A grid of colored squares with the text 'Toleranța' and 'imună'. The grid consists of several squares of different colors: red, white, yellow, blue, and grey. The text 'Toleranța' is in the middle-left square, and 'imună' is in the middle-right square. The grid is formed by thick black lines.

**Toleranța**

**imună**

## Toleranța umună:

- ◆ Capacitatea sistemului imun de a „suporta” prezența propriilor antigene sau antigenelor străine fără a manifesta o reacție imunitară de apărare. Poate fi completă sau parțială.
- Întreruperea toleranței fata de antigenele proprii (autoantigene, self-antigen) provoacă boli autoimune.
- Toleranța imună fata de antigenele non-self (bacterii, virusuri, celule alogene, etc.) conduce la absența sau la un răspuns imun foarte slab contra patogenilor, contra grefelor.

## Toleranța umună:

- **Toleranța imună poate fi congenitală și adaptivă.**

**Toleranța imună congenitală** – toleranța la Ag (tolerogen) apare la contactul sistemului imun cu Ag în perioada embrionară. După naștere acest self-Ag nu va declanșa vre-un răspuns imun.

Clonele precursoare ale limfocitelor T capabile să recunoască acest Ag vor fi lichidate în timus prin apoptoză.

Un patern special – toleranța mamei față de antigenele fătului în perioada de gestație.

## Toleranța imună adaptivă:

Apare la pătrunderea în organism a Ag în doze **mari sau foarte mari**, fiind mediată de apoptoza limfocitelor reactive și supra-reactive (paralizia imunologică).

Are loc deleția (eliminarea) clonală a clonului de celule antigen-reactive sau se produce **anergia** și prin blocarea receptorilor clonelor specifice ale limfocitelor B și T.

Clasic **Anergia** se consideră ca variantă a toleranței induse de doze mari de Ag pe fundalul **inhibiției** răspunsului imun.

**Anergia** este tratată în contextul a 2 modele:  
**specifică și nespecifică.**

Anergia specifică – lipsa reactivității imune la un Ag individual.

Anergia nespecifică – incapacitatea sistemului imunitar (LT și LB) de a reacționa cu oricare Ag.

Prin inducerea statusului de **anergie** se optează asupra unui control al evoluției alergiilor și stărilor autoimune!

# ANERGIA

Un mecanism important al anergiei este deprecierea moleculelor de costimulare, necesare CPA în vederea activării ulterioare a limfocitelor T (Th1/Th2/Th17) cum ar fi în primul rând:

- **CD40L (pentru CD40R)**
- **CD28 (pentru CD80 sau B7-1)**

## Toleranța imună adaptivă:

◆ La pătrunderea dozelor foarte mici de Ag se produce supresia sistemului imun prin activarea limfocitelor T și B supresoare.

### Efecte pozitive ale toleranței imune

1. Evitarea distrugerii structurilor proprii.
2. Evitarea dezvoltării stărilor autoimune.
3. Evitarea rejetului alogrefei.

### Efecte negative ale toleranței imune

1. Nu se asigură eliminarea antigenului patogen.
2. Este iminent riscul septicociemiei.

Eliminarea și inactivarea limfocitelor T și B care expresează cu înaltă afinitate receptori către Ag-self este baza toleranței imune sau **autotoleranței imune prin:**

- **Toleranță centrală**
- **Toleranță periferică**



## **Toleranță centrală –**

Se dezvoltă în cadrul maturării celulelor T și B naive în timus și, respectiv în măduvă, astfel, că la contactul cu Ag-self LT și LB reactive vor pieri prin apoptoză sau vor prelua un receptor care nu reacționează cu Ag-self – selecție negativă .

## **Toleranță periferică –**

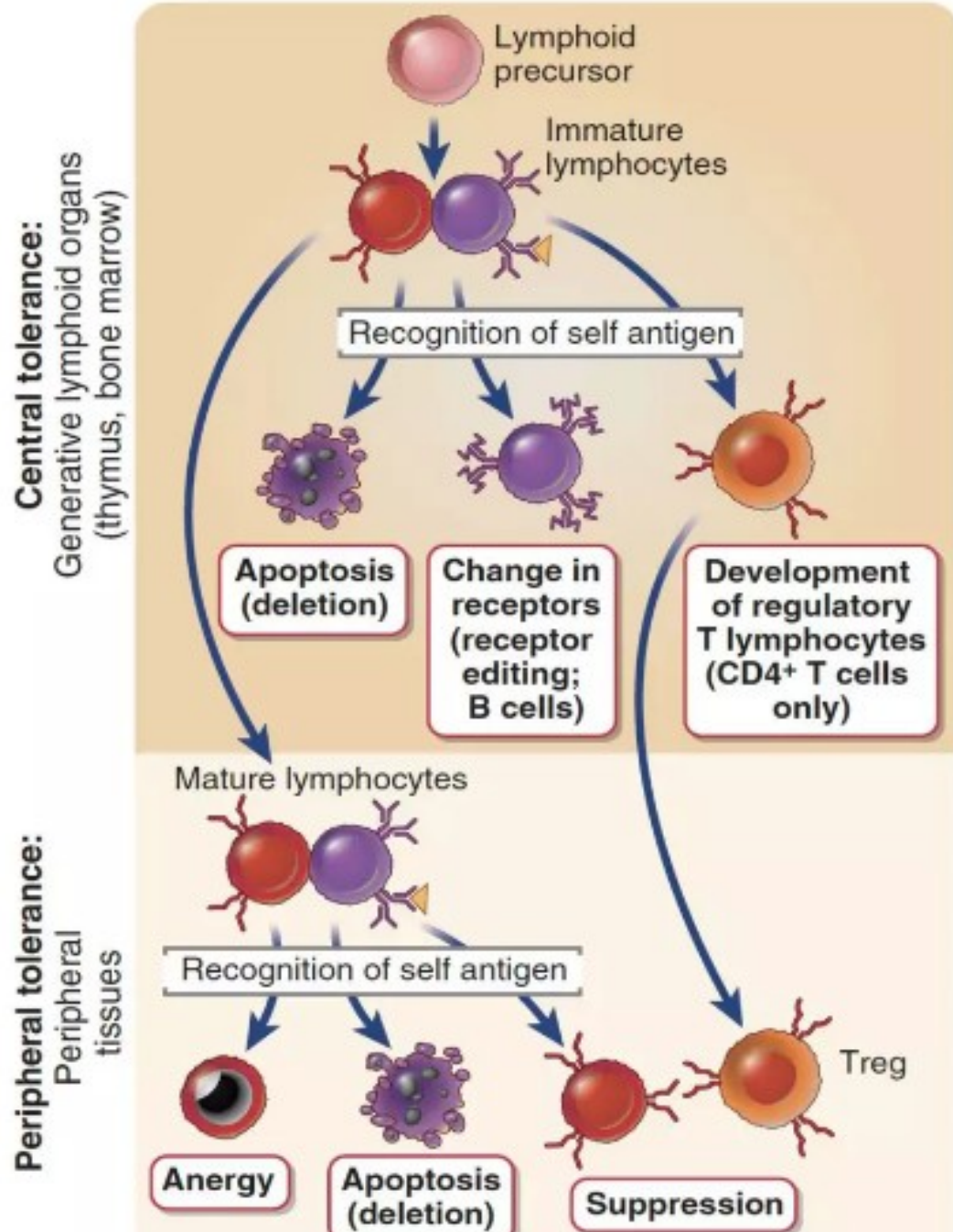
Limfocitele T și B care au suportat maturarea centrală vor pierde la periferie capacitatea să interacționeze cu Ag-self prin 3 manevre:

- (1) Anergie,
- (2) Apoptoză,
- (3) Supresia de către celulele reglatoare, CD3.

# Mecanismele toleranței imune:

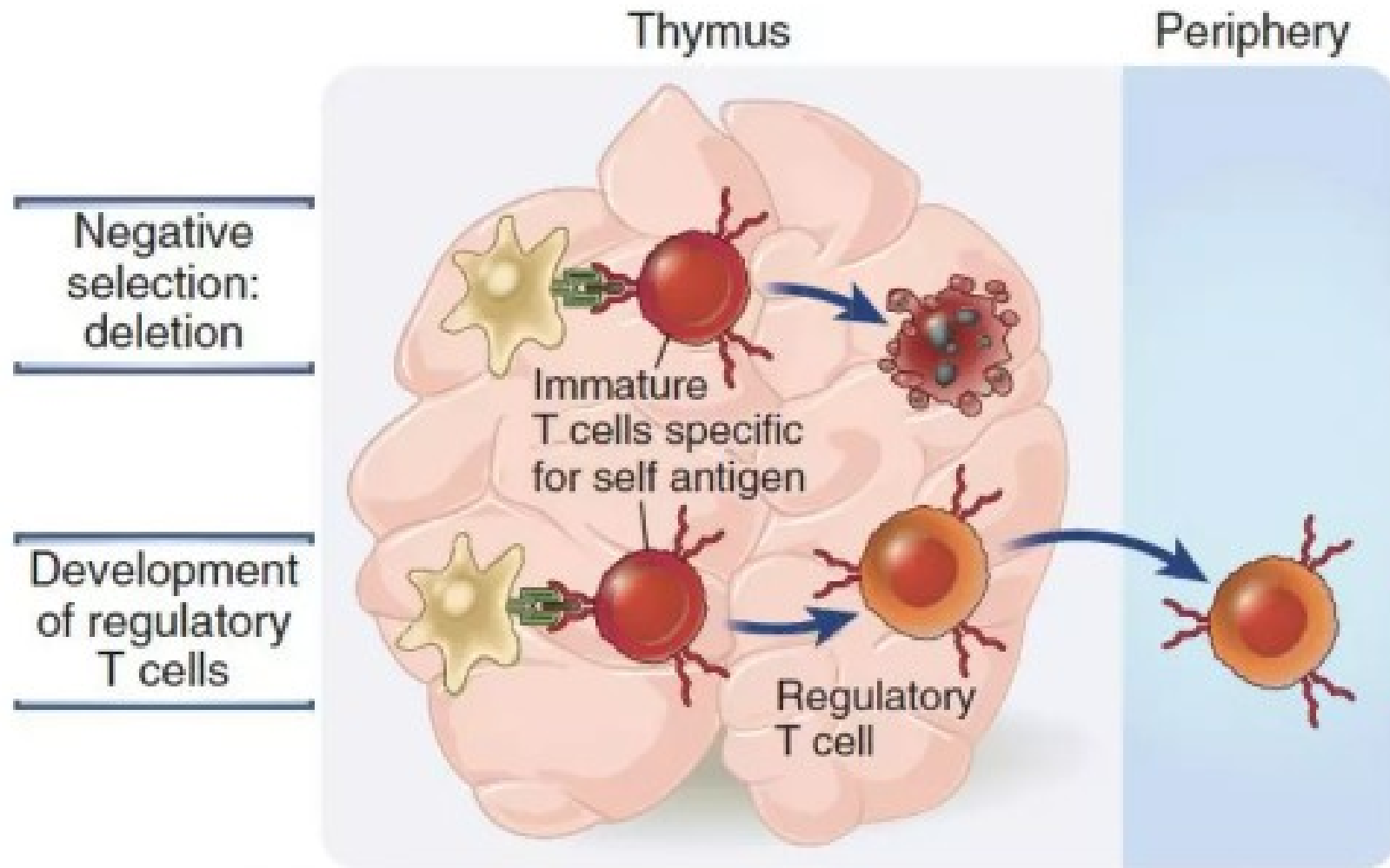
Centrală (timus și măduvă)

Toleranță periferică



# Toleranța limfocitelor T:

- Toleranța centrală
- Toleranța periferică



- Sunt 2 mecanisme importante ale toleranței limfocitelor T de patern central:**
- 1. LT cu afinitatea înaltă față de Ag vor pieri prin apoptoză (selecție negativă).**
  - 2. CD4 se pot converti în limfocite T reglatoare (supresoare).**

- Celulele epiteliale din medula timusului sunt capabile să expreseze toată gama de antigene, care sunt iminente tuturor organelor periferice. Această expresie este controlată de o proteină specială, definită ca **proteina autoimună reglatoare (PAR)**. Limfocitele T imature care recunosc antigenele expresate vor pieri prin apoptoză.

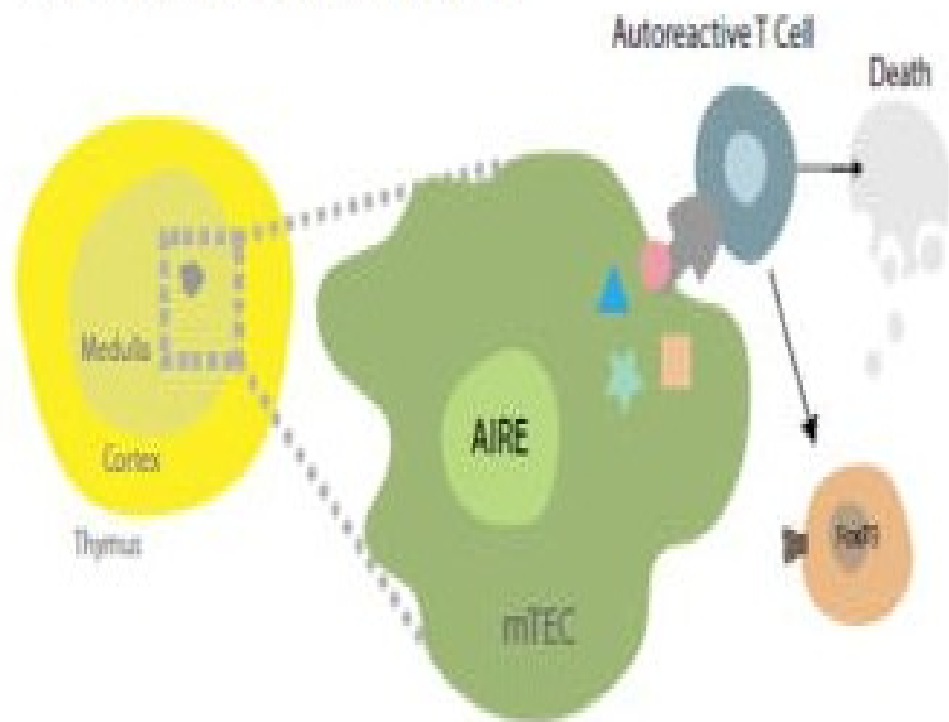
- **Mutații în gena PAR (gena AIRE – Autoimmune Regulator)** va conduce la diferite maladii autoimune, în special la sindromul autoimun poliendocrin, caracterizat prin afectarea de către LT a adrenalelor, paratiroidelor, pancreasului.

**Sindromul poliendocrin autoimun este o tulburare genetică autosomal recesivă.**

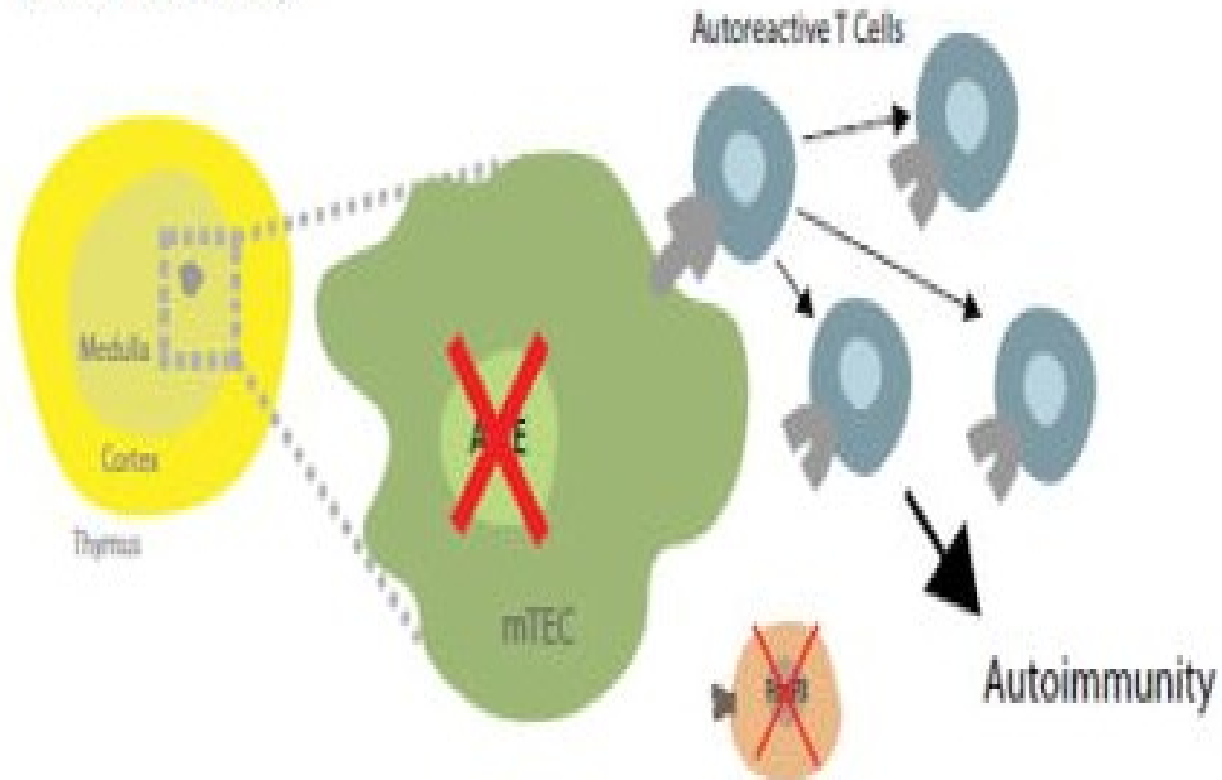
**Astfel, ambii părinți trebuie să aibă o mutație a genei AIRE pentru ca un copil să se nască cu această tulburare.**

**M.Schmidt a relatat pentru prima dată în 1926 la un copil statusul de hipotiroidism și hipocorticism, asociat cu infiltrarea limfocitelor T în aceste glande.**

## A. Central T cell Tolerance



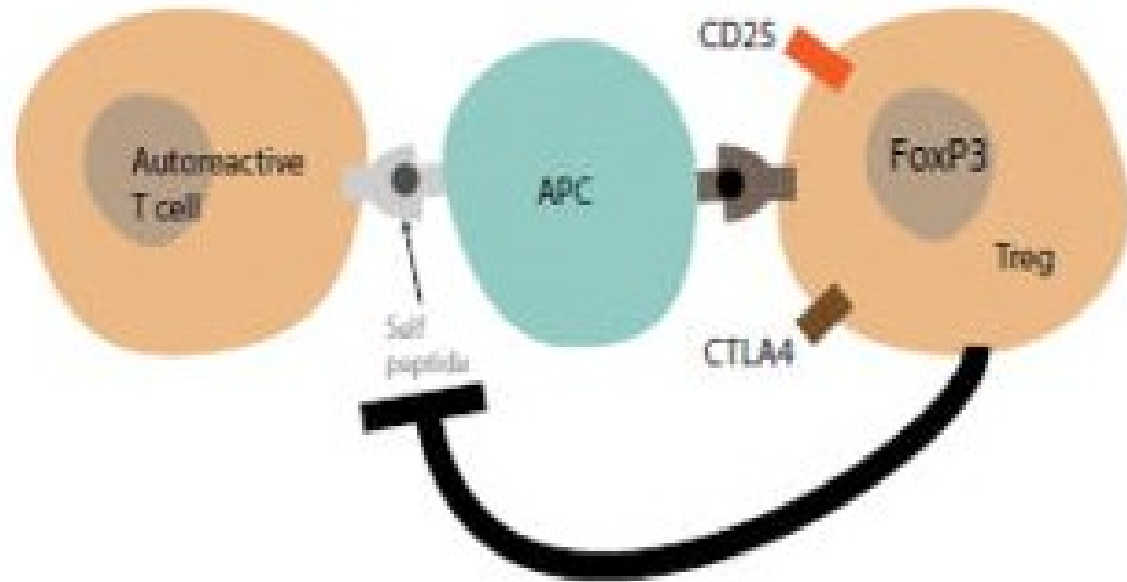
## Aire Deficiency



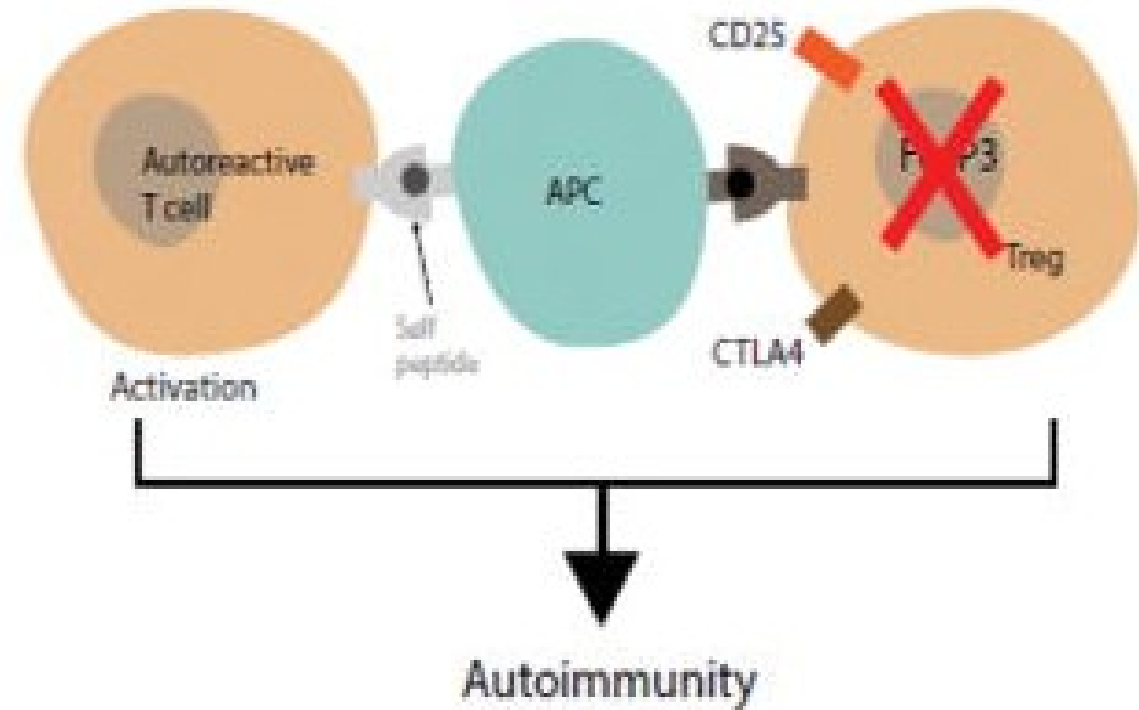
**FoxP3 (forkhead box P3) - cutie cu furcă**

**IPEX - immune polyendocrinopathy X-linked syndromes**

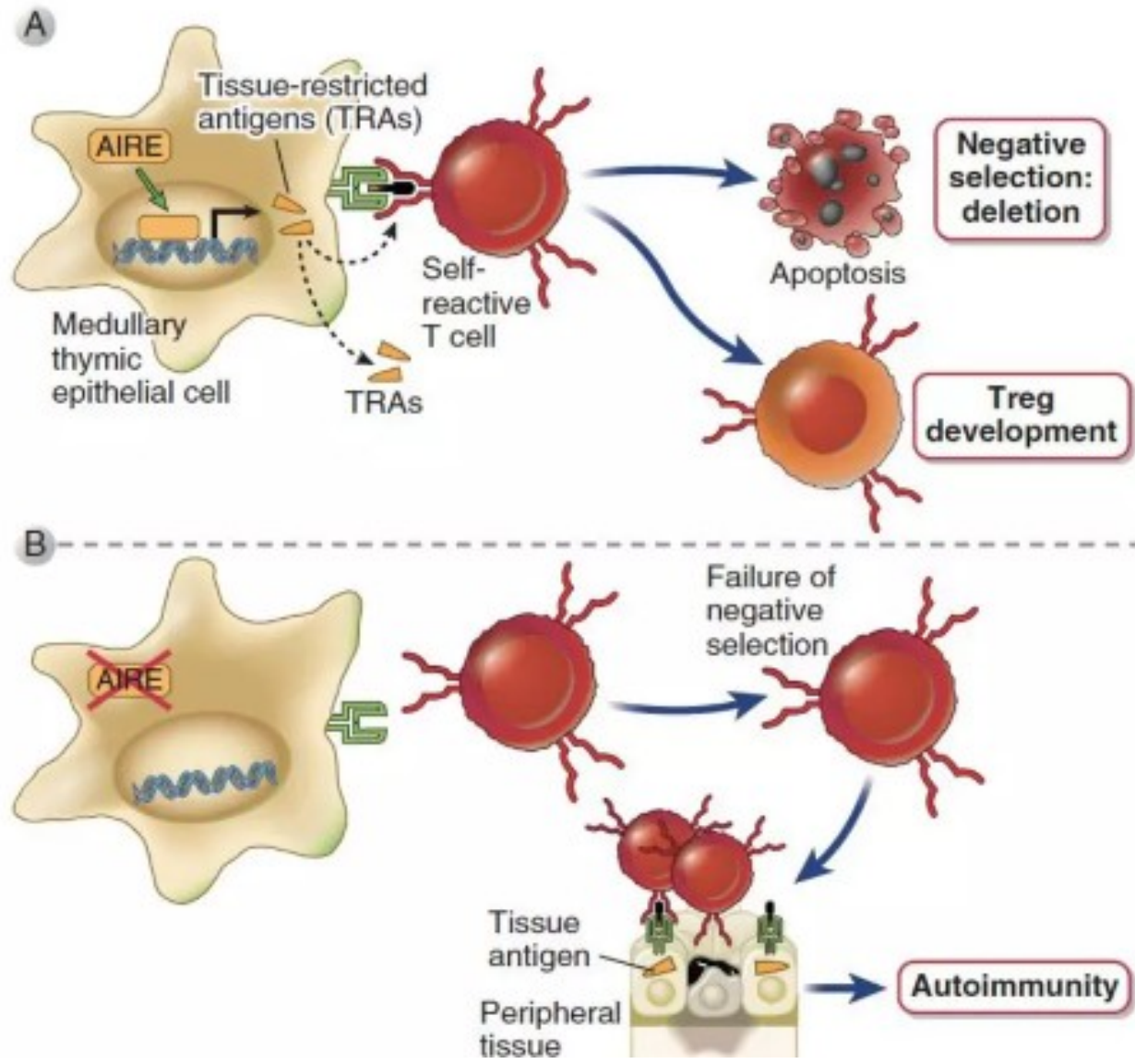
### B. Peripheral T cell Tolerance



### IPEX







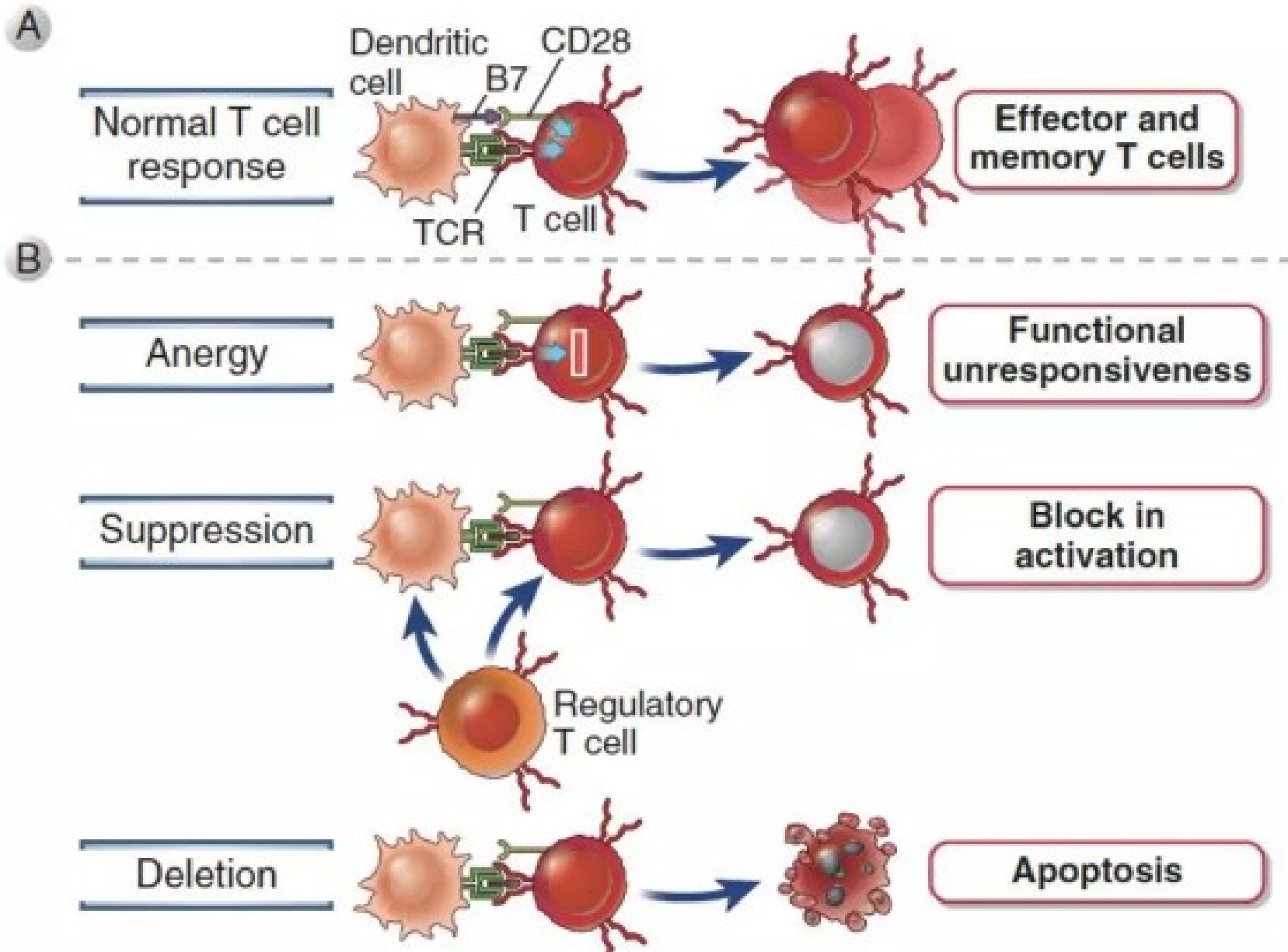
## Toleranță limfocitelor T - centrală

A- evoluție normală

B- evoluție defectuoasă:

Mutații în gena proteinei autoimune reglatoare nu asigură apoptoza LT ce recunosc Ag-self și nu suportă selecția negativă.

La periferie LT ce scap de selecția negativă vor induce leziunea țesuturilor periferice – procese autoimune.



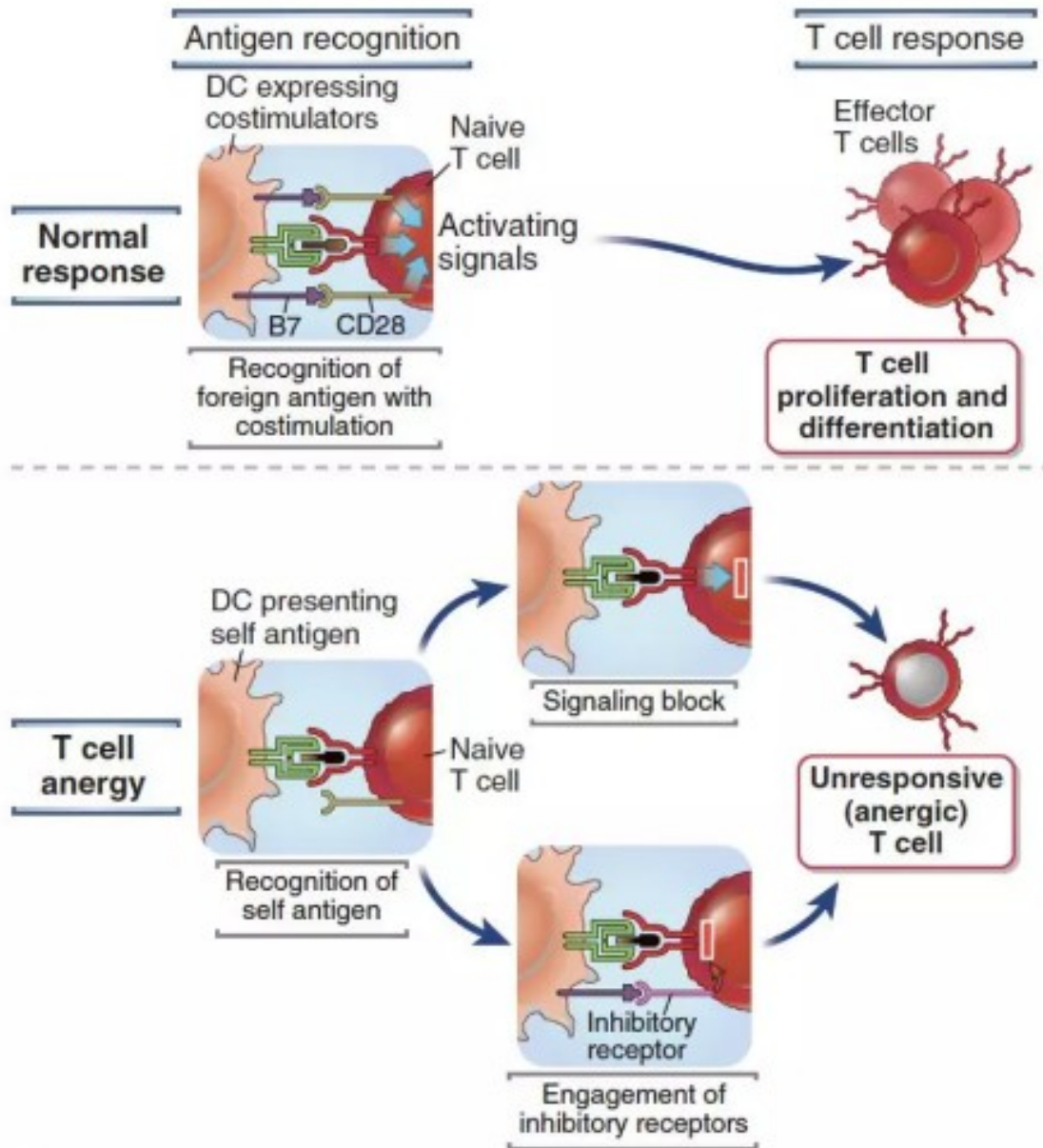
## Toleranță limfocitelor T - periferică

**B:**

◆ Anergie;

◆ LT-reglatoare;

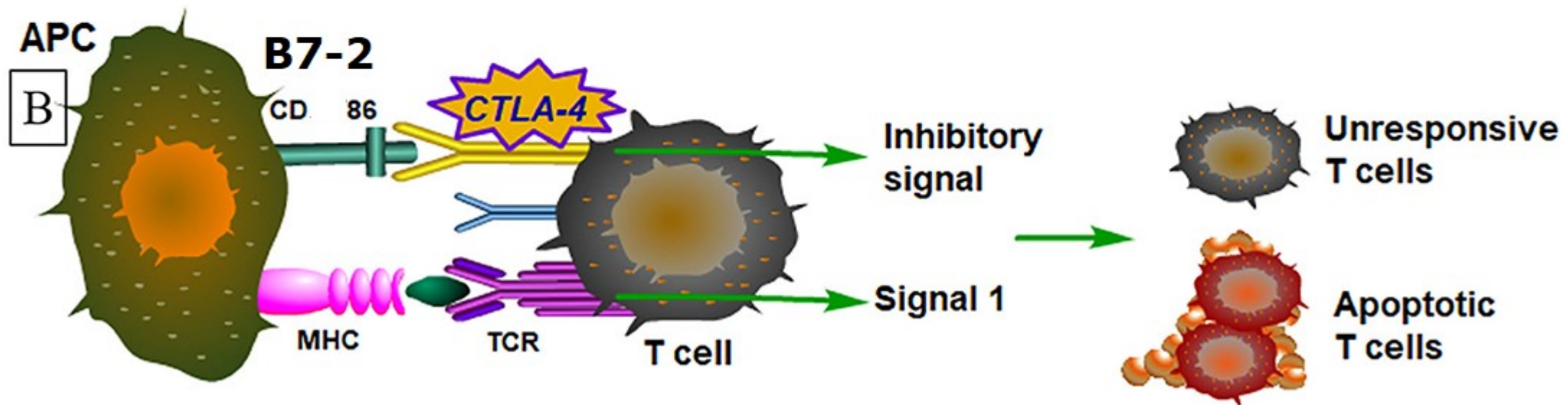
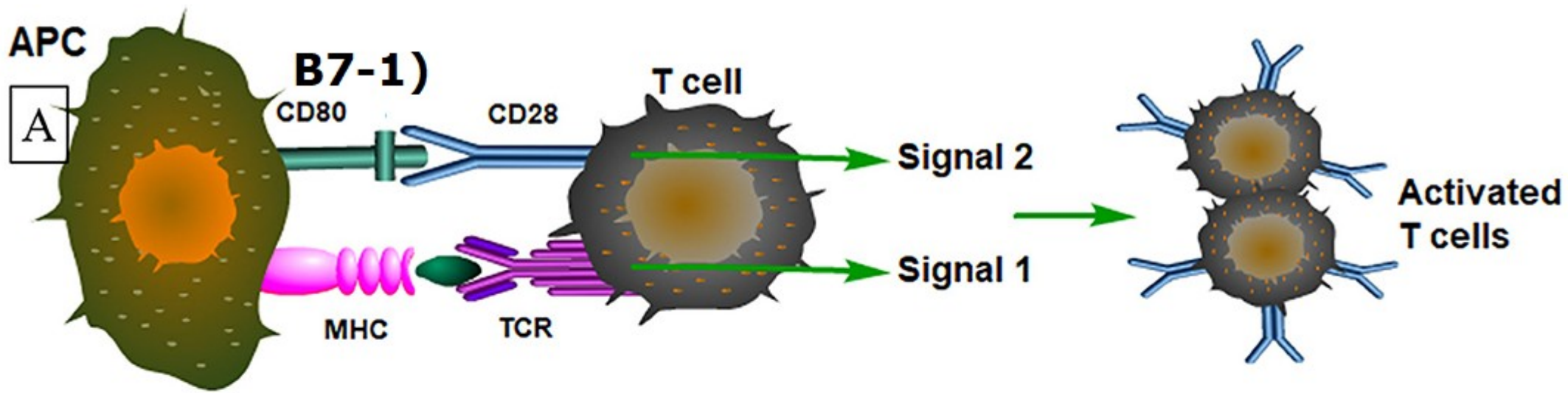
◆ Apoptoză.



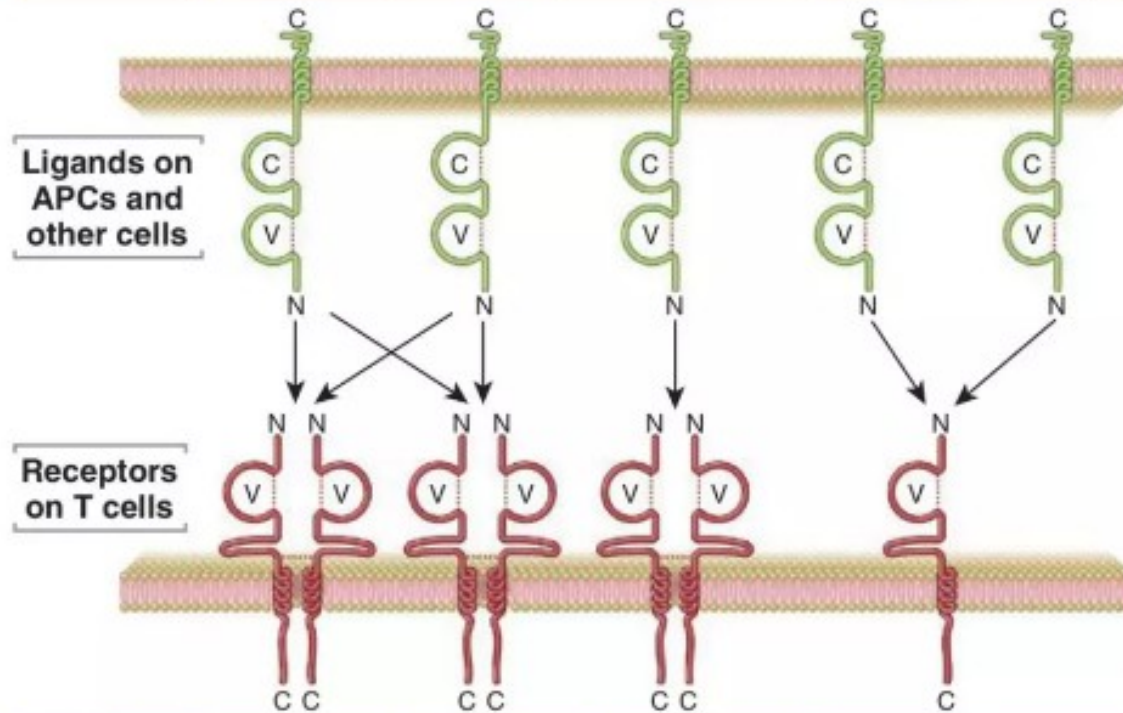
Anergie:  
Nereceptivitate funcțională.

Dacă LT-CD4 sunt expuse la Ag în absența costimulației (CD28-B7-1 sau CD80), atunci aceste CD-4 nu vor răspunde la Ag:

- bloc de signal;
- receptor inhibitor.



<b>Expression</b>	DCs; macrophages, B cells		DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; macrophages, B cells; endothelial, epithelial, and tumor cells	
<b>Name</b>	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	ICOS-L (CD275)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)

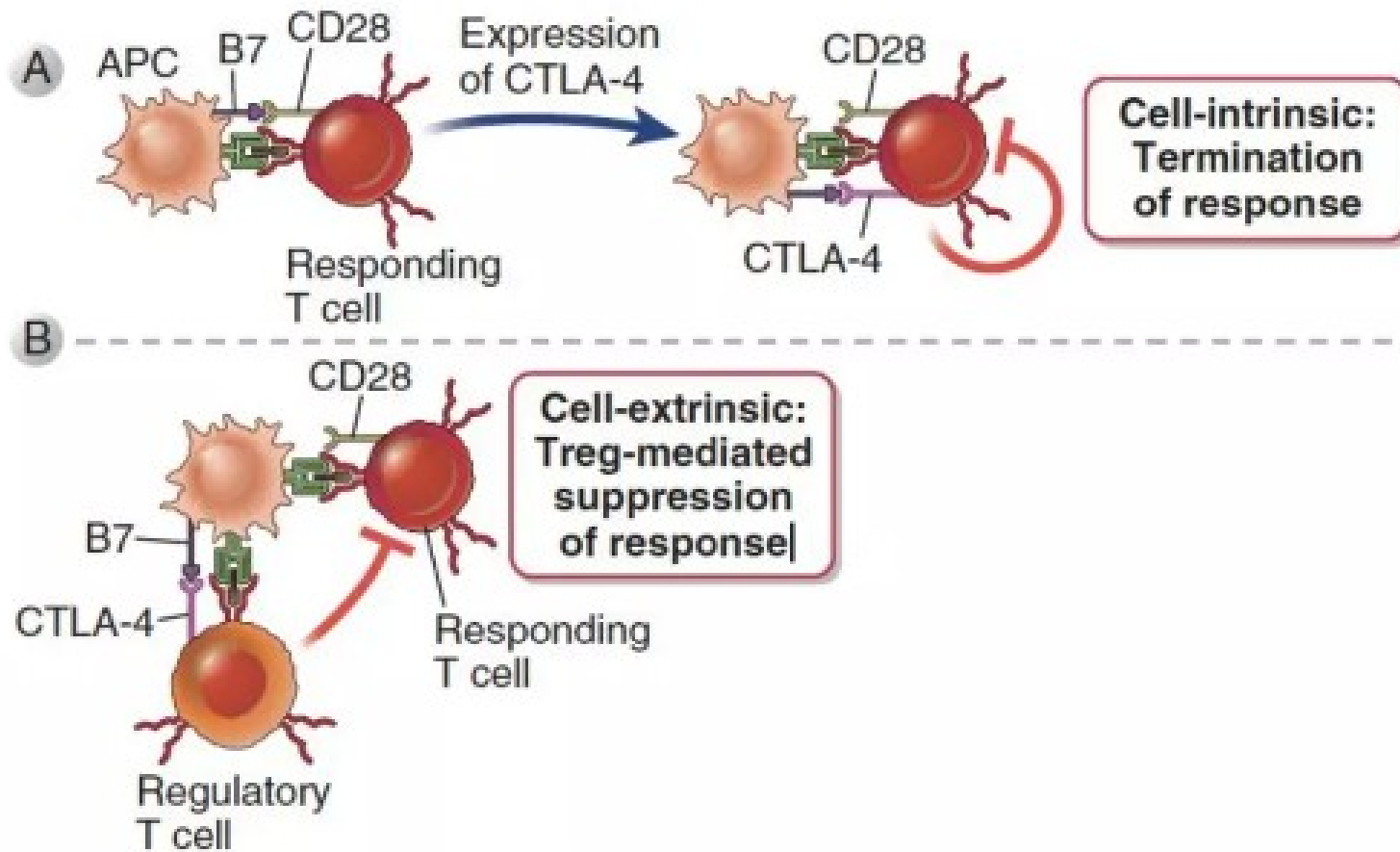


<b>Name</b>	CD28	CTLA-4	ICOS	PD-1
<b>Expression on T cells</b>	Regulatory T cells; activated T cells	Naive T cells	Activated T cells; T follicular helper (Tfh) cells	Activated T cells
<b>Major function</b>	Activation of naive T cells; induction of immune	Inhibition of T cell activation	Generation of T follicular helper cells	Inhibition of T cell activation (mainly of effector T cells)

Dacă limfocitele T scapă de sub efectul inhibitor al CTLA-4 și PD-1, atunci apar clone de LT capabile să inducă alterații de patern autoimun.

## Toleranța LT periferică poate fi rezultatul expresiei receptorilor inhibitori:

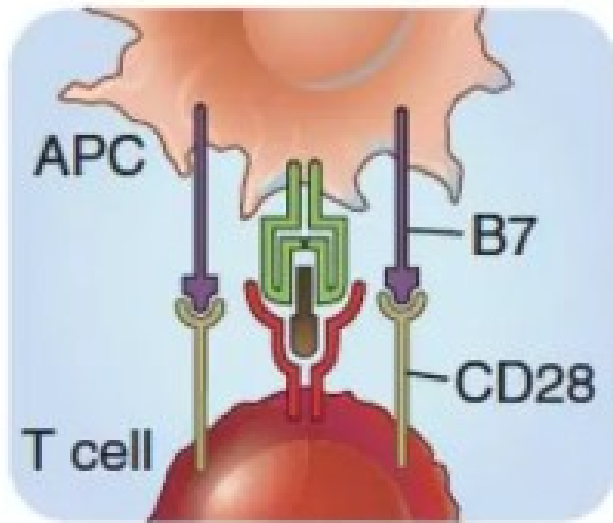
- **CTLA-4** (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen -4) – un receptor din familia CD28, dar care inhibă receptorul B7-2 (CD86) expresat pe celula prezentatoare de antigen. Polimorfismul genetic și mutațiile genetice ale CTLA-4 pot conduce la afecțiuni autoimune, cum ar fi diabetul zaharat de tip 1 și boala Graves.
- **PD-1** (Programmed Cell Death Protein).



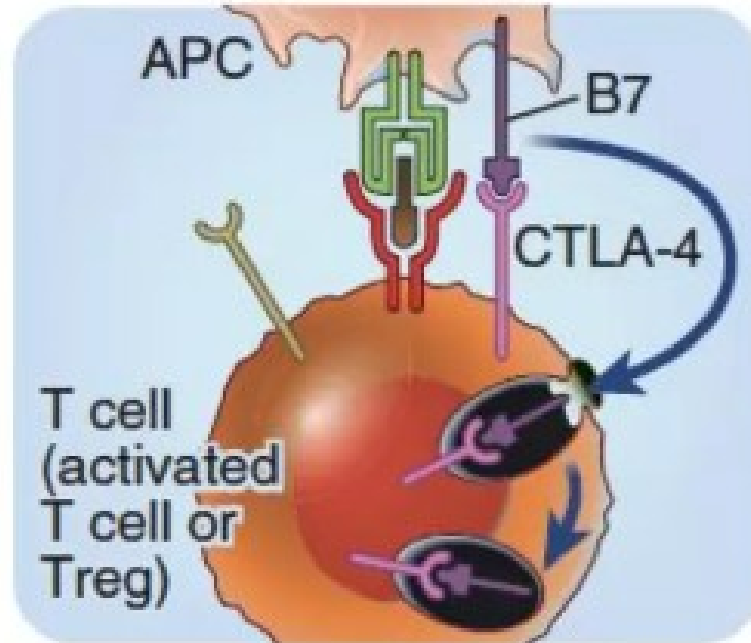
## Toleranța T periferică

**CTLA-4** inhibă LT prin 2 mecanisme:

- Intrinsec, prin expresia receptorului inhibitor propriu, CTLA-4 (sus-**A**)
- Extrinsec, prin angrenarea CTLA-4 expresat de limfocitele reglatoare, CD3 – (jos –**B**)



Costimulation ⇒  
T cell activation



CTLA-4 blocks and  
removes B7 ⇒  
lack of costimulation ⇒  
T cell unresponsiveness

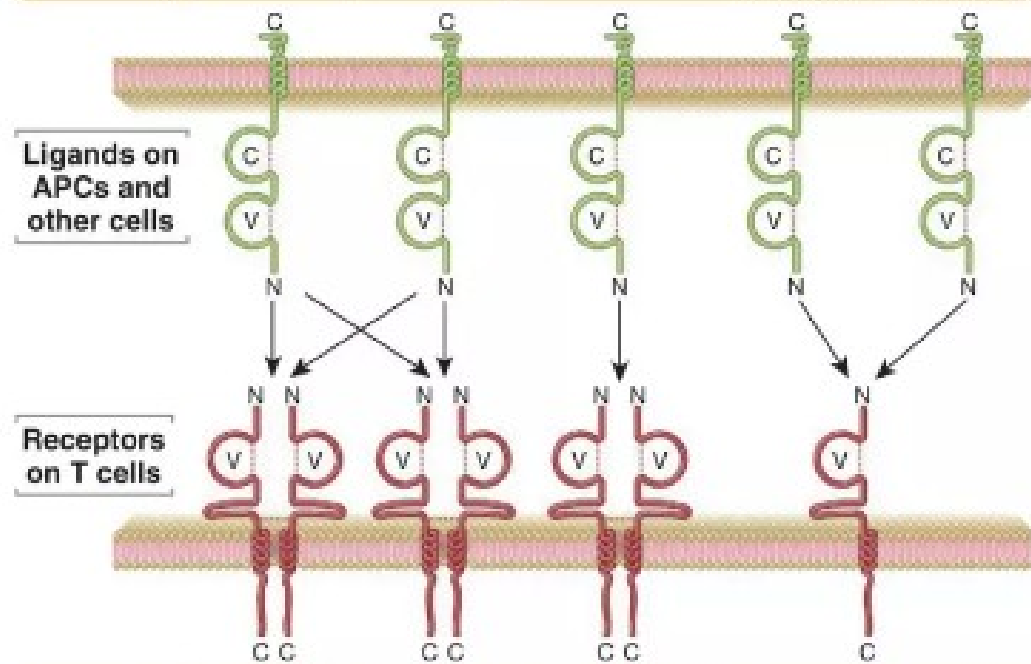
## Toleranța T periferică

CTLA-4 de asemenea poate inhiba activarea LT prin acțiunea sa competitivă față de B7-1 vizavi de CD28.

Comparativ cu CD28 afinitatea CTLA-4 este de 10-20 de ori mai mare, astfel că, ușor va scoate din exercițiu efectul costimulator B7-1/CD28.



Expression	DCs; macrophages, B cells		DCs; macrophages, B cells, other cells		DCs; macrophages, B cells; endothelial, epithelial, and tumor cells	
Name	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	ICOS-L (CD275)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)	



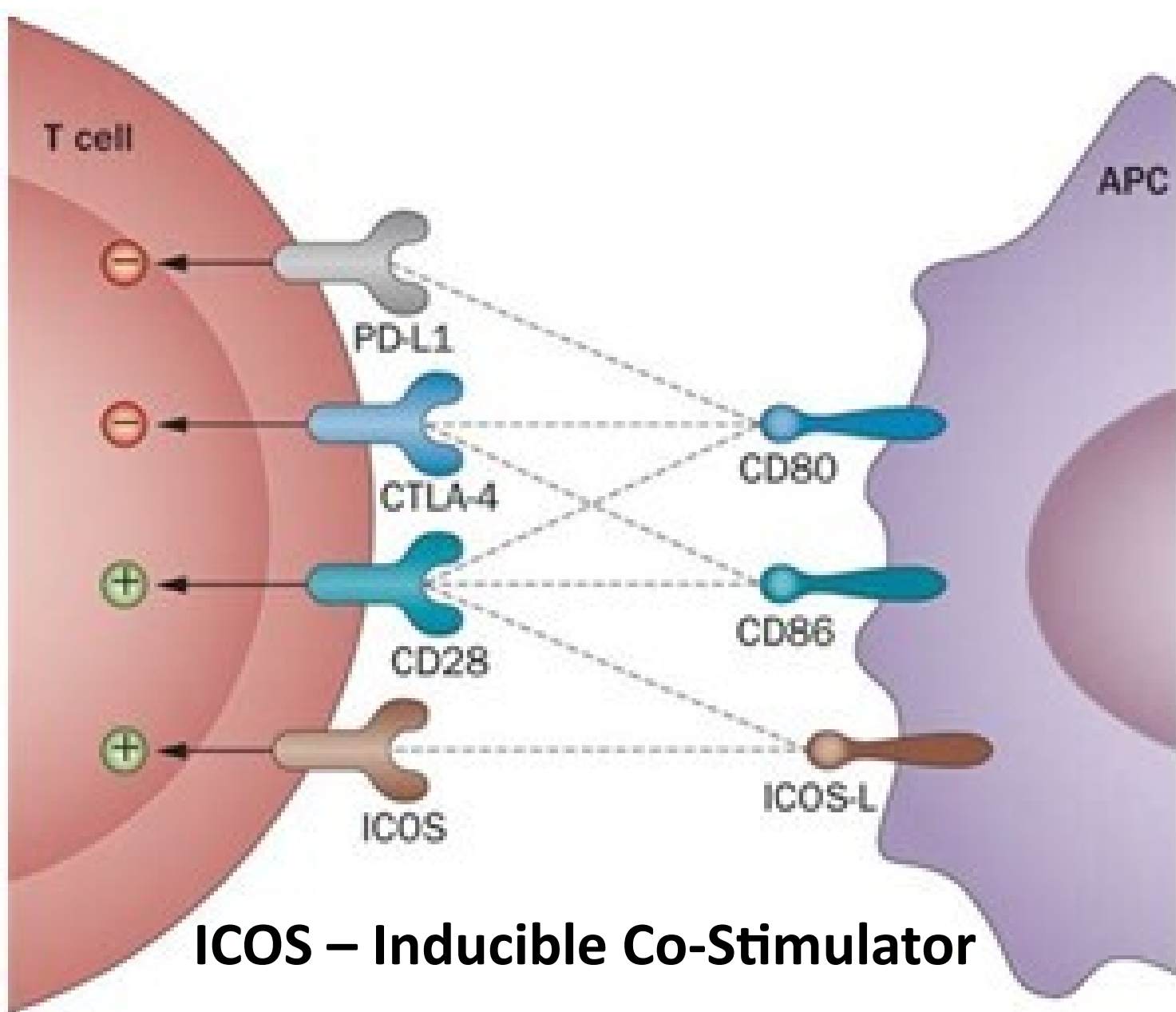
Name	CD28	CTLA-4	ICOS	PD-1
Expression on T cells	Regulatory T cells; activated T cells	Naive T cells	Activated T cells; T follicular helper (T <sub>fh</sub> ) cells	Activated T cells
Major function	Activation of naive T cells; induction of immune responses	Inhibition of T cell activation	Generation of T follicular helper cells	Inhibition of T cell activation (mainly of effector T cells)

## Receptorul inhibitor PD-1

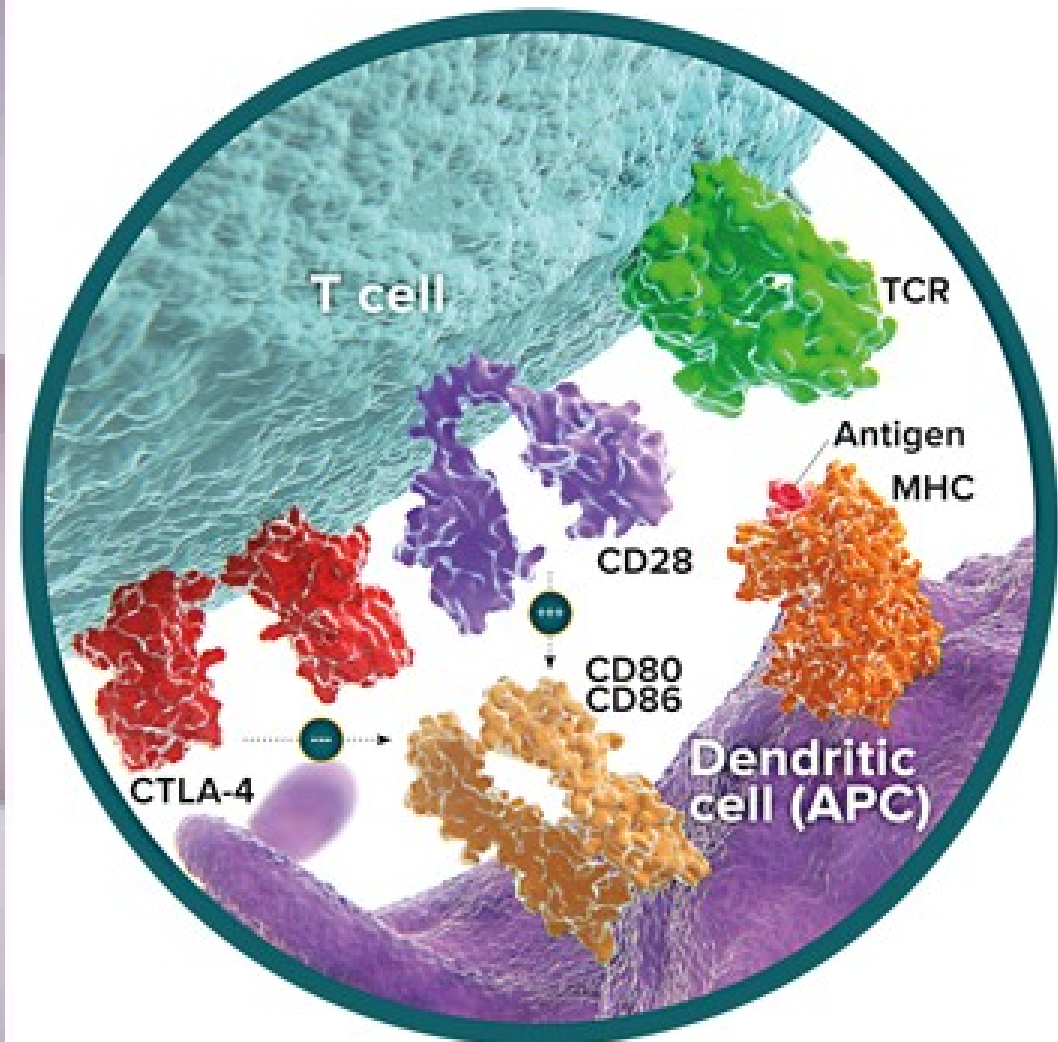
recunoaște 2 tipuri de ligande:

◆ PD-L1 expresate pe CPA și multe alte celule.

◆ PD-L2 expresate predilect pe CPA.



**ICOS – Inducible Co-Stimulator**



## **Important:**

**CTLA-4 acționează în țesutul limfoid.**

**CTLA-4 asigură inhibiția în măsură egală CD4 și CD8.**

**CTLA-4 poate fi expresat și pe LT reglatoare.**

**PD-1 acționează în țesuturile periferice.**

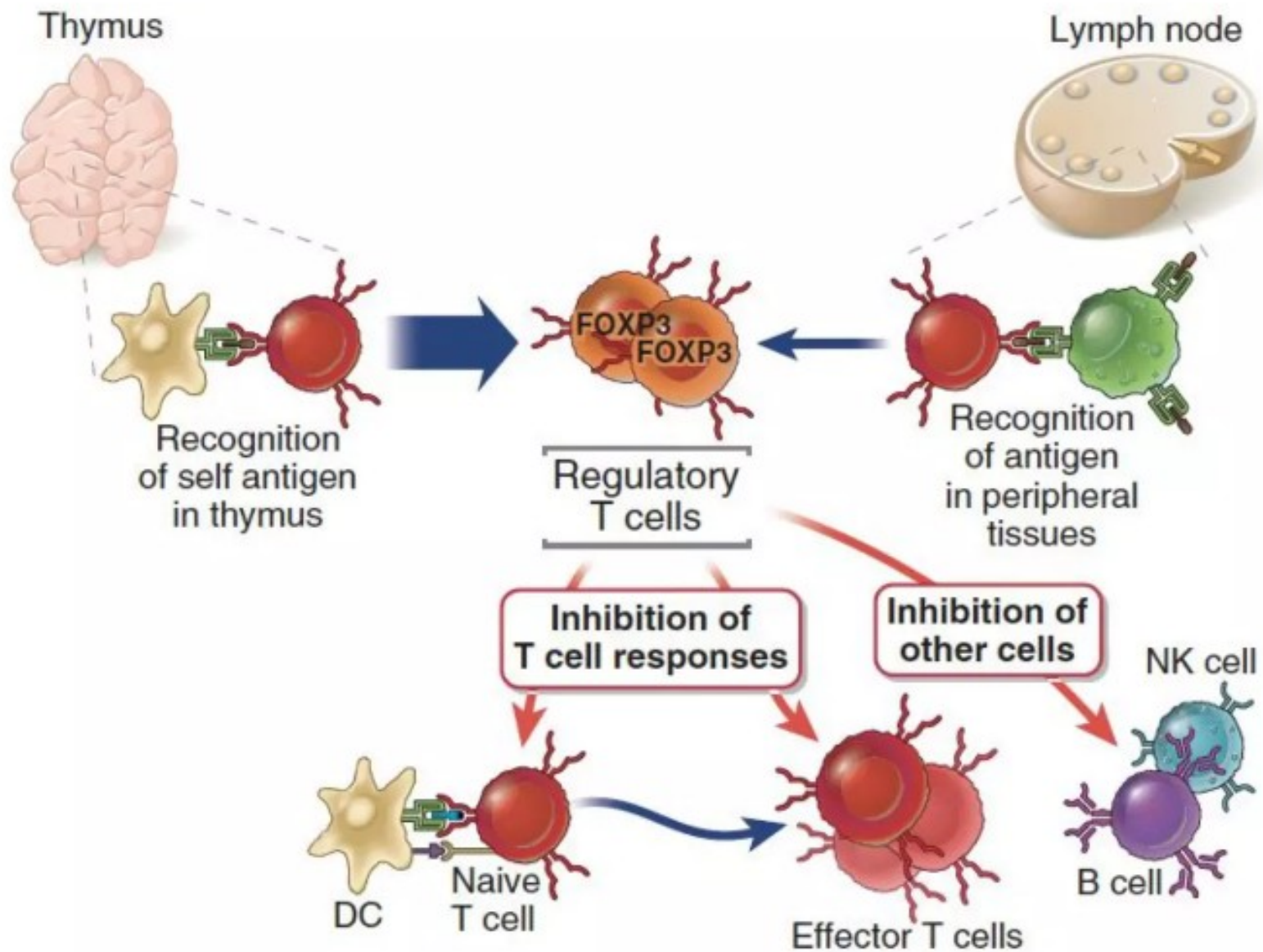
**PD-1 asigură în măsură mai mare inhibiția CD8.**

**PD-1 este expresat pe limfocitele T activate.**

**Celulele T-reglatoare sunt o subpopulație care derivă din limfocitele T-CD4. Susțin autotoleranța imună prin 2 mecanisme de bază:**

**1. Expresează **CD-25**, un receptor către IL-2, care este o interleukină ce stimulează activarea și proliferarea atât limfocitelor B, cât și T.**

**2. Expresează **FoxP3** un membru al familiei factorilor de transcripție implicat notabil în dezvoltarea și funcționalitatea Limfocitelor T-reglatoare.**



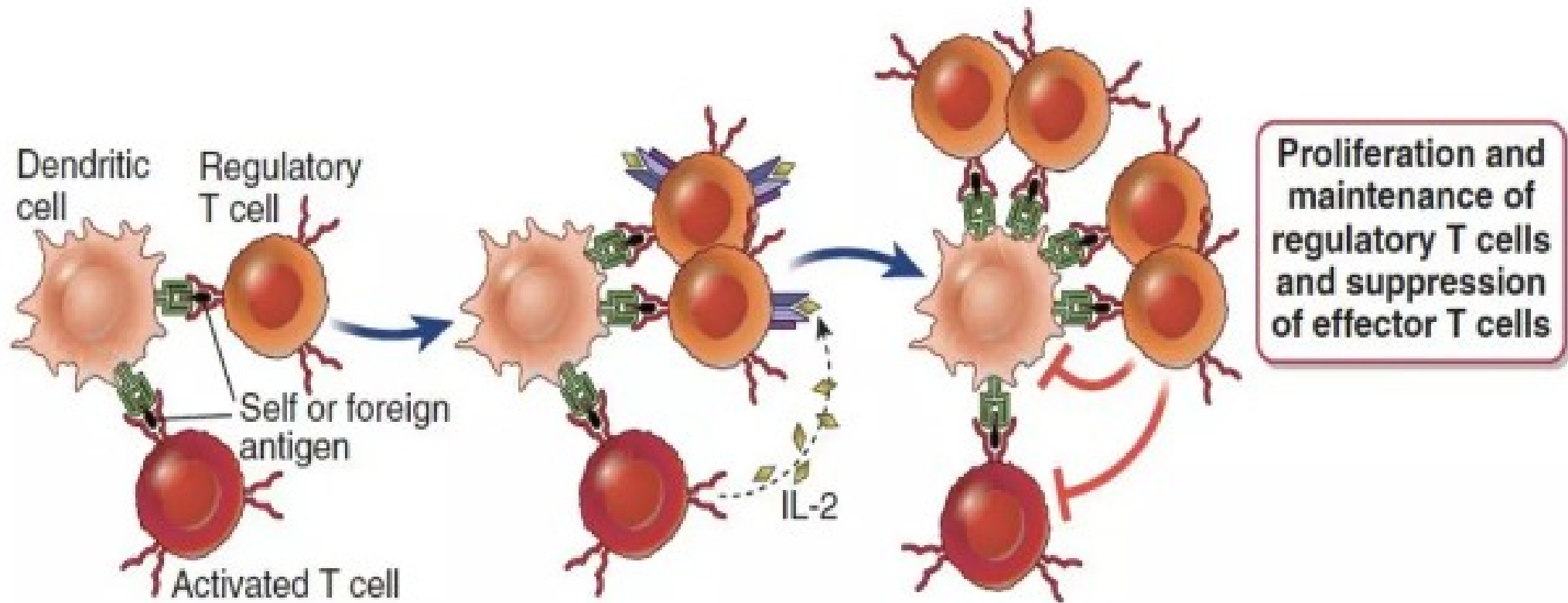
**Mutațiile genei FoxP3 induc diferite endocrinopatii și enteropatii determinate de dizabilitatea limfocitelor T-reglatoare.**

## **Limfocitele T-reglatoare sunt rezultatul:**

- **Recunoașterii Ag-self în timus (celule T-reglatoare din timus)**
- **Recunoașterii Ag-self și Ag-non-self din țesutul limfoid periferic (celule T-reglatoare naturale).**
- **Acțiunii TGF-beta (factorul de transformare a creșterii), care este necesar pentru un proces normal de expresie a factorului de transcripție FoxP3.**

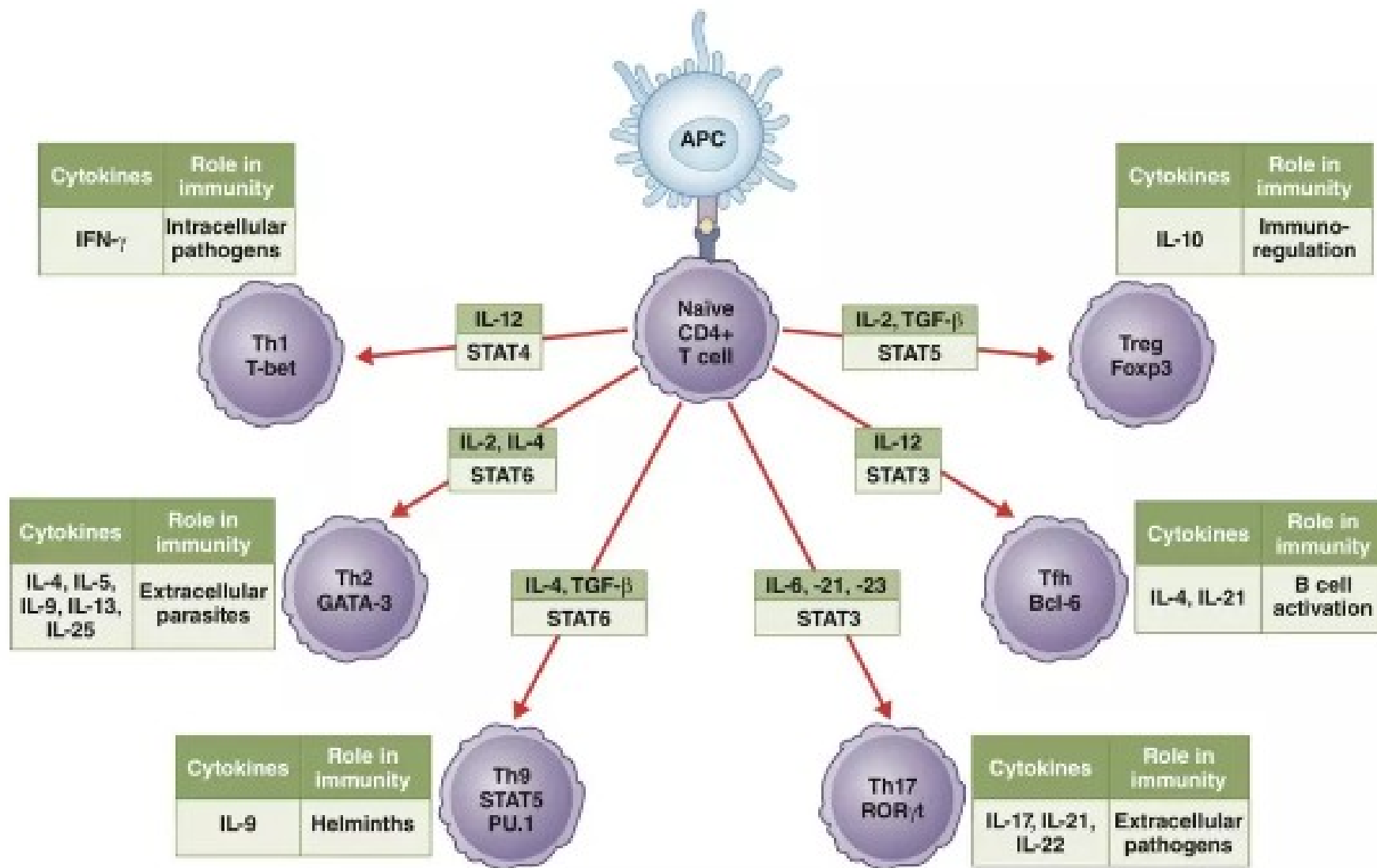
### **Important:**

**Supraviețuirea și funcționalitatea LT-reglatoare sunt depinde de IL-2**



**IL-2 este importantă în diferențierea limfocitelor T în LT-reglatoare și asigură funcționalitatea acestora.**

**Receptorul IL-2 este expresat de limfocitele T reglatoare, care contactează cu Ag-self sau Ag-non-self și la acțiunea IL-2 proliferază.**

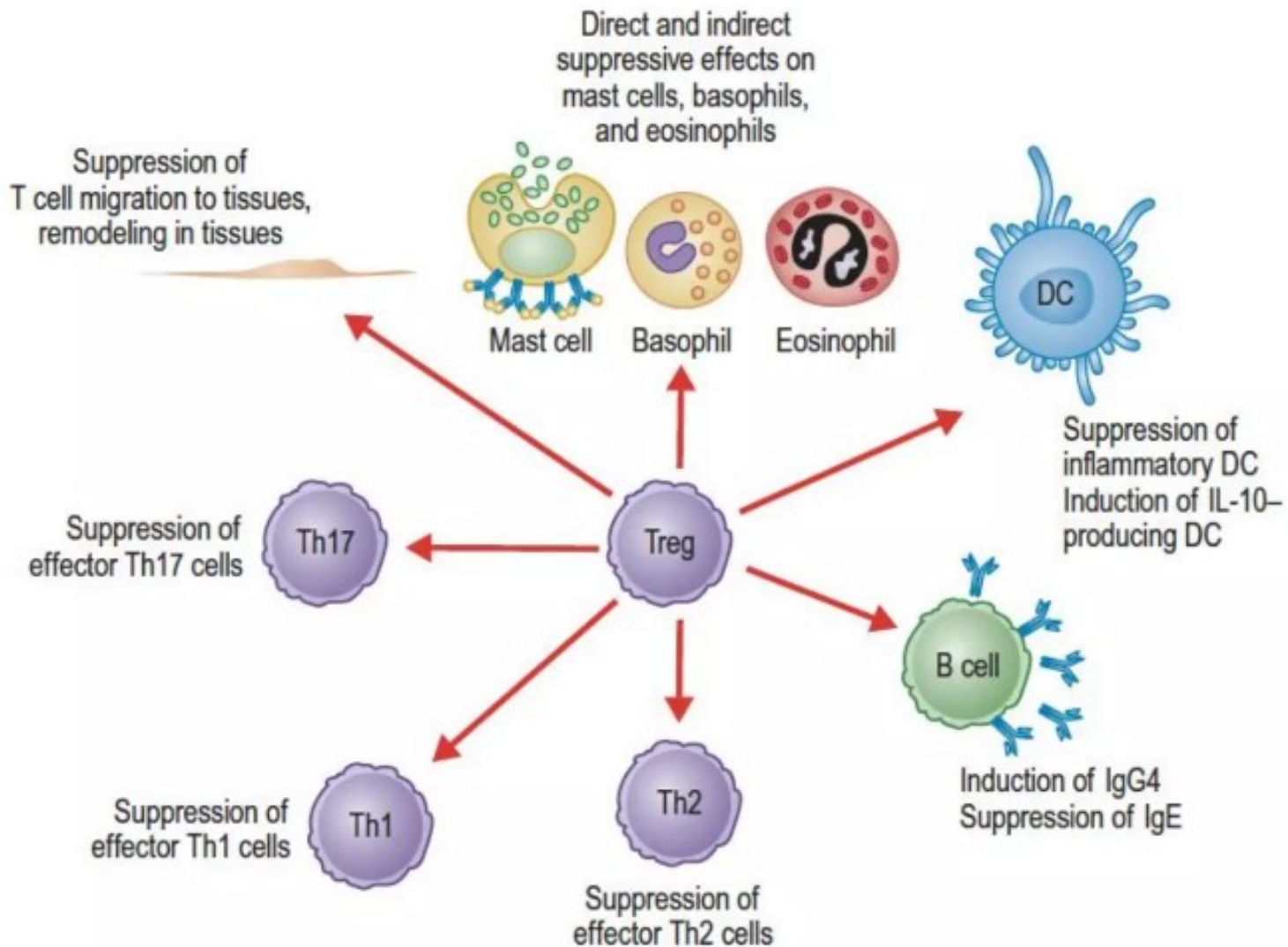


IL-2 activează factorul de transcripție STAT-5 pentru a activa genele FoxP3.

Activarea acestei gene conduce la eliberarea IL-10.

Activarea acestei gene este stimulată de gena activată de acidul retinoic (analog al vitaminei A).





# Efectele generale ale limfocitelor T-reglatoare

**Factorii care determină reducerea capacității imun-supresive a limfocitelor T-reglatoare și care compromit autotoleranța imună:**

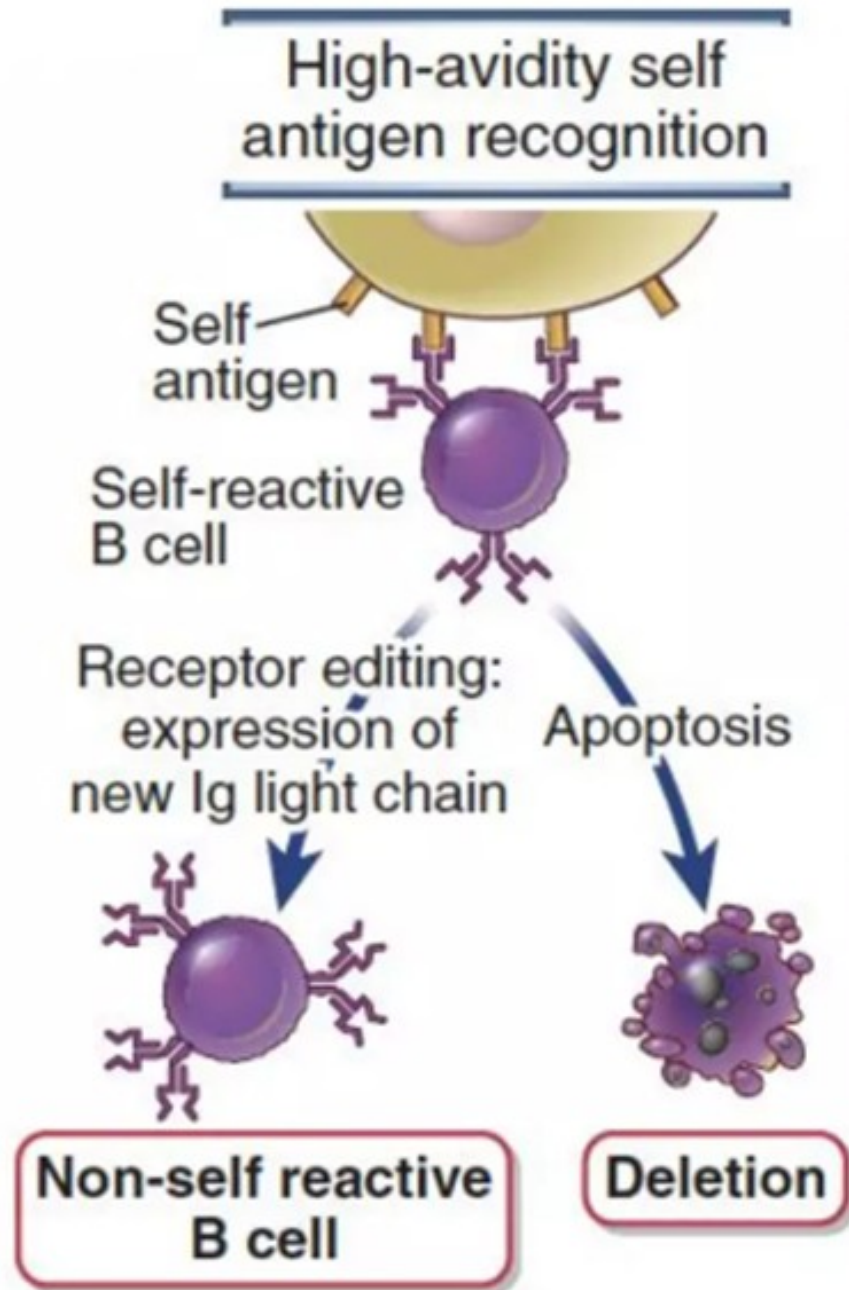
- 1. Excesul IL-6.**
- 2. Excesul TNF-alpha.**
- 3. Excesul IL-7 și IL-15.**
- 4. Răspuns inflamator hiperergic.**
- 5. Activarea celulelor dendritice în zona atacului infecțios și răspunsului inflamator.**

# Toleranța limfocitelor B

- 1. Absența răspunsului la acțiunea Ag-T-independent (lipopolizaharide, lipide, etc.).**
- 2. Prevenirea răspunsului Ac la acțiunea Ag proteic (Ag-T-dependent).**

# Toleranța limfocitelor B centrală:

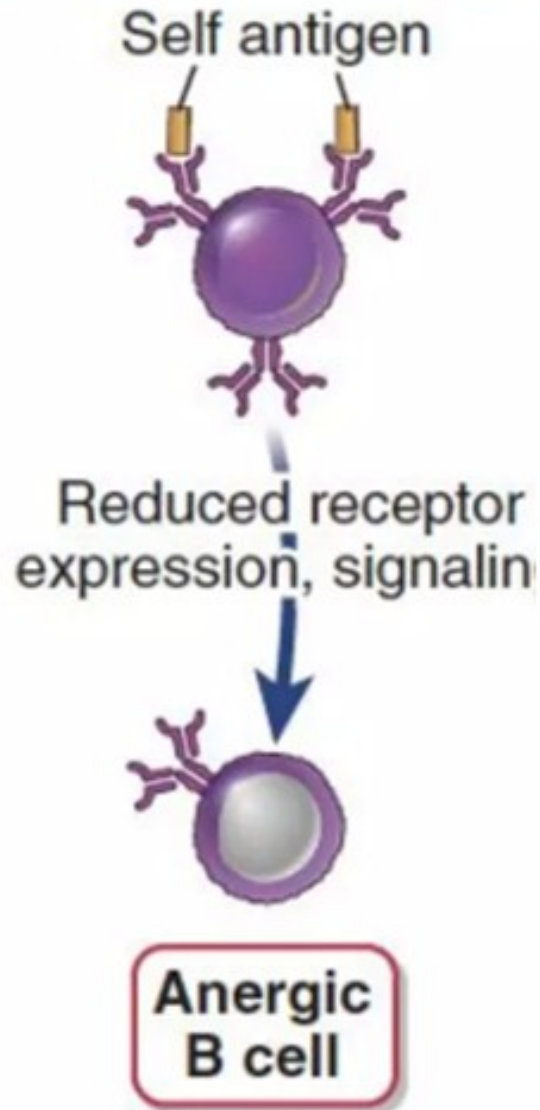
- ◆ Limfocitele B imature, care în măduva hematogenă a oaselor au o afinitate exagerată față de Ag-self, sunt înlăturate prin apoptoză.
- O altă clonă a LB urmează o inhibiție a expresiei genei, care a fost activată la acțiunea inițială a Ag-self, determinând în consecință activarea altei gene ce expresează un alt lanț de Ig, deci un nou receptor al LB.



## Modele de toleranță a limfocitelor B

- Expresia unui nou receptor de Ig
- Deleție prin apoptoză

Low-avidity self  
antigen recognizer

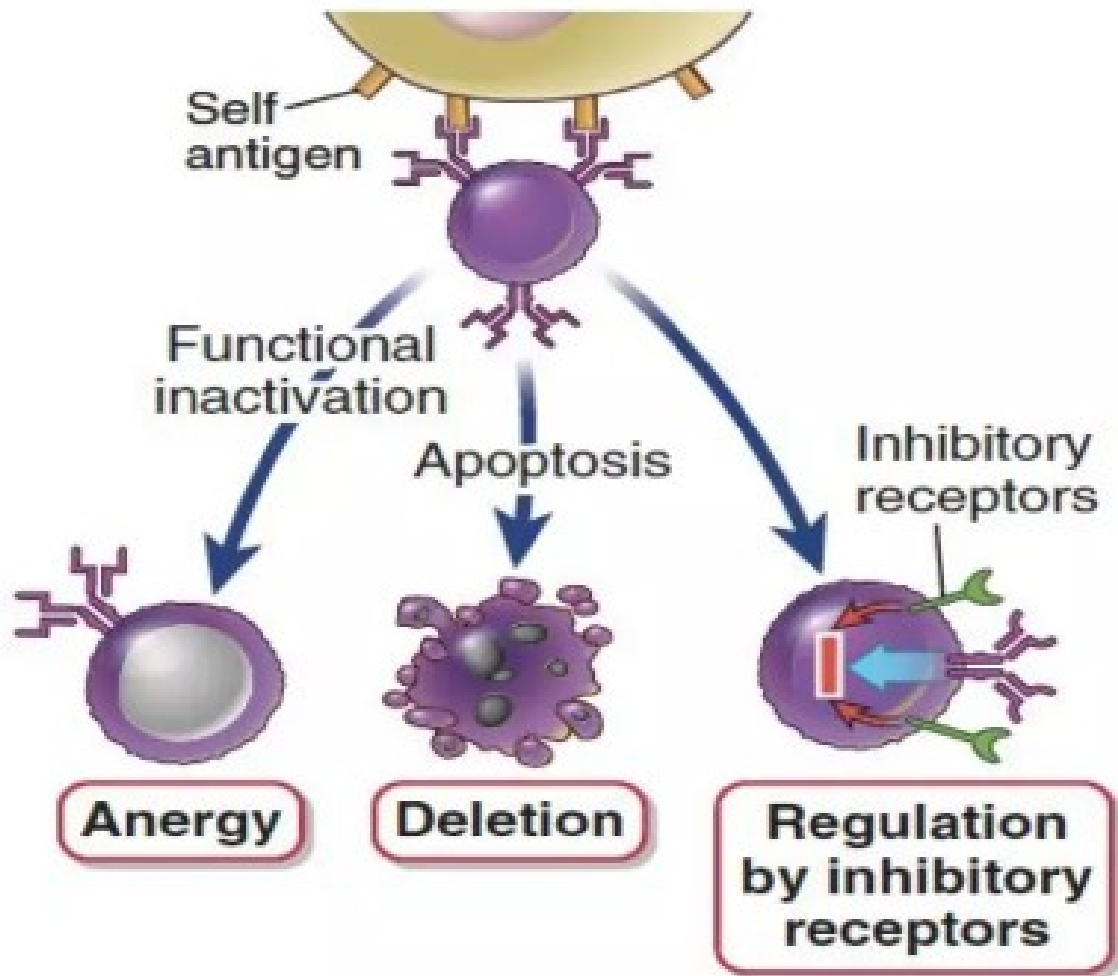


## Mecanisme de toleranță imună centrală a limfocitelor B

Dacă LB recunosc slab Ag-self se dezvoltă **anergia** și LB părăsesc măduva într-un status de răspuns funcțional foarte slab.

Anergia este determinată de expresia diminuată a receptorilor și blocarea semnalizării din partea Ag.

## Toleranța imună periferică a limfocitelor B



Dacă limfocitul B matur a recunoscut Ag-self în țesutul periferic fără cooperarea cu limfocitele T-CD4, atunci LB poate pierde capacitatea răspunsului funcțional prin expresia receptorului inhibitor sau este expus apoptozei sau intră în statusul de anergie.

## **Toleranța imună periferică a limfocitelor B**

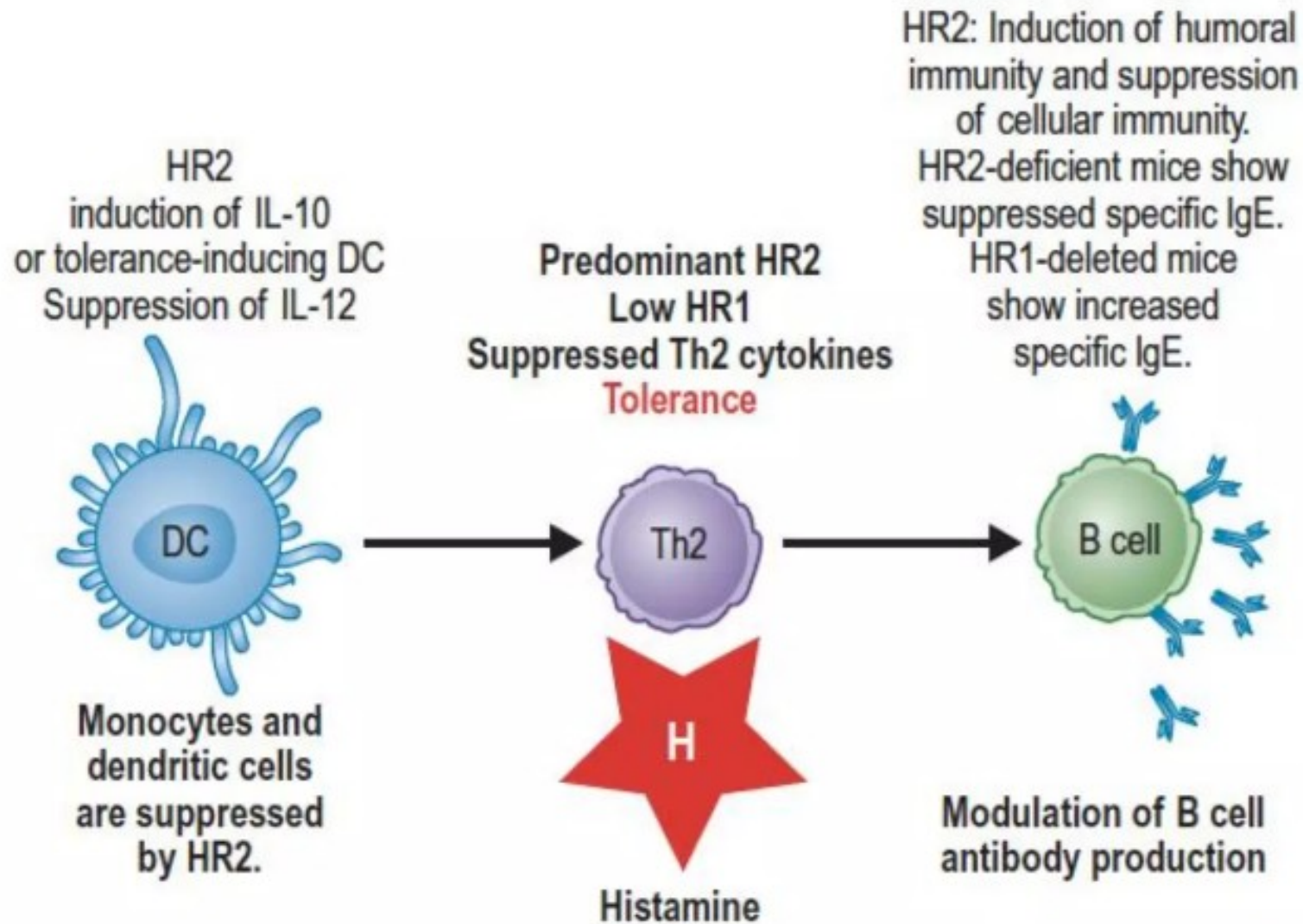
- **Semnalele limfocitelor T-CD4 sunt slabe pentru activarea LB dacă Ag-self sunt antigene neproteice (T-independente).**
- **Limfocitele B mature care au o afinitate exagerat de mare față de Ag-self pot muri prin apoptoza declanșată prin calea mitocondrială (intrinsecă).**
- **Limfocitele B care sunt frecvent stimulate de Ag-self preiau un status funcțional neactiv (nu vor mai răspunde).**
- **Dacă activarea LB nu se produce în asociere cu acțiuni co-stimulatoare vor demonstra toleranță imună.**



## Toleranța imună periferică a limfocitelor B

- **Microorganismele comensale** (microorganisme care trăiesc și beneficiază de organismul uman, fără a-i produce daune – pielea, intestinul) nu induc semnale costimulatoare sau activează limfocitele T reglatoare.
- Administrarea repetată a Ag proteic fără adjuvant va sista semnalele costimulatoare.
- Administrarea orală a Ag proteic conduce la supresia răspunsului imun umoral (chiar și celular) – **toleranța orală.**

# Histamina prin intermediul receptorilor H2 posedă acțiune supresivă asupra răspunsului imun



## Mecanisme:

- Expresia IL-10 de către monocite și CD.
- Creșterea producția IL-10 de către Th2.
- Diminuarea răspunsului Th1.
- Potențează activitatea supresivă a TGF-beta.
- Diminuează proliferarea LT sub acțiunea IL-4 și IL-13.

**Administrarea antihistaminelor crește expresia receptorilor H2!**

