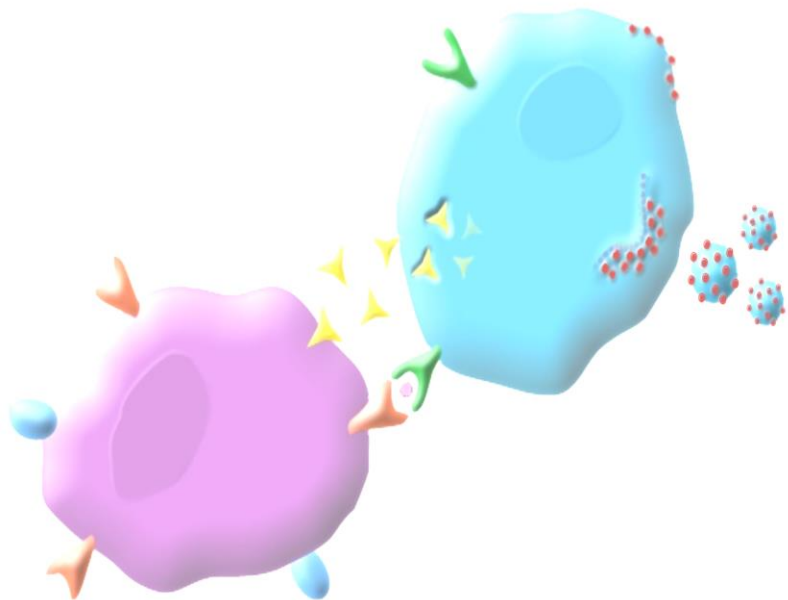


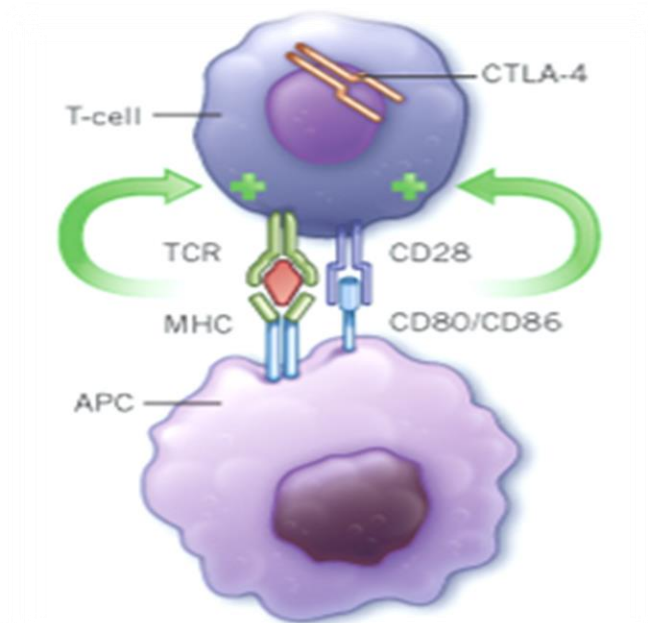
НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 3 (ТРЕЋА НЕДЕЉА)



Ћелијски имунски одговор

Ефекторски механизми ћелијске
имуности

Ћелијски имунски одговор



*Активација Т лимфоцита интрацелуларним
микроорганизмима*

...да се подсетимо

Целуларна имуност
нас штити од
интрацелуларних
микроорганизама.

У овој врсти стечене
имуности главну
улогу играју
Т лимфоцити.

Постоје две врсте
интрацелуларних
инфекција.

Intracelularni mikroorganizmi

Primeri

A Fagociti



Fagocitovani
mikroorganizmi koji
preživljavaju u
fagolizozomima

Mikroorganizmi
koji su pobegli
iz fagolizozoma
u citoplazmu

Intracelularne bakterije:

Mikobakterije

Listeria monocytogenes

Legionella pneumophila

Gljivice:

Cryptococcus neoformans

Protozoe:

Leishmania

Trypanosoma cruzi

B Nefagocitna ćelija (npr. epitelna ćelija)



Mikroorganizam
koji je inficirao
nefagocitnu ćeliju

Svi virusi

Sve rikecije

Protozoe:

Plasmodium falciparum

Cryptosporidium parvum

Фазе Т-ћелијског одговора

Одговор Т лимфоцита на антигене интрацелуларних микроорганизама одвија се у неколико узастопних фаза.

У току овог одговора:

- ✓ Повећава се број Т лимфоцита специфичних за дати антиген
- ✓ Одиграва се трансформација **наивних** у **ефекторске** и **меморијске** Т лимфоците

...да се подсетимо

Наивни Т лимфоцити...

...непрестано рециркулишу

...пре елиминације антигена морају додатно да диферентују из наивних у ефекторске лимфоците

...тај процес започиње препознавањем антигена

...да се подсетимо

...Т лимфоцити препознају пептидне
фрагменте протеинских антигена...

...и то у склопу продуката МНС на АРС које са
периферије доносе прерађене антигене
у секундарне лимфне органе...

...најефикасније у овом процесу су
дендритске ћелије...

...јер обезбеђују додатни (други) сигнал
за активацију

...да се подсетимо

...после активације Т лимфоцити (специфични за антиген)

почињу да синтетишу и секретују **цитокине**

...дејством неких цитокина настаје
клонска експанзија

...овако активирани лимфоцити
даље **диферентују** у ефекторске и меморијске лимфоците

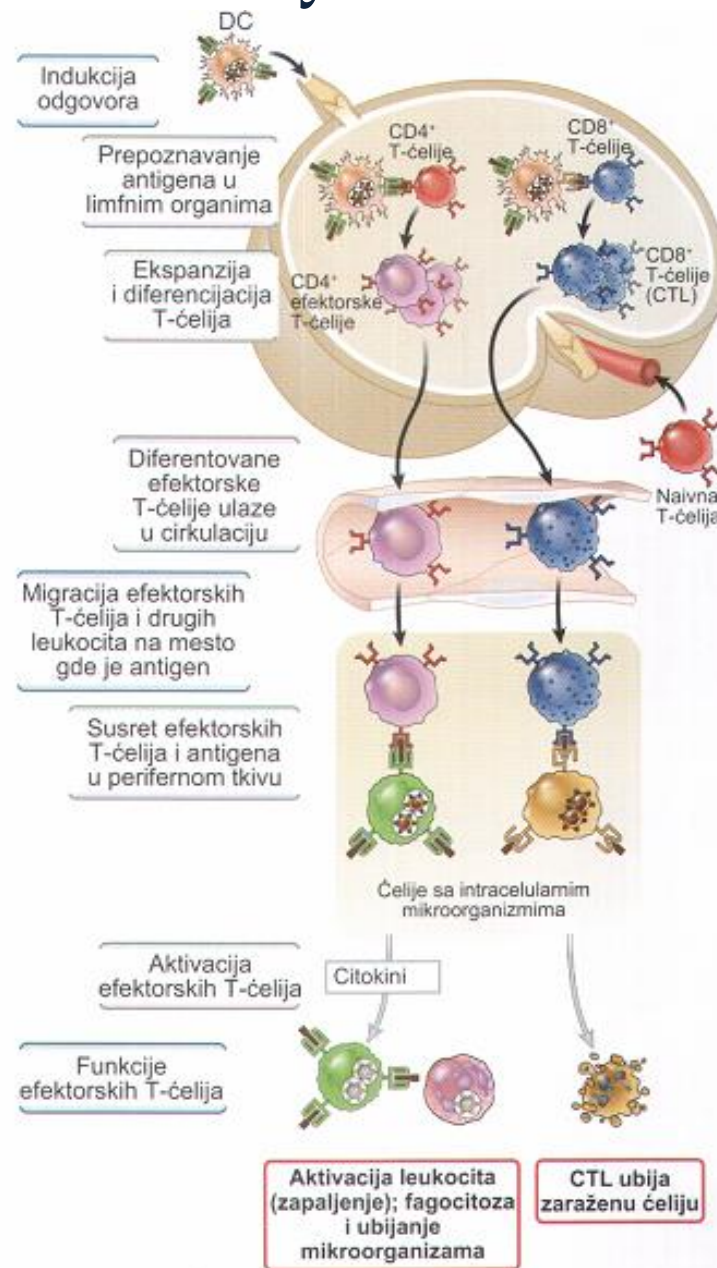
...неке од ових ћелија остају у лимфном чвору
да учествују у елиминацији инфицираних
ћелија и да помогну В лимфоцитима

...да се подсетимо

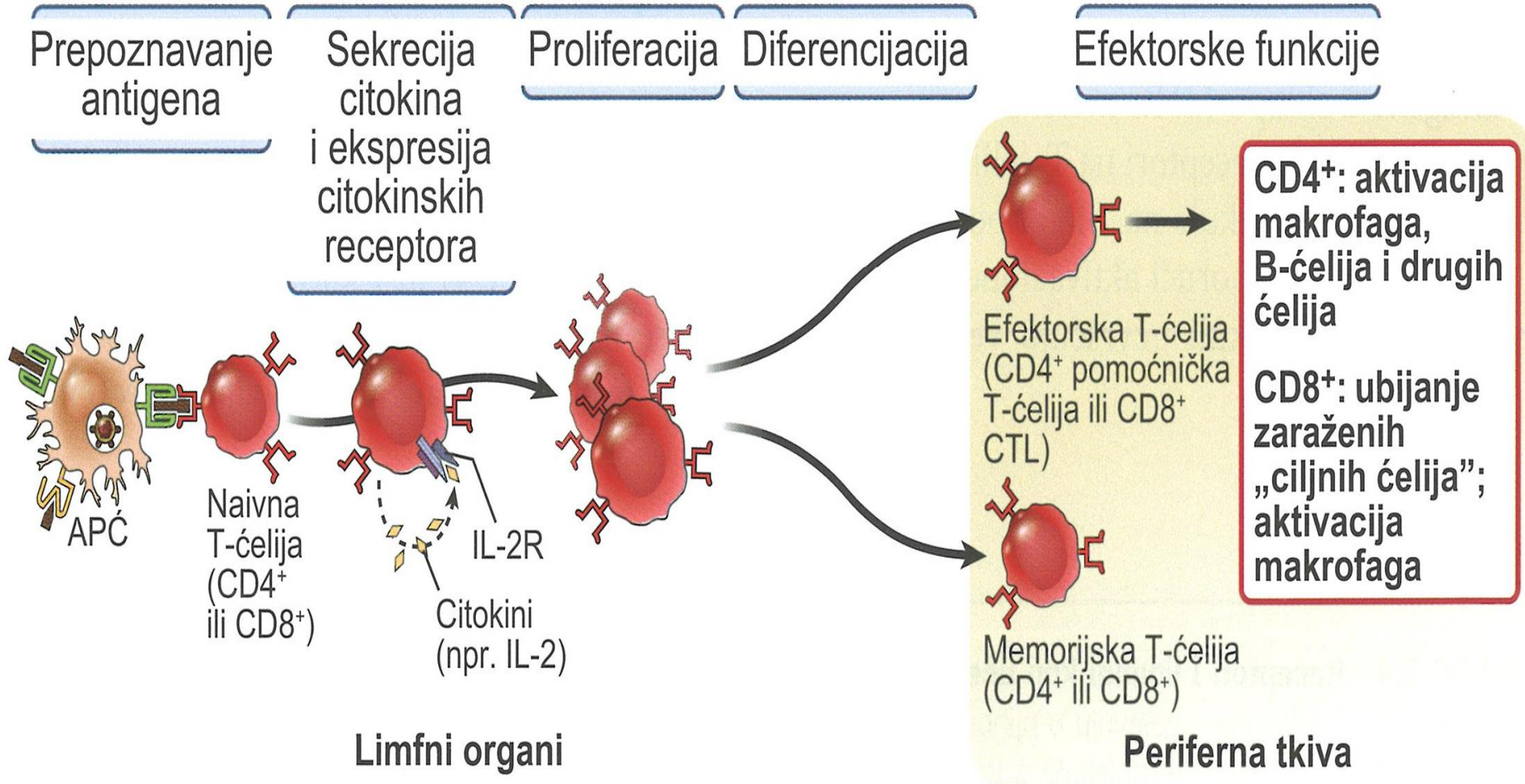
**...већина осталих ефекторских Т лимфоцита
мигрира на место инфекције**

**...после елиминације антигена неки од ових лимфоцита
постају меморијски Т лимфоцити**

Покретање и ефеторске фазе целуларне имуности

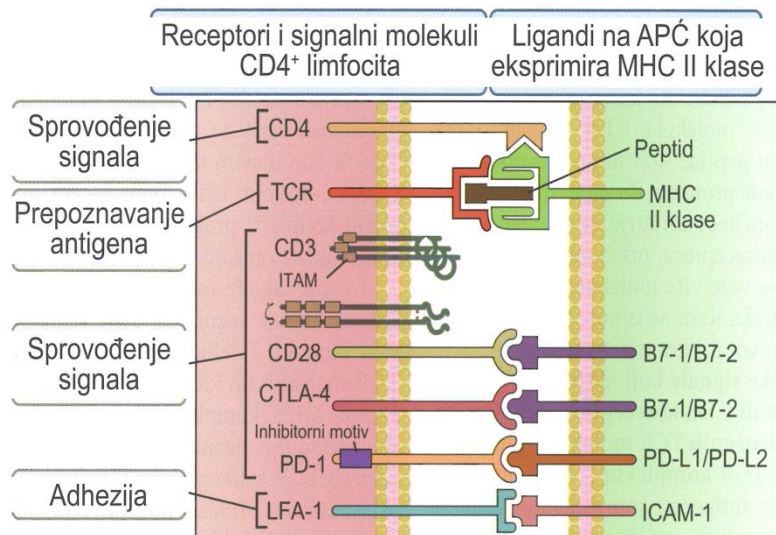


Фазе активације Т лимфоцита: од наивних до ефекторских Т лимфоцита



Препознавање антигена и костимулација

A



B

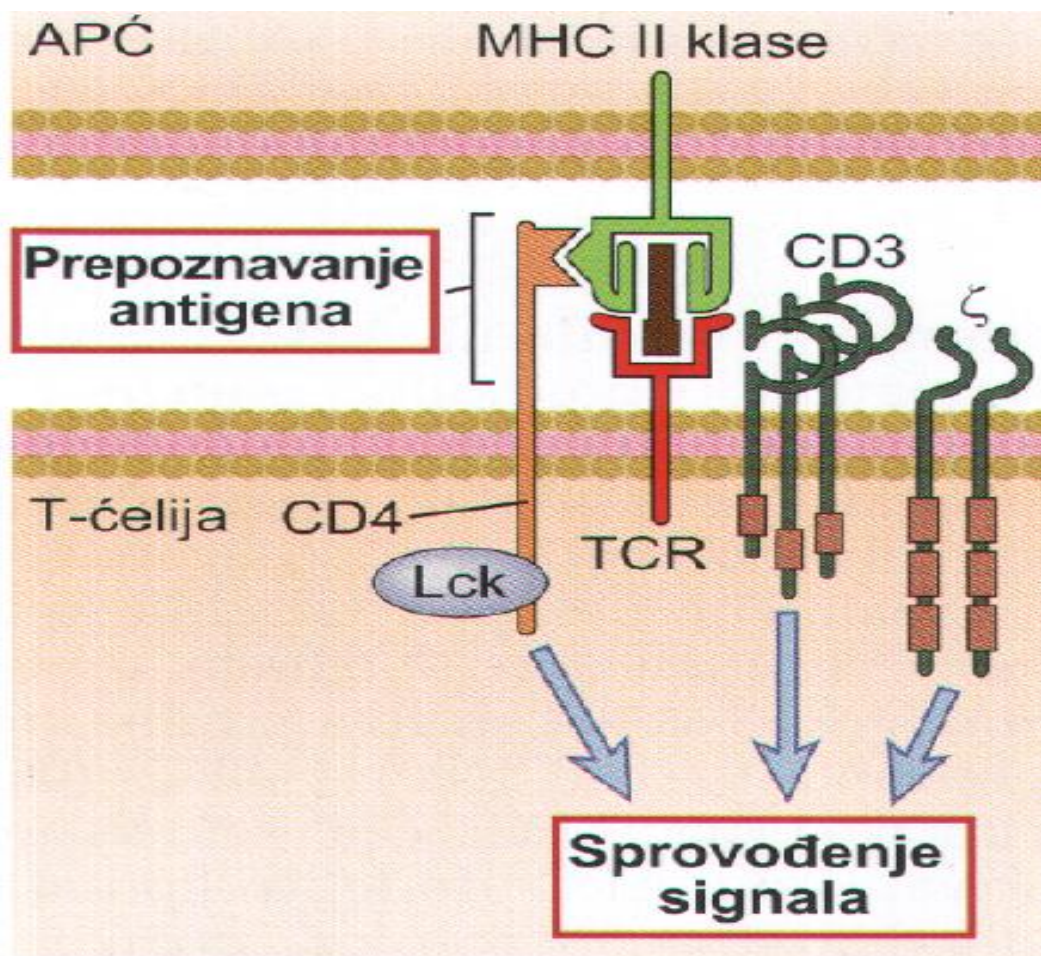
Površinski molekuli T-limfocita	Funkcija	Ligand	
		Naziv	Ekspresija
TCR	Prepoznavanje antigena	Peptid-MHC	Sve T-ćelije
CD3		Nema	
ζ	Sprovođenje signala kroz TCR kompleks	Nema	
CD4	Sprovođenje signala	MHC II klase	Antigen-prezentujuće ćelije
CD8	Sprovođenje signala	MHC I klase	Sve ćelije sa jedrom
CD28	Sprovođenje signala (kostimulacija)	B7-1/B7-2	Antigen-prezentujuće ćelije
CTLA-4	Negativna regulacija	B7-1/B7-2	Antigen-prezentujuće ćelije
PD-1	Negativna regulacija	PD-L1/PD-L2	Antigen-prezentujuće ćelije, ćelije tkiva, tumorske ćelije
LFA-1	Adhezija	ICAM-1	Antigen-prezentujuće ćelije, endotel

1. Препознавање пептида у склопу молекула МНС

Ово је *први сигнал* за активацију Т лимфоцита.

Рецептор (TCR комплекс и **корецептори**)

Корецептори су CD4 или CD8 молекули



✓ $\gamma\delta$ T лимфоцити

✓ Поликлонски активатори- агенси који могу да активирају многобројне клонове лимфоцита, независно од њихове специфичности за антиген:

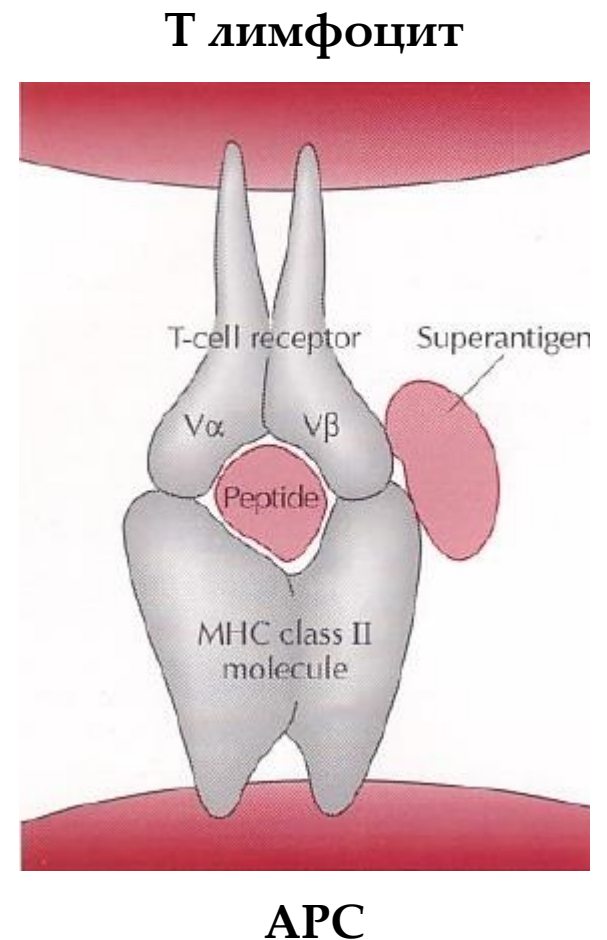
митогени

суперантигени

Суперантигени

Суперантигени- неки егзотоксини Gram- позитивних бактерија (*S. aureus* и *S. pyogenes*) који стимулишу велики број CD4⁺ Т лимфоцита и то тако што се директно везују за II класу МНС молекула на APC и за регионе V β TCR на Т лимфоциту који нису у саставу активног места.

Неспецифичним активирањем великог броја CD4⁺ Т лимфоцита, суперантигени стимулишу велику продукцију цитокина што резултира системском реакцијом која је слична септичком шоку.



2. Адхезивни молекули у активацији Т лимфоцита

Адхезивни молекули су исказани на Т лимфоцитима и препознају своје лиганде на APC и тако стабилизују везивање Т лимфоцита за APC.

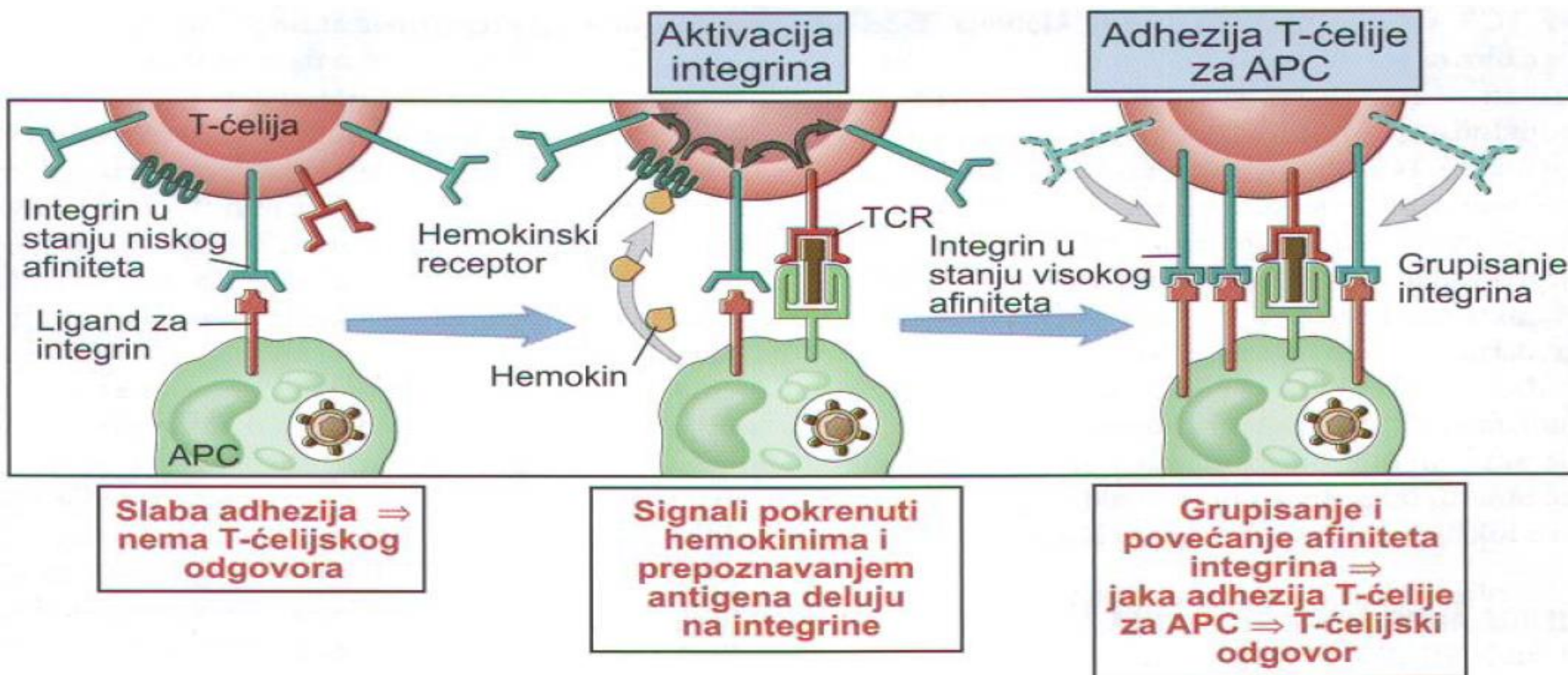
Најважнији адхезивни молекули припадају породици хетеродимерних протеина названих интегрини.

Главни интегрин на Т ћелијама је **LFA-1** (од енгл. Leukocyte Function Associated Antigen -1). Његов лиганд је ICAM-1 (од енгл. InterCellular Adhesion Molecule -1).

На мирујућим, наивним Т лимфоцитима LFA-1 је у стању ниског афинитета. Дејством хемокина (произведених током урођеног имунског одговора) повећава се афинитет LFA-1 и ови молекули се групишу.

Везивање TCR-а за пептид МНС комплекс даље повећава афинитет LFA-1.

Интегрини су такође важни за усмеравање миграције ефекторских Т лимфоцита на место инфекције.



3. Костимулатори у активацији Т лимфоцита

Костимулатори су молекули исказани на АРС и обезбеђују други сигнал.

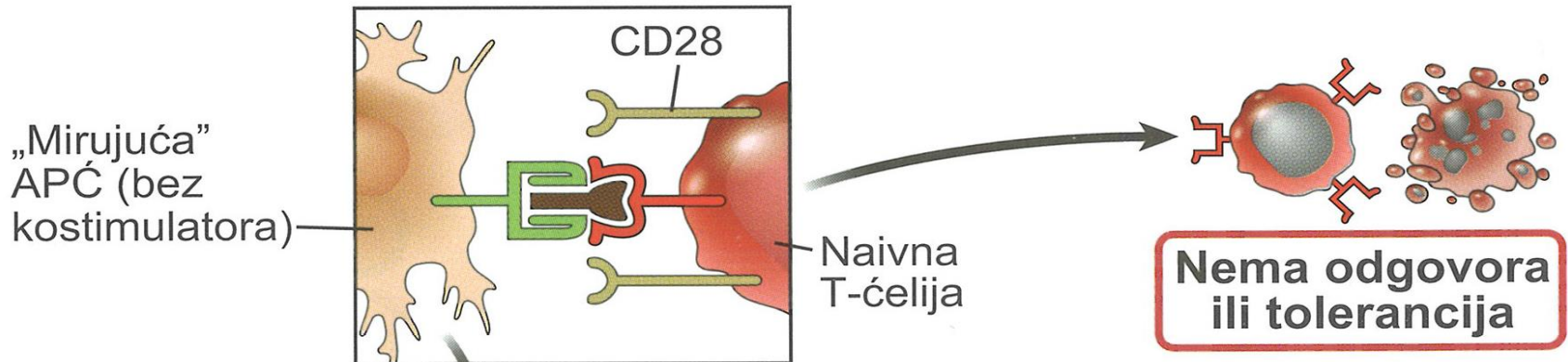
Најбоље су проучени **B7-1 (CD80)** и **B7-2 (CD86)** исказани на професионалним АРС. Експресија ових молекула значајно расте кад АРС дође у контакт са микроорганизмима.

Лиганд за ове молекуле је **CD28** исказан на Т лимфоцитима.

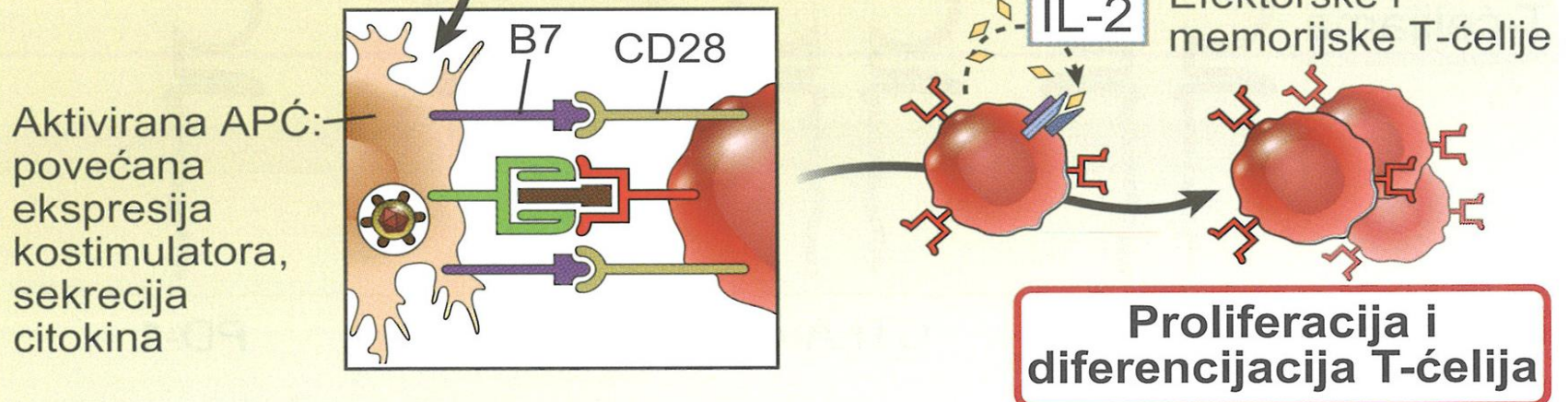
У одсуству интеракције CD28 и B7 не само да нема активације лимфоцита већ овај лимфоцит може да буде дуготрајно онеспособљен за активацију.

Prepoznavanje antigena

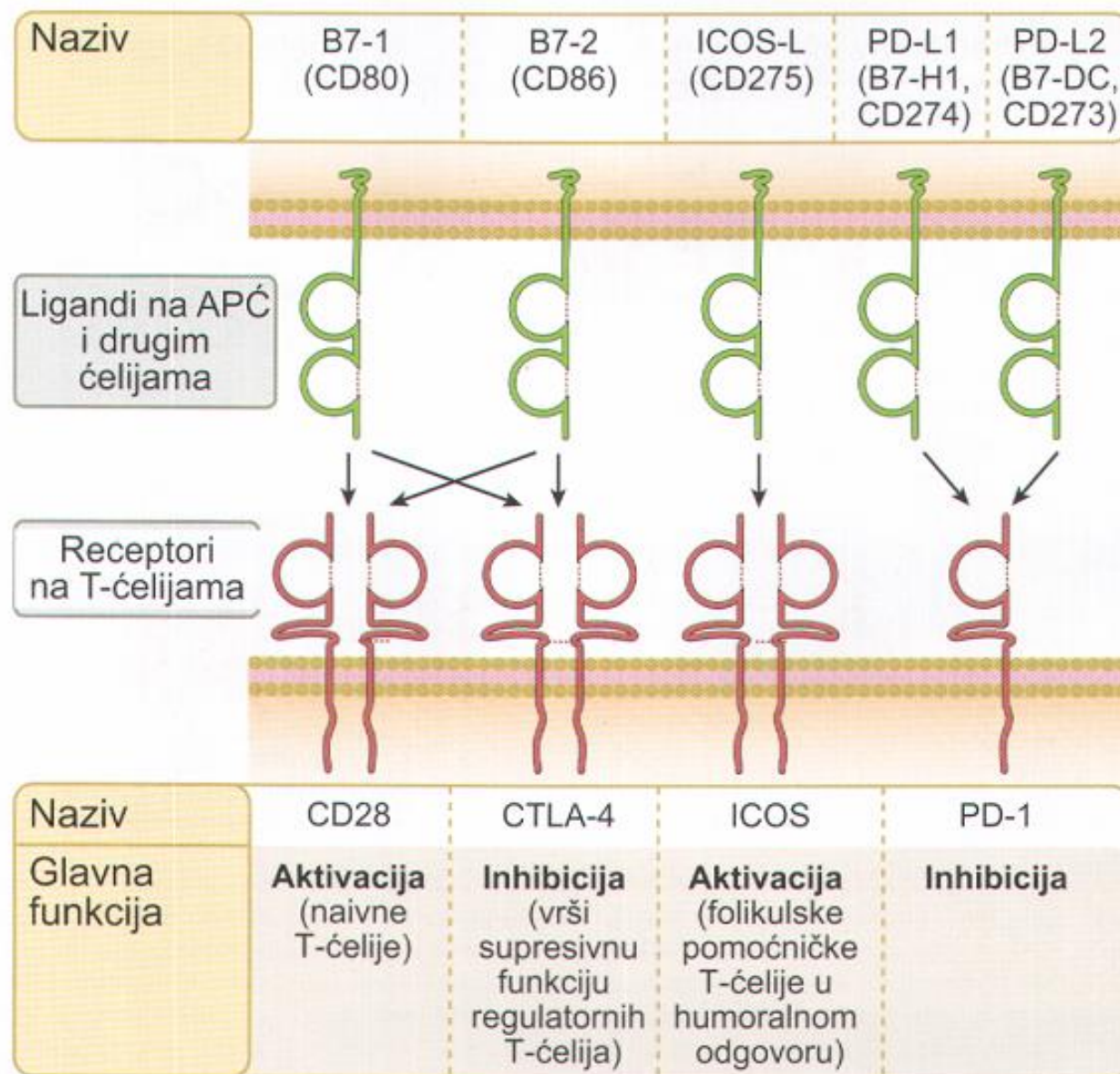
T-ćelijski odgovor



Aktivacija APĆ mikroorganizmima i urođenim imunskim odgovorom



Чланови B7 и CD28 фамилије протеина



Другу групу костимулаторних молекула чине **CD40** на APC и његов **CD40 лиганд (CD154)** на Т лимфоцитима.

Контакт ових молекула не појачава директно активацију Т лимфоцита. Уместо тога ово везивање повећава експресију B7 молекула на APC а и подстиче их да секретују IL-12 који стимулише диференцијацију Т лимфоцита.

Протеински антигени (нпр. они који се користе у вакцинама су инертни и не могу да сами изазову Т-ћелијски имунски одговор већ је неопходно да се са њима дају супстанце које активирају APC (дендритске ћелије, макрофаге а вероватно и В лимфоците). Те супстанце су **адјуванси**.

Адјуванси делују тако што индукују експресију костимулатора на APC и подстичу их да секретују активишуће цитокине.

Све ово може имати **терапијске импликације**:

...повећање експресије костимулатора може да буде корисно у повећању активације Т лимфоцита – **лечење тумора**.

...блокирање костимулатора (B7) или лиганада (CD28) може да буде корисно у лечењу **реуматоидног артритиса и других хроничних инфламационих болести**.

...антитела која спречавају CD40-CD40L реакцију могу бити од помоћи код **трансплантације**.

Различити други чланови CD28 фамилије учествују у активацији али и у инхибицији Т лимфоцита.

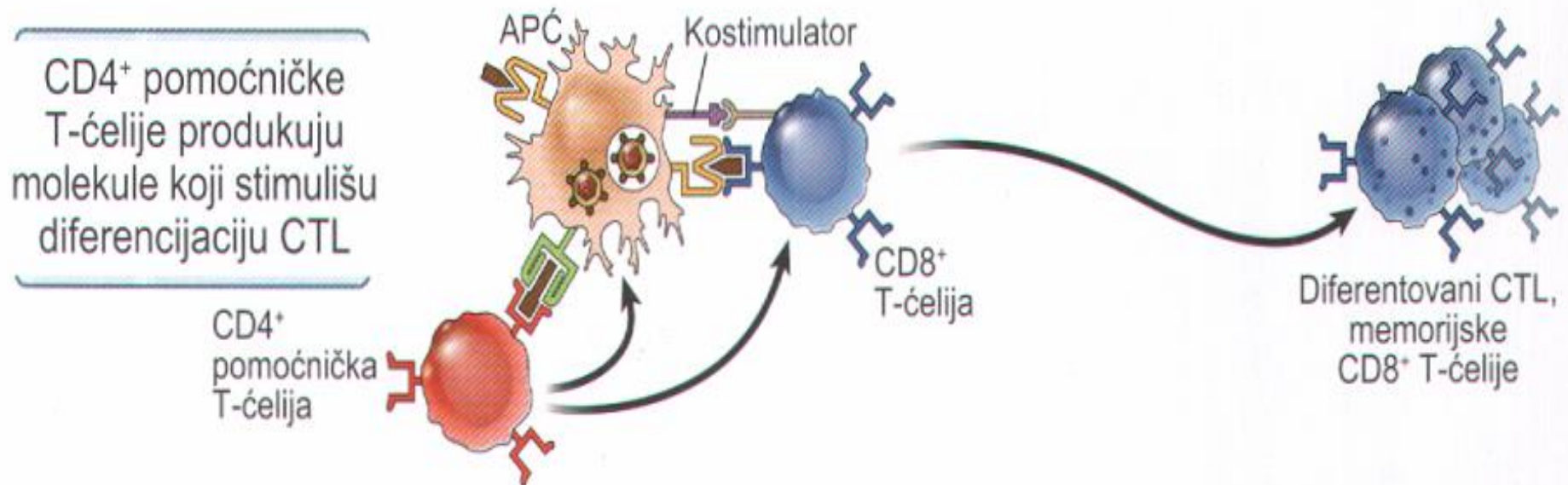
За ограничавање или завршетак имунског одговора важни су :

...**CTLA4** који се такође везује за B7 на APC али преноси инхибиторни сигнал и спречава имунски одговор на неке туморе.

...**PD-1** који се везује за сличне лиганде и инхибира одговор на инфекцију што омогућује хроничитет.

... Делеција гена за молекуле CTLA4 и PD-1 код мишева изазива претерану експанзију Т лимфоцита и аутоимунске болести.

Стимулуси за активацију CD8⁺ Т лимфоцита



- ✗ Крос презентација на APC
- ✗ Неопходна помоћ CD4⁺ Т лимфоцита
- ✗ У одговору на неке вирусе није неопходна помоћ CD4⁺ Т лимфоцита

РЕЦЕПТОР: TCR препознаје пептид у склопу APC

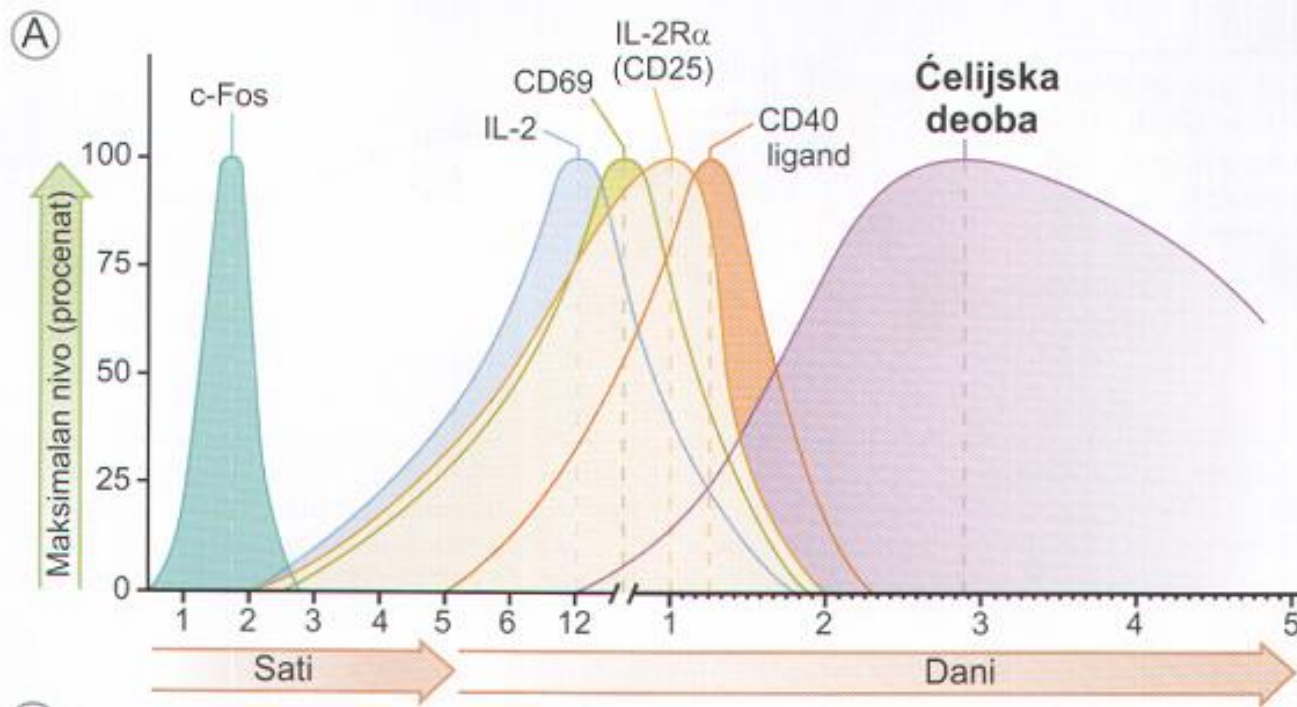
АКЦЕСОРСКИ МОЛЕКУЛИ:

КОРЕЦЕПТОРИ- (исказани на Т лимфоцитима): CD4 и CD8

АДХЕЗИВНИ МОЛЕКУЛИ- (исказани на Т лимфоцитима): LFA-1

КОСТИМУЛАТОРИ- (исказани на APC): B7-1, B7-2, CD40

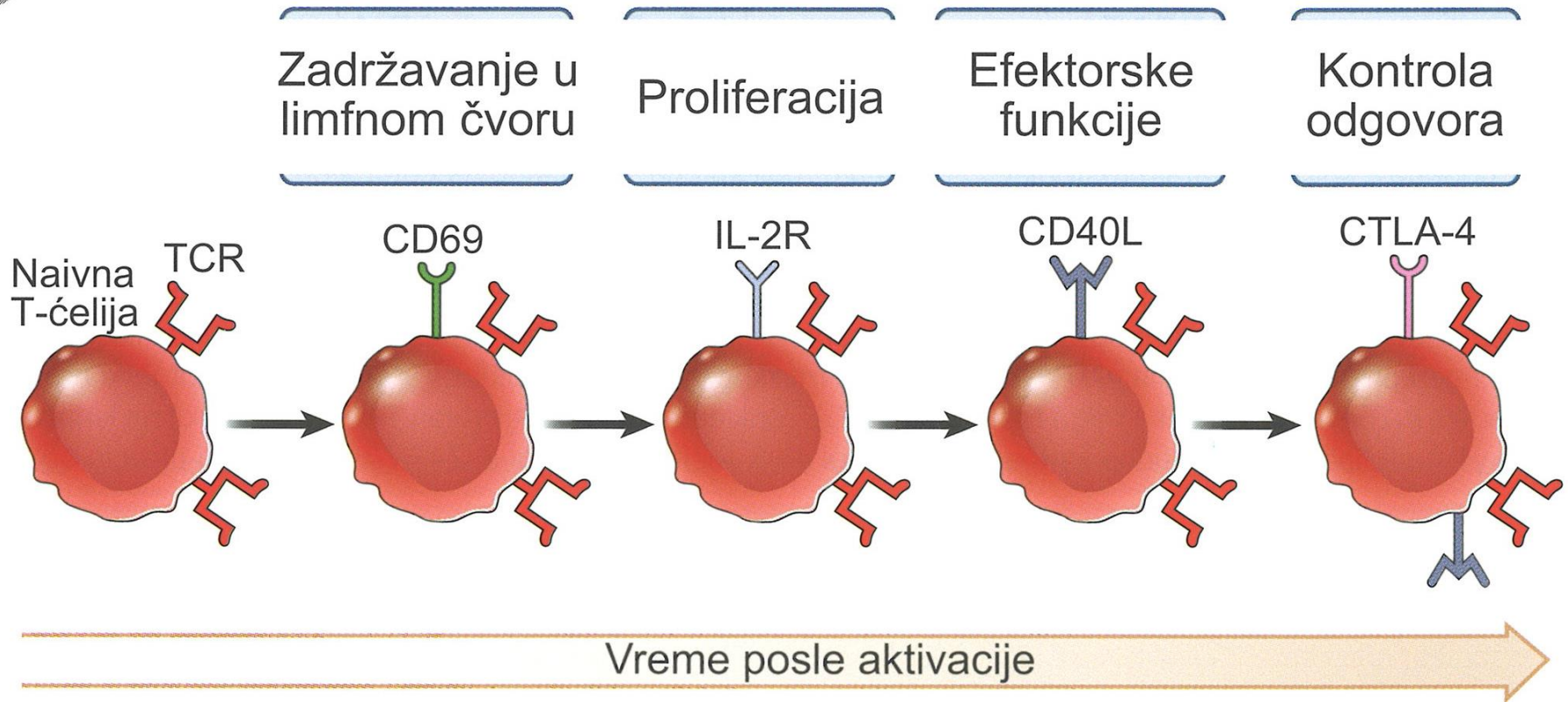
Биохемијски путеви активације Т лимфоцита



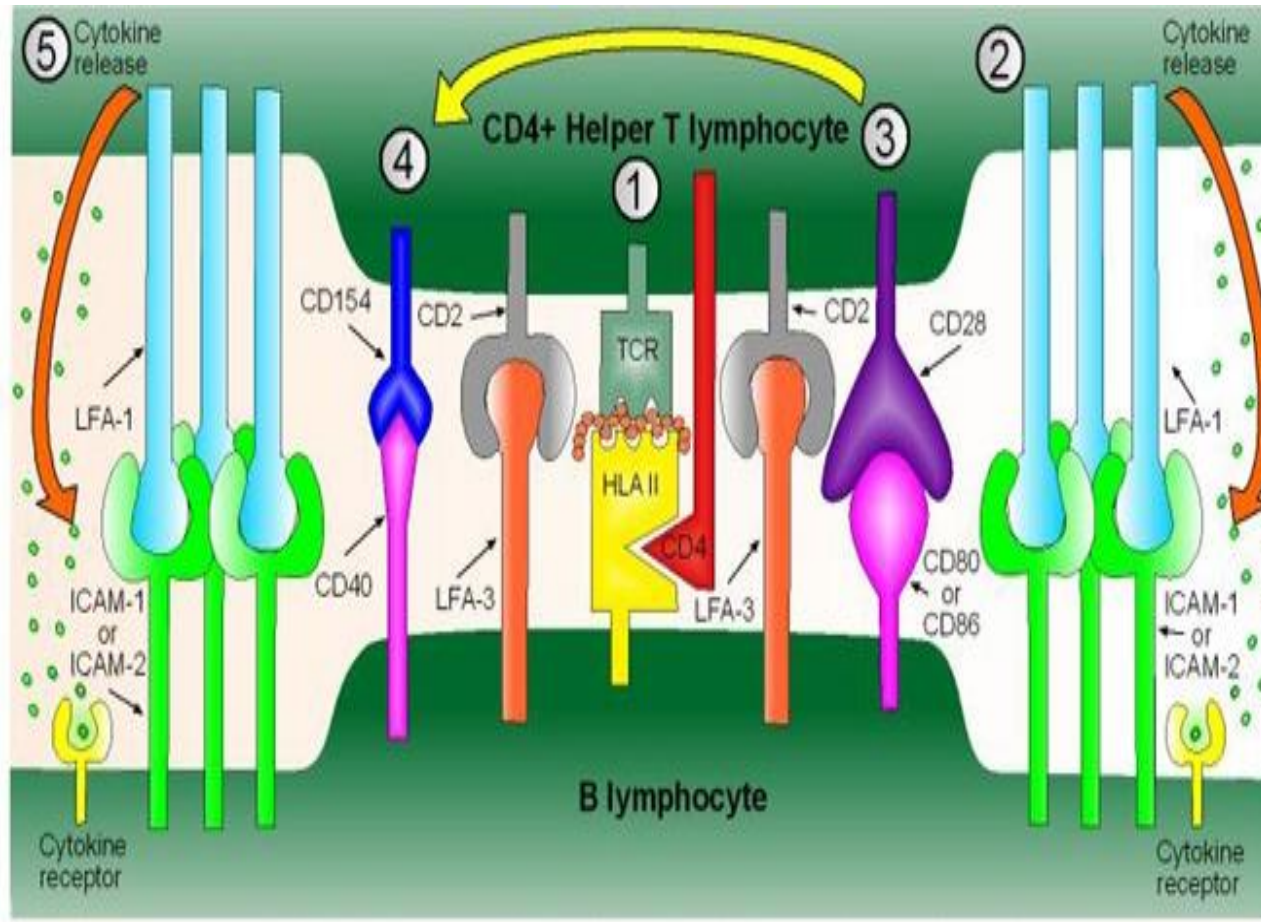
- После препознавања антигена и пошто се костимулатори вежу за своје лиганде почиње интензивна синтеза протеина важних за пролиферацију, диференцијацију и ефекторске функције лимфоцита.
- Ови биохемијски путеви се активирају тако што два или више молекула TCR остваре близак контакт.
- Ови биохемијски путеви подразумевају: активацију ензима, мобилизацију адаптерских протеина и продукцију активних транскрипционих фактора.

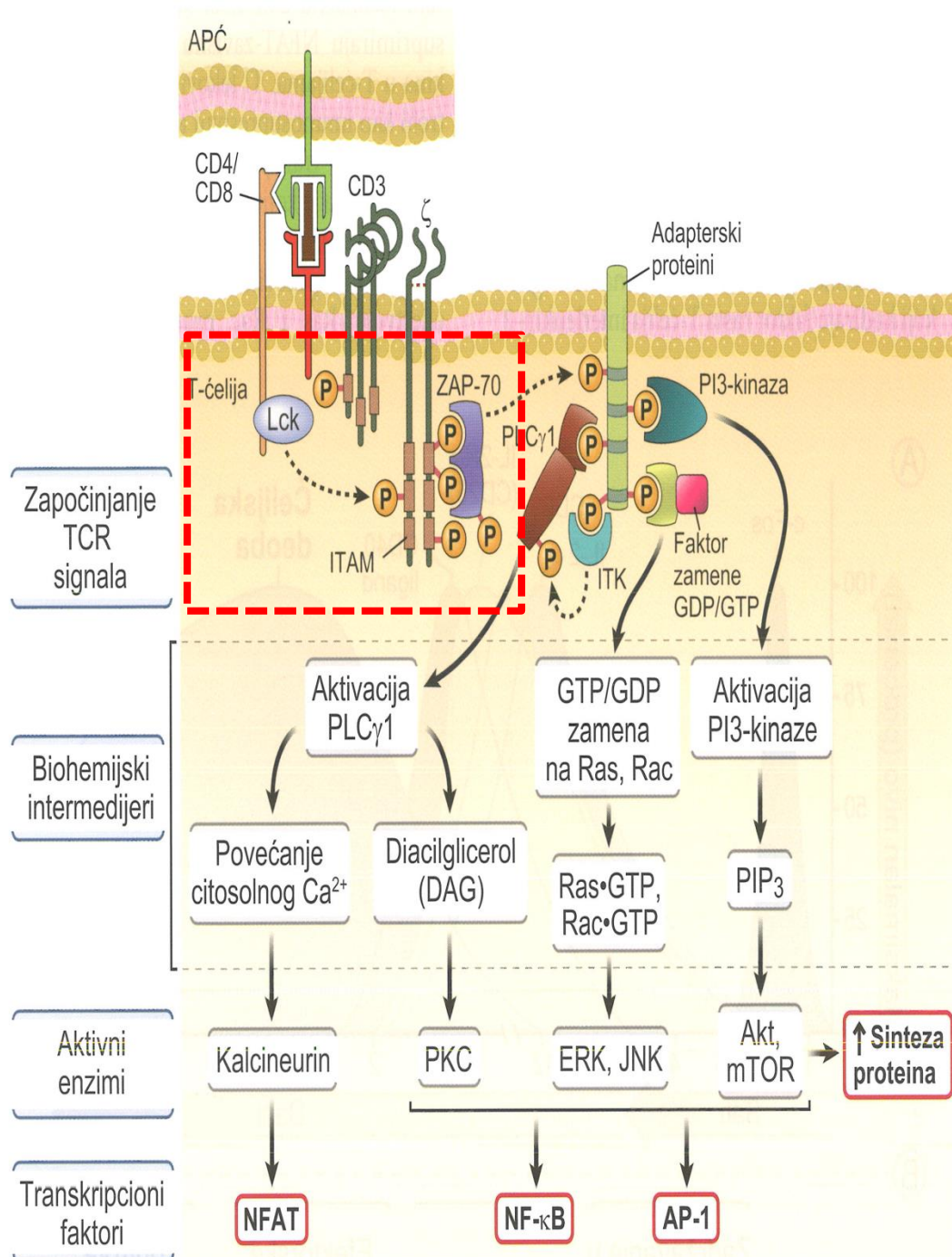
Протеини које производе Т лимфоцити стимулисани антигеном

В



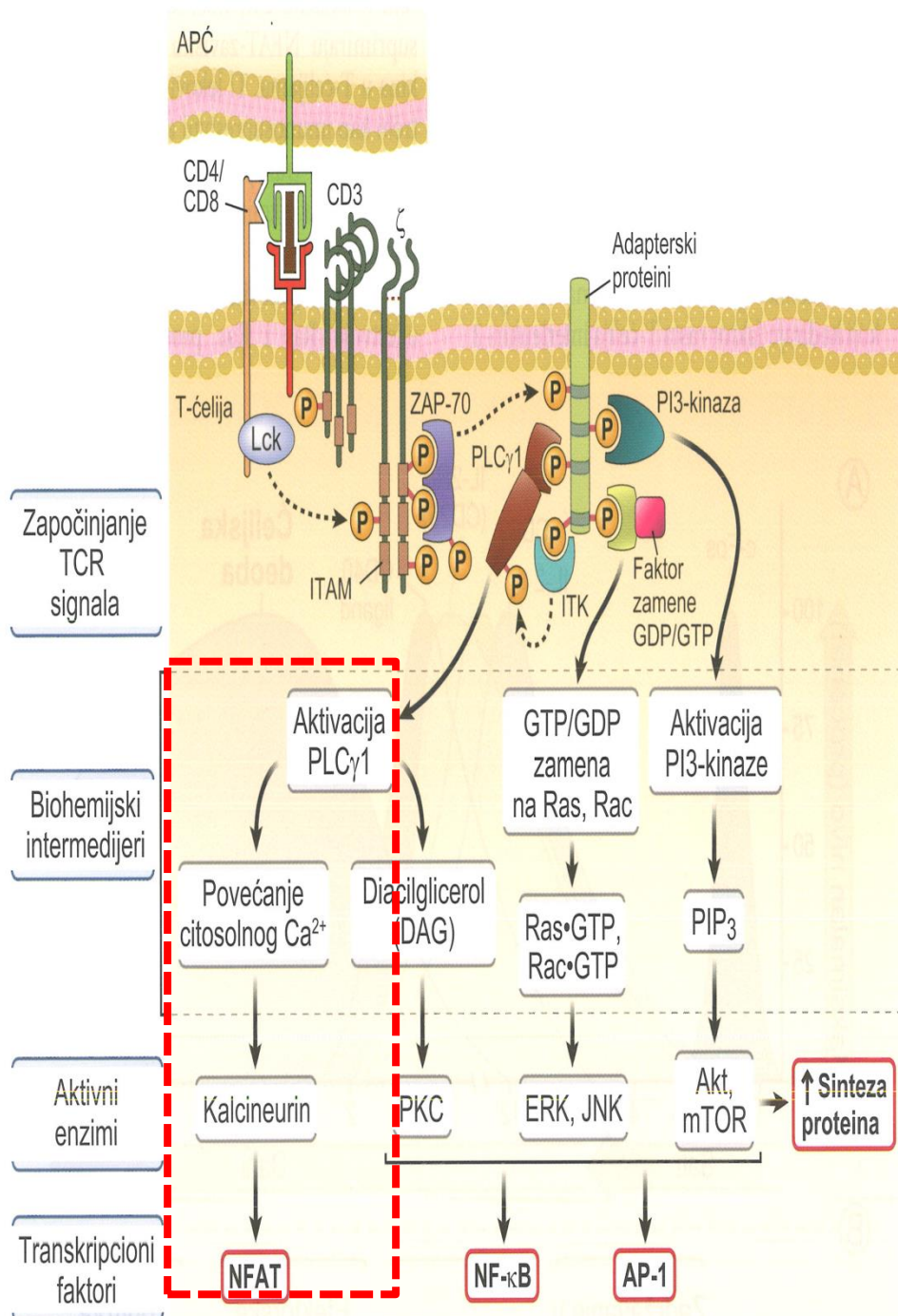
... Рецептор, корецептори се организовано редистрибуирају тако да се TCR комплекс, CD4/CD8 и CD28 скупе у центар а око њих се окупе интегрини (ка ободу). Овако редистрибуирани молекули на APC и T лимфоцитима чине **имунску синапсу**.





Групписани корецептори (CD4 или CD8) подстичу спровођење сигнала тако што активирају тирозин киназу **Lck** која је нековалентно везана за цитоплазматски реп ових молекула. Активирана Lck фосфорилише тирозинске остатке у **ITAM** низовима (енгл. **I**mmunoreceptor **T**yrosine-based **A**ctivation **M**otifs) а на цитоплазматским реповима CD3 и ζ (зета) молекула. За тако фосфорилисане ITAM низове се онда везује **ZAP70** тирозин киназа (зета асоцирани пептид од 70 kD) коју фосфорилише, и тако активира, такође Lck. Активирана ZAP70 тирозин киназа сада фосфорилише разне **адаптерске протеине** што сада генерише неколико основних сигналних путева:

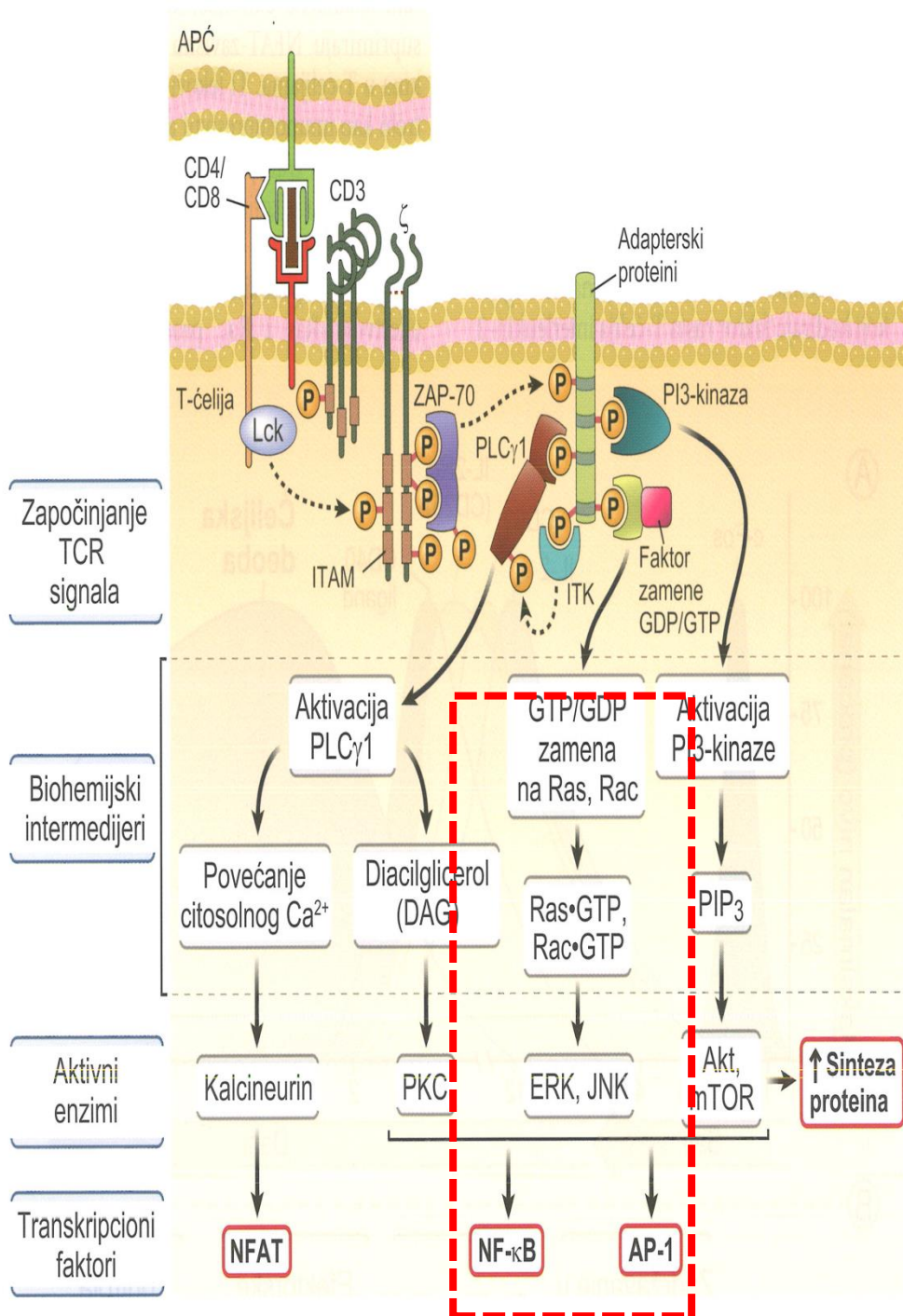
Калцијум- NFAT
 Ras/Rac - MAP киназа (AP-1)
 PKC θ -NF- κ B
 PI-3



1. Сигнални пут NFAT:

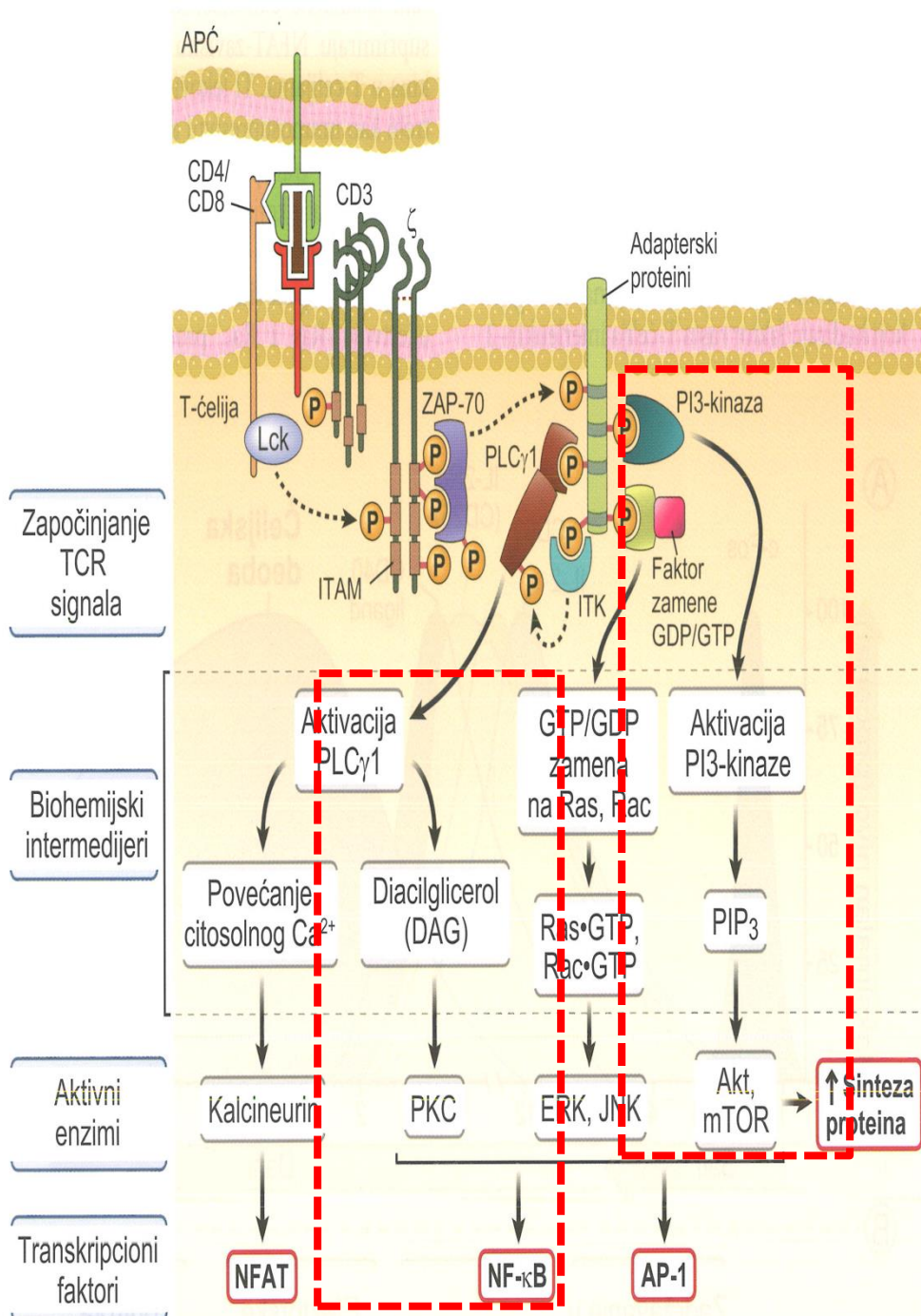
Нуклеарни фактор активираних Т лимфоцита **NFAT** – је транскрипциони фактор чија активација зависи од Ca^{**} јона. Овај пут почиње тако што **ZAP-70** фосфорилацијом активира ензим фосфолипазу $\text{C}\gamma$ (**PLC γ**), а ова хидролизује мембрански инозитол-фосфолипид (фосфатидилинозитол 4,5 бисфосфат или **PIP2**). Разградњом **PIP2** настаје и **IP3** (инозитол 1,4,5-трифосфат) који стимулише ослобађање Ca^{**} из ендоплазматског ретикулума, што повећава концентрацију Ca^{**} у цитоплазми. Ово омогућује отварање Ca канала у цитоплазматској мембрани па екстраћелијски Ca улази у ћелију што одржава повећану концентрацију Ca^{**} сатима. Ca^{**} се везује за протеин **калмодулин** а тај комплекс активира **фосфатазу калцинеурина**, која скида фосфатне групе са **NFAT** који тако постаје способан да уђе у једро. У једру се **NFAT** везује за одговарајуће промотере што активира транскрипцију гена за **IL-2** компоненте рецептора за **IL-2**.

Циклоспорин – лек који се везује за калцинеурин што блокира продукцију цитокина у Т лимфоцитима.



2. Сигнални пут Ras/Rac-MAP киназа:

ZAP-70 фосфорилише и тако акумулира **адаптерске протеине** на унутрашњој страни мембране. Ови протеини мобилишу и активирају **Ras** и **Rac** протеине тако што **GDP** везан за њих преводе у **GTP**. **Ras·GTP** и **Rac·GTP** активирају каскаду ензима што за крајњу последицу има активацију различитих **MAP киназа: ERK** (киназа регулисана екстрацелуларним сигналом) и **JNK** (jun аминотерминална киназа). Ове киназе стимулишу експресију протеина **c-Fos**, фосфорилацију протеина **c-Jun** који заједно граде транскрипциони фактор **AP-1** (активациони протеин – 1) који појачава транскрипцију неколико гена у Т лимфоцитима.



3. Сигнални пут PKC θ -NF- κ B:

PLC γ хидролизује мембрански инозитол фосфолипид до IP3 и диацилглицерола (DAG). DAG активира PKC θ (протеин киназа C) која потом активира NF- κ B тако што фосфорилише његов инхибитор I κ B, па активирани NF- κ B прелази у једро где транскрипцију неколико гена.

4. Сигнални пут PI-3:

Фосфатидилинозитол-3 киназа (PIP3) фосфорилише мембрански PIP2 и тако настаје PIP3 који активира серин-треонин киназу Akt која стимулише, између осталог, и синтезу антиапоптозних протеина и представља сигнал за преживљавање Т лимфоцита после стимулације антигеном. Овај пут активира не само TCR већ и сигнал са CD28 молекула и рецептора за IL-2. У тесној вези са Akt сигналним путем је mTOR (енгл. mammalian target of rapamycin), серин-треонин киназа која стимулише преживљавање и раст Т лимфоцита. P

Рапамицин- лек који се везује за mTOR и инактивира га.

..... Све ово за последицу има транскрипцију гена за цитокине, њихове рецепторе, активаторе ћелијског циклуса и ефекторских молекула (нпр. CD40 лиганд) што активира Т лимфоцит.

Коначан резултат активације Т лимфоцита је **пролиферација** (експанзија) антиген специфичног клона и **диференцијација** наивних у ефекторске лимфоците.

Функционални одговор Т лимфоцита на антигене и костимулацију

1. Секреција цитокина и експресија рецептора за њих

У неспецифичном имунском одговору главни извор цитокина су **макрофаги** и **дендритске ћелије**.

У специфичном имунском одговору то је **CD4+ Т лимфоцит**.

Цитокини које секретију помагачки CD4+ T лимфоцити

A

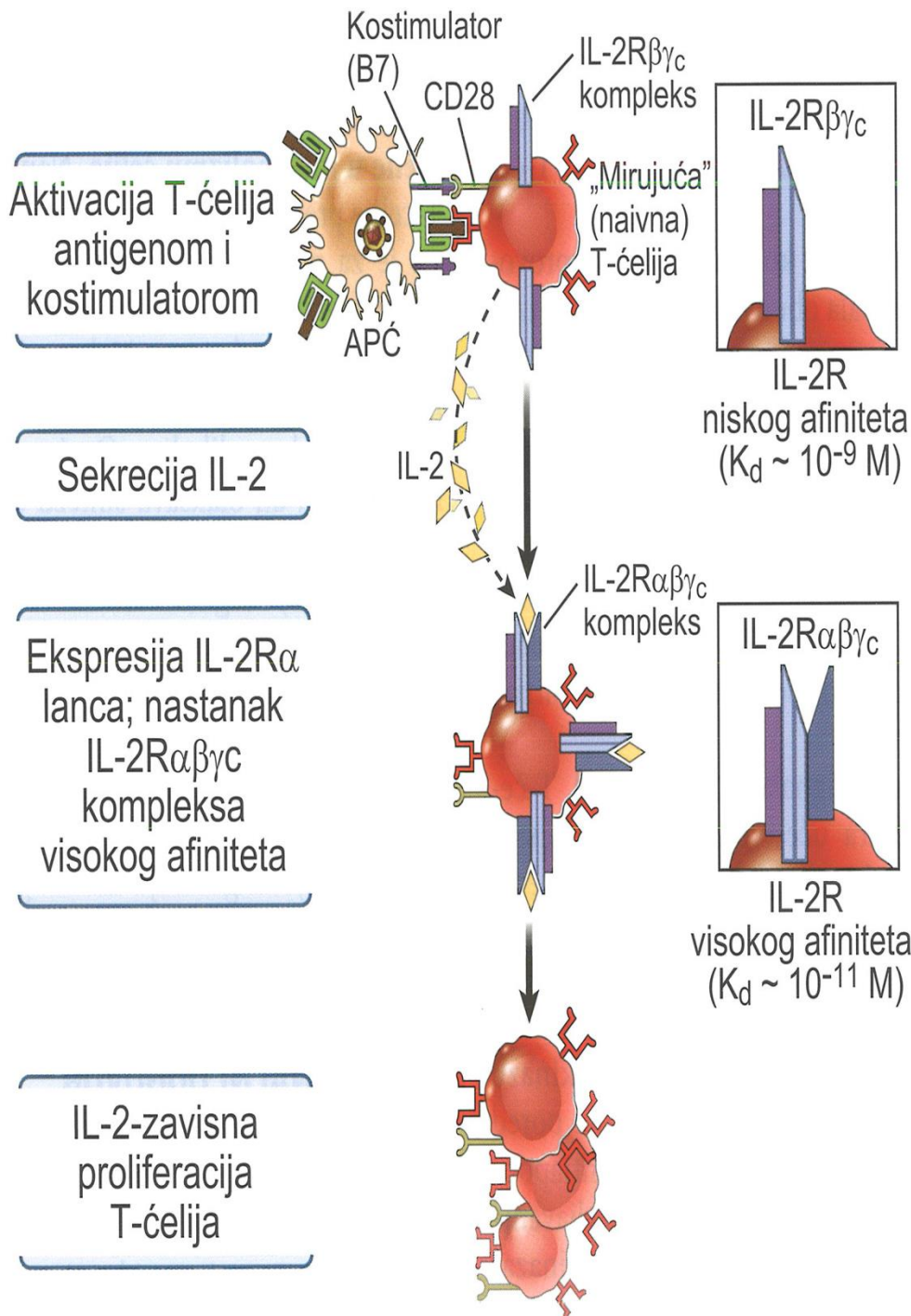
Osnovne osobine T-ćelijskih citokina

Osobina	Značaj
Prolazna produkcija u odgovoru na antigen	Citokini se proizvode samo kada su potrebni
Uglavnom deluje na samu ćeliju koja ga produkuje (autokrino) ili na ćelije u blizini (parakrino)	Sistemske efekte citokina uglavnom su odraz teških infekcija ili autoimunosti
Pleiotropizam: svaki citokin ima više bioloških aktivnosti	Omogućava raznolikost dejstava, ali može da umanji kliničku primenljivost zbog štetnih efekata
Redundantnost: više citokina može da ima jednu ili više zajedničkih aktivnosti	Blokiranjem određenog citokina ne mora da se postigne željeni efekat

B

Biološke aktivnosti odabranih T-ćelijskih citokina

Citokin	Osnovna aktivnost	Ćelijski izvori
IL-2	Prolifracija T-ćelija; preživljavanje regulatornih T-ćelija	Aktivirane T-ćelije
Interferon- γ (IFN- γ)	Aktivacija makrofaga (klasičan put)	CD4 ⁺ Th1 i CD8 ⁺ T-ćelije, urođene ubilačke (NK) ćelije
IL-4	Promena klase antitela u IgE u B-ćelijama; alternativna aktivacija makrofaga	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti
IL-5	Aktivacija eozinofila	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti, urođene limfoidne ćelije
IL-13	Promena klase antitela u IgE u B-ćelijama; alternativna aktivacija makrofaga	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti, urođene limfoidne ćelije
IL-17	Stimulacija akutnog zapaljenja	CD4 ⁺ Th17 T-ćelije; druge ćelije
IL-21	Aktivacija B-ćelija; Tfh diferencijacija	CD4 ⁺ Tfh T-ćelije
IL-22	Održavanje funkcije epitelnih barijera	CD4 ⁺ Th17 T-ćelije, NK ćelije, urođene limfoidne ćelije



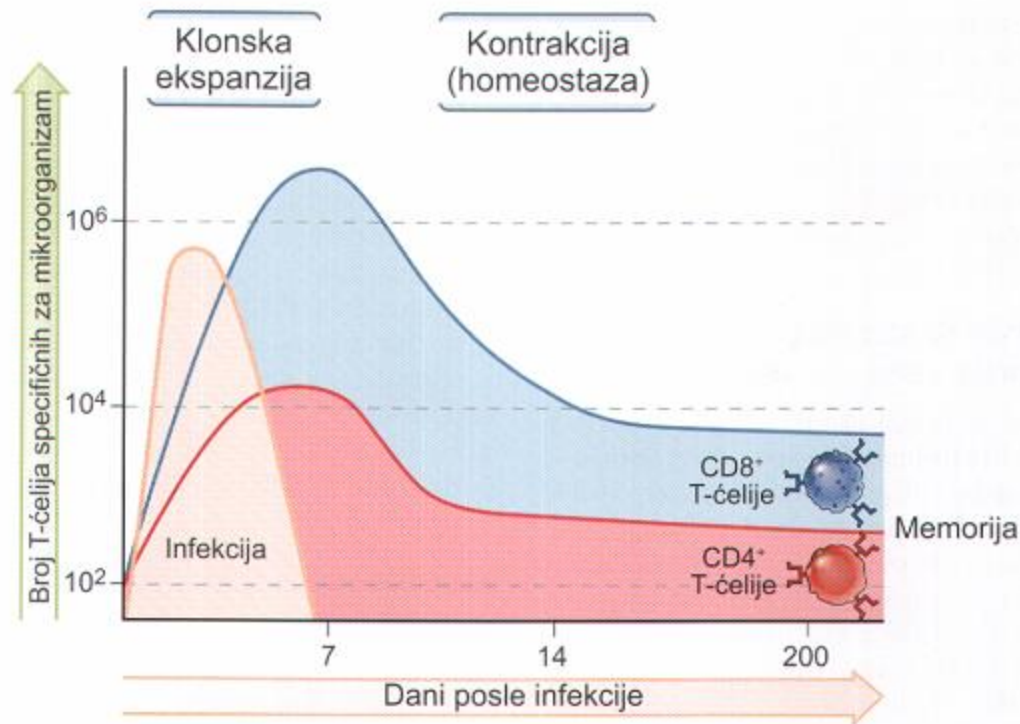
IL-2 je prvi citokin koji sekretuju **CD4⁺ T limfociti** - neposredno (sat do dva) после активације. Активација такође стимулише и експресију рецептора за IL-2. Високо афинитетни **рецептор за IL-2** се састоји од три ланца. **Наивни T** лимфоцити поседују рецептор који се састоји само од два ланца и за такав рецептор се IL-2 не везује високим афинитетом. Неколико сати по активацији антигенима експримира се и трећи ланац тако да рецептор **активираних T** лимфоцита везује IL-2 високим афинитетом. IL-2 је фактор пролиферације и преживљавања T лимфоцита.

Активирани **CD8⁺ T** лимфоцити не секретују велику количину IL-2 али и без тога снажно пролиферишу.



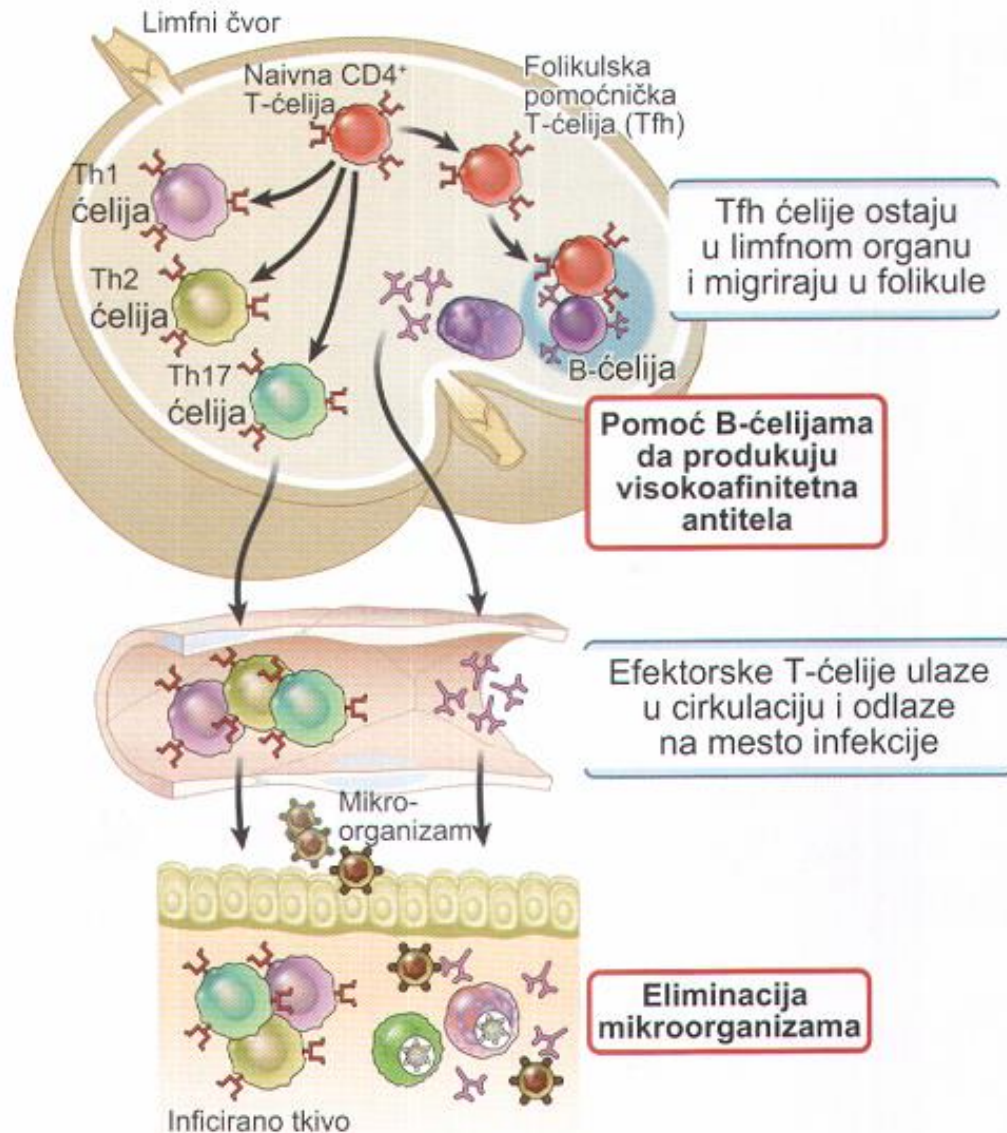
IL-2 је фактор пролиферације и преживљавања
Т лимфоцита

2. Клонска експанзија



У одговору на неке вирусе број Т лимфоцита специфичних за антиген може да се повећа више од 10 000 пута са процењеним временом удвостручавања од око 6 сати (нарочито важи за $CD8^+$ Т лимфоците)

3. Диференцијација наивних у ефекторске Т лимфоците

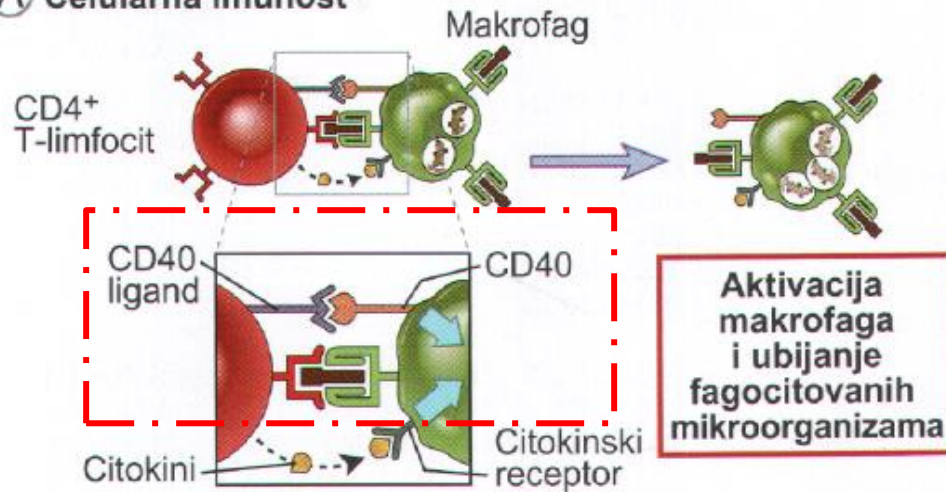


Помагачки CD4⁺ Т лимфоцити диферентују у ефекторске лимфоците који у реакцији на антиген производе мембранске молекуле и цитокине којима активирају углавном макрофаге и В лимфоците

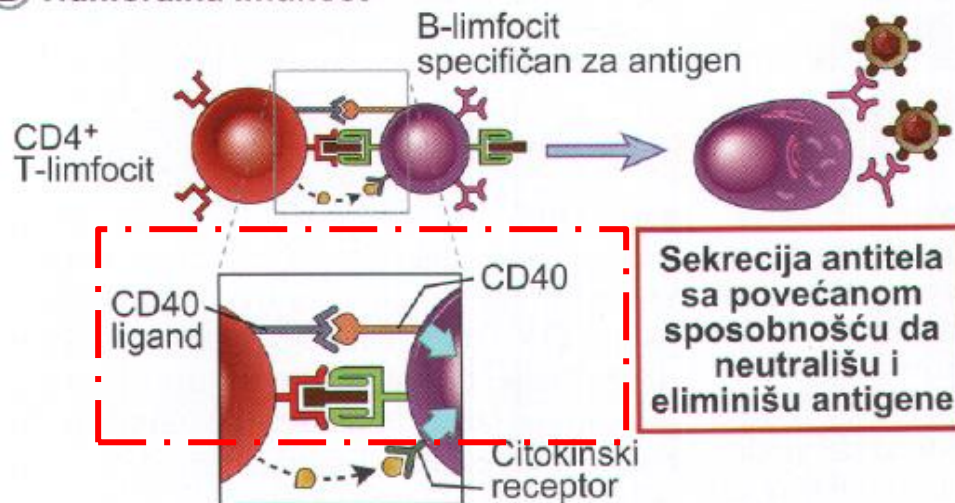
CD4⁺ T-ćelije
aktiviraju
makrofage
i B-limfocite

Efektorske
funkcije aktiviranih
makrofaga
i B-limfocita

Ⓐ Celularna imunost



Ⓑ Humoralna imunost



Транскрипција гена за CD40L (CD40 лиганд) је одговор на препознавање антигена и костимулаторе. Исказан на мембрани активираних CD4⁺ Т лимфоцита CD40L се везује за CD40 на APC што активира ове ћелије (макрофаге, дендритске ћелије и В лимфоците).

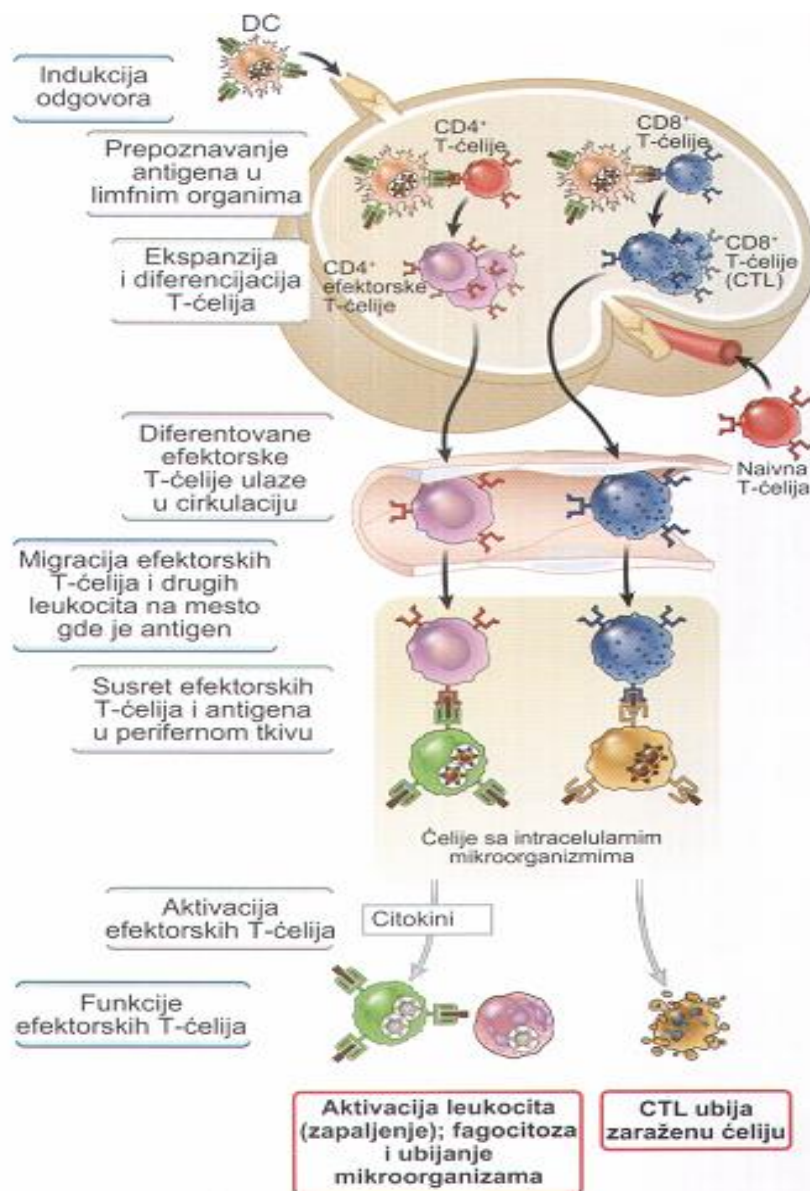
Развој меморијских Т лимфоцита

Неки Т лимфоцити активирани антигеном диферентују у **меморијске лимфоците** који дуго живе

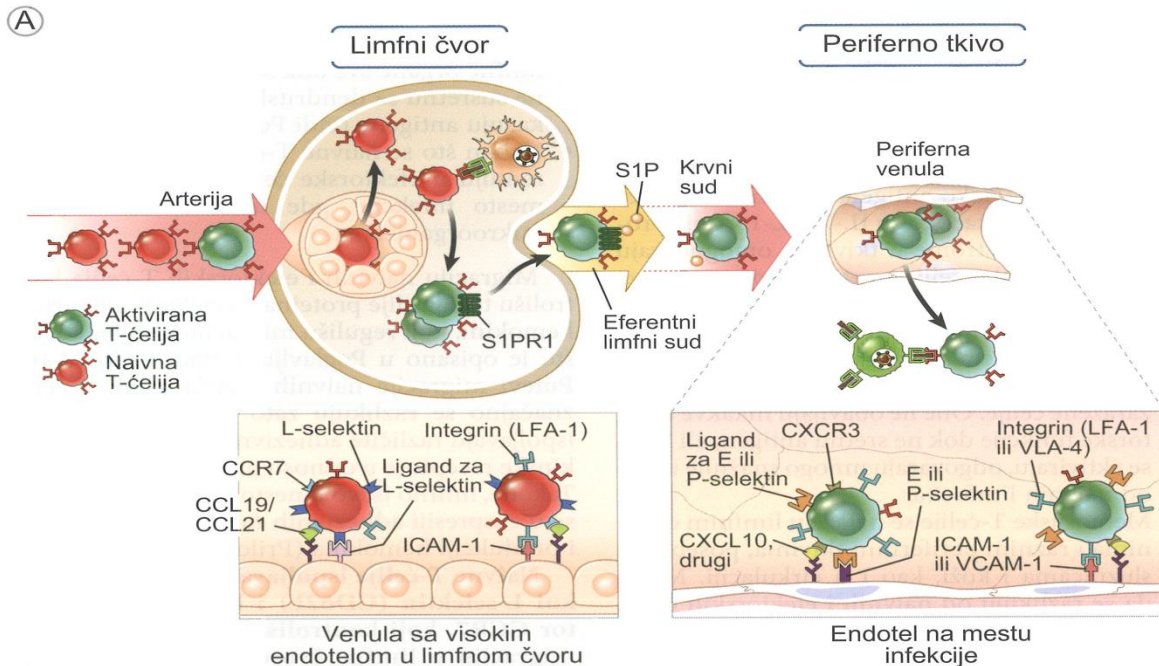
За преживљавање меморијских Т лимфоцита важни су сигнали које обезбеђују одређени цитокини (нпр. IL-7)

Разликују се **централни** и **ефекторски** меморијски лимфоцити

Миграција наивних и ефекторских Т лимфоцита у реакцијама целуларне имуности



Наивни и ефекторски лимфоцити имају различит образац миграције



B

Receptori za naseljavanje T-ćelija	Ligand na endotelnoj ćeliji	Funkcija para receptor–ligand
Naivne T-ćelije L-selektin LFA-1 (β_2 -integrin) CCR7	Ligand za L-selektin ICAM-1 CCL19 ili CCL21	Početna slaba adhezija naivnih T-ćelija za venule sa visokim endotelom (HEV) u limfnom čvoru Čvrsto zaustavljanje na HEV Aktivacija integrina i hemotaksija
Aktivirane (efektorske i memorijske) T-ćelije Ligand za E- i P-selektin LFA-1 (β_2 -integrin) ili VLA-4 (β_1 integrin) CXCR3, drugi	E- ili P-selektin ICAM-1 ili VCAM-1 CXCL10, drugi	Početna slaba adhezija efektorskih i memorijskih T-ćelija za endotel aktiviran citokinima na perifernom mestu infekcije Čvrsto zaustavljanje na endotelu aktiviranom citokinima na perifernom mestu infekcije Aktivacija integrina i hemotaksija

Путеви миграције наивних и ефекторских Т лимфоцита се значајно разликују зато што...

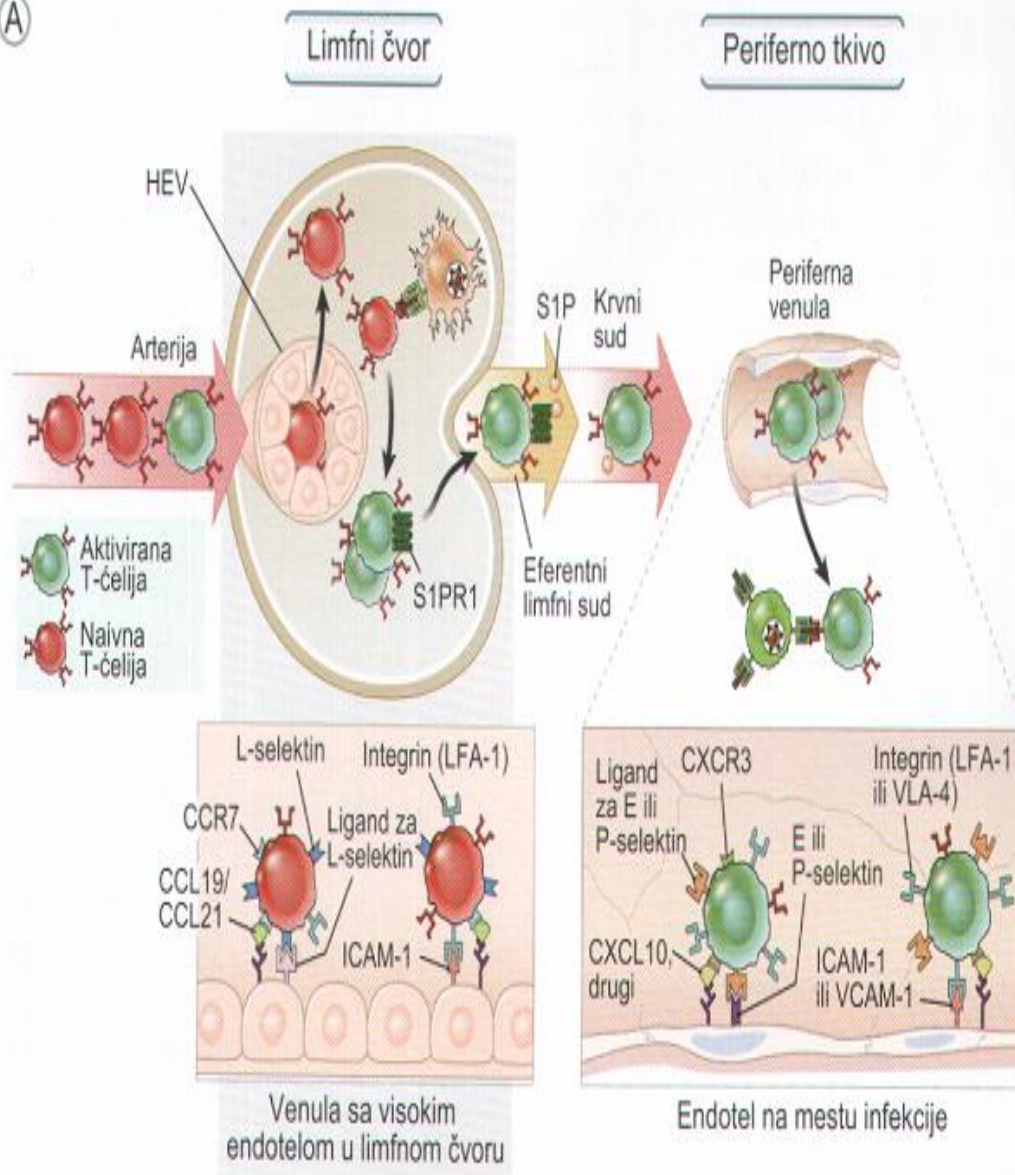
... Наивни Т лимфоцити исказују адхезивни молекул **L-селектин (CD62L)** и **CCR7** који усмеравају њихово кретање у лимфни чвор (л.ч) кроз специјализоване крвне судове, венуле са високим ендотелом (HEV). Ефекторски Т лимфоцити не експримирају CCR7 и L-селектин и зато не улазе у л.ч.

... **Фосфолипид сфингозин 1-фосфат (S1P)** игра кључну улогу у изласку Т лимфоцита из л.ч. Ако наивни Т лимфоцит не препозна антиген, напушта л.ч. и одлази у лимфу пратећи градијент S1P.

Ако Т лимфоцит препозна антиген и активира се, површинска експресија рецептора за S1P смањује тако да се недавно активирани Т лимфоцит привремено задржава у л.ч. и подлеже клонској експанзији и диференцијацији. Када се ови процеси одиграју, активирани Т лимфоцити напуштају л.ч. и улазе у циркулацију.

Финголимод – лек који се везује за S1P рецептор и тако блокира излазак Т лимфоцита из л.ч.

A



Активирани Т лимфоцити смањују експресију рецептора за хемокине који се стварају у Т ћелијским зонама л.ч., а повећавају експресију рецептора за S1P.

Тако напуштају л.ч. и доспевају у циркулацију. Улазак у инфицирана ткива регулисан је истим механизмима који регулишу миграцију других леукоцита у ткива: активирани лимфоцити исказују високу количину мембранских гликопротеинских лиганада за Е- или Р- селектине, затим високоафинитетне форме интегринa LFA-1 и VLA-4.

Истовремено ендотел је на месту инфекције изложен високим концентрацијама TNF и IL-1 и под тим дејством повећава експресију Е- и Р- селектина, као и лиганада за интегрине ICAM-1 (лиганд за LFA-1) и VCAM-1 (лиганд за VLA-4).

Лимфоцити после активације исказују и рецепторе за хемокине које стварају макрофаги и ендотелне ћелије који се налазе на површини ендотела.

Котрљање - **селектини**

Чврсто везивање – **интегрини**

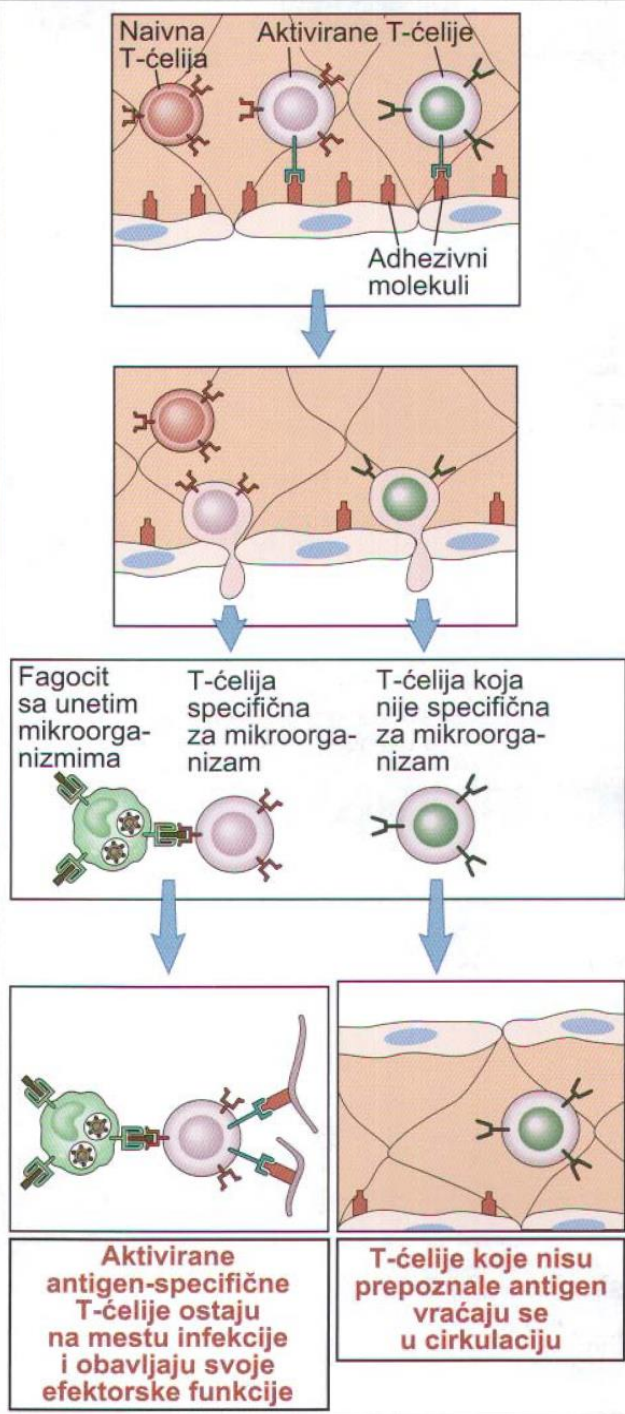
Покретљивост - **хемокини**

Пролаз кроз ендотел - **PECAM-1 (CD31)**

Povećana ekspresija adhezivnih molekula na endotelu inficiranog tkiva ⇒ stabilno vezivanje aktiviranih T-ćelija

Ulazak efektorskih T-ćelija u periferno tkivo

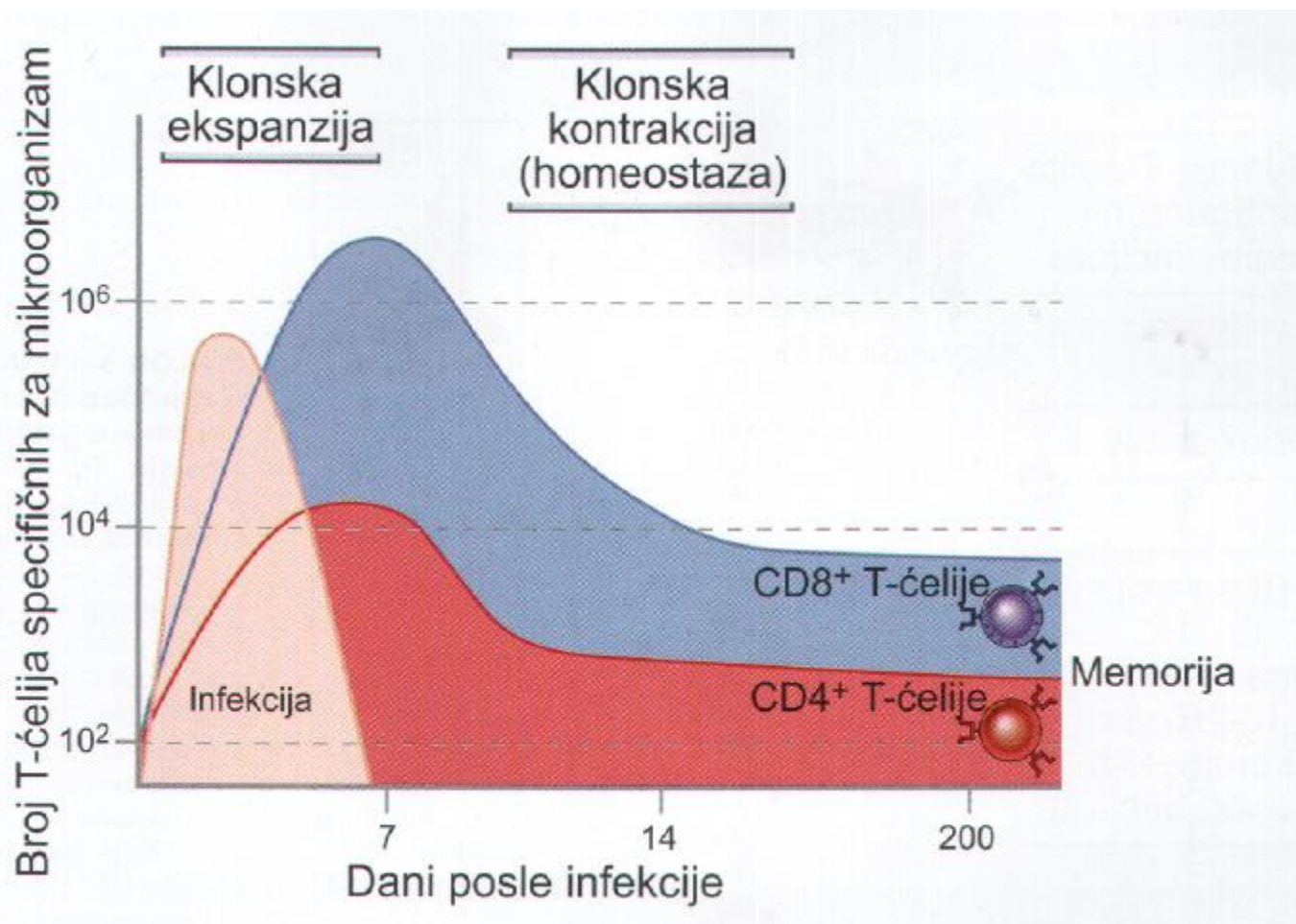
Prepoznavanje antigena T-ćelijama specifičnim za mikroorganizam



Насељавање Т лимфоцита у инфицирана ткива не зависи од специфичности (препознавања антигена) већ од адхезивних молекула и хемокина, тако да сви циркулишући ефекторски Т лимфоцити независно од специфичности за антиген, улазе у жариште било које инфекције.

Само они ефекторски Т лимфоцити који су специфични за дату актуелну инфекцију препознају антиген и додатно се активирају. Овакви лимфоцити појачано експримирају VLA интегрине од којих неки омогућују пријањање за фибронектин и хијалуронску киселину што специфичне лимфоците зауставља у инфицираном ткиву а остали настављају даље.

Слабљење имунског одговора



A detailed microscopic illustration of a cell's internal environment. The background is a dense network of purple and blue tubular structures, likely representing the cytoskeleton or endoplasmic reticulum. Scattered throughout are numerous yellow, spiky spherical particles, which appear to be viruses or bacteria. Some of these particles are clustered together, while others are isolated. The overall color palette is dominated by purples, blues, and yellows, with a slightly hazy, ethereal quality.

Ефекторски механизми ћелијске имуности

*Елиминација интрацелуларних
микроорганизама*

Научили смо:

**Како МНС молекули приказују пептиде
интрацелуларних микроорганизама.**

**Чиме наивни Т лимфоцити у лимфним органима
препознају приказано и како активацијом
постају ефекторски лимфоцити.**

**Како ефекторски Т лимфоцити проналазе
инфициране ћелије (интрацелуларне
микроорганизме) на било ком месту у телу?**

Остаје да научимо:

Који типови ефекторских Т лимфоцита учествују у елиминацији микроорганизама?

Како ефекторски Т лимфоцити настају од наивних лимфоцита и како елиминишу интрацелуларне инфекције?

Каква је улога макрофага и других леукоцита у уништавању микроорганизама?

Микроорганизми:

Екстрацелуларни: множе се изван наших ћелија
Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia, Clostridium...

Интрацелуларни: множе се унутар наших ћелија

- у APC:

Mycobacterium spp. (M. tuberculosis, M. leprae...), Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila...

Leishmania spp, Tripanosoma spp, ...

Cryptococcus neoformans,...

- у осталим ћелијама:

Virusi

Rickettsiae

Plasmodium, Cryptosporidium

Типови ћелијске имуности

CD4⁺T

препознају пептид у контексту продукта II класе МНС. Главни су извор интерлеукина.

Функција: **помагачки Т лимфоцити.**

Активирају макрофаге да ефикасно униште фагоцитоване микробе.

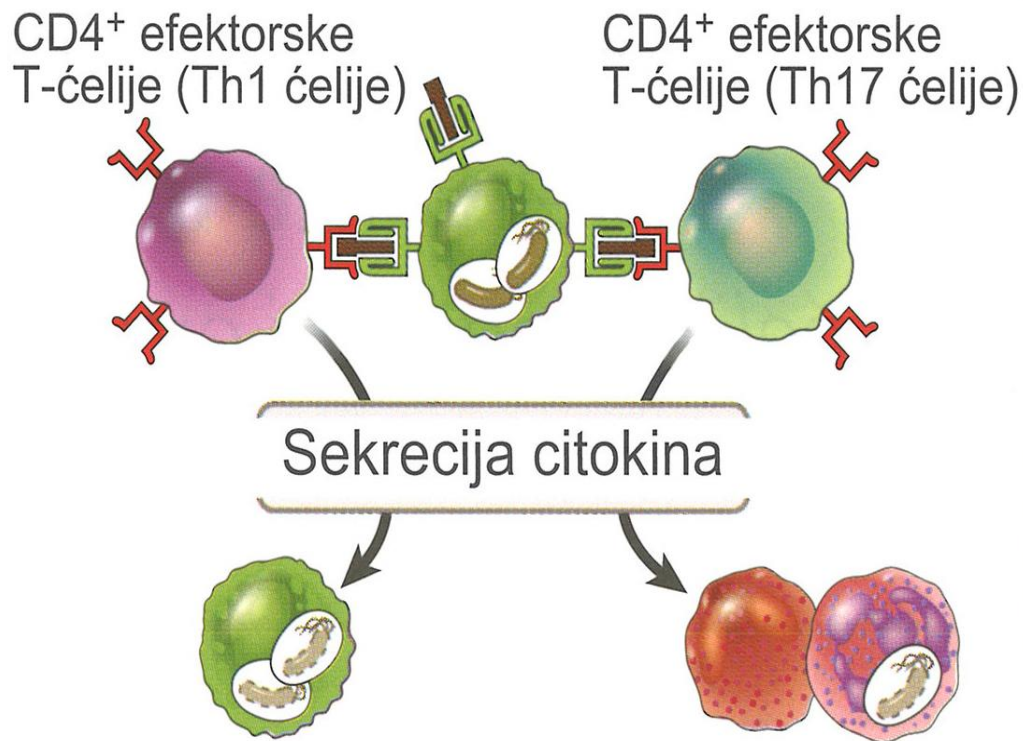
CD8⁺T

препознају пептид у контексту продукта I класе МНС.

Функција: **цитотоксички Т лимфоцити.**

Убијају све ћелије које садрже микробе или њихове протеине у цитоплазми.

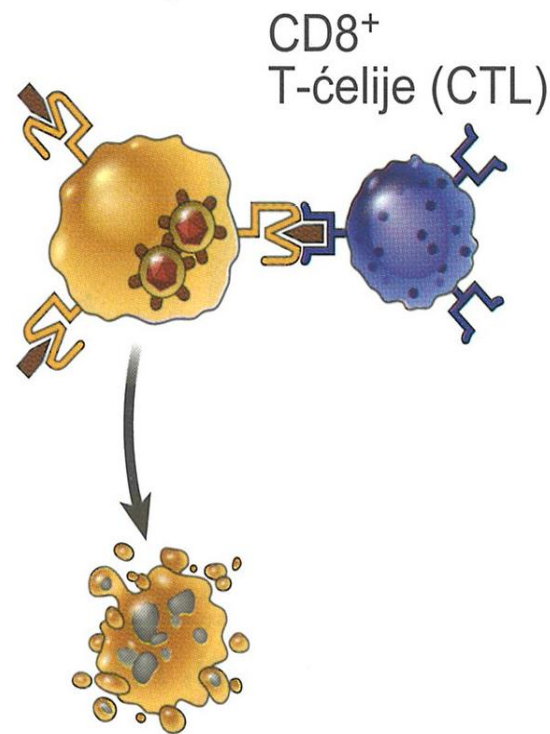
A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama



**Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih mikroorganizama**

**Zapaljenje,
ubijanje mikroorganizama**

B Zaražena ćelija sa antigenima mikroorganizma u citoplazmi



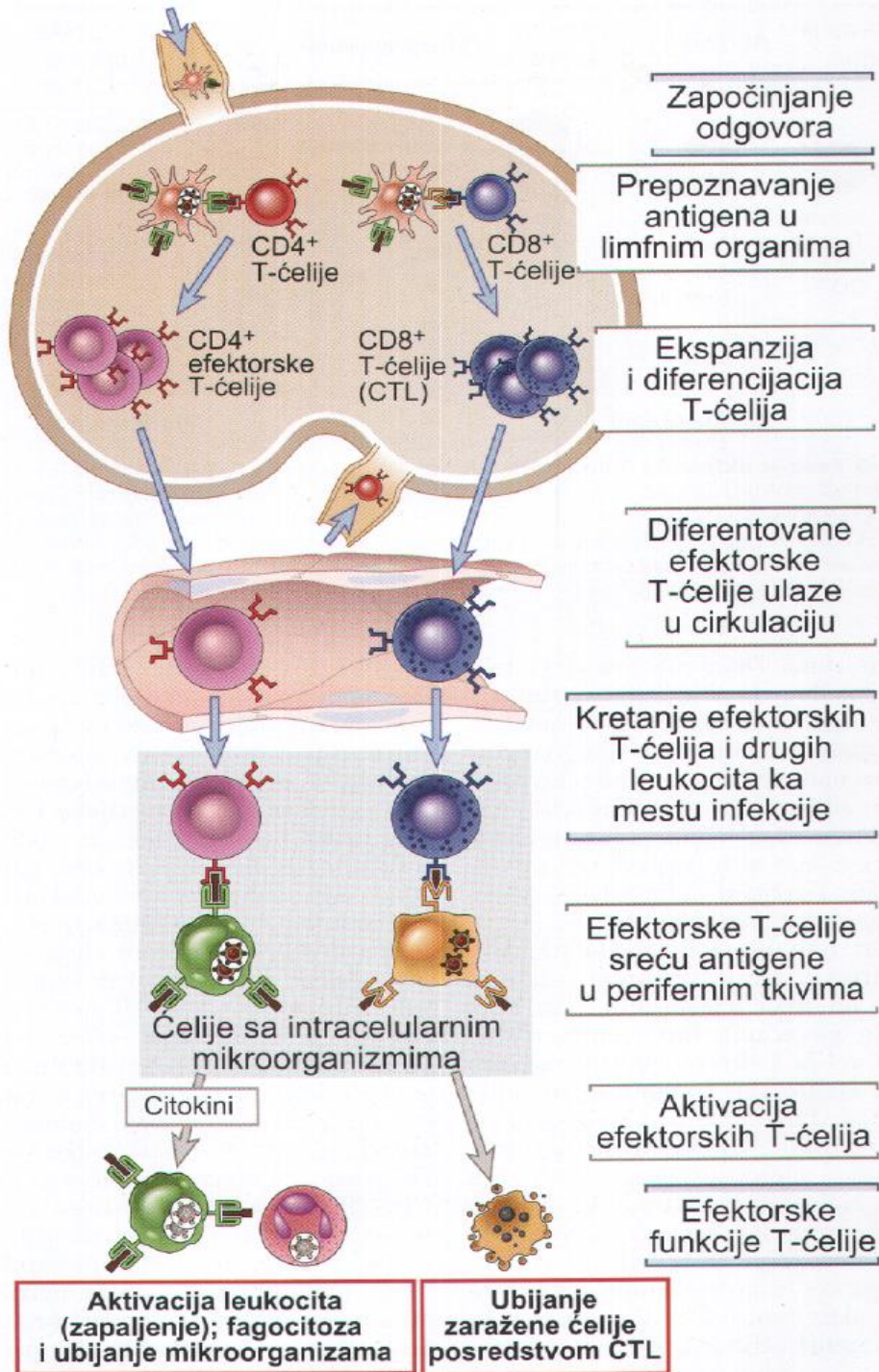
Ubijanje zaraženih ćelija

НАИВНИ Т ЛИМФОЦИТИ

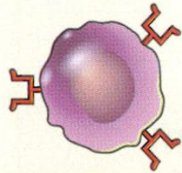
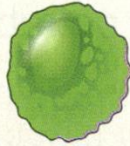
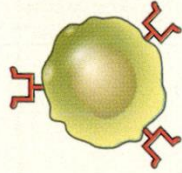

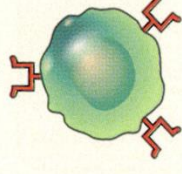
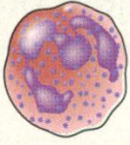
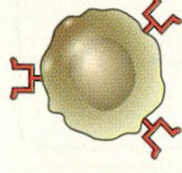
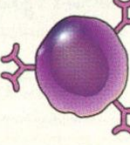
- ✓ препознавање,
- ✓ активација,
- ✓ пролиферација и
- ✓ диференцијација у

ЕФЕКТОРСКЕ Т ЛИМФОЦИТЕ

- ✓ миграција,
- ✓ препознавање,
- ✓ активација и
- ✓ ефекторске функције



Наивни CD4⁺T лимфоцити диферентују у различите ефекторске ћелије које луче различите сетове цитокина и обављају различите функције

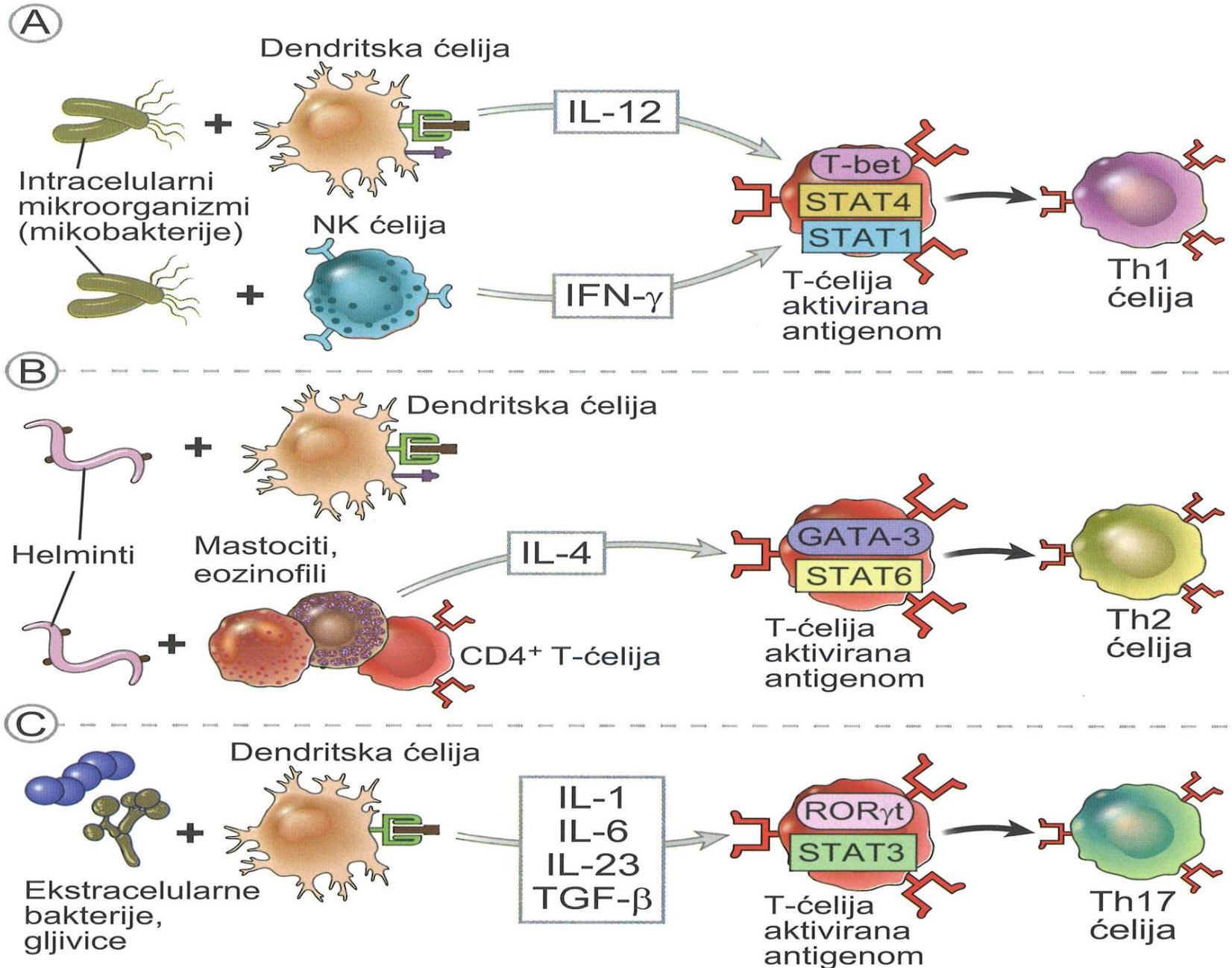
Efektorske T-ćelije	Najvažniji citokini	Najvažnije ciljne ćelije	Najvažnije imunske reakcije	Odbrana domaćina	Uloga u bolesti
Th1 	IFN- γ	Makrofagi 	Aktivacija makrofaga	Intracelularni patogeni	Autoimunost; hronično zapaljenje
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eozinofili 	Aktivacija eozinofila i mastocita; alternativna aktivacija makrofaga	Helminti	Alergija
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrofili 	Privlačenje i aktivacija neutrofila	Ekstracelularne bakterije i gljivice	Autoimunost; zapaljenje
Tfh 	IL-21 (i IFN- γ ili IL-4)	B-ćelije 	Produkcija antitela	Ekstracelularni patogeni	Autoimunost (autoantitela)

Функције најважнијих цитокина укључених у Т-ћелијском имунском одговору

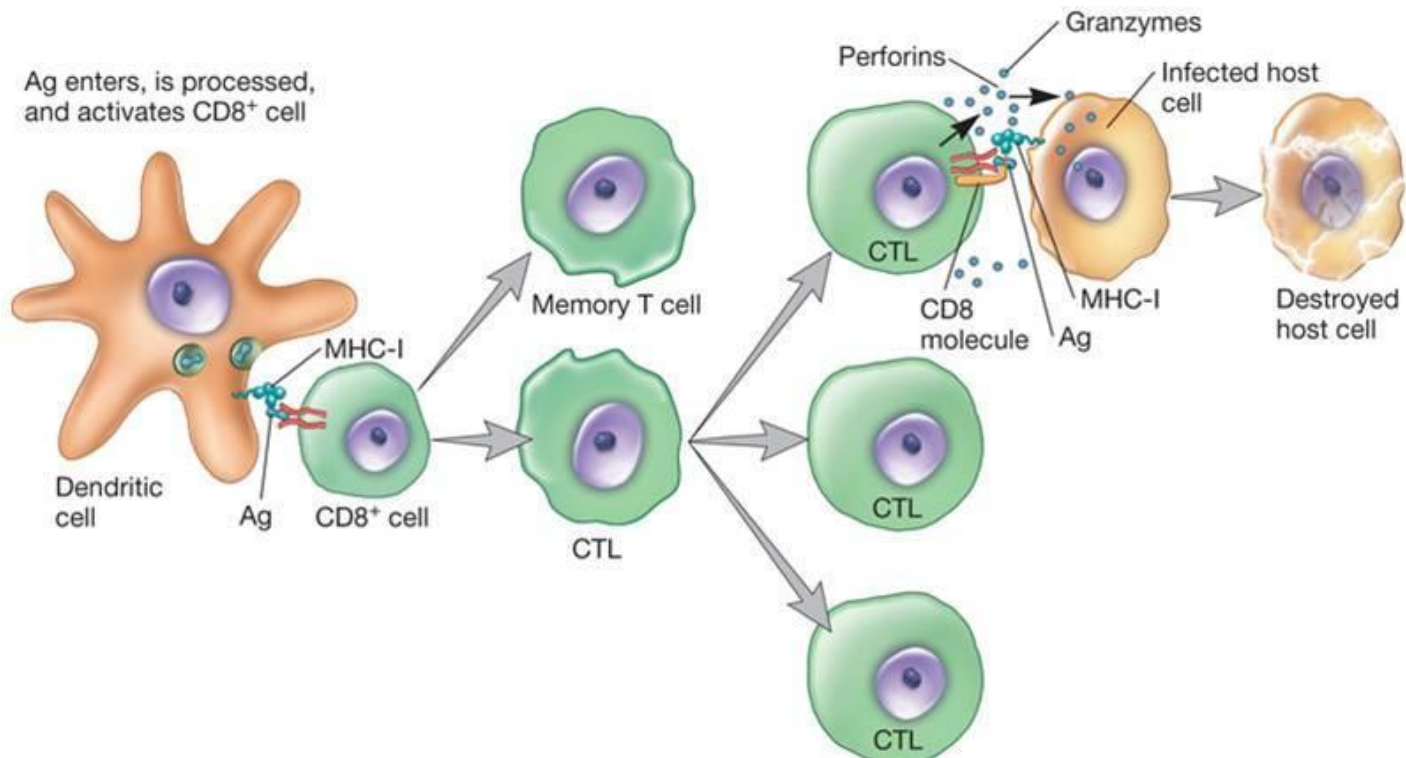
B Biološke aktivnosti odabranih T-ćelijskih citokina		
Citokin	Osnovna aktivnost	Ćelijski izvori
IL-2	Proliferacija T-ćelija; preživljavanje regulatornih T-ćelija	Aktivirane T-ćelije
Interferon- γ (IFN- γ)	Aktivacija makrofaga (klasičan put)	CD4 ⁺ Th1 i CD8 ⁺ T-ćelije, urođenoubilačke (NK) ćelije
IL-4	Promena klase antitela u IgE u B-ćelijama; alternativna aktivacija makrofaga	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti
IL-5	Aktivacija eozinofila	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti, urođene limfoidne ćelije
IL-13	Promena klase antitela u IgE u B-ćelijama; alternativna aktivacija makrofaga	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti, urođene limfoidne ćelije
IL-17	Stimulacija akutnog zapaljenja	CD4 ⁺ Th17 T-ćelije; druge ćelije
IL-21	Aktivacija B-ćelija; Tfh diferencijacija	CD4 ⁺ Tfh T-ćelije
IL-22	Održavanje funkcije epitelnih barijera	CD4 ⁺ Th17 T-ćelije, NK ćelije, urođene limfoidne ćelije

Настанак ефекторских Th1, Th2, Th17 од наивних CD4⁺ (Th0) није случајан процес већ правац диференцијације зависи од сигнала који настају после контакта Th0 са антигеном. А врста сигнала ће зависити од особина патогена као и од генске предиспозиције.

Развој **Th1**, **Th2** и **Th17** лимфоцита



CD8⁺ Т лимфоцити после активације диферентују у CTL



Ефекторски CD4⁺T: Th1, Th2, Th17, Treg

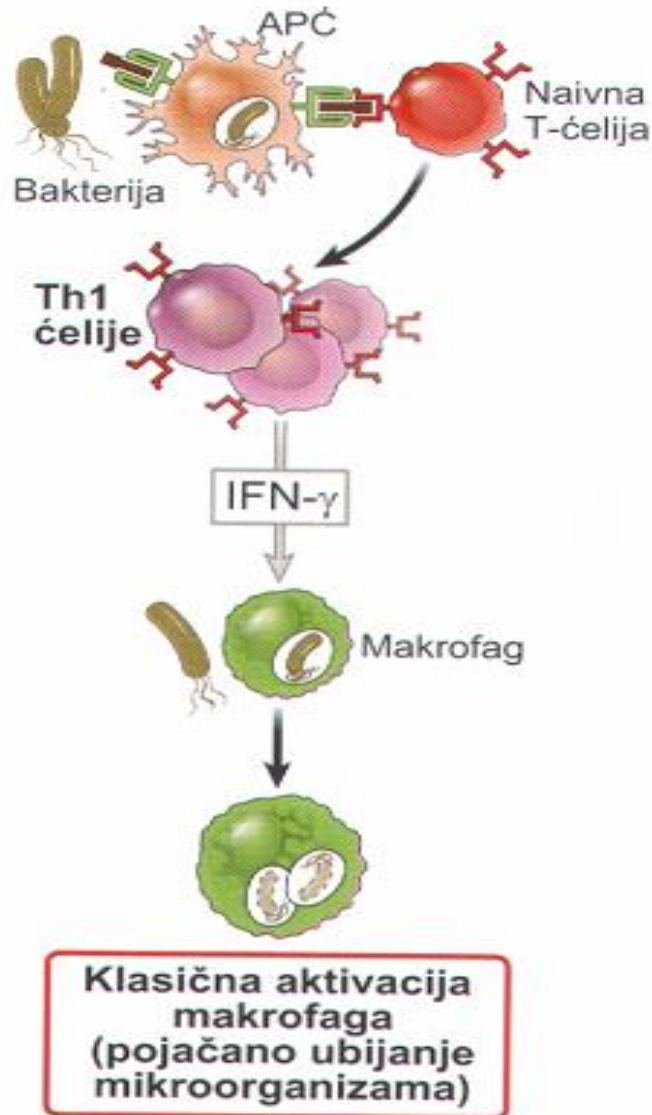
Ефекторски CD8⁺T: CTL

Ефекторски лимфоцити су то постали захваљујући *позивању* нових ПРОГРАМА:

- програми потребни **ЗА ПРОНАЛАЖЕЊЕ МЕСТА ИНФЕКЦИЈЕ** – важи и за CTL и за Th1, Th2, Th17, Treg
 - ✓ експресија адхезивних молекула и хемокинских рецептора. Ти молекули треба да пронађу лиганде на ендотелним ћелијама зараженог ткива. Ови лиганди су исказани само на ендотелу инфицираног ткива и последица су новог програма тих ендотелних ћелија које су програмирали цитокини неспецифичне имуности.
- програми потребни **ЗА ЕЛИМИНАЦИЈУ МИКРОБА** – посебни за сваки тип ефекторских лимфоцита.

Ефекторске функције CD4⁺ Т лимфоцита

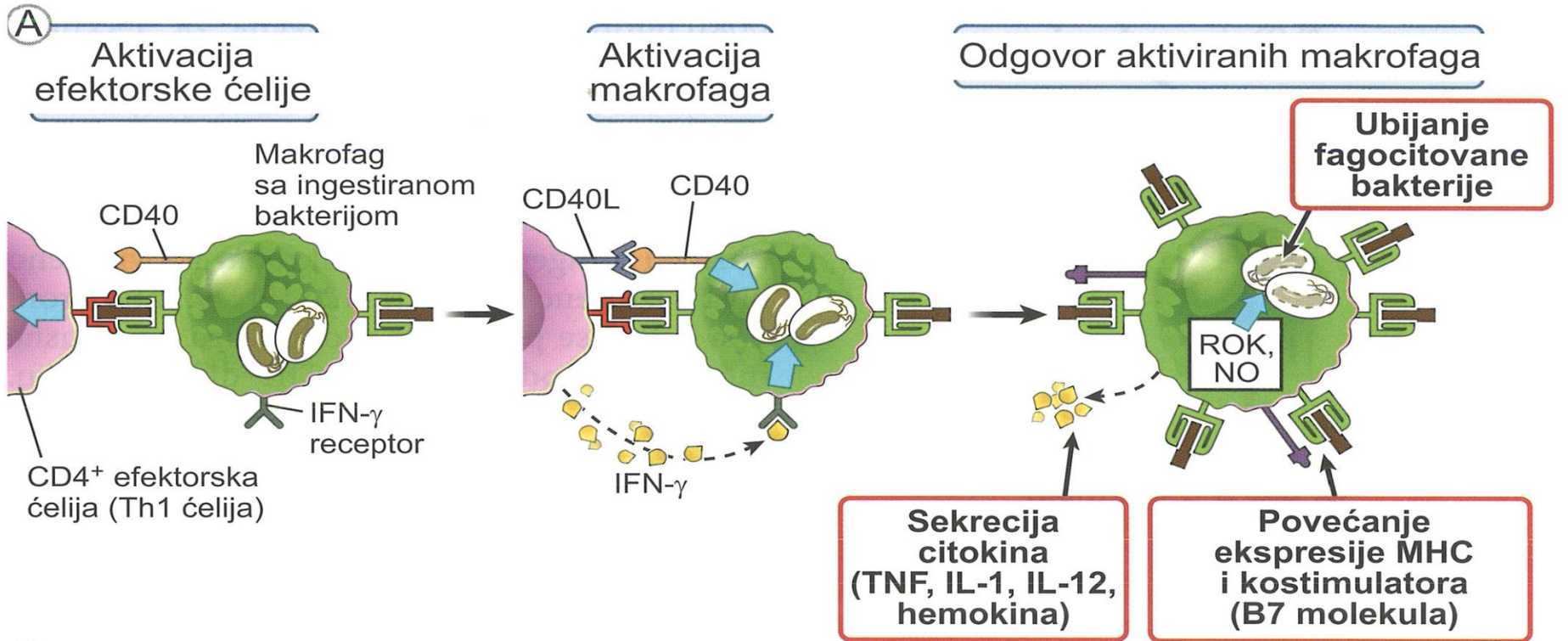
Ефекторске функције Th1 субпопулације CD4⁺ Т лимфоцита



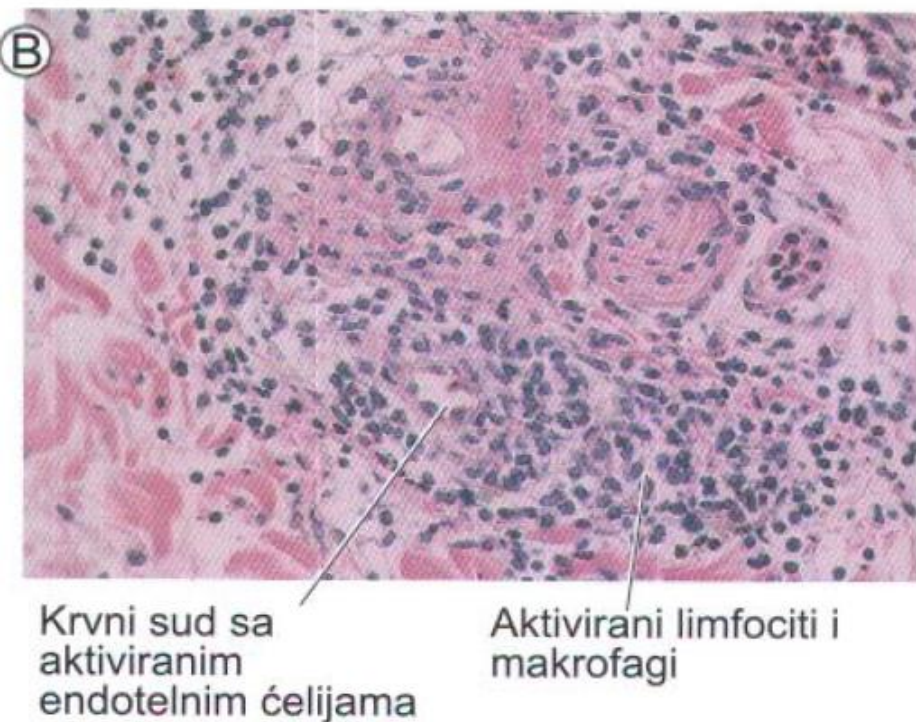
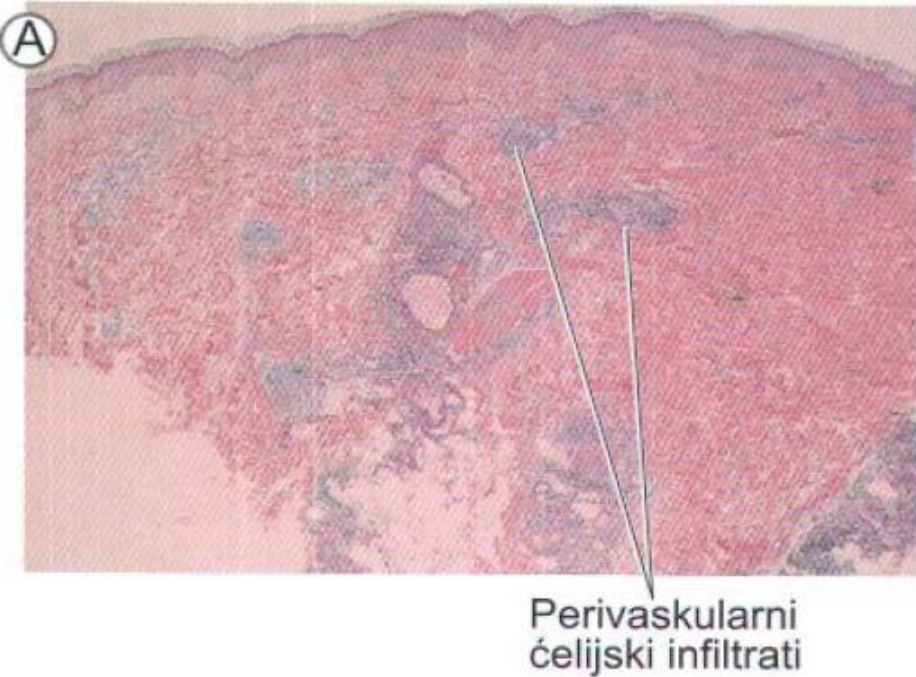
Функција Th1 лимфоцита је активација макрофага који су фагоцитовали микроорганизме, што повећава микробицидну активност фагоцита.

Сем тога, Th1 лимфоцити помажу CD8⁺ Т лимфоцитима да диферентују у активне CTL, као и В лимфоцитима да се развију у плазмоците.

Активација макрофага Т лимфоцитима



B Odgovor makrofaga	Uloga u celularnoj imunosti
Produkcija reaktivnih oblika kiseonika, azot-monoksida i lizozomalnih enzima	Ubijanje mikroorganizama u fagolizozomima (efektorska funkcija makrofaga)
Sekrecija citokina (TNF, IL-1, IL-12) i hemokina	TNF, IL-1, hemokini: privlačenje leukocita (zapaljenje) IL-12: Th1 diferencijacija, produkcija IFN- γ
Povećanje ekspresije B7 kostimulatora i MHC molekula	Stimulacija aktivacije T-ćelija (pojačanje T-ćelijskog odgovora)

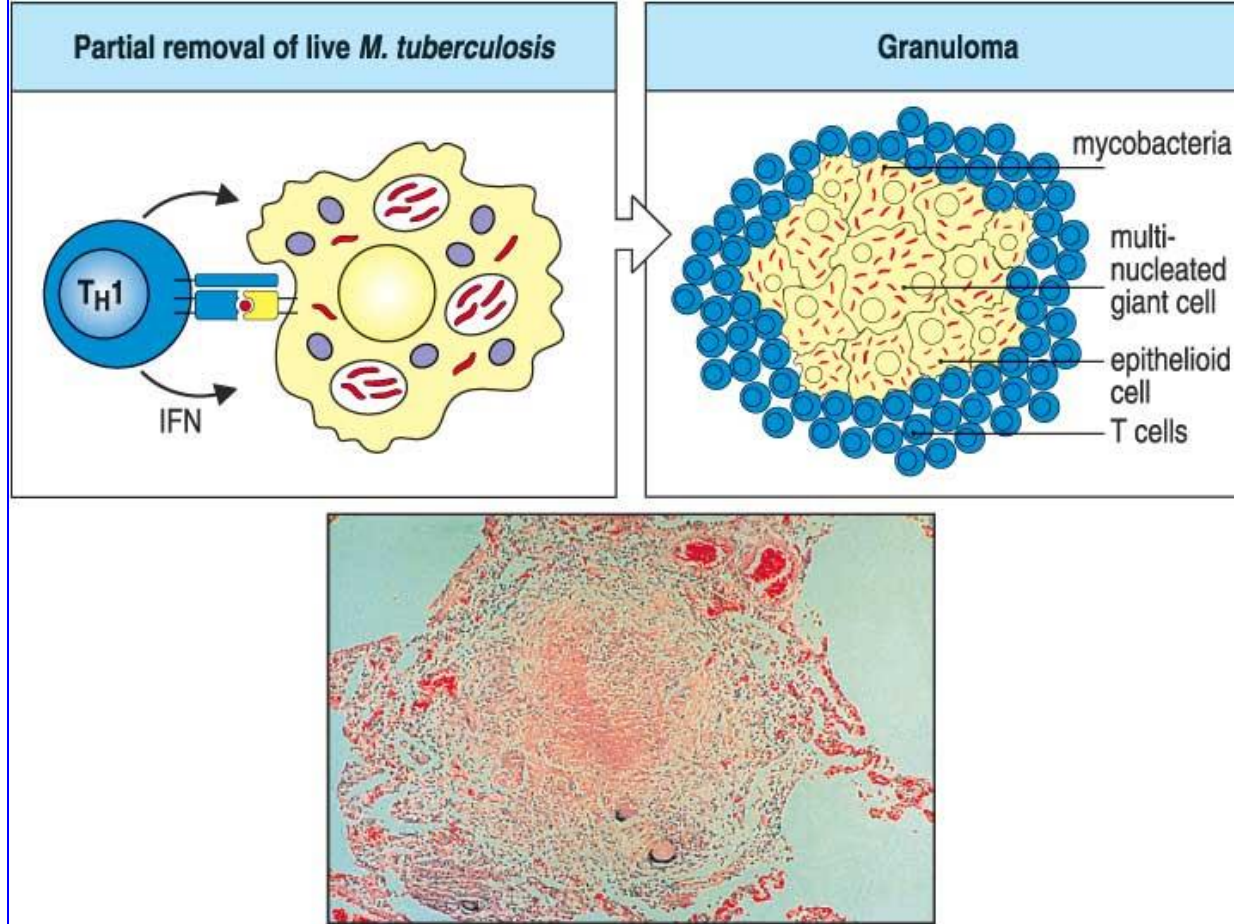


Способност Т лимфоцита да активирају макрофаге зависи од препознавања антигена што осигурава специфичност реакције.

Иста реакција може да се покрене и убризгавањем специфичних протеина миктоорганизама у кожу особе која је имунизована против тог микроорганизма (претходном инфекцијом или вакцинацијом). Таква реакција се назива: **реакција касне преосетљивости** (енгл. *Delayed Type Hypersensitivity, DTH*). Касна – јер се дешава после 24 до 48 сати након убризгавања јер лимфоцитима толико треба да дођу на место убризгавања, одговоре на антиген и изазову видљиву реакцију.

Ову реакцију карактеришу: инфилтрати Т лимфоцита и макрофага, едем и депоновање фибрина и оштећење ткива проузроковано продукцијом макрофага.

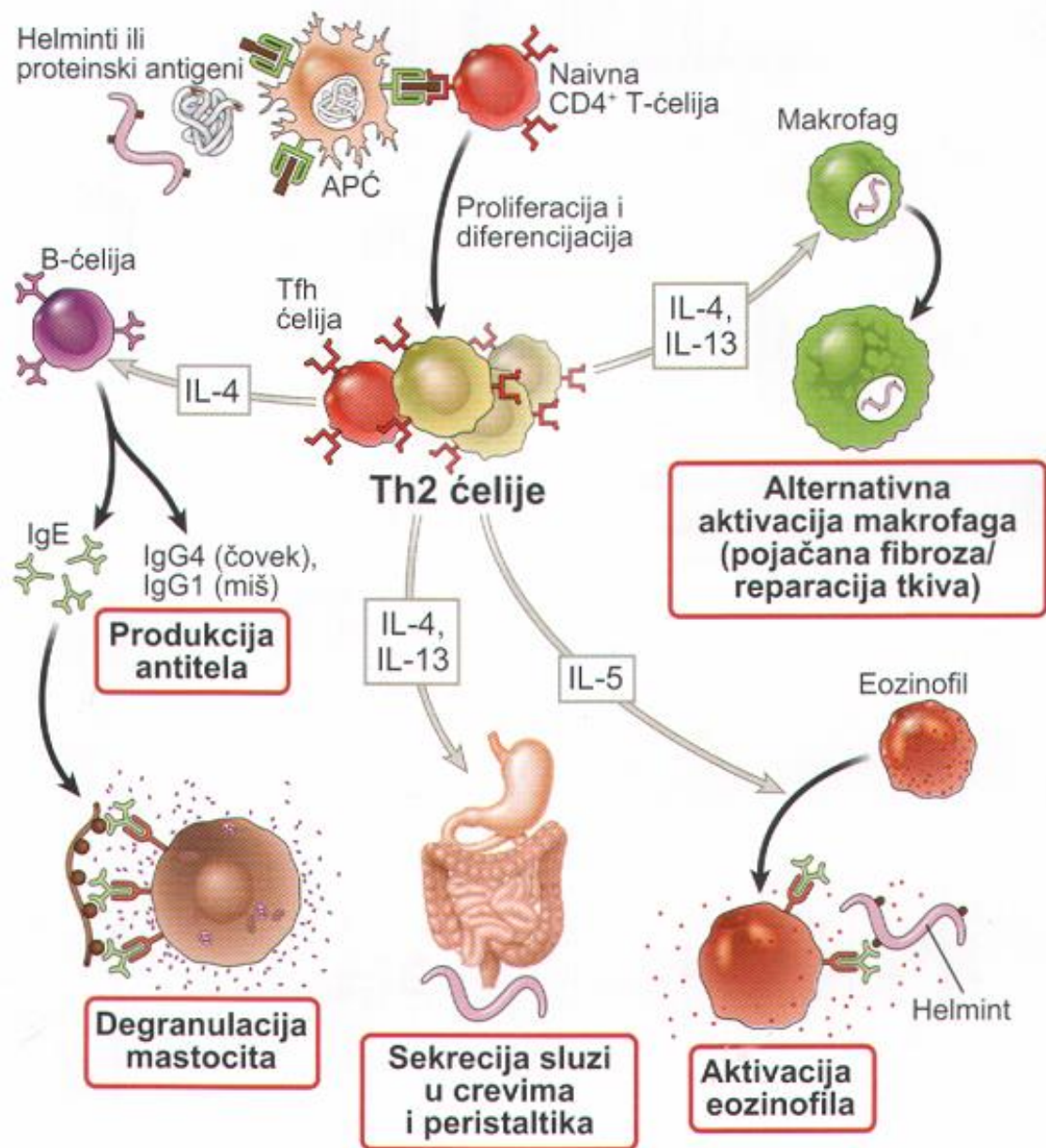
Пример: туберкулинска или PPD реакција



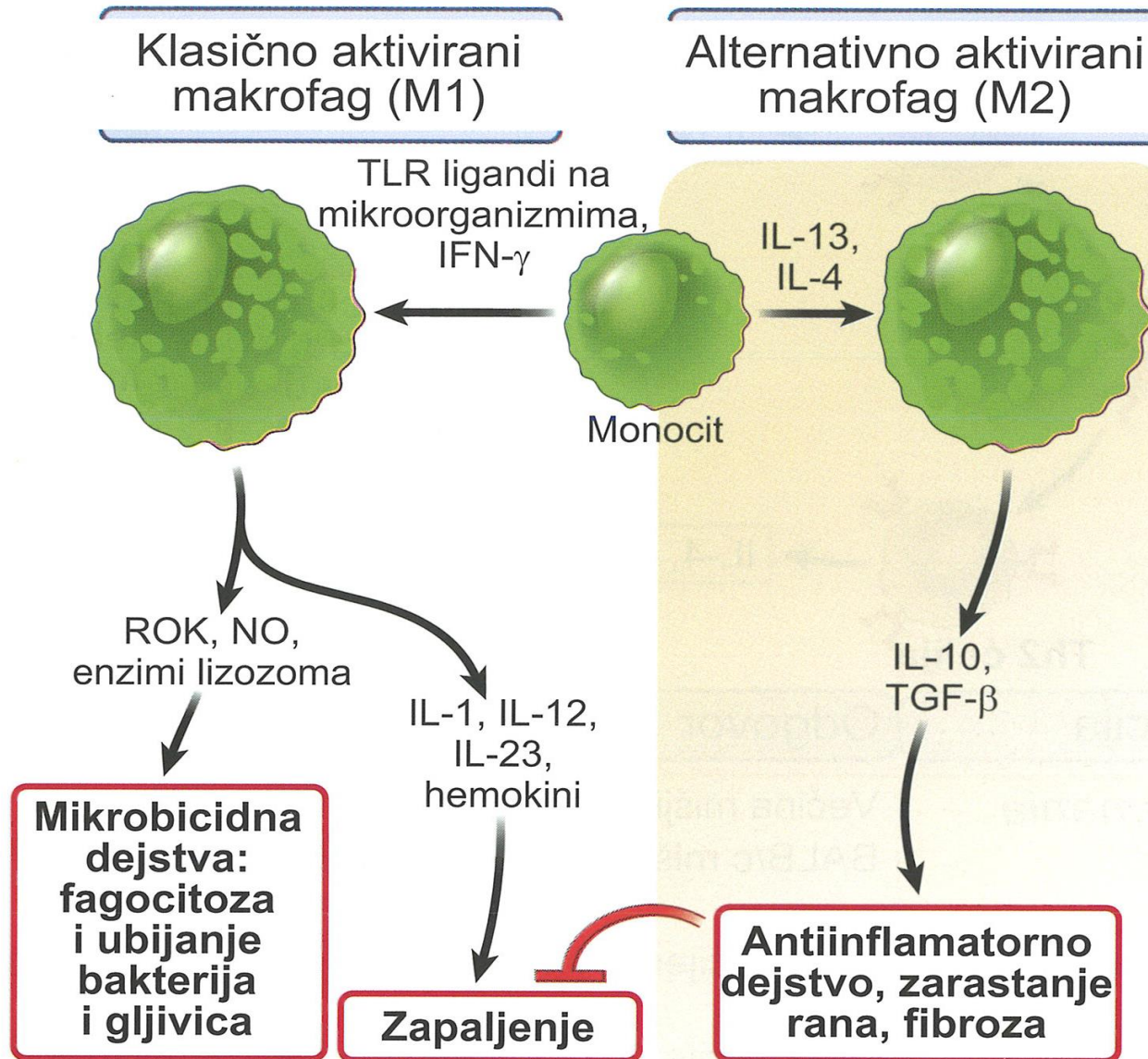
Дуготрајна активација макрофага у хроничним реакцијама целуларне имуности је удружена са знатним оштећењем нормалног околног ткива (нпр. инфекције изазване микобактеријама које се врло тешко елиминишу).

Хистолошки, хронични целуларни имунски одговор се често манифестује као гранулом. Гранулом представља накупину активираних Т лимфоцита и макрофага са фиброзом и некрозом ткива око микроорганизама.). Услед дејства $\text{IFN}\gamma$ макрофаги се увећавају и почињу да личе на епителне ћелије – епителоидне ћелије. У неким од њих дешава се ендомитоза тј. узастопне поделе једара којима не следи подела цитоплазме. Тако настају циновски мултиједарни макрофаги – *Langhans*-ове ћелије.

Ефекторске функције Th2 субпопулације CD4⁺ Т лимфоцита

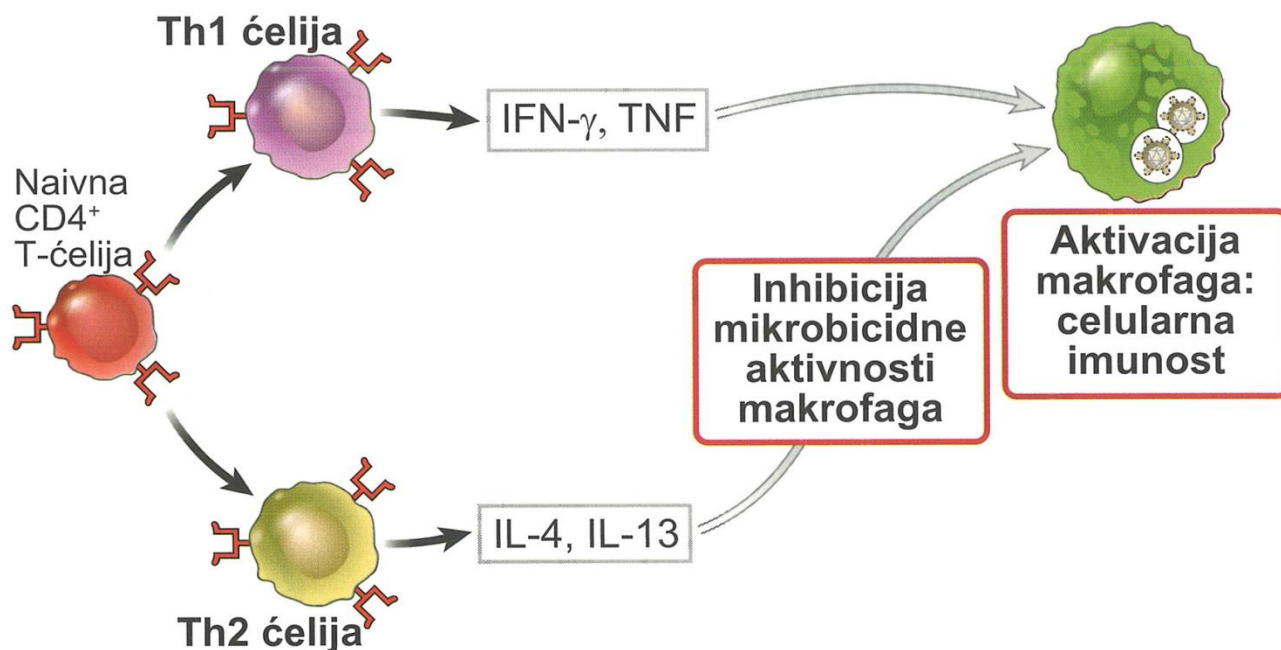


Класична и алтернативна активација макрофага



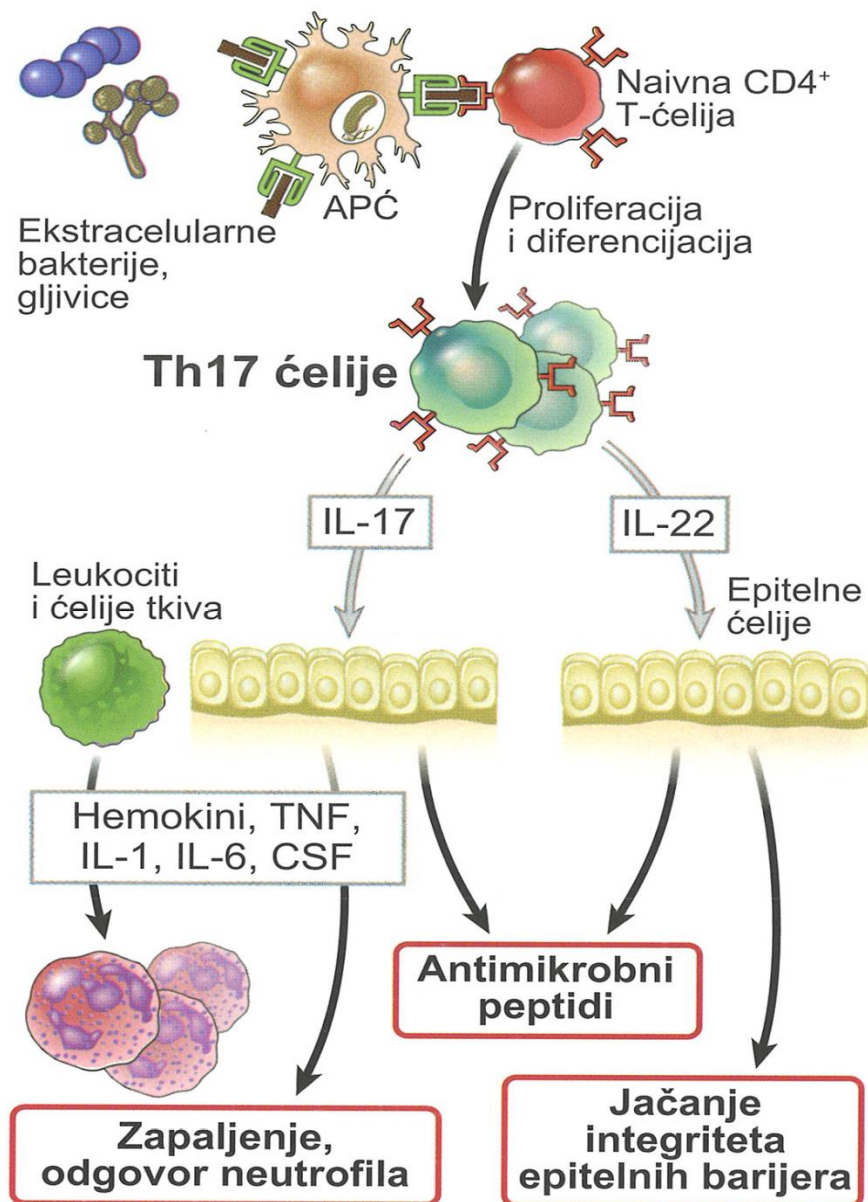
Исход интрацелуларне инфекције зависи од односа између активације Th1 и Th2 лимфоцита

Патогенеза туберкулозе и лепре



Infekcija	Odgovor	Ishod
<i>Leishmania major</i>	Većina mišjih sojeva: Th1 \Rightarrow BALB/c miševi: Th2 \Rightarrow	Oporavak Diseminovana infekcija
<i>Mycobacterium leprae</i>	Neki pacijenti: Th1 \Rightarrow Neki pacijenti: defektan Th1 ili dominantan Th2 \Rightarrow	Tuberkuloidna lepra Lepromatozna lepra (veliki broj bakterija)

Ефекторске функције Th17 субпопулације CD4⁺ T

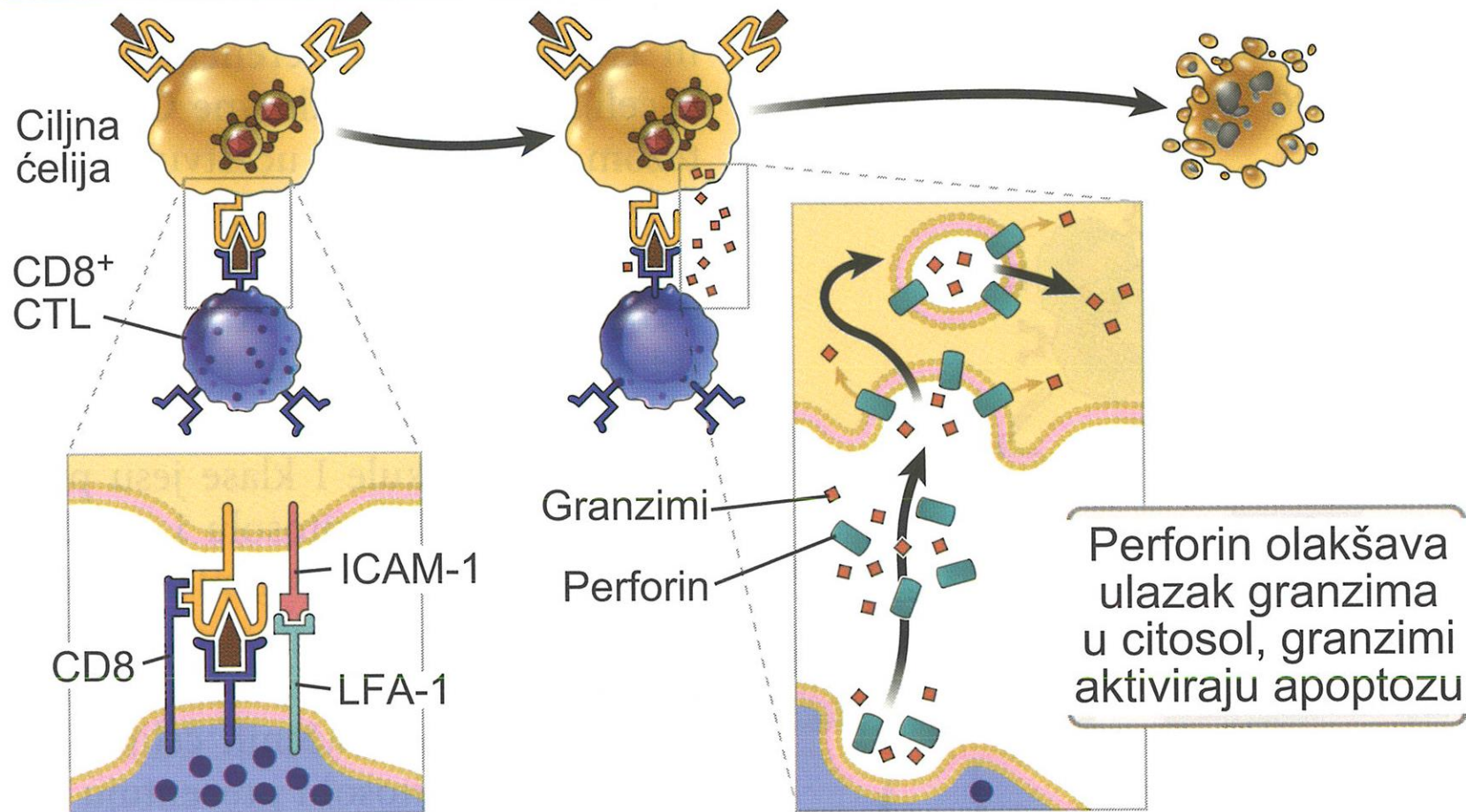


Ефекторске функције STL

**Prepoznavanje
antigena i vezivanje
CTL za ciljnu ćeliju**

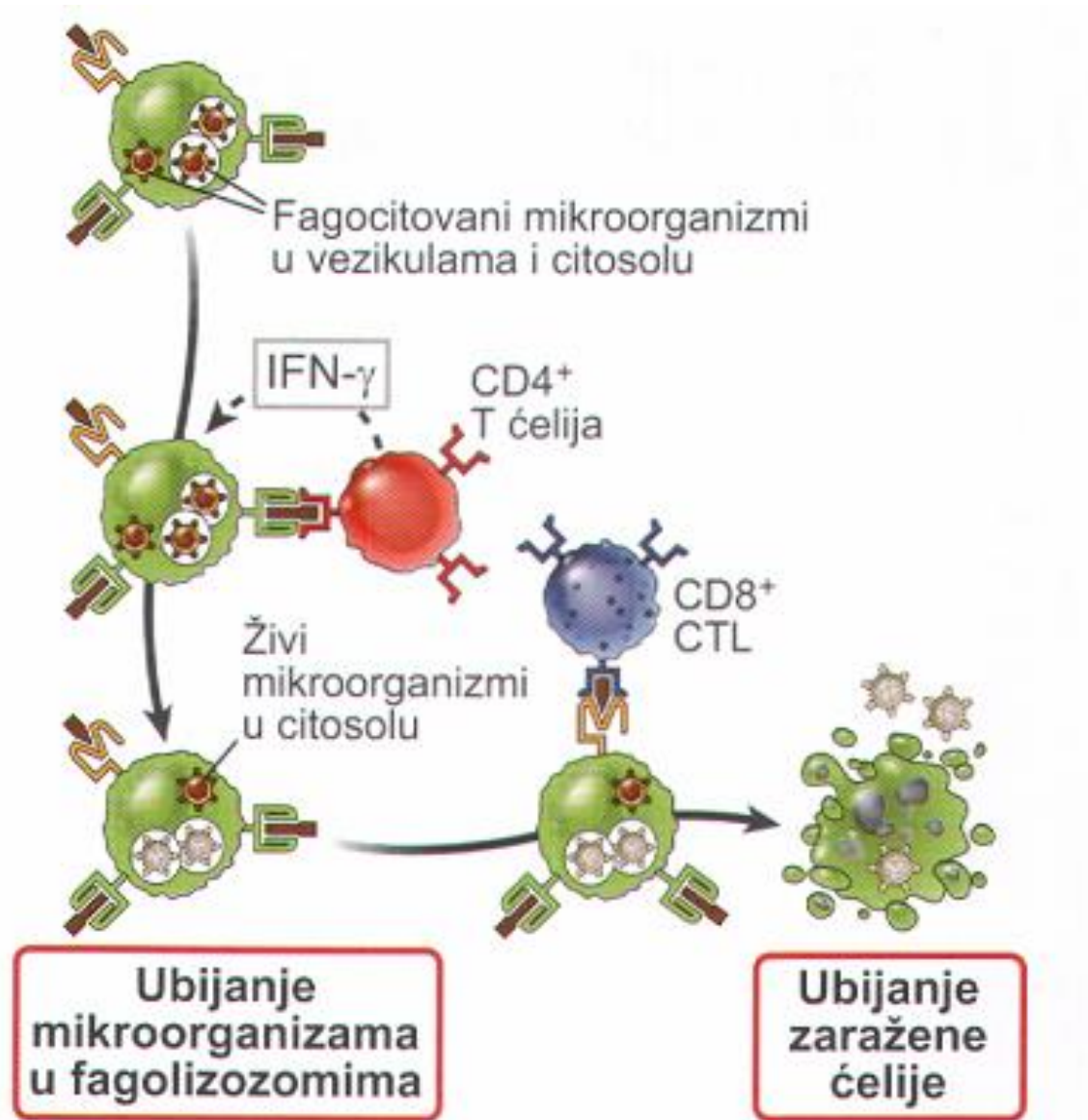
**Aktivacija CTL
i egzocitoza
granula**

**Apoptoza
ciljne ćelije**



http://www.youtube.com/watch?v=8buaiYBKl7U&feature=results_video&playnext=1&list=PL73D7FE6120197AE5

Сарадња CD4⁺ и CD8⁺ Т лимфоцита у елиминацији интрацелуларних инфекција

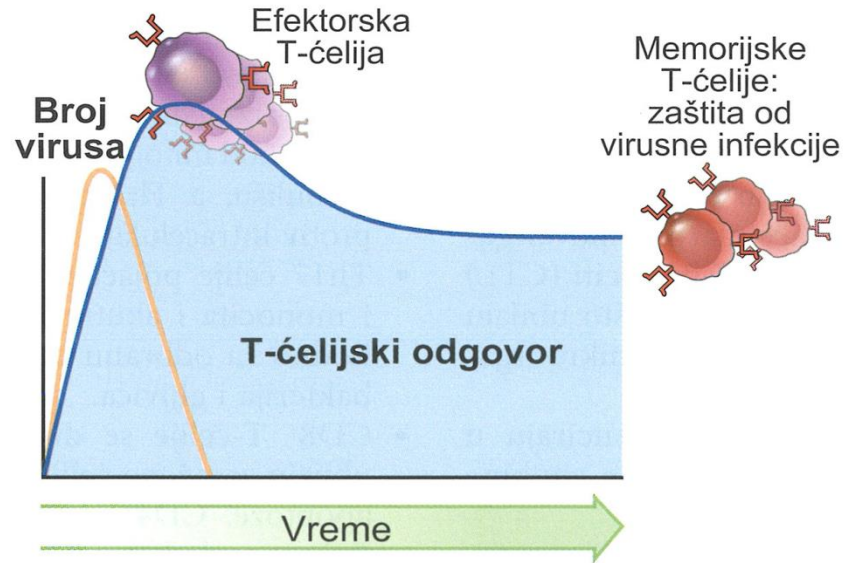


Infektivni agensi	Mehanizam	
Mikobakterije	Inhibicija fuzije fagozoma i lizozoma	<p>Fagozom sa ingestiranim mikobakterijama</p> <p>Lizozom sa enzimima</p> <p>Mikobakterije preživljavaju u fagozomu</p>
Herpes simpleks virus (HSV)	Inhibicija prezentacije antigena; HSV peptid ometa funkciju TAP transportera	<p>Citosolni protein</p> <p>Proteazom</p> <p>Inhibicija prezentacije antigena</p> <p>EBV, CMV</p> <p>HSV</p> <p>ER</p> <p>TAP</p> <p>CD8⁺ CTL</p> <p>CMV</p>
Citomegalovirus (CMV)	Inhibicija prezentacije antigena: inhibicija aktivnosti proteazoma; uklanjanje MHC molekula I klase iz endoplazmatskog retikuluma (ER)	
Epštajn–Bar virus (EBV)	Inhibicija prezentacije antigena: inhibicija aktivnosti proteazoma	
Epštajn–Bar virus (EBV)	Produkcija IL-10, inhibicija aktivacije makrofaga i dendritskih ćelija	<p>B-limfocit zaražen EBV</p> <p>Makrofag</p> <p>EBV</p> <p>IL-10</p> <p>Inhibicija aktivacije makrofaga</p>
Poks virus	Inhibicija aktivacije efektorskih ćelija: produkcija solubilnih citokinskih receptora	<p>Poks virus</p> <p>Solubilni IL-1 ili IFN-γ receptori</p> <p>IL-1, IFN-γ</p> <p>Sprečavanje aktivacije efektorskih ćelija citokinima</p>

Како микроорганизми избегавају механизме целуларне имуности?

Одговор Т лимфоцита у акутној и хроничној инфекцији

Ⓐ Akutna infekcija



Ⓑ Hronična infekcija

