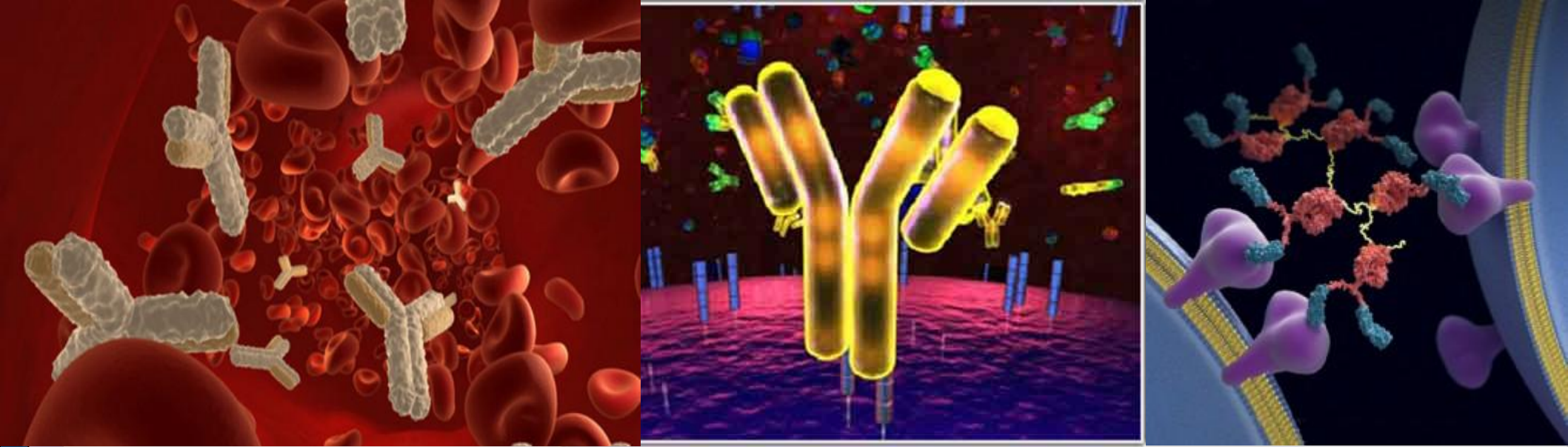


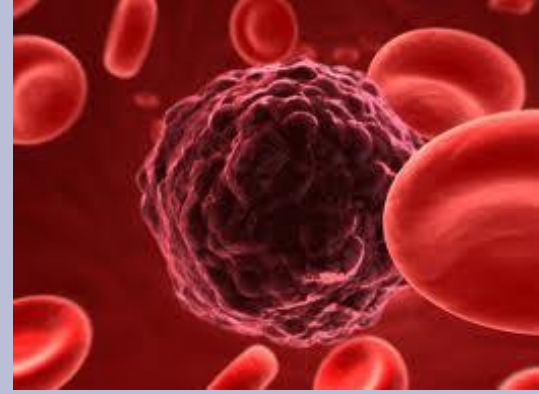


ANTICORPII MONOCLONALI

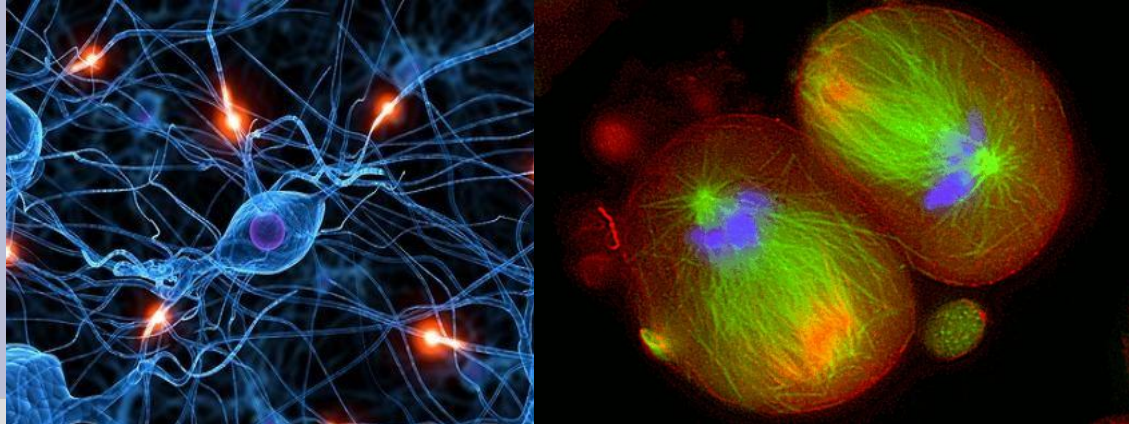


IMUNOLOGIA (*immunitas* = *privilegiu al senatorilor romani de a fi scutiți de biruri, judecată, arestare etc.*) - **ramură a științelor biomedicale care studiază procesele discriminatorii prin care organismul identifică și elimină tot ceea ce îi este străin (*non self, non propriu*).**

SISTEMUL IMUNITAR



- Immunis = scutit
- Sistemul imunitar = totalitatea proceselor biologice, a organelor, a celulelor, a produșilor celulari care asigură protecția împotriva **bolile microbiene, parazitare și neoplazice (cancer)**.



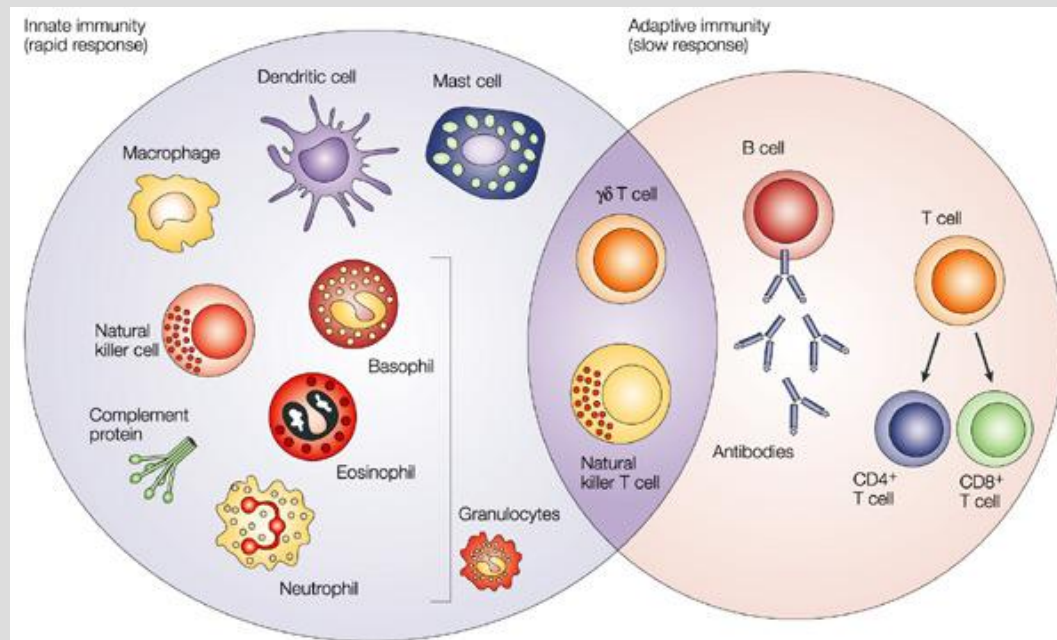
Prin **PROPRIU** (**self**) - se înțeleg structurile, celulele și moleculele organismului.

Prin **STRĂIN** (**non self**) - se înțelege orice structură celulară sau moleculară care are o compoziție diferită din punct de vedere chimic de componentele sau structurile proprii organismului.

Imunitatea

Răspunsul imunitar se realizează prin cooperarea a două categorii de mecanisme:

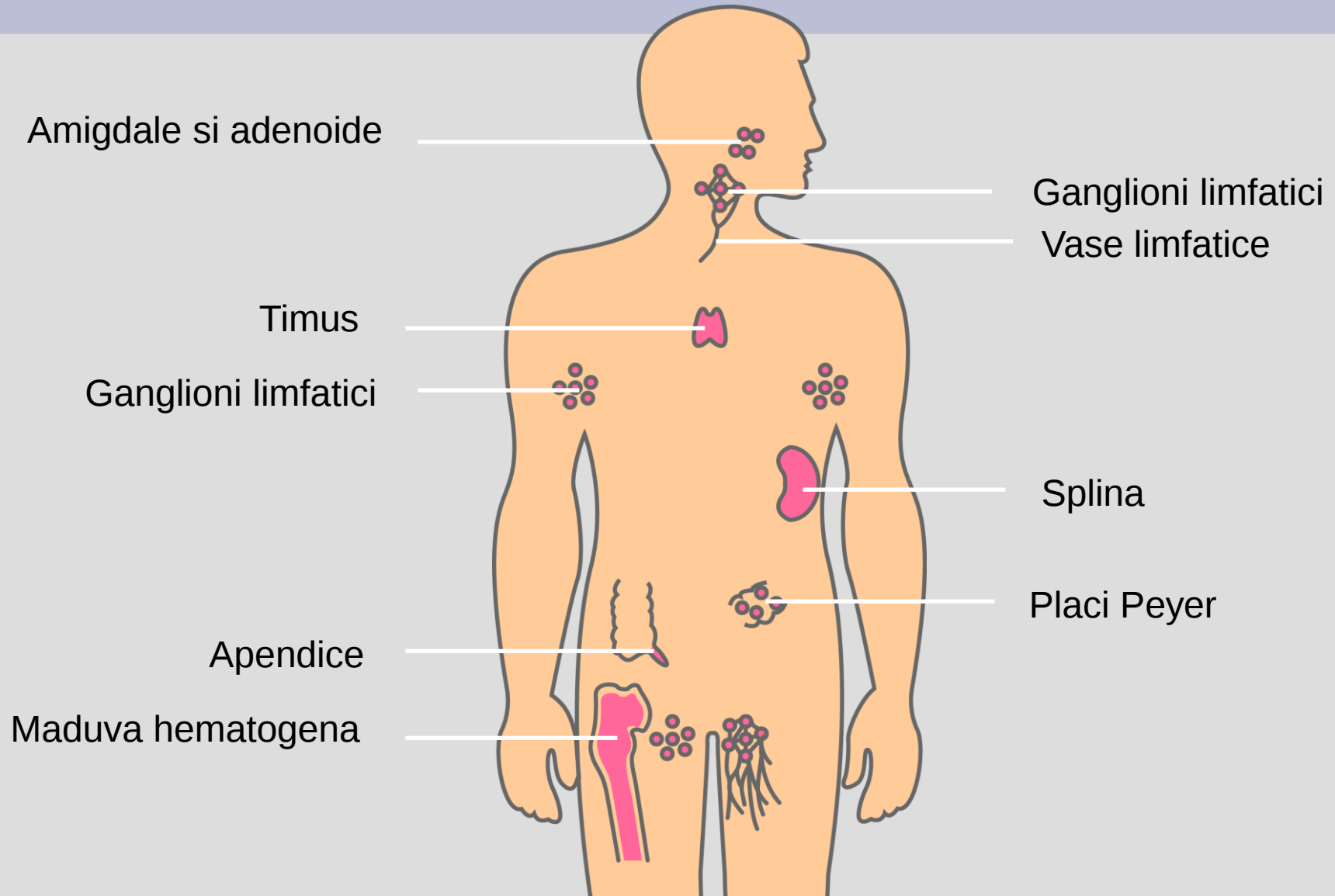
- **imunitatea dobândită (specifică).**
- **imunitatea naturală (nespecifică).**

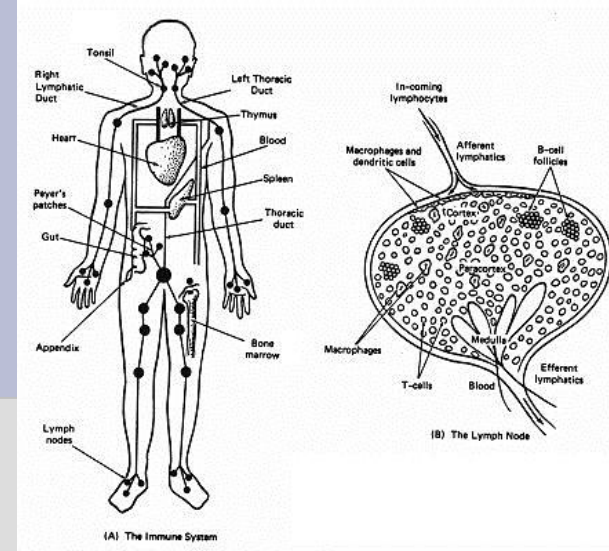


Organele sistemului imun

- Organe limfoide primare:
 - măduva osoasă hematogenă,
 - timus
- Organe limfoide secundare:
 - ganglioni limfatici,
 - splina,
 - țesutul limfoid asociat mucoaselor (MALT)
- Sistemul imun asociat tegumentelor

ANATOMIA SISTEMULUI IMUNITAR



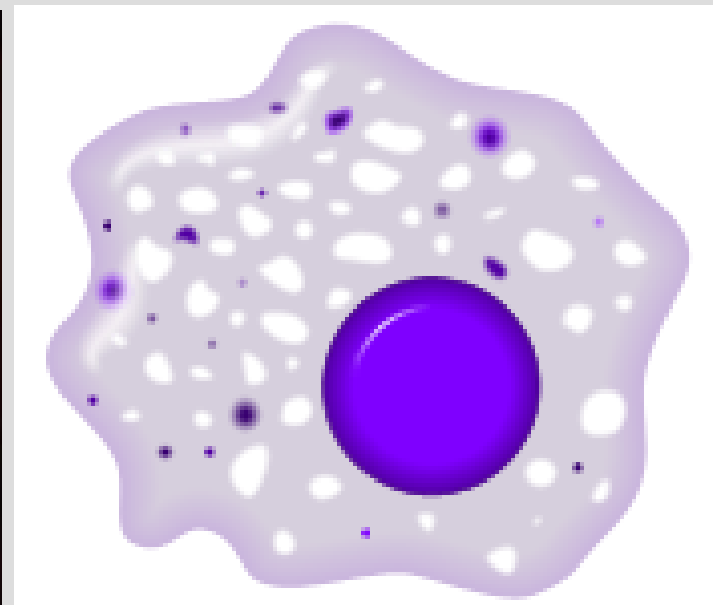


Dintre **ȚESUTURILE** implicate în răspunsul imunitar putem menționa:

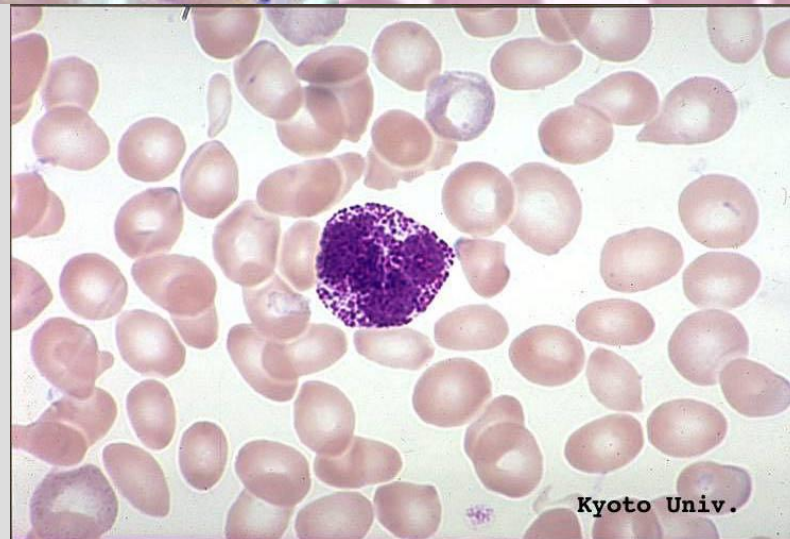
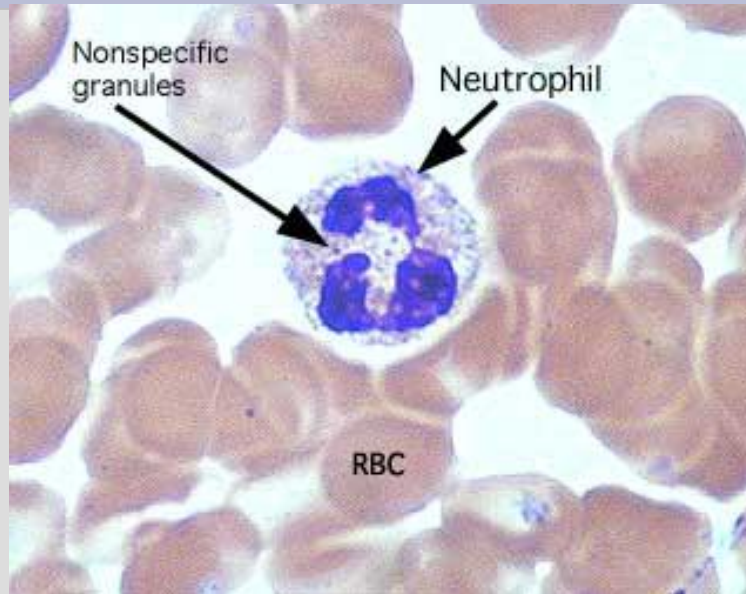
- **țesutul cutanat;**
- **mucoasa aparatului respirator;**
- **mucoasa aparatului digestiv;**
- **mucoasa aparatului genital;**
- **mucoasa aparatului urinar.**

CELULELE participante la răspunsul imunitar sunt:

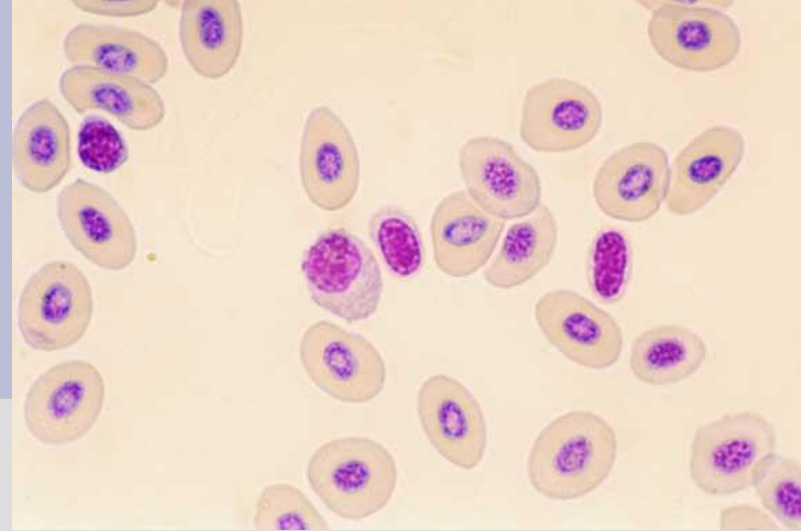
- **celule din sistemul monocitar-fagocitar -
monocite (sânge), macrofage (diverse
țesuturi);**



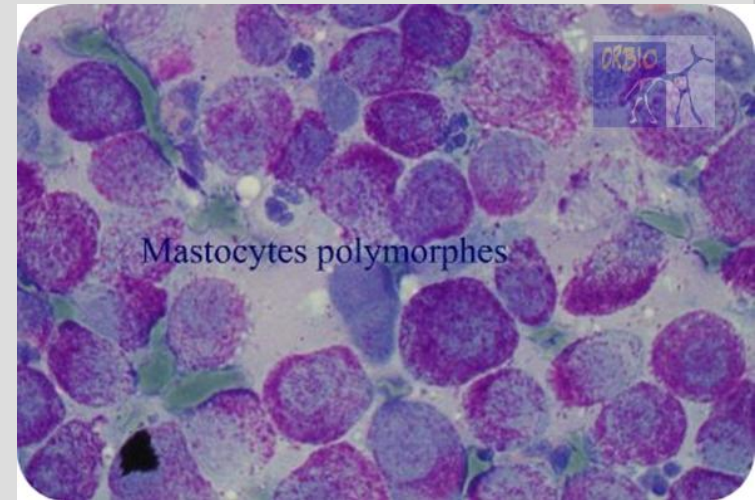
- **leucocyte polimorfonucleare:**
neutrofile, eozinofile, bazofile;



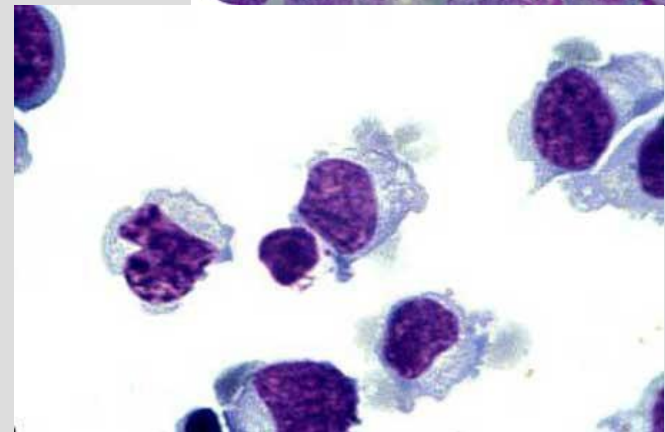
- trombocitele



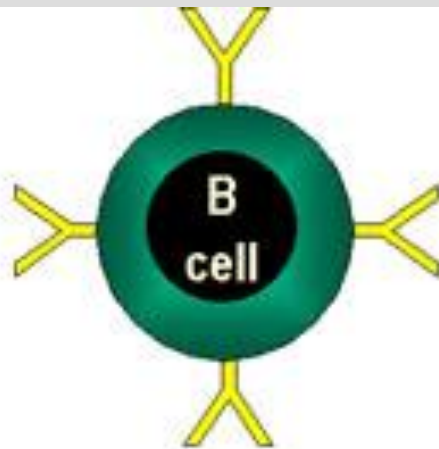
- masocitele



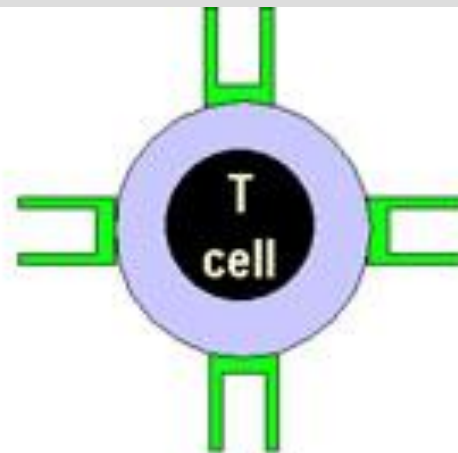
- celulele K- killer



- limfocite (T și B);

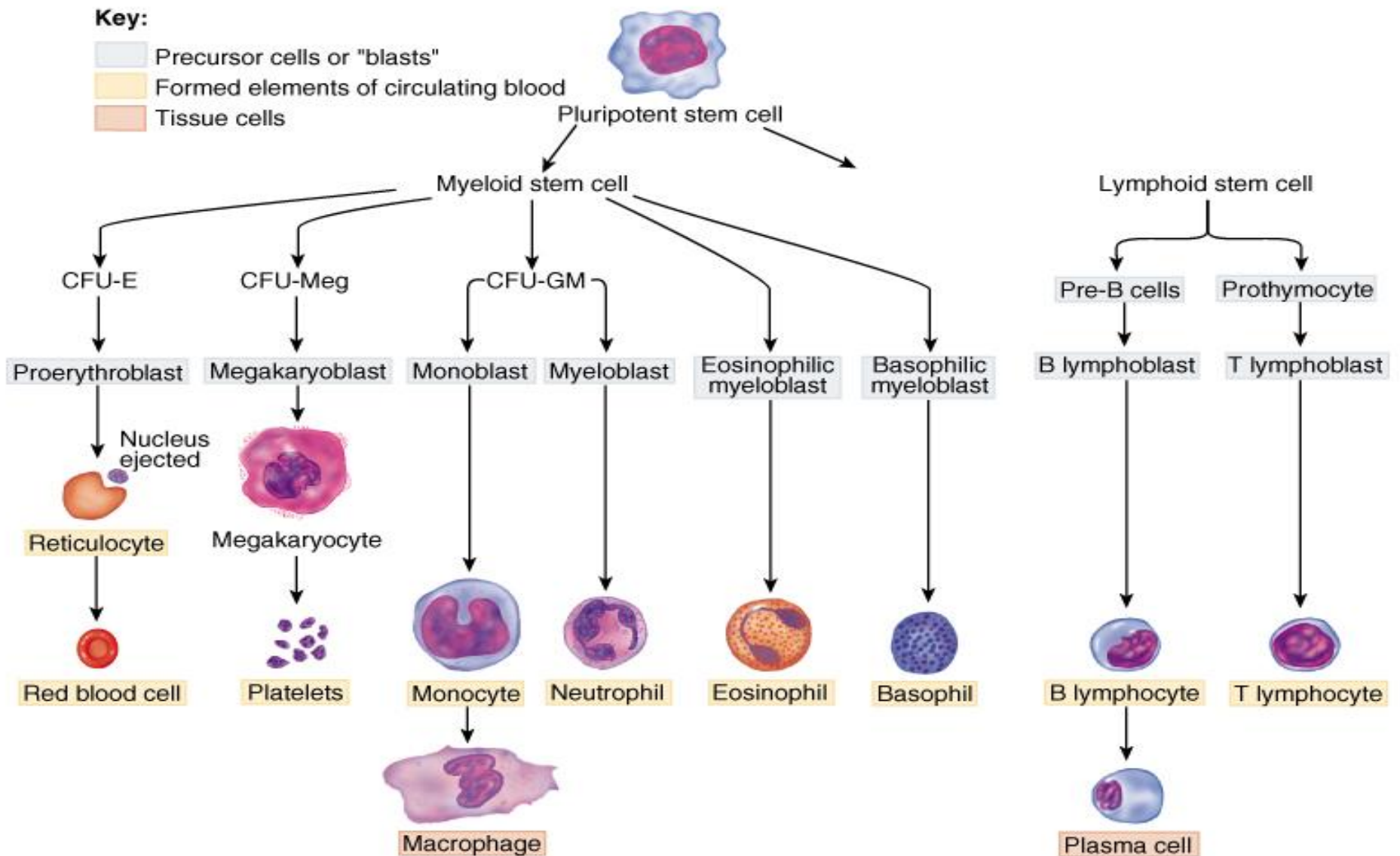


B cell antigen receptors:
Surface Immunoglobulins
Two identical antigen recognition sites



T cell antigen receptors:
One antigen recognition site

Hematopoiesis



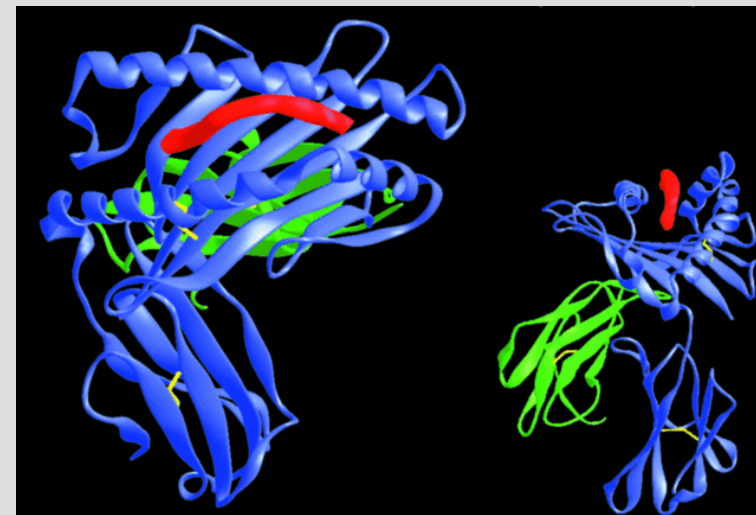
MOLECULELE participante la sistemul imunitar se clasifică în două categorii:

- *molecule prezente pe suprafața celulelor:*

- moleculele receptoare;
- markerii celulari;
- moleculele complexului major de histocompatibilitate (CMH).

- *molecule circulante:*

- imunoglobulinele;
- sistemul complement;
- citokinele;
- proteinele de fază acută;
- receptorii pentru antigen.

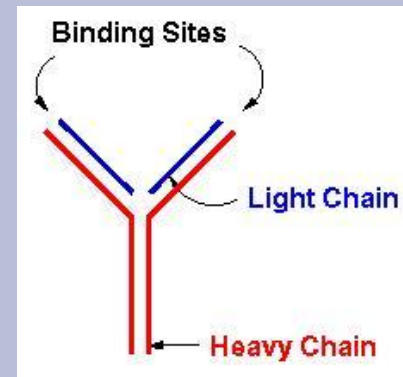


Factori de creștere cu rol în hematopoieză

- IL-3
- Factorul de stimulare al coloniilor granulo-monocitare (GM-CSF)
- Factorul de stimulare al coloniilor macrofagice (M-CSF)
- Factorul de stimulare al coloniilor granulocitare (G-CSF)
- Eritropoietina, trombopoietina
- Citokine: IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8

Antigenele

Definiții



- **Imunogen**- în urma recunoșterii de către sistemul imun → răspuns imun specific
 - **Antigen (Ag)**- se combină specific cu receptorii de la suprafața celulelor T și/sau B.
 - **Haptenă**- moleculă mică (medicamente) care nu poate fi procesată corespunzător și prezentată sistemului imun → nu declanșează răspuns imun decât dacă se va lega de alte molecule mai mari
- Epitop (determinant antigenic)**- segmente care formează moleculele de antigene
- Anticorp (Ac)** – substanțe de natură proteică induse de un imunogen sau haptenă cu un purtător și reacționează cu acestea
- Idiotip/Idiotop** – caracterele antigenice ale moleculelor de Ig specifice .

= o substanță străină capabilă să inducă un răspuns imun.

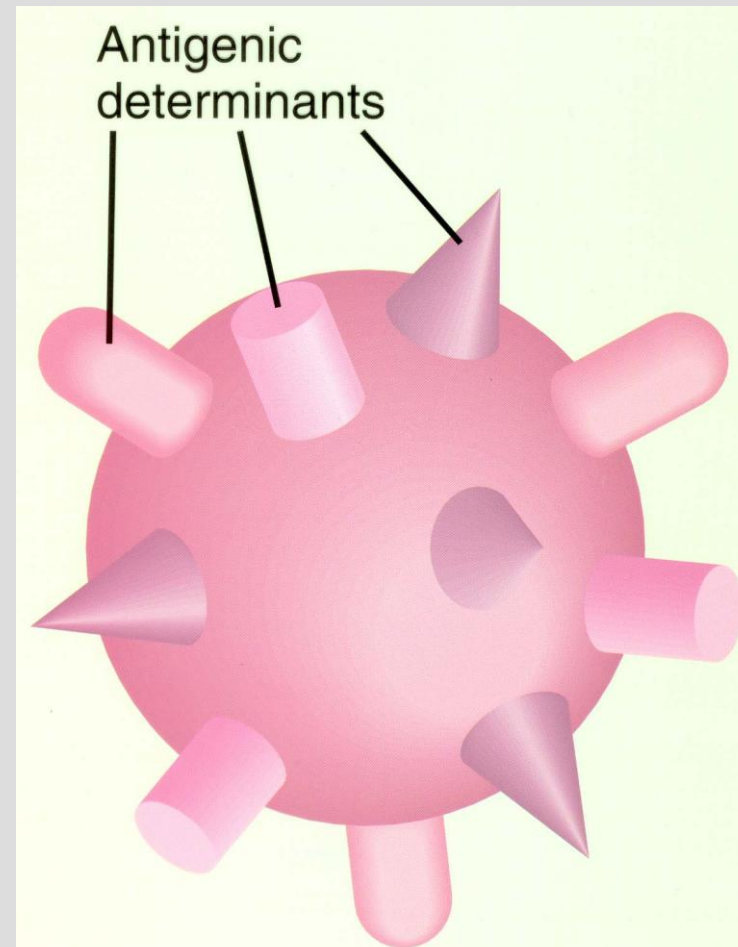
- Virusuri
- Bacterii
- Fungi
- Paraziți
- Polen
- Alimente
- Medicamente

- Un bun antigen:
 - Are masa moleculară mare ($>10,000$)
 - Este organic
 - Are structură complexă
 - Este non-self

• ANTIGEN $\Leftrightarrow$ IMUNOGEN

• DETERMINANȚI ANTIGENICI (Epitopi)

– Câte un epitop/10,000 MW.



Factorii care influențează imunogenitatea

Contribuția imunogenului

- este străin organismului
 - Mărimea (ex. cu haptenele- fragmente antigenice)
 - **Structura conformatională**
 - Structura primară (secvențe lineare de aa)
 - Structura secundară (plierea lanțurilor de aa)
 - Structura terțiară (plierea lanțurilor de aa)
 - Structura cuaternară (asocierea mai multor molecule)
-
- Determinanți secvențiali**
- Determinanți conformaționali**

Factorii care influențează imunogenitatea

Contribuția sistemului biologic

- Genetici

- De specie
- Individuali

Ex: polizaharidul din capsula unor bacterii este bun imunogen pentru om și șoarece dar nu și pentru cobai.

- Vârsta

Ex: sistemul imun învață în cursul maturării să recunoască structurile chimice proprii (self-ul), față de care va fi tolerant și nu va reacționa, de structurile (non-self) față de care trebuie să se apere.

Factorii care influențează imunogenitatea

Metoda de administrare

- Doza (unică și repetată)
- Calea
 - Subcutan > Intravenos > Intragasttric
(determină care organe și celule intervin în RI)
- Adjuvantul
 - Substanțe care accentuează răspunsul imun față de un antigen
 - Ex: în cazul vaccinurilor bacteriene acestea se asociază cu substanțe care formează depozite (hidroxidul de aluminiu)

Natura chimică a imunogenelor

- Proteine
- Polizaharide
- Acizi nucleici
- Lipide

EPITOPI

- Sunt regiunile imunologic active ale antigenelor
- **Paratop**=structura corespondentă sau receptorul de antigen al imunoglobulinei
- Numărul epitopilor prezenți pe o moleculă de antigen va determina **valența antigenului**

CLASIFICAREA EPITOPIILOR:

- **EPITOPI SECVENȚIALI** = reprezentați de un segment continuu de AA dintr-un lanț polipeptidic și sunt dependenți de structura primară a proteinei.
- **EPITOPI CONFORMAȚIONALI** = sunt formați din AA care în structura primară se află la distanță într-un lanț polipeptidic sau sunt situați pe lanțuri diferite și sunt aduși unul lângă celălalt prin plierea lanțurilor în cadrul structurii secundare sau terțiare a proteinelor.

CARACTERISTICILE RECUNOAȘTERII EPITOPIILOR DE CĂTRE LIMFOCITELE B:

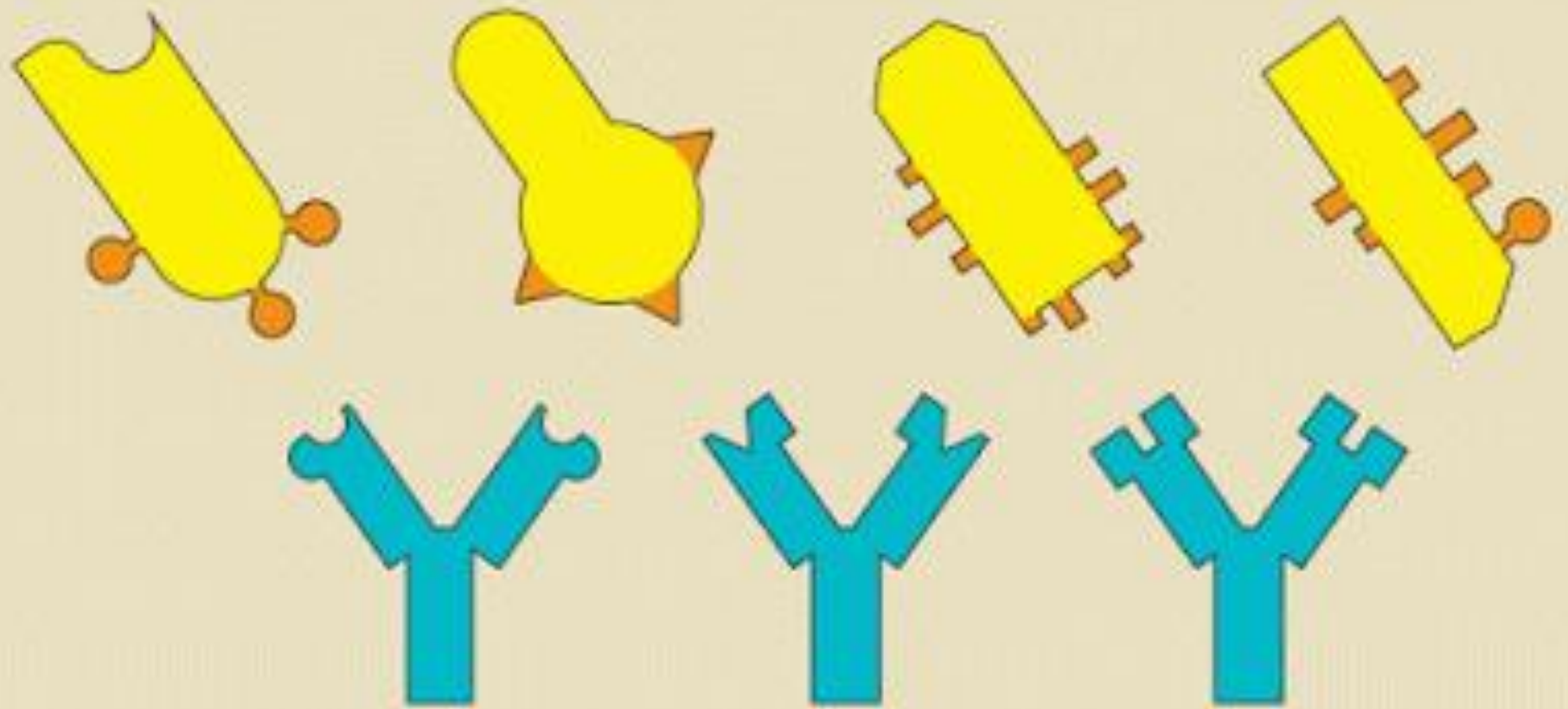
Celulele B pot fi stimulate de Ag solubile reprezentate de proteine și polizaharide

Epitopii recunoscuți pot fi secvențiali sau conformaționali

Epitopii să fie situați la suprafața moleculei de Ag (topografic accesibili)

CARACTERISTICILE RECUNOAȘTERII EPITOPIILOR DE CĂTRE LIMFOCITELE T:

- Recunosc numai peptide care au fost procesate și expuse la suprafața celulelor prezentatoare de Ag împreună cu molecule HLA cls. II
- LT CD8+ recunosc peptide asociate cu molecule HLA cls. I prezentate pe suprafața celulelor “țintă”
- Complexe trimoleculare: TCR-peptidul antigen-molecula HLA



 Antigen

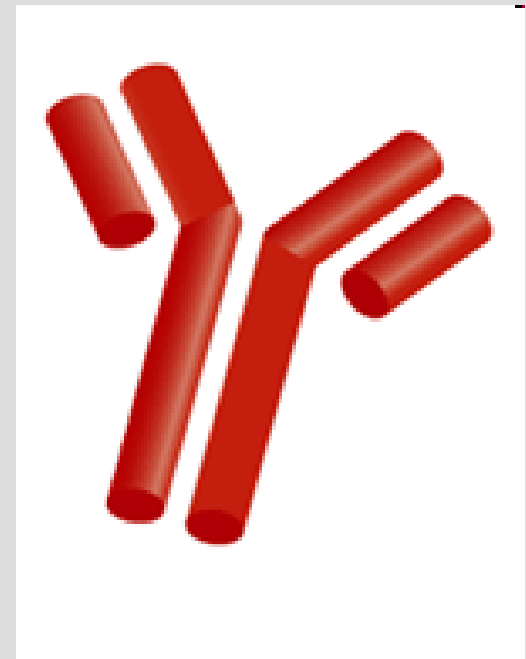
 Marker molecule

 Antibody

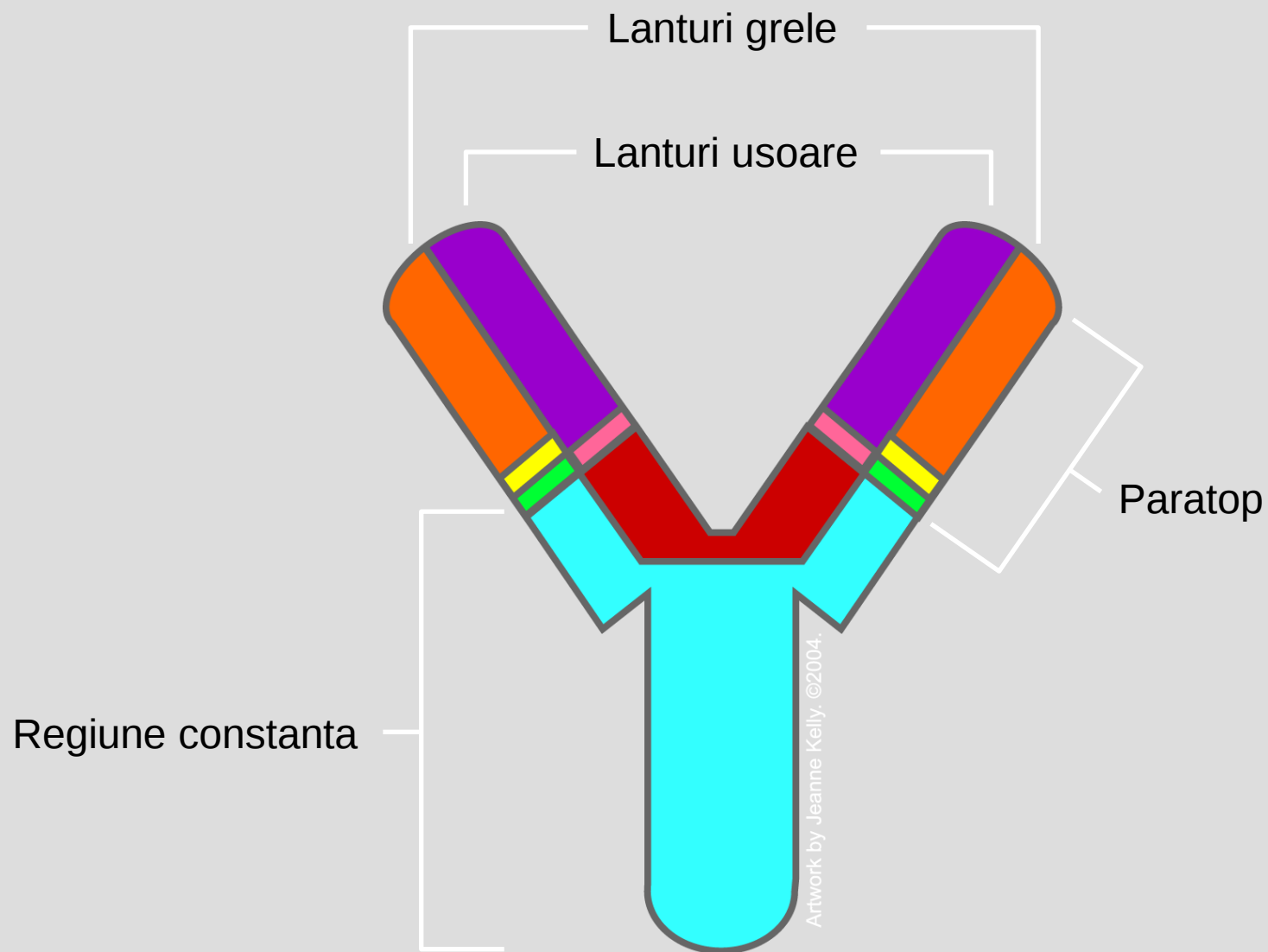
Anticorpai

- **IMUNOGLOBULINELE** - substanțe de natură proteică, a căror producere în organism este indusă de un imunogen sau de o haptенă combinată cu un purtător și care reacționează specific cu imunogenul sau haptena care i-a indus formarea.

- Immunoglobulinele - formate din 4 **lanțuri polipeptidice** care includ în structura lor și resturi glucidice, legate între ele prin legături necovalente (S-S, legături disulfidice).



ANTICORPII



ANTICORPII

Clasele de Ig:

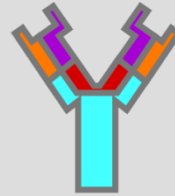
Ig G- în neutralizarea toxinelor, virusurilor, bacteriilor, fagocitoza opsonică.

-Ig M – prima care se formează într-o infecție sau după prima vaccinare, activarea complementului

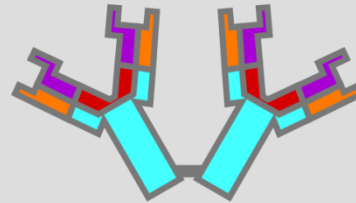
-Ig A – îndepărtează cantități mici de antigene din alimente, sau microorganisme din circulația generală, apărarea imunitară a mucoaselor

-Ig D – la nivel celular are rol de receptor

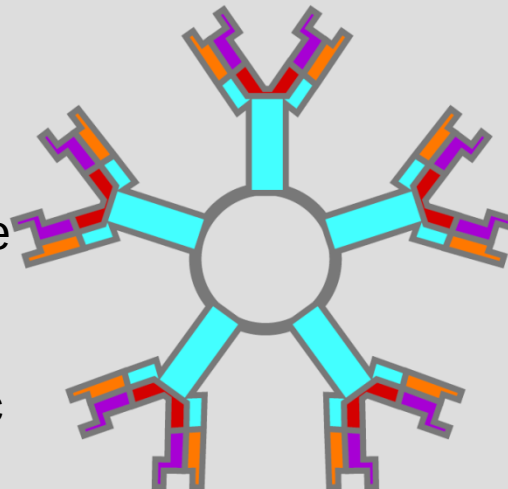
-Ig E – medierea reacției de hipersensibilizare imediată (șoc anafilactic), infestații parazitare



IgA, IgD, IgE, IgG



IgA



IgM

APLICATIILE ANTICORPILOR MONOCLONALI

- Terapie: neutralizează și inactivează anumite toxine, imunizarea pasivă în rabie, tetanos, în cancer asociat cu citostatice, transplantele medulare, boli autoimune etc.
- Cercetare
 - <https://www.youtube.com/watch?v=Gyqx5FrQbvU>

APLICATIILE ANTICORPILOR MONOCLONALI

- Diagnostic
 - Imunohistochimie
 - Imunofluorescență
 - Radioimunodetecție (RIA)
 - Medicamente
 - Hormoni
 - Proteine
 - Toxine
 - Droguri
 - Imunodetecție enzimatică (ELISA)