



**Imunitatea
umorală**

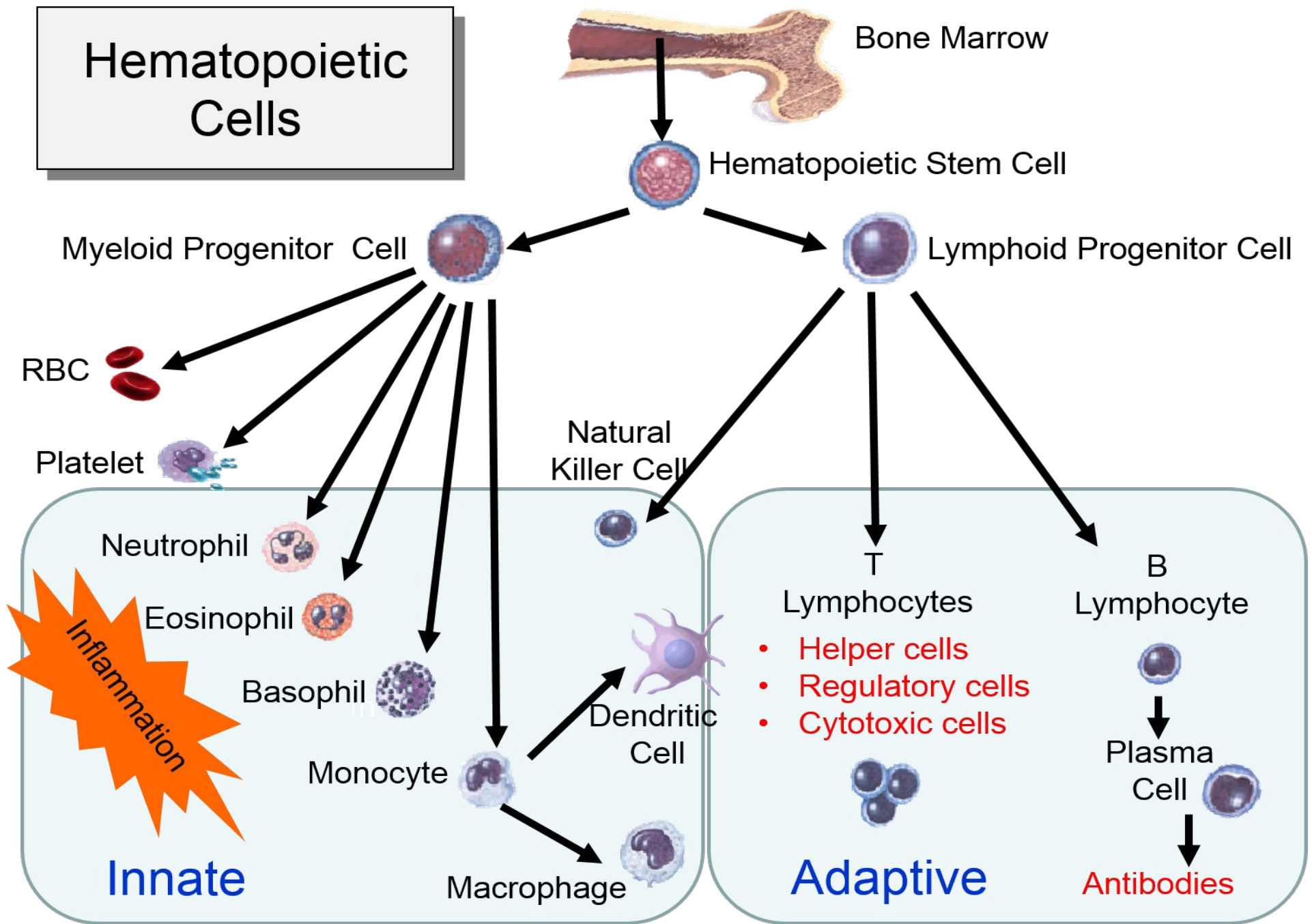
Limfocitele B

RASPUNSUL IMUN UMORAL (IM)

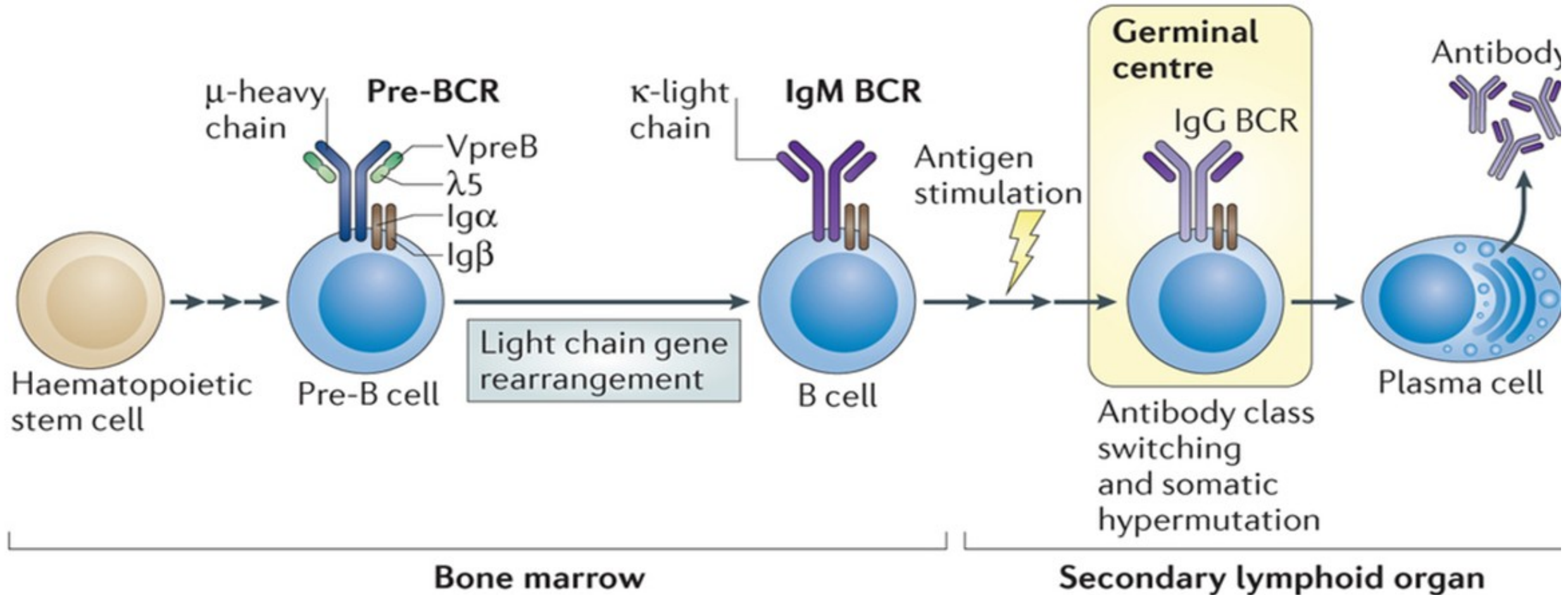
Răspunsul IM este o componentă a imunității dobândite eficace contra bacteriilor non-invazive (extracelulare), helminților, virusurilor în zona extracelulară și contra toxinelor agenților biologici.

Acest tip de imunitate este realizat **predilect** de **Limfocitele B**.

Alte celule: CPA și limfocitele T-CD4.

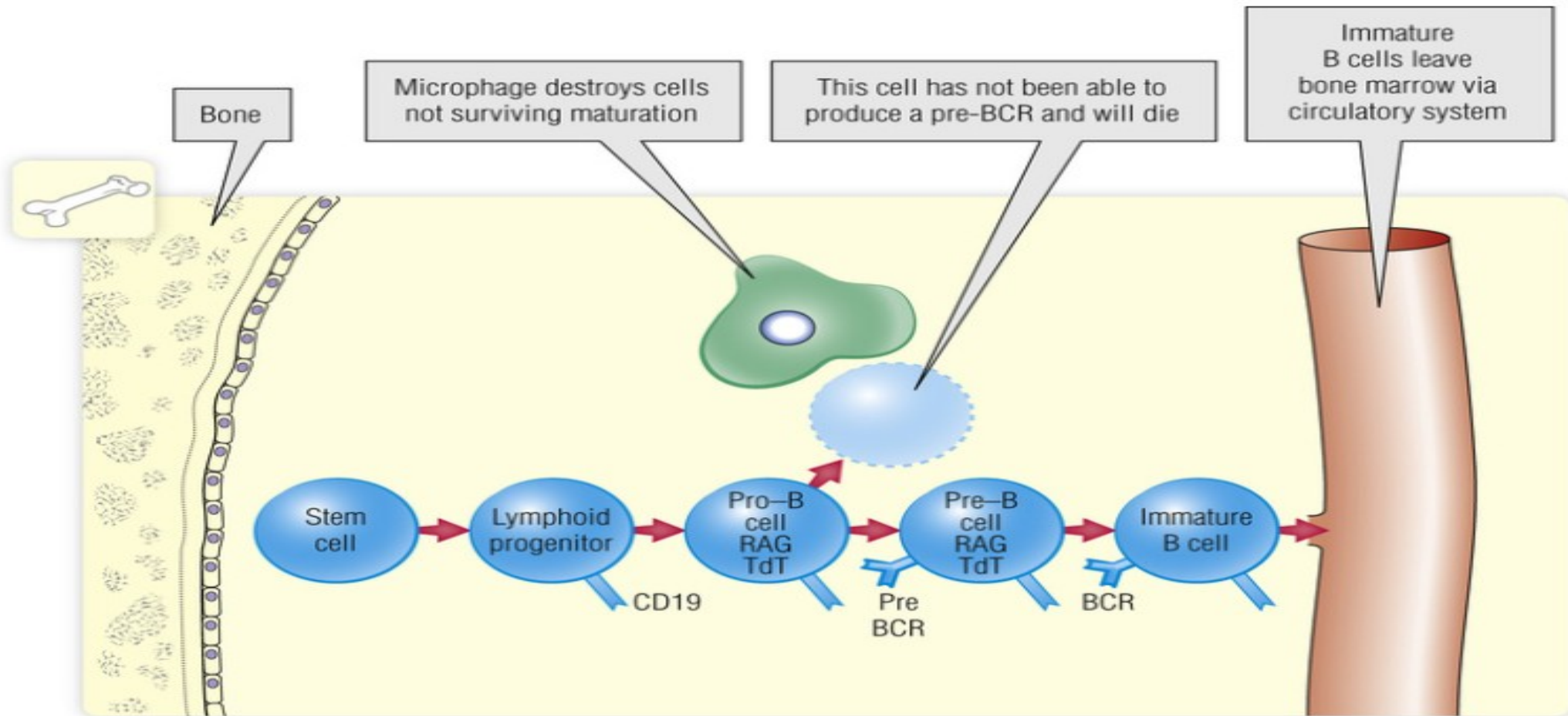


Maturizarea limfocitelor B = expresia receptorilor de recunoaștere în măduva osoasă grație **interacțiunii directe** cu celulele stromei, iar în stadiile tardive sub acțiunea **citokinelor (în special IL-7)** secretate de celulele stromale.



● **LB sunt în măduva hematogenă supuse unei selectii negative:**

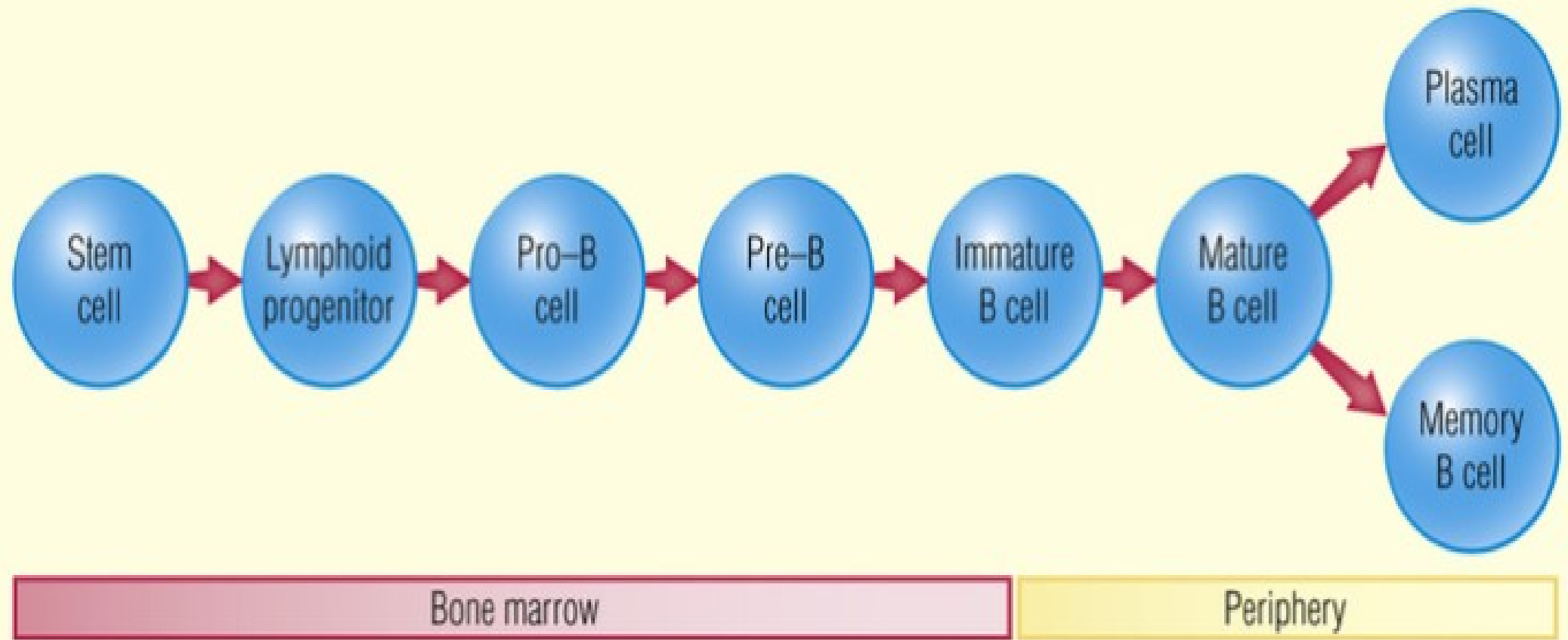
- distrugerea celulelor care nu supraviețuiesc pe perioada maturării;
- distrugerea celulelor care nu dau naștere la precursori;
- distrugerea celulelor, care similar limfocitelor T, demonstrează o legătura strânsă cu antigenul propriu (self-Ag)- riscul impactului autoimun.



In organele limfoide secundare limfocitele B se

localizează în:

- foliculii cortexului extern din ganglionii limfatici,**
- foliculii din plăcile Peyer,**
- foliculii zonei periferice din pulpa albă a splinei
(arii timo-independente).**



Receptorii LB mature:

- ◆ **Receptorul pentru antigen – BCR – B Cell Receptor**
 - **CD79, CD19**
 - **Receptorul pentru fragmentul Fc al IgG**
 - **Receptor pentru fracțiunea C3d a complementului (CR2 sau CD21)**
- **Receptori pentru interleukine (IL)**
- ▣ **Proteine ale Complexului Major de Histocompatibilitate II**



Limfocitul B este o celulă prezentatoare de antigen profesională.

◆ Utilizează CMH II pentru CD4

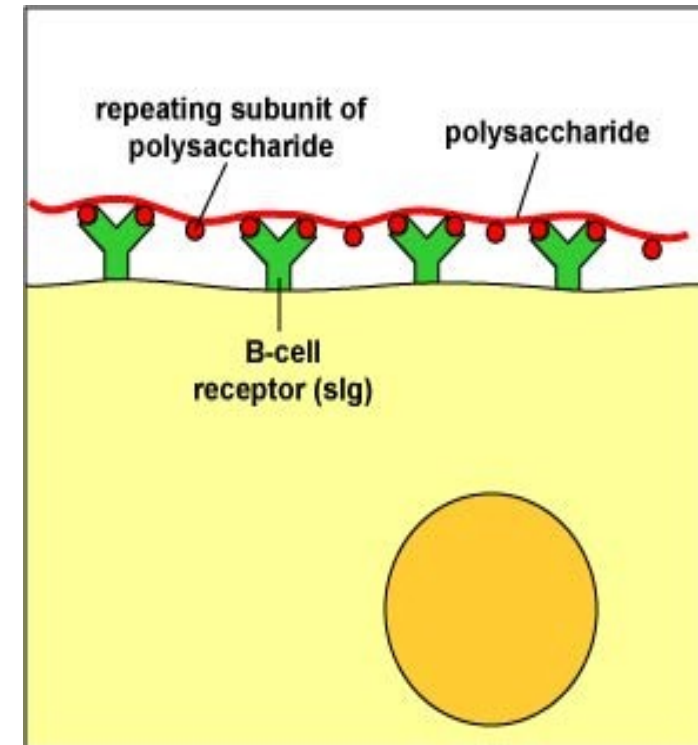
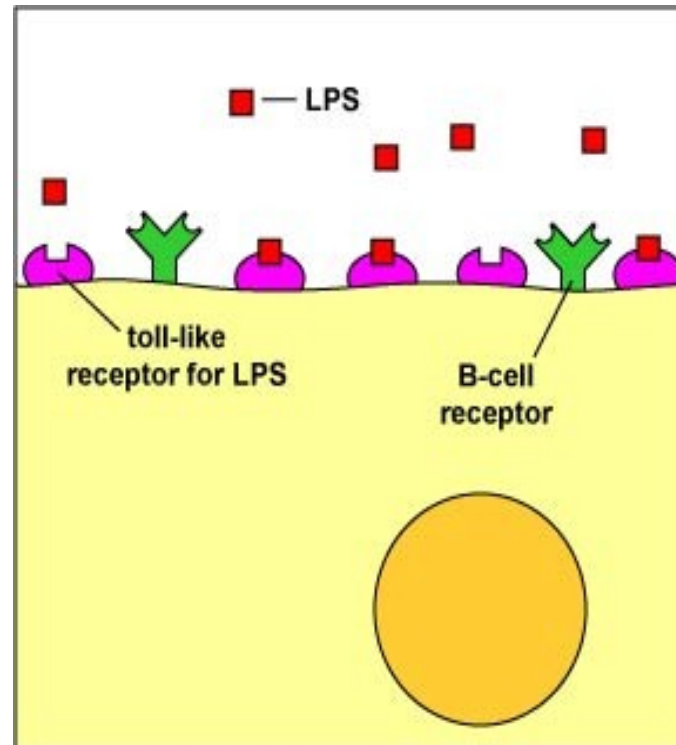
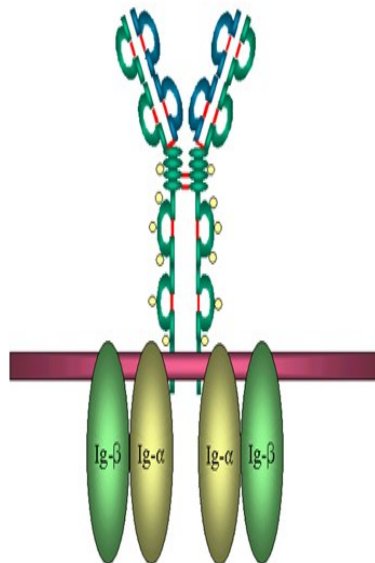
◆ Utilizează CMH I pentru CD8

Receptorul pentru Ag (BCR).

Este reprezentat de molecule de imunoglobuline – monomeri de **Ig M și Ig D** (forma membranară de anticorpi), asociate cu 2 proteine $Ig\alpha$ și $Ig\beta$ (CD79).

BCR interacționează cu molecule antigenice/epitopi din soluții sau fixate pe membrane celulare (macromolecule native – proteine, lipide, glucide, acizi nucleici, grupari chimice mici, etc.).

B Cell Antigen Receptor (BcR)



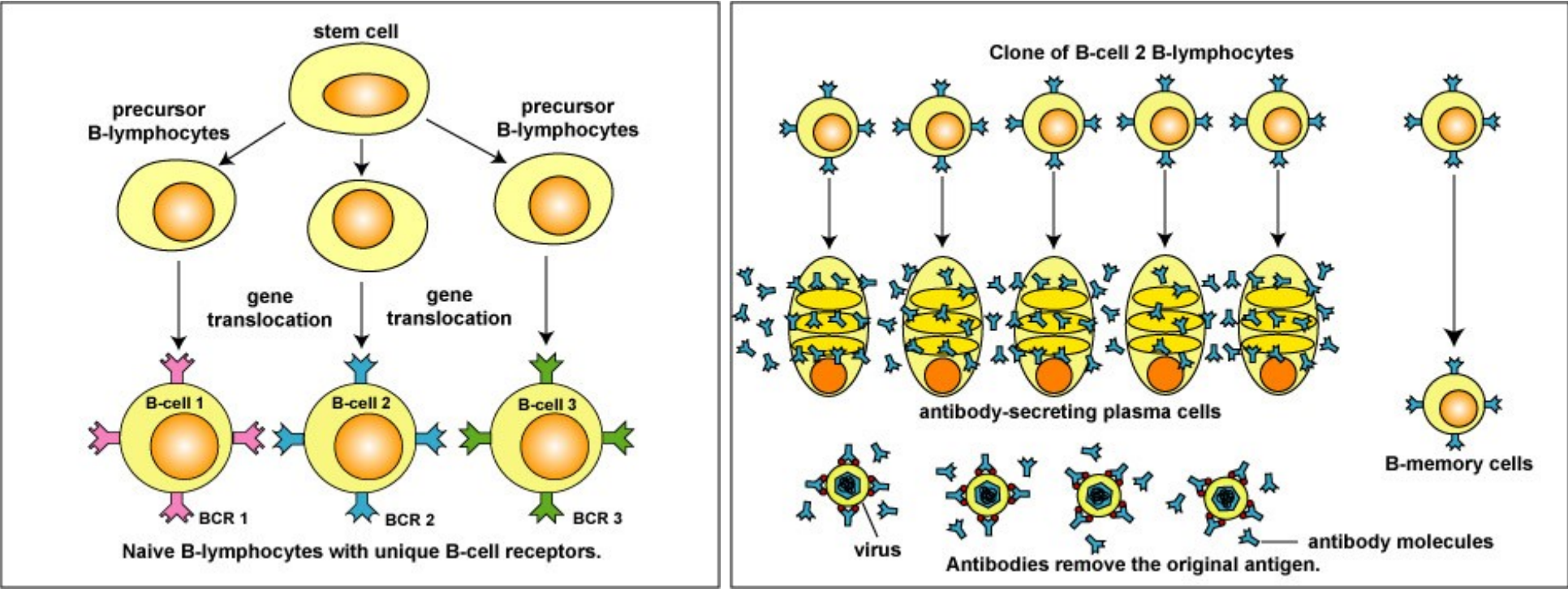
Limfocitele B reprezintă o cotă de 10-15% din toate limfocitele, cu o durată de viață scurtă, în medie 3-5 zile.

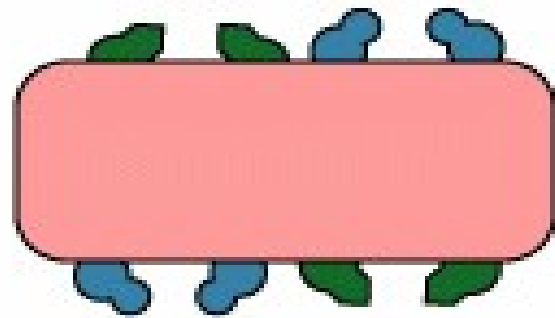
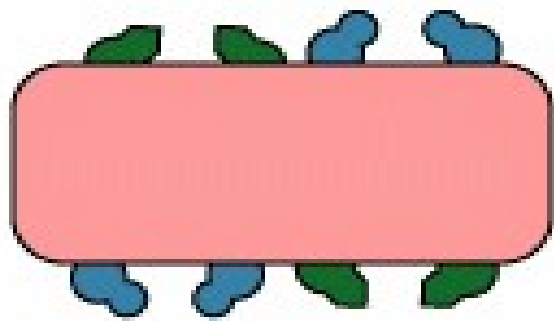
Ca și limfocitele T, **Limfocitele B naive** sunt celulele care încă nu s-au întâlnit cu Ag. Populează organele limfoide periferice, ies pe timp scurt în circuitul sangvin în recunoașterea Ag.

După interacțiunea cu Ag urmează activarea lor, proliferarea și diferențierea în **celule efectoare**:

- ◆ **Limfocitele B** – plasmocite producătoare de anticorpi (Ac).
- ◆ **Limfocitele B** – celule de memorie.

Organismul conține 10^7 - 10^9 clone diferite de BL (limfocite naive), fiecare cu BCR unic, potrivit variantelor plauzibile de Ag.
BCR recunoaște antigenele (solubile, corpusculare) după configurația lor.





Etapele unui răspuns imun umoral

- 1. Întâlnirea Ag cu CPA.** Are loc la poarta de intrare a microorganismelor.
- 2. Recunoașterea specifică a Ag.** Se produce în organele limfoide secundare, fiind asigurată de limfocitele B și T naive prin receptorii pentru Ag (BCR și respectiv TCR).

Important:

- ◆ Limfocitele B pot recunoaște epitopi superficiali conformationali ai moleculelor native de Ag.
- ◆ Limfocitele T recunosc doar epitopi liniari din Ag proteice prezentate de CPA în asociere cu moleculele CMH II – LThelper-CD4.

Etapele unui răspuns imun

- 3. Activarea, proliferarea și diferențierea T sau B limfocitelor în celule efectoare și celule T sau B-memorie.** Coordonarea acestor procese este asigurată de contacte celulare directe și de citokine, eliberate de diverse celule
- 4. Realizarea efectului** (neutralizare, opsonizare, liză, etc). Se produce la locul infecției.

Etapele răspunsului imun umoral

I. Întâlnirea Ag cu CPA

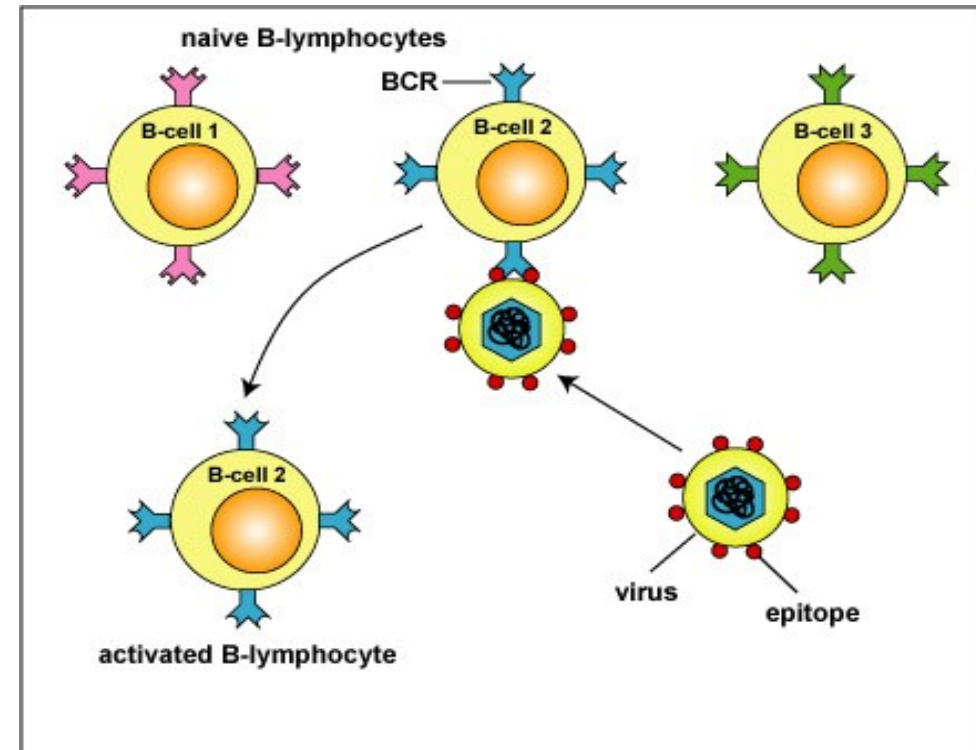
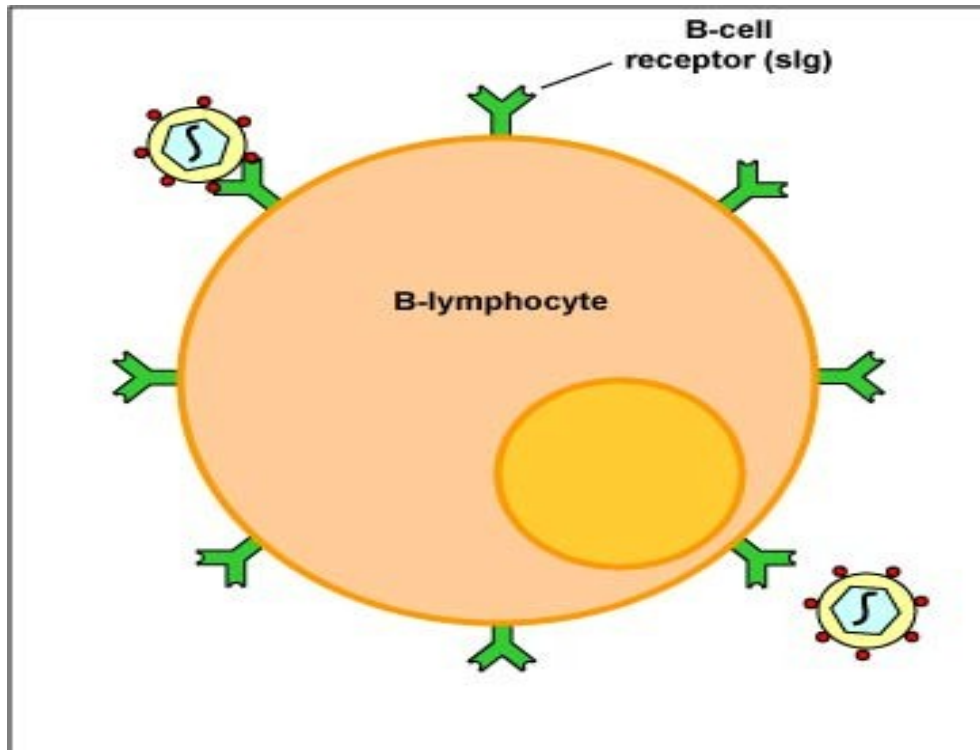
Are loc la poarta de intrare (celule dendritice, macrofage) și în organele limfoide secundare (limfocitul B).

- ◆ Dacă Ag patrunde direct în sânge, întâlnirea are loc în splină.
- ◆ Dacă Ag patrunde prin tractul respirator – în amigdale și țesutul limfoid al bronșilor și mucoaselor.
- ◆ Dacă Ag patrunde prin tractul intestinal – plăcile Peyer, foliculii solitari.
- ◆ Dacă Ag patrunde prin piele – țesutul limfoid dermic.

II. Etapa de recunoaștere

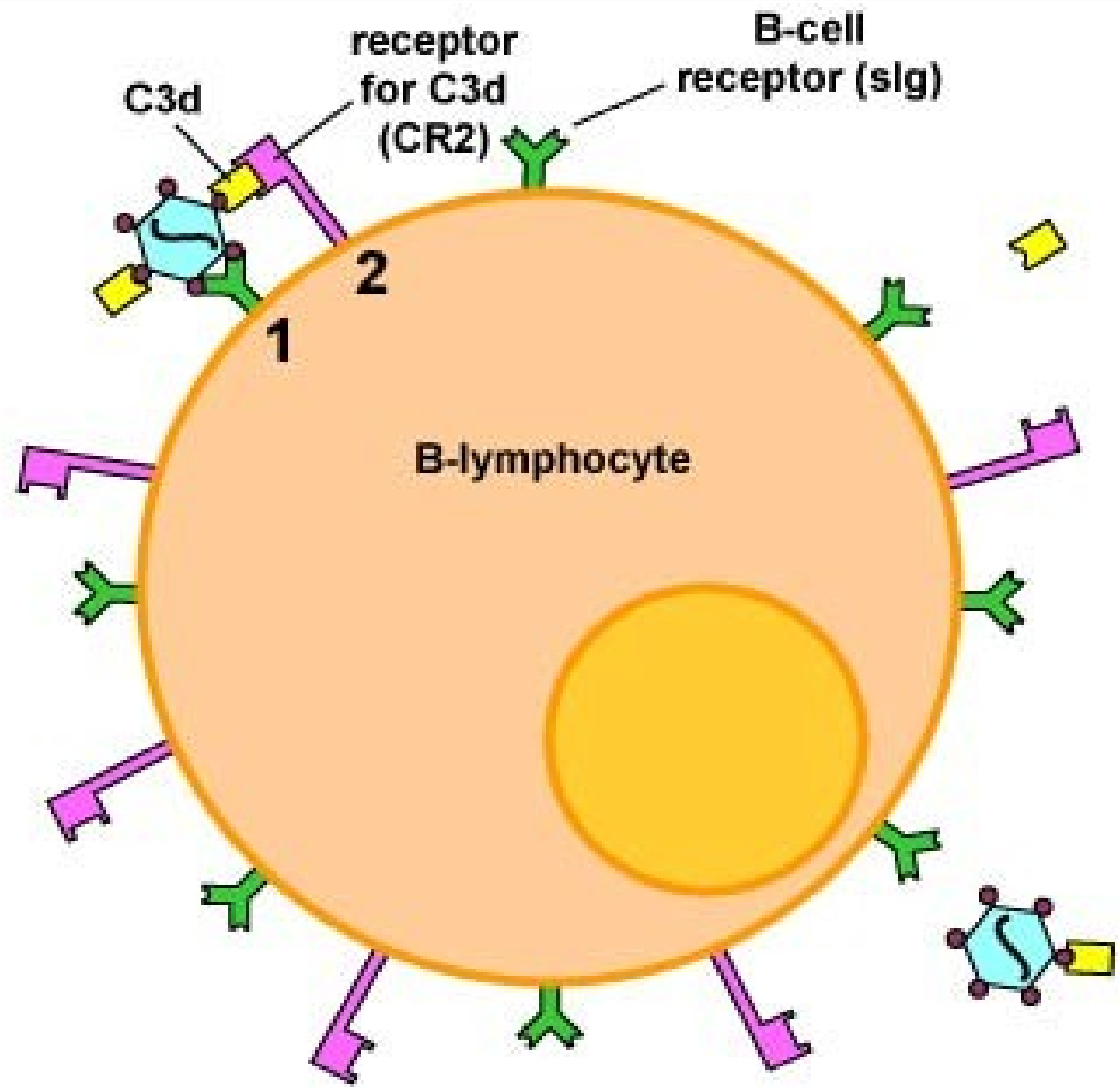
Recunoașterea epitopilor unui Ag de către receptorul specific (BCR) de pe suprafața limfocitelor B naive (selecția clonală), fapt ce rezultă în **activarea LB**.

Limfocitul B naiv recunoaște epitopii prin intermediul moleculelor de **Ig M și Ig D** (BCR) de pe suprafața lor.



Activarea limfocitului B de către **proteinele-Ag-T-dependente se realizează** **etapizat:**

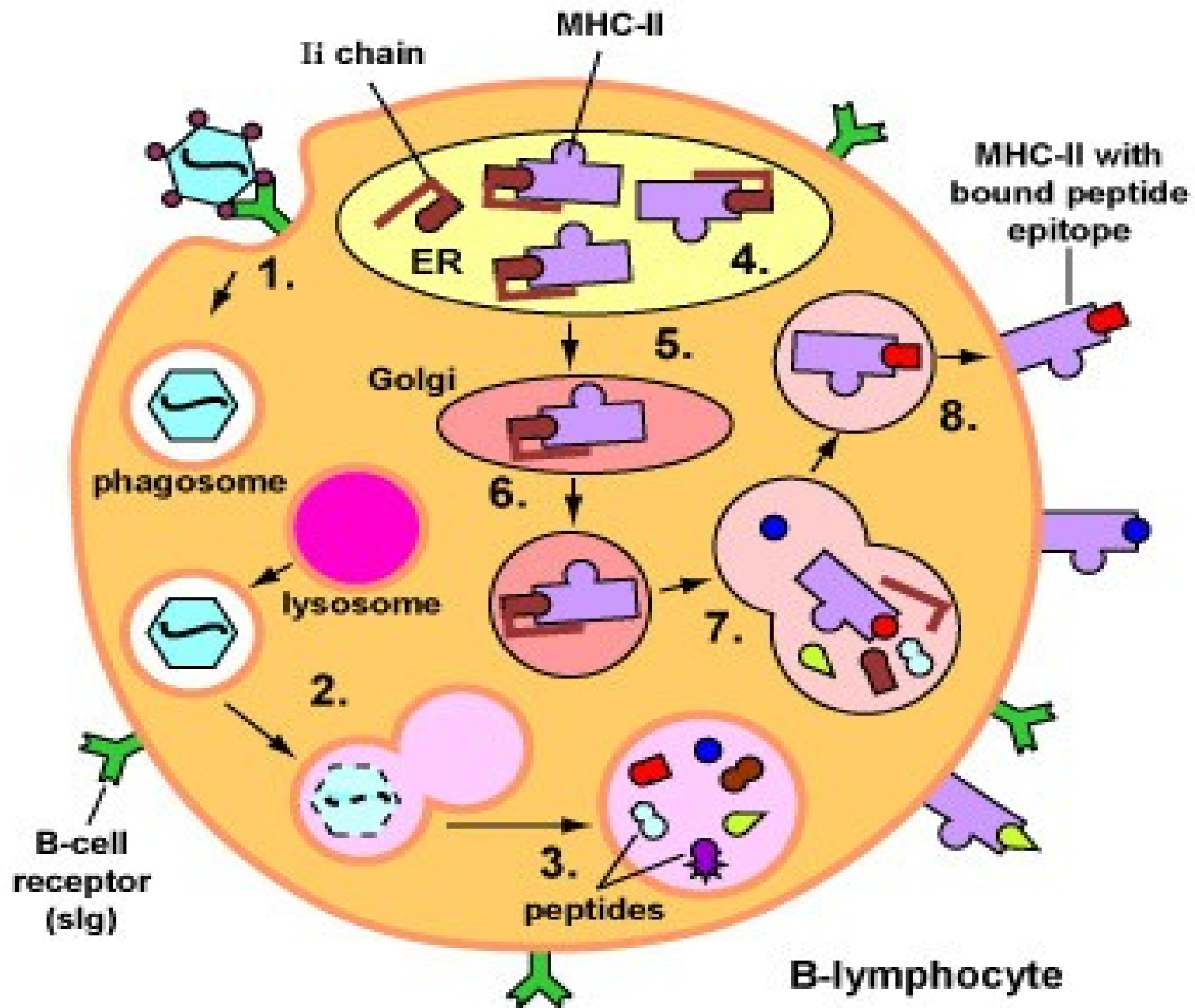
- 1. Fixarea Ag proteic pe LB prin intermediul Ig G și Ig M.**
- 2. Interacțiunea LB cu LT-h activat în prealabil de același Ag.**
- 3. Implicarea sistemelor de co-stimulare (eg, CD21/CR2 pentru fixarea fracției C3d, CD40R-CD40L, IL-4).**



Etapa 1. Fixarea Ag proteic pe LB prin intermediul Ig G,Ig M.

Consecințe:

- Expresia receptorilor de citokine.
- Expresia moleculelor co-stimulatoare (CD80/CD86).
- Expresia moleculelor CMH II.
- Expresia moleculelor de adeziune (favorizează interacțiunea LB cu LTh).
- Internalizarea Ag, procesarea lui și prezentarea peptidelor în asociere cu CMH-II).



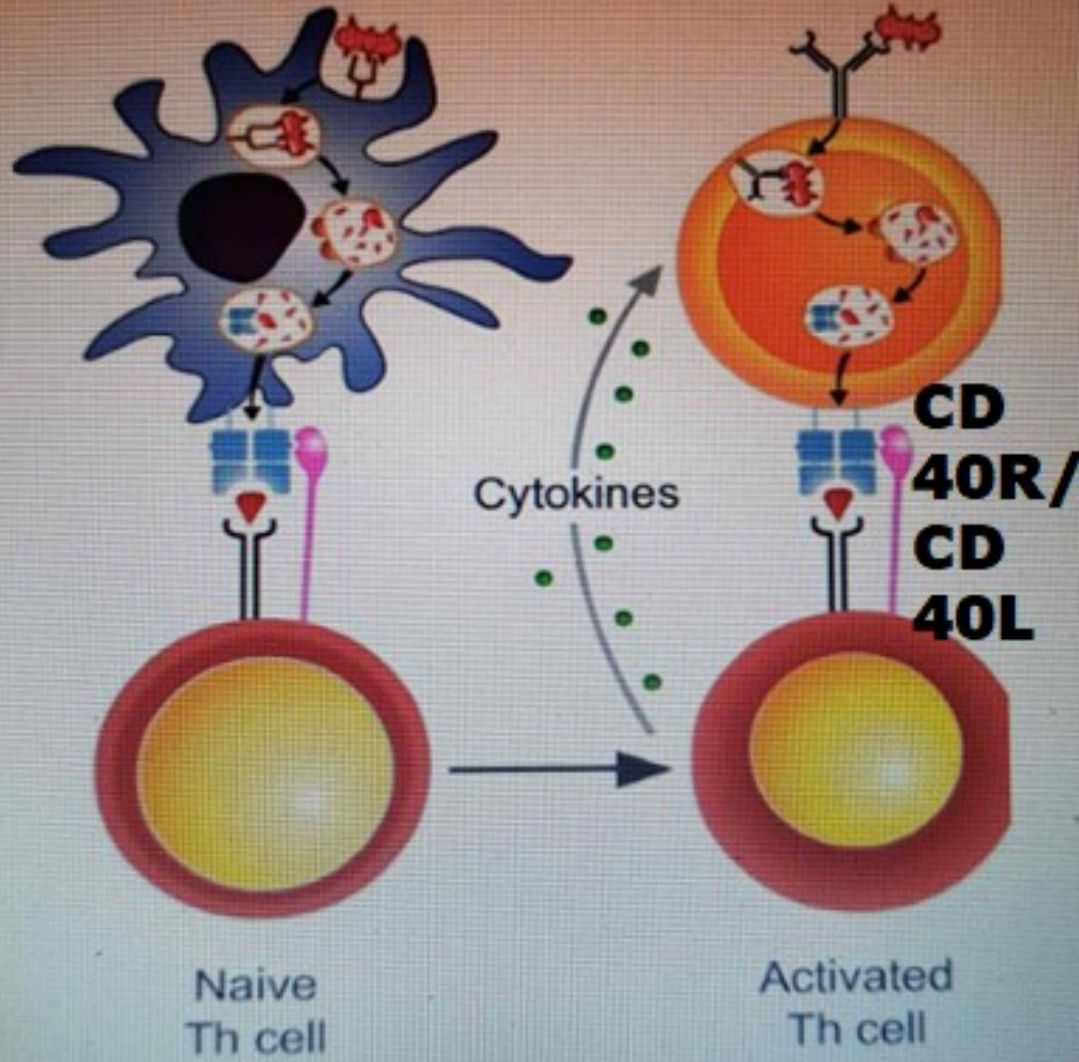
Etapa de activare a LB

Pentru activarea completă a LB este necesar un **semnal co-stimulator**, derivat de LT-helper, activat în prealabil de celulele dendritice (CPA), prezentând epitopi ai aceluiași Ag.

- Acest semnal este mediat de molecule co-stimulatoare de suprafață (CD40R/CD40L) și de citokine secretate de Th (eg, IL-4).

Antigen-presenting cell

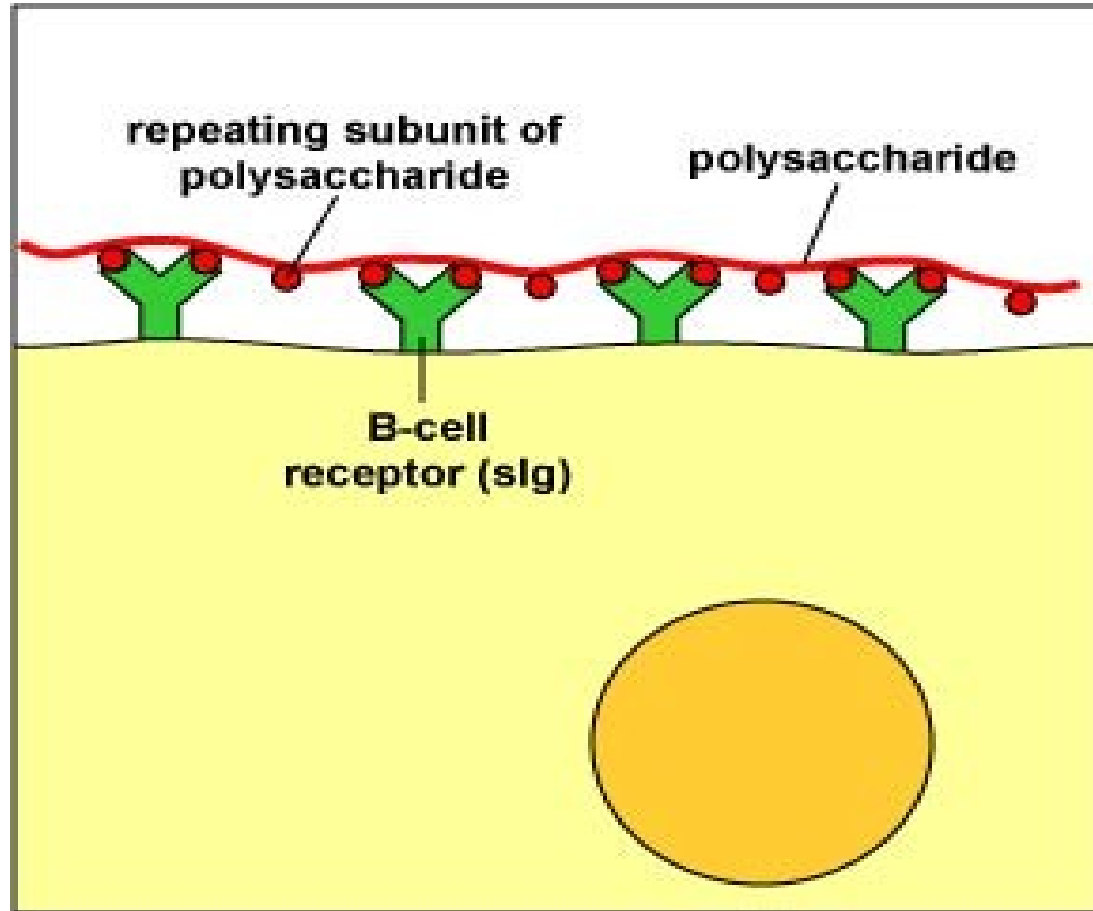
B cell



Consecințele activării LB

1. Expansiunea clonală (proliferarea) a Limfocitelor B.
2. Diferențierea în plasmocite.
3. Secreția de Ig.

Antigenele T-independente (**polizaharide, lipopolizaharide, lipide, etc.**) prin fixarea lor directă de BCR activează limfocitul B, astfel că LB se comporta ca o celulă imunocompetentă.



Activarea LB de către aceste antigene conduce la formarea clonului de plasmocite.

Nu se formează limfocite B de memorie.

Activarea limfocitelor B de un Ag-T-independent

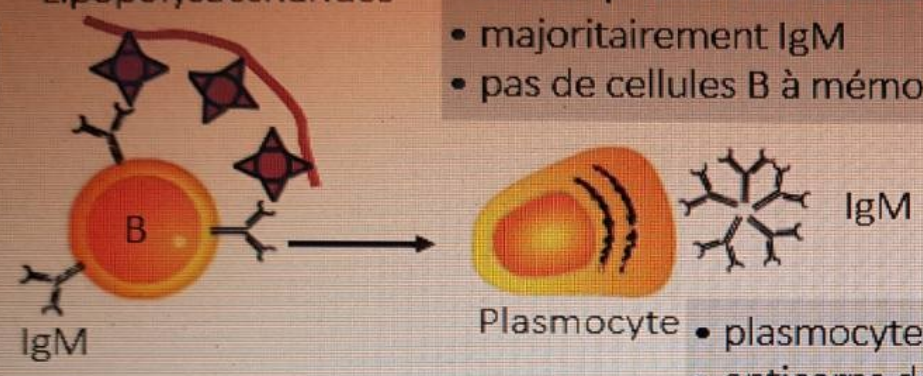
După activarea LB de un-Ag-T-independent (Ag neproteic) urmează **proliferarea LB** într-o clonă de celule identice (**expansiunea clonală**) și **diferențierea** în plasmocite, care vor sintetiza și secreta Ac din clasa (izotipul) **Ig M** cu afinitate redusă, având paratopul identic cu BCR.

Limfocite B-memorie nu se produc.

Réponse TI

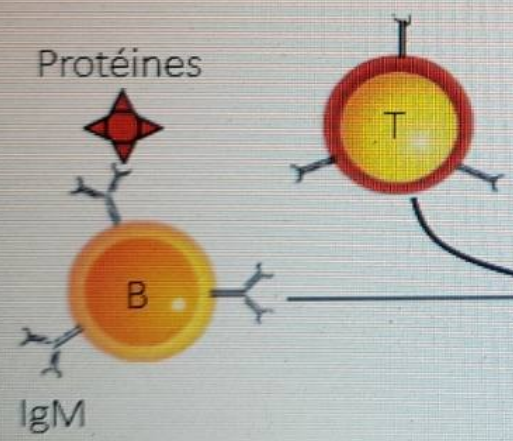
Polysaccharides
Lipopolysaccharides

- plasmocytes de courte durée de vie
- anticorps de faible affinité
- majoritairement IgM
- pas de cellules B à mémoire



Réponse TD

Protéines



- plasmocytes de courte durée de vie
- anticorps de faible affinité
- majoritairement IgM
- pas de cellules B à mémoire

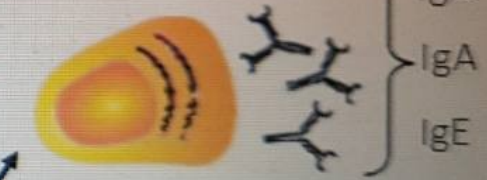
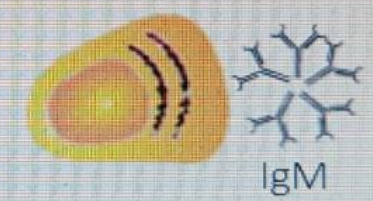
- plasmocytes à longue durée de vie
- anticorps d'affinité élevée
- IgM, IgG, IgA ou IgE
- cellules B à mémoire

Plasmocyte extra-folliculaire

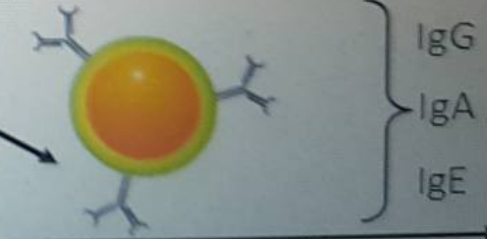
Plasmocyte folliculaire

extra-folliculaire

folliculaire



Cellule à mémoire



Temps après l'infection

Quelques heures

Quelques jours

2 à 3 semaines

Legități importante:

- Dacă limfocitul B a fost activat de un-Ag T-dependent (**proteine**), stimularea proliferării se va produce numai prin interacțiunea dintre limfocitul B și limfocitul Th, activat de același Ag.
- Limfocitele B și T au aceeași specificitate antigenică, doar ca:
 - LB recunosc epitopi nativi (conformationali), iar
 - LT-h recunosc fragmente peptidice ale acestui Ag, prezentate de CPA-CMH II.

Legități importante:

- Limfocitul B naiv întâlnește Ag T-dependent în organele limfoide secundare (zonele B), comportându-se ca o CPA, realizând etapele iminente:
 - captarea,
 - procesarea,
 - prezentarea la suprafața membranei a complexului Ag-CMH-II pentru eventualul contact cu LT-h-CD4.

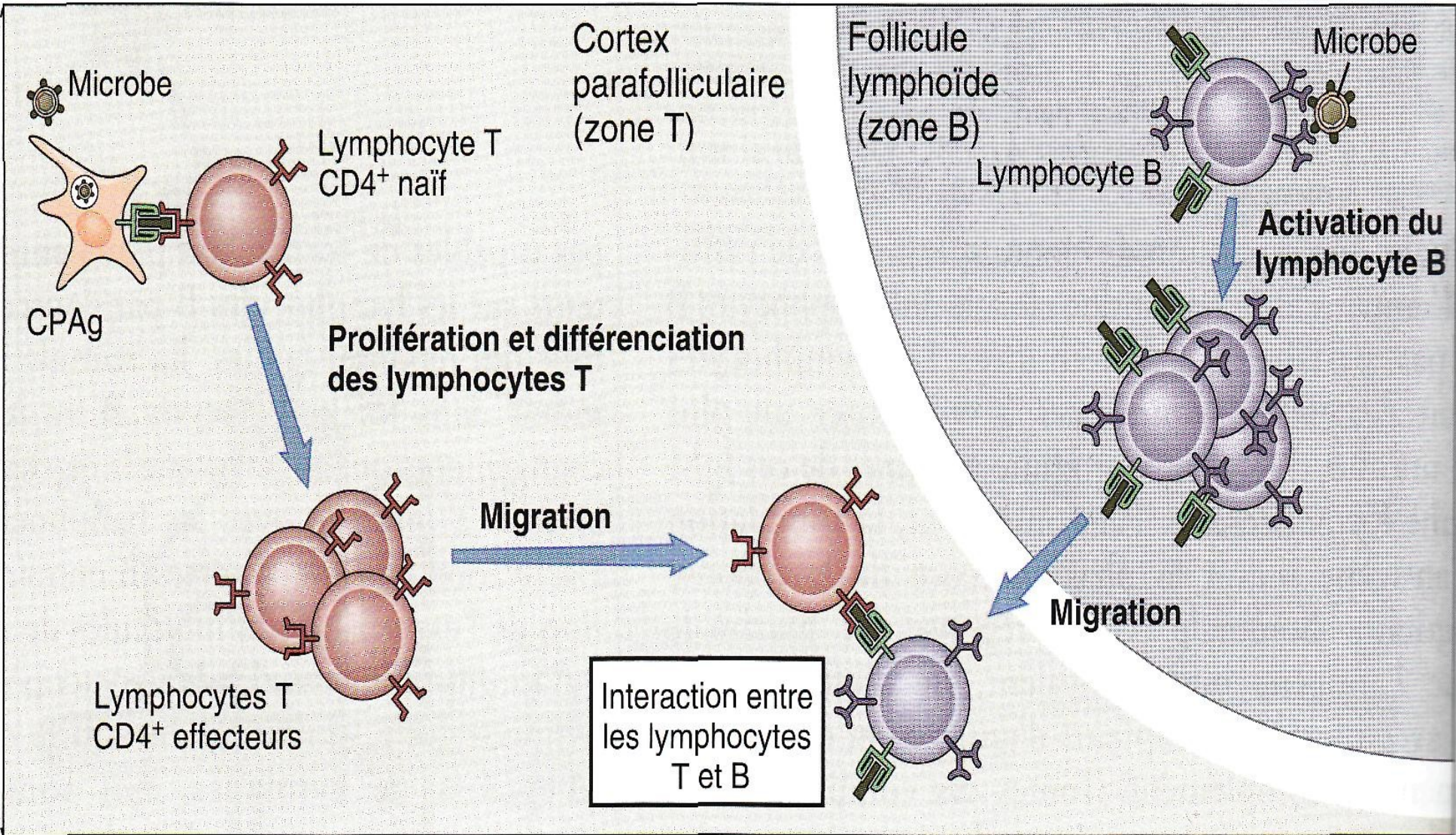
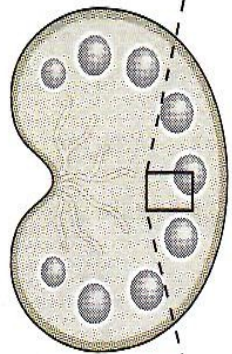
Legități importante:

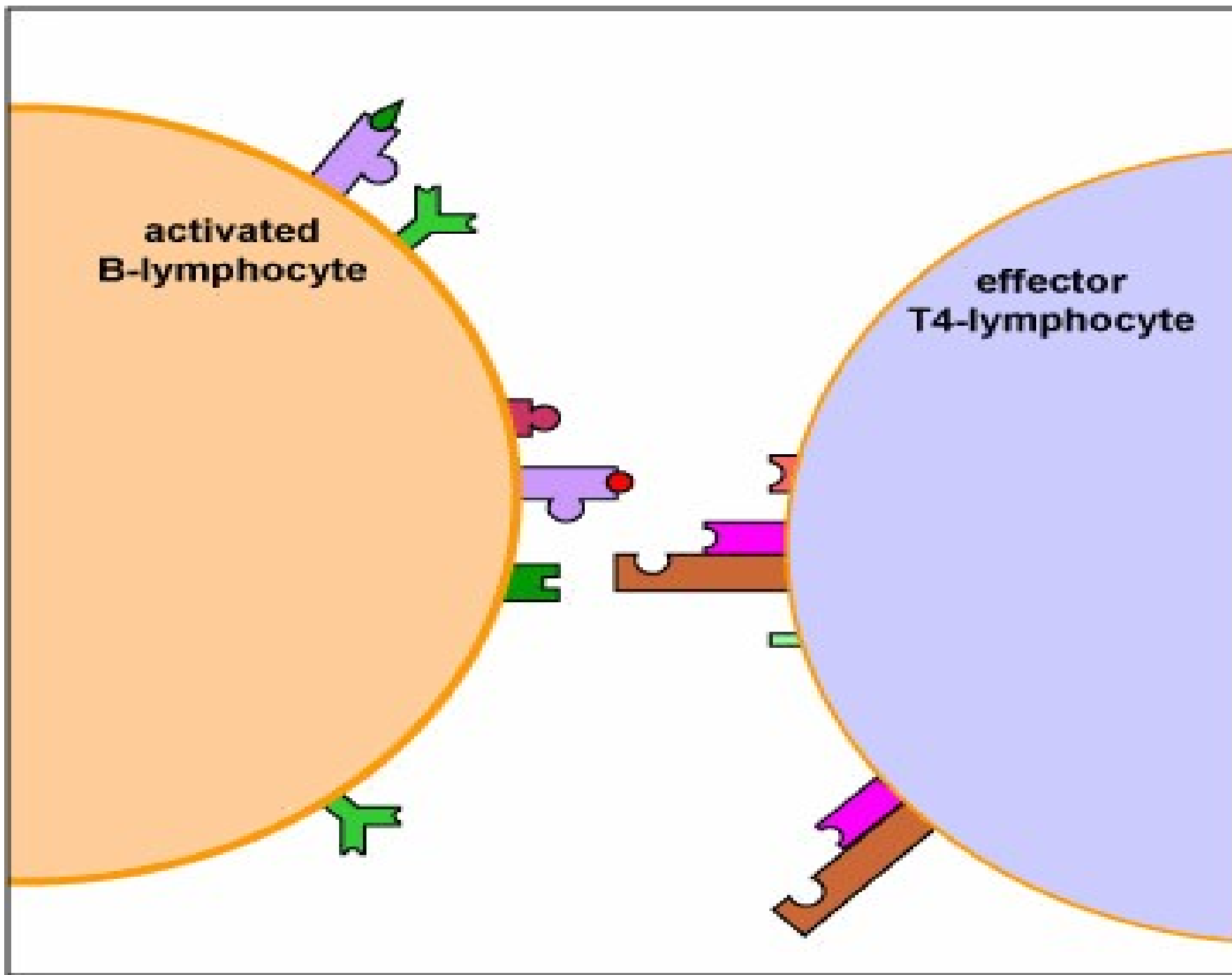
- LT-h migrează spre foliculii limfoizi, la bordura cărora are loc întâlnirea lor cu LB activat de același Ag.
- Complexul TCR/CD4 de pe LT-h recunoaște complexul Ag/CMH II de pe LB activat.
- Ulterior se formează alte legături co-stimulatoare (B7/CD28, CD40R/CD40L).
- Limfocitele Th stimulate secret citokine, care vor acționa asupra limfocitului B activat de Ag (semnal activator secundar).

Présentation de l'antigène et activation des lymphocytes T

Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B

Ganglion lymphatique





- Citokine eliberate de LT induc proliferarea LB activate, stimuleaza diferentierea lor in plasmocite secretoare de **Ac-Ig M** (diferențierea extrafoliculară) cu paratopul (centrul activ) identic cu BCR de pe limfocitul B (100-2000 Ac/sec sintetizați de un plasmocit).
- **Dar: nu se formează clonul de memorie.**

Unele LB revin în foliculi și sub influența citokinelor produse de LT-h se diferențiază în plasmocite secretoare de Ig din alte clase (comutație izotipică) cu optimizarea afinității Ig (diferențierea foliculară):

➤ $\text{IFN}\gamma \rightarrow \text{IgG1, IgG3};$

➤ $\text{IL-4} \rightarrow \text{IgG4, IgE};$

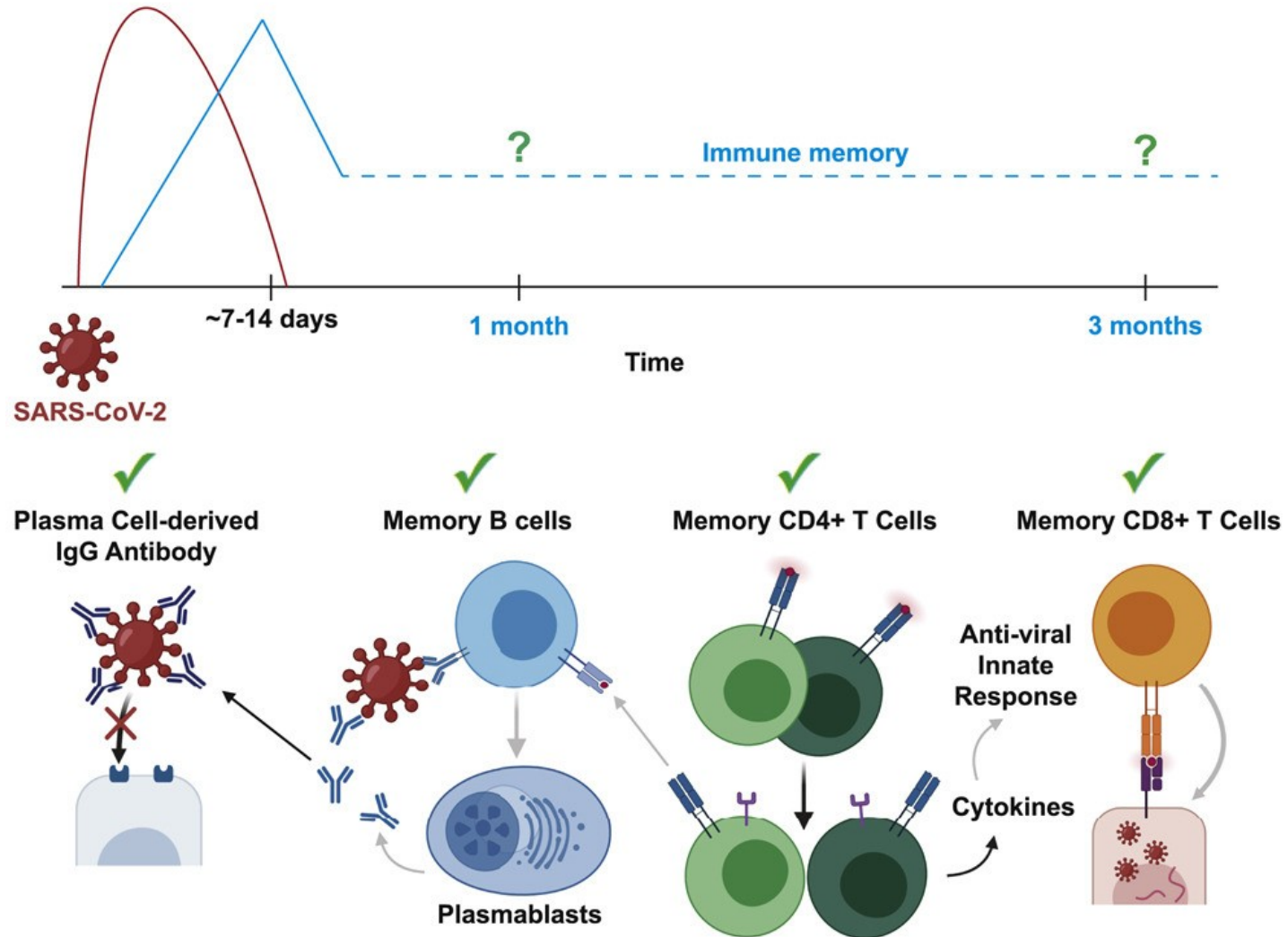
➤ $\text{TGF}\beta \rightarrow \text{IgA}.$

• Se formează și LB-memorie.

- Plasmocitele rămân în organele limfoide periferice, iar Ac secretați pătrund în circulația sangvină.
- Unele plasmocite migrează spre măduva osoasă, continuând să producă Ac mult timp (luni, ani), chiar după eliminarea Ag.
- În caz de infecție a mucoaselor, plasmocitele se vor afla la nivelul acestora (ie, *Lamina propria*), producând Ac (eg, Ig A).

- O parte din LB activate se transformă în *Celule de Memorie.*
- LB memorie nu secretă Ac, ele circulă prin sânge și supraviețuiesc mai multe luni sau ani fiind gata să reacționeze la o pătrundere repetată a Ag.

Does functional SARS-CoV-2 specific immune memory form and persist after mild COVID-19?



Evenimentele principale ale interacțiunii Ag-Ac

1. Aglutinarea bacteriilor (IgM, IgG).
2. Opsonizarea bacteriilor și intensificarea fagocitozei (IgG, IgA).
3. Activarea complementului pe cale clasică și opsonizarea prin C3b.
4. Stimularea inflamației prin C3a, C5a (IgM, IgG).


Evenimentele principale ale interacțiunii Ag-Ac

5. Neutralizarea - blocarea atașării toxinelor/enzimelor, adeziunii bacteriilor, virusurilor la receptorii celulari (IgM, IgG, IgA).
6. Citotoxicitatea mediată celular sau anticorp-dependentă.
7. IgG stimulează degranularea celulelor NK (consecință - distrugerea celulelor infectate cu virus sau tumorale).
8. IgE stimulează degranularea eozinofilelor (distrugerea helminților).
9. Degranularea mastocitelor – IgE induc reacții reaginice (anafilactice).

RESULTS: Antibody-Antigen Binding

Agglutination


Reduces number of infectious units to be dealt with



Bacteria

Activation of complement

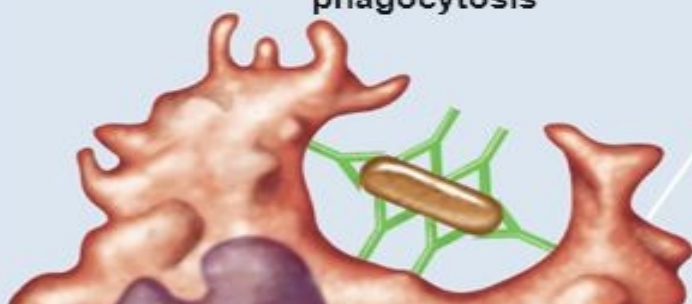
Causes inflammation and cell lysis



Complement

Opsonization

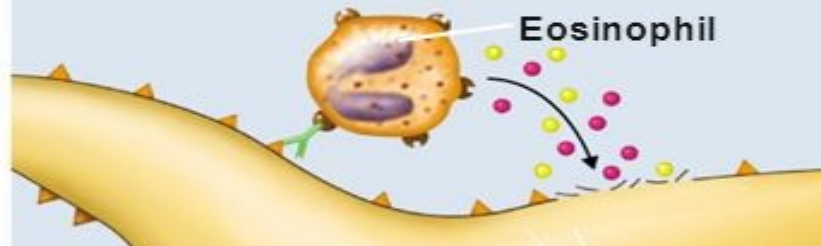
Coating antigen with antibody enhances phagocytosis



Phagocyte

Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

Antibodies attached to target cell cause destruction by macrophages, eosinophils, and NK cells

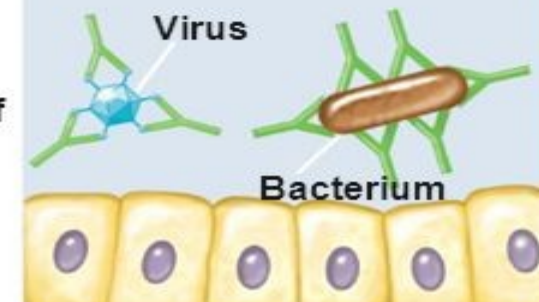


Eosinophil

Large target cell (parasite)

Neutralization

Blocks adhesion of bacteria and viruses to mucosa



Virus

Bacterium

Toxin

Blocks attachment of toxin

Binding of antibodies to antigens inactivates antigens by

**Neutralization
(blocks viral binding sites; coats bacteria)**

Virus
Bacterium

Agglutination of microbes

Bacteria

Precipitation of dissolved antigens

Antigen molecules

Activation of complement system

Complement molecule
Foreign cell
Hole

Enhances

Phagocytosis

Macrophage

Leads to

Cell lysis

Răspunsul umoral primar (la primul contact cu Ag)

Faza 1 – **de latență** – durează 4-7 zile, până la apariția Ac: recunoașterea, procesarea Ag, diferențierea limfocitelor B.

Faza 2 – **logaritmică** – titrul Ac crește, atingând max în a 10-15 zi. Inițial are loc producerea **Ig M**, peste 4-5 zile.

Urmează **IgG** sau alte izotipuri de Ig (sub influența citokinelor produse de LT-h).

Faza 3 - **producerea maximă a Ac**. Durata variază în funcție de Ag.

Faza 4 – **diminuarea titrului de Ac (declin)** – În cazul Ag proteice dureaza săptămâni, Ag polizaharidice – luni, Ag virale – ani.

Raspunsul imun primar induce formarea celulelor B memorie.

Răspunsul umoral secundar
(la un contact repetat cu același Ag).

Este asigurat de LB-memorie

- Perioadă de latență scurtă (ore).
- Ascensiune rapidă a titrului Ac.
- Titru maxim de Ac menținut o durată mai mare.
- Afinitate crescută a Ac față de Ag.
- Producerea anticorpilor **Ig G**.

- Serul sangvin obținut de la un organism imunizat cu un Ag conține o mare varietate de molecule de Ac, produși de diferite clone de LB.

Aceștia sunt **Ac policlonali**.

- **Ac monoclonali** sunt absolut identici, ca rezultatul fuzionării LB cu o celulă tumorală. Astfel, hibridomul obținut se multiplică ca o celulă tumorală și secretă Ac omogeni (BCR) și pot fi utili în detectarea receptorilor de pe suprafața celulelor, tratament prin antagonizarea diferitor proteine.

