocite de tip A (în membrana sinovială a articulațiilor), celule Kupffer (în ficat), celule microgliale (în sistemul nervos), Mf sinusoidale (în splină), Mf alveolare (în plămân) etc.²¹. Durata de viață a Mf este de câteva luni. Mf sunt activate prin intermediul TLRs și NLRs, fiind astfel capabile să recunoască un număr mare de stimuli, de diferite origini, de la cei infecțioși la produși rezultați din degradarea unor structuri endogene. La activarea Mf mai participă: citokine, complexe imune, interacțiunea directă cu limfocitele T (LT), lipoproteine etc.

Principalele funcții ale Mf sunt^{8,20}:

- *fagocitoza* – Mf poate fagocita agenți infecțioși, celule necrozate sau care au suferit apoptoză și produși de degradare ai acestora;

- *rol de celulă prezentatoare de antigen (Ag)* – prin capacitatea sa de a prelua Ag, de a-l prelucra și de a-l expune pe suprafața sa, Mf activează limfocitele T helper (LTh) și contribuie la declanșarea răspunsului imun;

- *rol în repararea țesuturilor lezate* – prin favorizarea angiogenezei și procesului de fibrozare;

- *rol secretor* – Mf poate sintetiza peste 200 de produși, dintre care: proteaze, componente ale sistemului complementului, pirogeni endogeni, factori de diferențiere celulară, factori citotoxici, numeroase citokine (IFN, IL, TNF- α), unii factori de coagulare (V, VII, IX, X, protrombina, tromboplastina), radicali activi ai oxigenului^{8,22}.

Marea varietate funcțională a Mf este determinată de prezența pe suprafața lor a unui număr mare de receptori: *imuni* (pentru fragmentul Fc al Ig, pentru complement, molecule de adeziune ș.a.) și *neimuni* (cu rol în recunoașterea și legarea celulelor senescente și a diferiților agenți patogeni), precum și de capacitatea lor secretorie²².

După activare, Mf pot suferi transformări morfologice, sub influența multor stimuli²⁰. Dezvoltarea abundentă a citoplasmei conduce la formarea *celulelor epitelioide* (numite astfel datorită asemănării cu celulele epiteliale din piele), în timp ce fuzionarea mai multor astfel de celule determină formarea celulelor gigante, multinucleare (de exemplu, după infecția cu o mycobacterie)²⁰.

Astfel, celulele sistemului mononuclear fagocitic sunt implicate atât în imunitatea înăscută, cât și în cea dobândită, specifică. În imunitatea nespecifică, aceste celule își exercită funcțiile de fagocitoză și sinteză și stimulează alte celule implicate în inflamație. În răspunsul imun, Mf au roluri multiple: de celulă prezentatoare de Ag în etapa inițială a răspunsului imun și de celulă efectoră în etapele următoare^{21,23}.

Celulele dendritice (DC)

DC reprezintă o categorie distinctă de celule, derivate din linia mieloidă, caracterizate din punct de vedere structural de existența unor prelungiri citoplasmice, iar funcțional de proprietatea de fagocitoză, de a prezenta Ag, de a activa LT și de a declanșa un răspuns imun²³. Ele se găsesc în țesutul limfatic, mucoase, organe parenchimatose.

S-au descris mai multe tipuri de DC^{24,25}:

- *DC clasice* sau *convenționale*, care reprezintă tipul major, situate mai ales în organele limfoide și epitelii.

- *DC plasmacitoide* (deoarece au asemănări morfologice cu plasmocitele), care sintetizează interferon de tip I (IFN-I), cu proprietăți antivirale²⁶. Se găsesc în sânge și în unele organe limfatice.

- *DC foliculare* au morfologie de DC, dar au origine medulară diferită, nu sunt implicate în prezentarea Ag către LT, ci în activarea LB (limfocite B) din organele limfatice.

DC sunt celule prezentatoare de Ag profesionale, deoarece au pe membrana lor celulară molecule MHC de clasele I și II și receptori pentru Ag²⁷. Astfel, DC exprimă pe suprafața lor TLR, dar și alți receptori capabili să recunoască molecule microbiene^{24,25}. Ulterior, DC captează Ag, îl prelucrează și îl transportă

la nivelul organelor limfatice periferice pentru a fi recunoscut de LT.

Totodată, ele secretă citokine, care contribuie la activarea și recrutarea altor celule implicate în inflamație și răspunsul imun, situându-se la intersecția dintre imunitatea înăscută și cea dobândită.

Celulele natural killer (NK)

Celulele NK aparțin imunității înăscute, fiind prezente de la naștere și nefiind induse de interacțiunea cu un agresor²⁸. Denumirea de „*natural killer*” derivă de la capacitatea acestora de a-și exercita acțiunea citotoxică fără o activare prealabilă²⁹. Principala lor funcție este distrugerea celulelor infectate de viruși sau bacterii intracelulare și de a produce IFN- γ , care activează Mf și le stimulează capacitatea de fagocitoză.

Celulele NK se formează din precursori medulari diferiți de limfocitele T (LT) și B (LB). Se găsesc în sângele periferic (unde reprezintă 5-10% din celulele mononucleate), splină, iar, într-un număr mic, în interstițiul pulmonar, mucoasa intestinală, ficat și placentă^{1,8}. Există organe, precum plăcile Peyer de la nivelul intestinului subțire, amigdalele, ganglionii limfatici, timusul, unde aceste celule nu se găsesc. Spre deosebire de limfocitele T citotoxice (LTc), celulele NK nu recunosc specific ținta și nu au nevoie de prezența și intervenția moleculelor MHC (nu există fenomenul de restricție HLA)⁴.

Celulele NK aparțin unei clase particulare de limfocite, numite *limfocite mari granulare*, deoarece celulele NK din sânge au particularități structurale care constau în prezența unor granule citoplasmice.

Pe suprafața acestor celule nu există markeri celulari caracteristici LT sau LB, au însă receptori de suprafață care le conferă identitate, cum ar fi CD56 și CD16 (responsabil de legarea cu anticorpii - Ac).

Activarea acestor celule se face prin legarea de liganzii specifici, dar și sub acțiunea unor citokine, ca IL-12, IL-15, IL-18 și IFN tip I²⁰. Aceste celule au capacitatea de a distinge celulele sănătoase de cele infectate sau tumorale, tocmai prin legarea de diferiți receptori.

Legarea de alte celule se face cu ajutorul NK-R (receptorul celulei NK). Acesta este format din doi receptori: un receptor activator, care se leagă de un ligand (NK-L), prezent pe suprafața tuturor celulelor nucleate, și un receptor inhibitor, care se leagă de moleculele MHC-I, prezent pe majoritatea celulelor nor-