

Libris .RO

Respect pentru oameni și cărți

Cuprins

Psihoneuroimunologie umană

Traducere din engleză de
Adriana Trandafir

3
TREI

Editori:
SILVIU DRAGOMIR
VASILE DEM. ZAMFIRESCU

Director editorial:
MAGDALENA MĂRCULESCU

Coperta:
FABER STUDIO

Redactor:
MANUELA SOFIA NICOLAE

Director producție:
CRISTIAN CLAUDIU COBAN

Dtp:
OFELIA COȘMAN

Corectură:
ELENA BIȚU
ROXANA NACU

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Psihoneuroimunologie umană / coord.: Kavita Vedhara
și Michael R. Irwin; trad.: Adriana Trandafir. - București:

Editura Trei, 2017

ISBN 978-606-719-812-6

I. Vedhara, Kavita (coord.)

II. Irwin, Michael R. (coord.)

III. Trandafir, Adriana (trad.)

159.9

Titlul original: Human Psychoneuroimmunology, First Edition
Coordonatori: Kavita Vedhara și Michael R. Irwin

Copyright © Oxford University Press, 2005

HUMAN PSYCHONEUROIMMUNOLOGY, FIRST EDITION was originally
published in English in 2005. This translation is published by
arrangement with Oxford University Press.

HUMAN PSYCHONEUROIMMUNOLOGY, FIRST EDITION a fost
publicat în original în limba engleză în 2005. Această traducere
s-a publicat prin acord cu Oxford University Press.

Copyright © Editura Trei, 2017
pentru prezenta ediție

O.P. 16, Ghișeu 1, C.P. 0490, București
Tel.: +4 021 300 60 90; Fax: +4 0372 25 20 20
e mail: comenzi@edituratrei.ro
www.edituratrei.ro

ISBN: 978-606-719-812-6

Cuprins

- 7 **Avertisment**
- 9 **Lista autorilor**
- 15 **Capitolul 1.** Introducere în imunologie și interacțiunile
imuno-endocrine
Bruce S. Rabin
- 56 **Capitolul 2.** Stresul psihologic și axele endocrine
Joey M. Kaye și Stafford L. Lightman
- 107 **Capitolul 3.** Evaluarea sistemului imunitar în
psihoneuroimunologia umană
K. Vedhara și E.C.Y. Wang
- 158 **Capitolul 4.** Psihoneuroimunologia și îmbătrânirea
Frank J. Penedo și Jason R. Dahn
- 206 **Capitolul 5.** Psihoneuroimunologia și boala coronariană
Andrew Steptoe și Lena Brydon
- 257 **Capitolul 6.** Psihoneuroimunologia și boala malignă:
cancerul
*Leslie G. Walker, Victoria L. Green, John Greenman,
Andrew A. Walker și Donald M. Sharp*
- 309 **Capitolul 7.** Psihoneuroimunologia și infecția virală cronică:
infecția cu HIV
Deirdre B. Pereira și Frank J. Penedo

- 6 364 **Capitolul 8.** Psihoneuroimunologia și bolile autoimune:
artrita reumatoidă
Cobi J. Heijnen și Annemieke Kavelaars
- 405 **Capitolul 9.** Bolile infecțioase și psihoneuroimunologia
Gregory E. Miller și Sheldon Cohen
- 448 **Capitolul 10.** Depresia și psihoneuroimunologia
Michael R. Irwin și Jason C. Cole
- 488 **Capitolul 11.** Vindecarea leziunilor și psihoneuroimunologia
Eric V. Yang și Ronald Glaser
- 522 **Capitolul 12.** Intervențiile comportamentale
și psihoneuroimunologia
Michael H. Antoni
- 586 **Capitolul 13.** Descărcarea emoțională
și psihoneuroimunologia
Roger Booth
- 629 Sumar integrativ: asupra relevanței clinice
a psihoneuroimunologiei
Robert Ader
- 641 Indice

Avertisment

Editura nu susține, în mod explicit sau implicit, că dozajele medicamentelor menționate în această carte sunt corecte. De aceea, cititorii trebuie să verifice întotdeauna informațiile despre produse și despre procedurile clinice, corelându-le cu cele mai recente informații despre produse și cu prospectele furnizate de către producători, precum și cu cele mai recente coduri de conduită și rapoarte privind siguranța medicamentelor. Autorii și editorii nu-și asumă responsabilitatea sau răspunderea legală pentru posibilele erori din text ori pentru utilizarea materialului din această lucrare în scopuri improprii.

Respect pentru oameni și cărți

Bruce S. Rabin

Profesor de imunologie, secția de Infecții și Imunitate,
Colegiul Medical al Universității din Wales,
Programul UMC pentru Măritania Regală,
Pittsburgh, PA, SUA

Eric V. Yang

Departamentul de fiziologie moleculară,
Institutul Medical al Universității
Universitatea de stat din Ohio,
Facultatea de Medicină Hull-York,
Hull, Regatul Unit al Marii Britanii

Andrew Steptoe

Departamentul de epidemiologie și sănătate publică,
University College, Londra,
Regatul Unit al Marii Britanii

Kavita Vedhara

MRC HSRC,
Universitatea Bristol,
Regatul Unit al Marii Britanii

Leslie G. Walker

Institutul Medical Postuniversitar,
Universitatea Hull în asociere cu
Facultatea de Medicină Hull-York,
Hull, Regatul Unit al Marii Britanii

Capitolul 1

Introducere în imunologie și interacțiunile imuno-endocrine

Bruce S. Rabin

1.1 Introducere

Acest capitol oferă o introducere în imunologie, una dintre cele trei componente ale Psihoneuroimunologiei. În acest capitol va fi descris rolul pe care-l joacă sistemul imunitar în menținerea stării de sănătate și, uneori, în lezarea anumitor țesuturi. O bună înțelegere a modului în care funcționează acest sistem va fi realizată prin oferirea unor informații cu privire la elementele celulare și la cele funcționale, solubile, ale sistemului imunitar și cu privire la interacțiunea dintre cele două, interacțiune în urma căreia se realizează protecția specifică prin anticorpi și protecția mediată celular; de asemenea, vor fi oferite informații despre modul în care răspunsul hormonal indus de stresori alterează funcția imunitară. Acest capitol nu reprezintă o recenzie completă a imunologiei. În secțiunea Referințe sunt oferite detalii despre manualele la care cititorul poate apela pentru a obține informații mai complete.¹⁻³

1.2 Contextul biologic: sistemul imunitar

Ceea ce denumim „sistem imunitar” constă într-o varietate de celule interactive și molecule solubile. Elementele sistemului imunitar „patrulează” prin sânge și țesuturi, cu scopul de a identifica prezența substanțelor străine organismului, denumite colectiv „antigene” (acestea fiind, în general, reprezentate de agenți infecțioși); prezența acestor antigene poate produce îmbolnăvirea. Atunci când sistemul imunitar identifică prezența unui material străin se activează, își îndreaptă atenția către respectivul material și contribuie la uciderea, inactivarea și îndepărtarea sa din organism. Uneori, procesul prin care un agent infecțios este îndepărtat din organism poate determina leziuni tisulare. Uneori, reacția sistemului imunitar la un antigen va produce afecțiunea cunoscută sub numele de „alergie”.

Procesul mediat imunitar de îndepărtare a agenților infecțioși din organism poate fi relativ benign. De exemplu, bacteriile care au penetrat bariera pielii pot determina acumularea locală de celule sangvine albe, producând un comedon. Mai puțin benignă, dar tolerabilă, este îndepărtarea mediată imunitar a virusului gripal din nas sau din faringe. Acest proces poate avea ca manifestări: secreția abundentă de mucus, creșterea temperaturii corporale, dureri ale articulațiilor, pierderea apetitului, letargie și recuperarea după câteva zile.

Un răspuns mai sever la o infecție virală are loc atunci când, de exemplu, virusul hepatitei infectează celulele hepatice. Uciderea celulelor hepatice infectate are ca rezultat o afectare temporară a funcției hepatice, manifestată prin icter și letargie extremă. Totuși, atunci când toate celulele hepatice infectate sunt îndepărtate, țesutul hepatic lezat se regenerează, persoana afectată revenind la o stare de sănătate normală.

În final, un răspuns extrem apare atunci când, de exemplu, sistemul imunitar reacționează la un virus care a infectat celulele

pancreatice producătoare de insulină. Înlăturarea eficientă a celulelor infectate va determina un anumit grad de lezare a țesutului, însă vor rămâne funcționale suficiente celule producătoare de insulină pentru a menține controlul asupra glicemiei. Totuși, în cazul în care are loc distrugerea prelungită a celulelor infectate, este posibil să rămână prea puține celule funcționale pentru asigurarea controlului asupra glicemiei, iar individul va deveni diabetic. Din păcate, spre deosebire de ficat, pancreasul nu se regenerează în urma leziunilor.

O stare de sănătate bună este asociată cu un sistem imunitar ce funcționează corespunzător. Răspunsul hormonal la perceperea unor niveluri ridicate de stres în viața unui individ poate altera funcția sistemului imunitar, astfel încât este afectată eliminarea adecvată a agenților infecțioși. Prin urmare, stresul poate reprezenta un factor ce duce la alterarea stării de sănătate prin alterarea funcției sistemului imunitar.

1.3 Organizarea sistemului imunitar

Modul în care înțelegem funcționarea sistemului imunitar se schimbă încontinuu, pe măsură ce oamenii de știință se adâncesc tot mai mult în studiul populațiilor recent identificate de limfocite și de citokine, pe măsură ce se modifică felul în care înțelegem interacțiunile dintre celule și citokine și pe măsură ce obținem o înțelegere mai profundă a sistemului complementar. În cadrul aplicațiilor clinice ale imunologiei obținem tot mai multe informații despre motivul apariției bolilor autoimune, despre modul în care apare rezistența la bolile infecțioase și despre modul în care sistemul imunitar se opune dezvoltării afecțiunilor maligne. Totuși, o înțelegere detaliată a acestor afecțiuni depinde de un set mai cuprinzător de cunoștințe despre dezvoltarea și funcțiile sistemului imunitar. Următoarea secțiune reprezintă o introducere

în studiul componentelor sistemului imunitar și al modului în care acestea funcționează.

1.3.1 Țesutul limfoid primar

Limfocitele sunt formate și maturate până la starea de funcționalitate în măduva osoasă și în timus. Răspunsul imunitar „primar” nu este inițiat în aceste țesuturi.

1.3.1.1 Măduva osoasă

Măduva osoasă reprezintă sursa celulelor sangvine roșii mature, ce transportă oxigen; de asemenea, aceasta reprezintă și sursa trombocitelor necesare pentru coagularea sângelui, precum și sursa mai multor tipuri de celule sangvine albe. Celulele numite „celule stem” stau la originea diverselor tipuri de celule sangvine. Sub influența unor factori de creștere specifici (proteine care se leagă de anumiți receptori de pe suprafața celulelor, activând procesele de maturare și de creștere în cadrul acestora), celulele stem responsabile de generarea celulelor sangvine albe se vor matura în tipuri specifice de celule sangvine albe.

1.3.1.2 Timusul

Timusul reprezintă un țesut situat deasupra inimii. Maturarea limfocitelor imature provenite din măduva osoasă are loc în timus, ulterior celulele maturate pătrunzând în sânge și în țesuturi. Aceste celule sunt denumite limfocite T și sunt implicate într-o serie de reacții ce constituie „imunitatea mediată celulară”. Limfocitele T ce reacționează împotriva propriilor țesuturi ale individului sunt eliminate din organism la nivelul timusului. Limfocitele nefuncționale sunt, de asemenea, înlăturate.

Timusul crește în dimensiuni de la naștere la pubertate, apoi descrește. Celulele epiteliale ale timusului produc hormoni asociați cu maturarea limfocitelor T. Concentrația acestor hormoni

timici în sânge începe să scadă în jurul vârstei de 60 de ani. Efectele stresului asupra producției de hormoni timici nu sunt încă elucidate.

1.3.2 Celulele

1.3.2.1 Celulele sangvine albe

Dacă o probă de sânge este tratată cu anticoagulant și lăsată în repaus într-o eprubetă, celulele sangvine roșii se vor așeza la fundul eprubetei, iar deasupra acestora se va forma un strat alb de celule. Celulele care constituie acest strat alb sunt denumite în general „celule sangvine albe” sau „leucocite”. Unele celule sangvine albe conțin granule în citoplasmă. Aceste granule conțin enzime ce contribuie la digestia materialelor pe care aceste celule le ingerează. Celulele ce conțin granule sunt numite neutrofile, eozinofile, bazofile și monocite. Celulele sangvine albe fără granule sunt numite limfocite și monocite. Celulele sangvine albe sunt clasificate și pe baza formei nucleului. Limfocitele și monocitele conțin un nucleu rotund și sunt uneori numite celule „mononucleare”. Granulocitele prezintă un nucleu lobulat și de aceea sunt uneori numite celule „polimorfonucleare”.

1.3.2.2 Granulocitele

(celulele polimorfonucleare)

Neutrofilele sunt implicate în ingestia (fagocitoza) particulelor solide, cum sunt bacteriile. Aceste celule sunt atrase în zonele unde este nevoie de ele printr-un proces denumit „chemotactism”, având abilitatea de a lega particule străine (ca bacteriile) de suprafața lor printr-un proces numit „opsonizare”, cu ajutorul căruiia respectivele particule pot fi ingerate și distruse. Anticorpii produși de sistemul imunitar participă la opsonizare, ajutând neutrofilele să ingereze bacteriile.

Eozinofilele contribuie la protecția împotriva infecțiilor cauzate de paraziți, eliberând substanțe toxice pentru aceștia. Aceste celule migrează către anumite zone în care declanșează reacții alergice, unde enzimele eliberate pot leza țesutul normal.

Bazofilele prezintă granule ce conțin histamină, care, la eliberarea din celulă, va determina unele dintre simptomele alergiilor (mâncărimi, curgerea nasului, dificultăți în respirație). Bazofilele nu pătrund în țesuturi în mod normal. Mastocitul este o celulă cu un aspect și cu o funcție asemănătoare. Mastocitele sunt prezente în țesuturi și nu circulă.

1.3.2.3 Celulele mononucleare

Monocitele ingeră materiale străine ce pătrund în organism. Atunci când un monocit pătrunde în țesut, dimensiunile acestuia cresc și capătă numele de macrofag. Agenții infecțioși ingerați de monocite și de macrofage sunt adesea distruși atunci când limfocitele T activează monocitele sau macrofagele respective.

Limfocitele: există mai multe tipuri de limfocite, fiecare dintre ele având o funcție diferită. Limfocitele nu prezintă funcția de fagocitoză.

Limfocitele B produc anticorpi. Acestea sunt formate în măduva osoasă și prin maturare devin capabile de recunoașterea antigenelor străine prin receptori specifici pentru anticorpi prezenți pe suprafața celulelor.

Limfocitele T nu produc anticorpi. Acestea se numesc limfocite T deoarece la nivelul timusului ele se maturează și capătă abilitatea de a recunoaște un antigen străin. Limfocitele T sunt implicate în seria de reacții imune ce constituie „imunitatea mediată celular“.

Există mai multe populații diferite de limfocite T, identificabile prin prezența unor markeri proteici unici pe suprafața acestora. Toate limfocitele T prezintă un marker de suprafață numit CD3. În plus, limfocitele T pot prezenta fie markerul CD4, fie markerul CD8. Prin urmare, acestea pot fi CD3 și CD4 pozitive sau CD3 și CD8 pozitive.

Celulele T CD4 sunt clasificate ca „celule T helper“, deoarece promovează reacțiile imune. Celulele T CD8 au capacitatea de a distruge celulele, fiind astfel denumite „celule T citotoxice“.

Celulele CD4 pot fi subdivizate în două clase: CD4-Th1 și CD4-Th2. Celulele Th1 și Th2 produc citokine diferite și au proprietăți funcționale diferite. Ca regulă generală, celulele CD4-Th1 au rolul de a ajuta macrofagele să distrugă bacteriile ingerate și rolul de a activa celulele CD8 (celula CD8 poate distruge celulele infectate cu virusuri). Celula T CD8 este denumită în general limfocit „citotoxic“. Unele exemple de citokine produse de celulele Th1 sunt: interferonul gama (IFN- γ), interleukina 2 (IL-2) și factorul de necroză tumorală beta (TNF- β). Ca regulă generală, celulele CD4-Th2 au importanță în inducerea eliberării de anticorpi de către celulele B. Unele exemple de citokine produse de celulele Th2 sunt: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 și IL-13.

O altă populație limfocitară este cunoscută sub denumirea de limfocite natural killer (NK). Aceste limfocite nu sunt nici celule T, nici celule B. Acestea conțin câteva granule în citoplasmă și au capacitatea de a distruge celulele din țesuturi care au fost infectate cu un virus sau care ar putea fi maligne. Celulele NK își dau seama că o celulă dintr-un țesut a fost infectată de un virus, dar, spre deosebire de celulele T, nu au abilitatea de a recunoaște virusul specific care a infectat-o.

1.3.2.4 Celulele dendritice

O altă populație de celule esențiale pentru funcția sistemului imunitar este constituită din „celulele dendritice“. Aceste celule

se găsesc în toate țesuturile organismului. Ele au abilitatea de a prezenta antigenele limfocitelor T. Antigenele sunt fie ingerate de celulele dendritice, fie sintetizate de către acestea. Practic, celulele dendritice nu sunt celule sangvine albe. Acestea prezintă pe membrane concentrații crescute de MHC I și MHC II, precum și molecule costimulatorii (MHC sunt discutate în secțiunea 1.5.2). Celulele dendritice sunt extrem de eficiente în activarea răspunsului imunitar. Celulele dendritice din splină sau din ganglionii limfatici inițiază răspunsul imunitar prin interacțiunea cu o celulă T ce prezintă receptori specifici pentru recunoașterea antigenului prezentat în MHC I sau MHC II pe membrana celulei dendritice.

1.3.3 Țesutul limfoid secundar

Limfocitele sunt produse în țesutul limfoid primar (măduva osoasă) și se maturează pentru a deveni capabile de recunoașterea antigenelor (limfocitele B se maturează în măduva osoasă, iar limfocitele T se maturează în glanda timică). Pe lângă localizarea lor în sânge, limfocitele se acumulează într-un țesut organizat denumit țesut limfoid secundar (ganglioni limfatici, splină, țesut limfoid asociat mucoaselor).

Limfocitele care prezintă receptori de suprafață pentru un antigen, dar sunt naive în sensul că nu au fost încă activate pentru a declanșa un răspuns imunitar la antigenul respectiv, devin activate în țesutul limfoid secundar față de antigenul pentru recunoașterea căruia prezintă molecule specifice de suprafață. Activarea necesită interacțiunea dintre (1) celulele dendritice prezentatoare de antigen, limfocitele T CD4 și limfocitele B pentru producerea de anticorpi, (2) celulele dendritice prezentatoare de antigen și limfocitele T CD4 pentru dezvoltarea unei reacții imune celulare și (3) celulele dendritice prezentatoare de antigen, limfocitele T CD4 și limfocitele T CD8 în cazul în care este necesară generarea de limfocite citotoxice.

1.3.3.1 Ganglionii limfatici

Ganglionii limfatici sunt acumulări organizate de limfocite și celule dendritice înconjurate de o capsulă, ce prezintă vascularizație și țesut conjunctiv prin care curge limfa. Limfa este un fluid ce se acumulează în țesuturi și este drenat înapoi în sânge prin mici capilare numite „vase limfatice“.

Limfocitele se acumulează de-a lungul traiectului vaselor limfatice, formând ganglioni limfatici. Limfa trece prin ganglion în traseul său înapoi spre fluxul sangvin. Există un număr mare de ganglioni limfatici localizați de-a lungul vaselor limfatice, astfel încât fluidul trece prin mulți ganglioni pe măsură ce se deplasează dinspre periferie spre sistemul vascular. Trecând prin ganglionii limfatici, limfa acumulează limfocite din interiorul acestora, celule pe care le transportă în sânge.

Un alt mod în care limfocitele pătrund într-un ganglion limfatic este prin traversarea celulelor endoteliale care căptușesc capilarele ce transportă sânge către ganglion. Celulele endoteliale care căptușesc venulele postcapilare din ganglion sunt de mari dimensiuni (numite „celule endoteliale înalte“) și prezintă molecule de adeziune care leagă limfocitele naive. Acestea din urmă trec din sânge prin celulele endoteliale înalte și pătrund în ganglionul limfatic. Limfocitele care au fost activate ca răspuns la un antigen își pierd moleculele de adeziune care le leagă de celulele endoteliale înalte și pot pătrunde în ganglion doar printr-un vas limfatic ce drenează țesuturile.

1.3.3.2 Splina

Splina este cel mai mare organ limfoid. Aceasta face parte din circulația sangvină și filtrează sângele, îndepărtând antigenele și eritrocitele bătrâne sau lezate.

Antigenele din fluxul sangvin vor trece în splină, unde vor fi ingerate de celulele dendritice. Producția de anticorpi este inițiată

de limfocitele B producătoare de anticorpi în urma interacțiunii adecvate cu celulele T antigen-specifice activate.

1.4 Moleculile solubile

1.4.1 Anticorprii

Anticorprii pot afecta un agent infecțios sau un produs solubil al unui agent infecțios. Moleculile anticorpilor nu pot penetra celulele, fiind astfel eficiente doar împotriva antigenelor localizate extracelular. Aceste antigene includ: unele bacterii, substanțele solubile eliberate de bacterii, virusurile care au fost îndepărtate de către celule și paraziții.

1.4.1.1 Caracteristicile anticorpilor

Toate proteinele serice pot fi clasificate într-unul din cinci mari grupuri, în funcție de viteza cu care migrează în câmp electric. Cele cinci grupuri sunt: albuminele, alfa-1 globulinele, alfa-2 globulinele, beta globulinele și gama globulinele. Moleculile anticorpilor fac parte din grupul gama globulinelor.

Există cinci clase de anticorpi care formează grupul gama globulinelor. Fiecare dintre aceste clase este denumită imunoglobulină, datorită funcției sale în imunitate (Fig. 1.1). Cele cinci clase de imunoglobuline (Ig) sunt: IgG, IgA, IgM, IgD și IgE. Fiecare clasă de imunoglobuline prezintă un lanț greu specific; identificarea fiecărei clase este bazată pe natura lanțului greu, având în vedere faptul că lanțurile ușoare sunt comune tuturor claselor.

1.4.1.2 Funcțiile fiziologice ale claselor de imunoglobuline

IgG: IgG au rol în neutralizarea toxinelor (de exemplu, toxina tetanică sau cea difterică) produse de microorganisme. Există patru subclase de IgG. Subclasele IgG1 și IgG3 se atașează de

În celula progenitoare a limfocitului B, în cadrul lanțului greu încep să apară modificări în ceea ce privește aminoacizii componenți și structura terțiară.

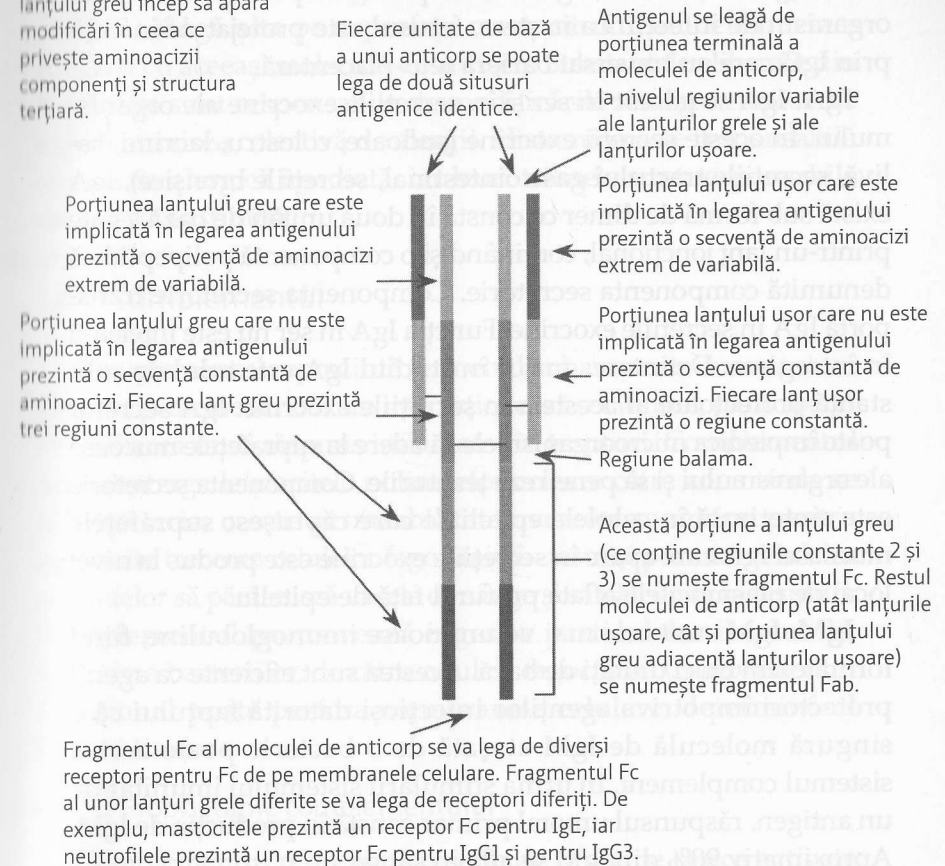


Fig. 1.1 Structura generală a moleculei de imunoglobulină

celulele care realizează fagocitoza, fiind capabile să activeze sistemul complementului. Prin urmare, IgG1 și IgG3 asigură o protecție eficientă împotriva unui număr mare de microorganisme, participând la îndepărtarea agenților infecțioși. Jumătate din

cantitatea totală de IgG se află în sânge, iar cealaltă jumătate se află în țesuturi. Astfel, IgG sunt capabile să protejeze întregul organism de infecții. La naștere, fătutul este protejat de infecții prin IgG care au traversat bariera fetoplacentară.

IgA: IgA se găsește în ser și în secrețiile exocrine ale organismului. În aceste secreții exocrine (sudoare, colostru, lacrimi, salivă, secrețiile tractului gastrointestinal, secrețiile bronșice), IgA există sub formă de dimer ce constă în două unități de bază legate printr-un lanț joncțional, conținând și o componentă polipeptidică denumită componenta secretorie. Componenta secretorie transportă IgA în secrețiile exocrine. Funcția IgA în ser nu este înțeleasă în întregime. De interes major în studiul IgA este rolul de substanță protectoare al acesteia în secrețiile exocrine. IgA secretor poate împiedica microorganismele să adere la suprafețele mucoase ale organismului și să penetreze țesuturile. Componenta secretorie este sintetizată în celulele epiteliale care căptușesc suprafețele mucoase. IgA care apare în secrețiile exocrine este produs la nivel local de plasmocitele aflate profund față de epitelii.

IgM: IgM sunt cele mai voluminoase imunoglobuline, fiind formate din cinci unități de bază. Acestea sunt eficiente ca agenți protectori împotriva agenților infecțioși datorită faptului că o singură moleculă de IgM atașată de o bacterie poate activa sistemul complement. În urma stimulării sistemului imunitar de un antigen, răspunsul umoral primar constă în producția de IgM. Aproximativ 90% din IgM se află în sânge.

IgD: Cea mai mare parte a IgD se află pe suprafața limfocitelor B imature. Concentrația serică de IgD este foarte scăzută. Rolul IgD de pe suprafața celulară ar putea fi acela de receptor pentru recunoașterea antigenului; totuși, semnificația sa clinică este necunoscută.

IgE: În ser se găsește mici cantități de IgE. Cea mai mare parte a IgE, cea parte responsabilă de simptomele clinice ale alergiei, se atașează de suprafața mastocitelor tisulare sau de suprafața

bazofilelor circulante. Degranularea mastocitelor are loc atunci când două molecule de IgE ce reacționează la același antigen se află una lângă alta pe suprafața mastocitului, ambele interacționând cu aceeași moleculă de antigen. Substanțele eliberate din mastocite sunt responsabile de modificările tisulare cunoscute sub denumirea colectivă de alergii. Histamina este responsabilă de reacția alergică imediată, iar leucotrienele sunt responsabile de reacția susținută.

1.4.2 Complementul

Complementul reprezintă termenul sub care este cunoscut un grup de proteine serice care interacționează secvențial, participând la medierea unui răspuns inflamator în țesuturi. Complementul activat atrage leucocitele polimorfonucleare către zona unde se află bacteria, crește permeabilitatea vaselor sangvine pentru a permite trecerea celulelor fagocitare în țesut și permite celulelor și fluidelor să părăsească vasele de sânge și să pătrundă în țesuturi. Complementul promovează ingestia particulelor insolubile, inclusiv a bacteriilor, de către celulele fagocitare. Complementul funcțional poate perfora membranele celulare, determinând leziuni tisulare.

1.4.2.1 Proprietățile complementului

Complementul reprezintă o serie de proteine serice activate fie de complexe antigen-anticorp, fie direct de microorganisme. Activarea complementului la suprafața unei membrane celulare determină formarea unui complex de atac al membranei, care produce perforații în membrană. Unele fragmente biologice active din componentele complementului, eliberate în cursul activării, produc dilatarea vaselor sangvine și atrag celulele fagocitare.

Există două căi prin care poate avea loc activarea complementului. Una dintre ele inițiază cascada complementului prin

28 molecule de anticorp legate de un antigen. Aceasta este numită „calea clasică” de activare a complementului. Cealaltă este numită „calea alternativă” de activare a complementului, aceasta activând complementul în urma aderenței componente C3 la un agent infecțios care a pătruns în organism.

Componentele complementului numite C1, C2 și C4 fac parte din calea clasică și sunt activate prin legarea C1 de un anticorp care a aderat anterior la un antigen. Ulterior, aceste componente ale complementului se leagă una de cealaltă și activează C3. Calea alternativă inițiază activarea la C3. Astfel, C3 reprezintă elementul central al cascadei complementului, punctul în care converg căile clasice și alternative.

Întrucât calea alternativă este capabilă să activeze complementul în absența anticorpilor, aceasta reprezintă una dintre primele linii de apărare împotriva infecțiilor. Celulele umane prezintă un receptor pentru un inactivator al C3 legat, receptor pe care bacteriile nu îl prezintă. Astfel, calea alternativă activează acele componente ale secvenței complementului care sunt importante pentru medierea unui răspuns inflamator și pentru medierea fagocitozei bacteriilor de către neutrofile.

Ingestia agenților infecțioși este stimulată de componenta C3b a complementului, care aderă la membrana agenților infecțioși. C3b se leagă de receptorii de pe macrofage și de pe neutrofile pentru a spori capacitatea acestora de a ingera agentul infecțios de care se atașase complementul. Alte molecule mici desprinse din C3 și C5, numite C3a, respectiv C5a, determină contracția mușchilor netezi și stimulează mastocitele și bazofilele să secrete histamină. Histamina crește permeabilitatea vaselor sangvine, permițând unei cantități mai mari de anticorpi, de celule și de complement să ajungă la locul infecției. În plus, C3a și C5a atrag neutrofilele în zona unde s-a activat complementul.

Un exemplu de leziune tisulară mediată prin complement are loc în cazul în care un pacient este transfuzat cu sânge de la un

donator cu o grupă incompatibilă AB0; de exemplu, atunci când hematiile de grupă A sunt transfuzate unui primitor de grupă 0. Persoanele cu grupa sangvină 0 au anticorpi împotriva antigenelor A. Atunci când are loc o astfel de transfuzie, anticorpii se leagă de hematii, activând sistemul complement și determinând liza hematiilor (ruperea acestora în urma pătrunderii excesive de fluid în celulă prin perforațiile membranare cauzate de complement).

1.4.3 Citokinele

Citokinele sunt proteine solubile eliberate din celule, care pot influența activitatea altor celule. Citokinele sunt produse de limfocite, de monocite sau de macrofage, precum și de celule din țesuturi sau de celule din sistemul nervos central. Citokinele se leagă de receptorii de pe celule. Unul dintre modurile în care celulele pot comunica între ele este prin producția unei citokine de către o celulă, citokină care se leagă de un receptor de pe o altă celulă; legarea citokinei determină activarea unei funcții celulare.

Citokinele sunt identificate prin denumirea generală de „interleukine” urmată de un număr. De exemplu, „interleukina 2” este o citokină produsă de limfocitele CD4, ce prezintă proprietatea biologică de a promova diviziunea limfocitelor T.

1.4.3.1 Proprietățile citokinelor

Citokinele au funcția de a media și de a regla răspunsurile imune și inflamațiile. Funcția citokinelor este inițiată prin legarea lor de receptori specifici de la suprafața celulelor. Producția de citokine este tranzitorie, iar citokinele nu sunt depozitate în celule. Multe celule produc citokine; aceste celule aparțin atât sistemului imunitar, cât și altor tipuri de celule tisulare. Țintele citokinelor sunt celulele sistemului imunitar și celulele tisulare. De exemplu, citokinele pot produce creșterea nivelului plasmatic al cortizolului sau creșterea temperaturii.