

Неспецифична и специфична заштита организма

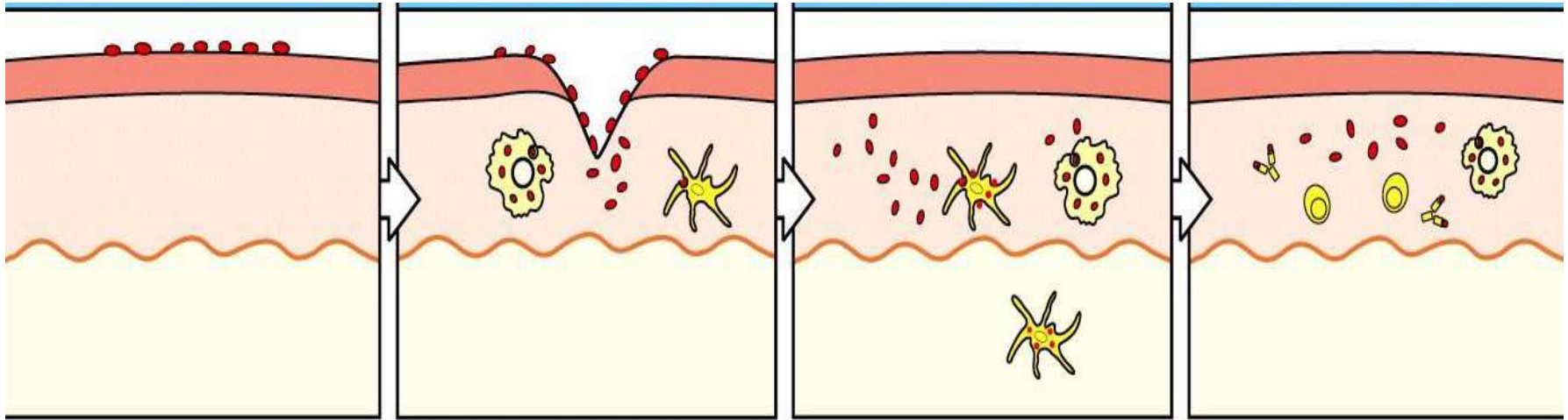
Циљеви учења

- Да се студенти укратко подсети механизма неспецифичне и специфичне заштите организма
- Да студенти науче најважније поремећаје неспецифичне заштите (поремећаје функције фагоцита и система комплемента)
- Да студенти науче најважније поремећаје специфичне заштите (В и Т лимфоцита)

Садржај предавања

- Карактеристике неспецифичне и специфичне заштите организма
- Елементи неспецифичне заштите: анатомске баријере, циркулишуће ефекторске ћелије, циркулишући ефекторски протеини, цитокини, инфламаторна реакција
- Поремећаји неспецифичне заштите: поремећаји функције фагоцита и поремећаји система комплемента
- Елементи специфичне заштите: хуморални и целуларни имунски одговор
- Поремећаји специфичне заштите: имунодефицијенције (примарне и секундарне) и трансплантациона имунопатологија

Продор патогена кроз кожу



- Нормална флора

- Локални хемијски фактори

- Фагоцитоза

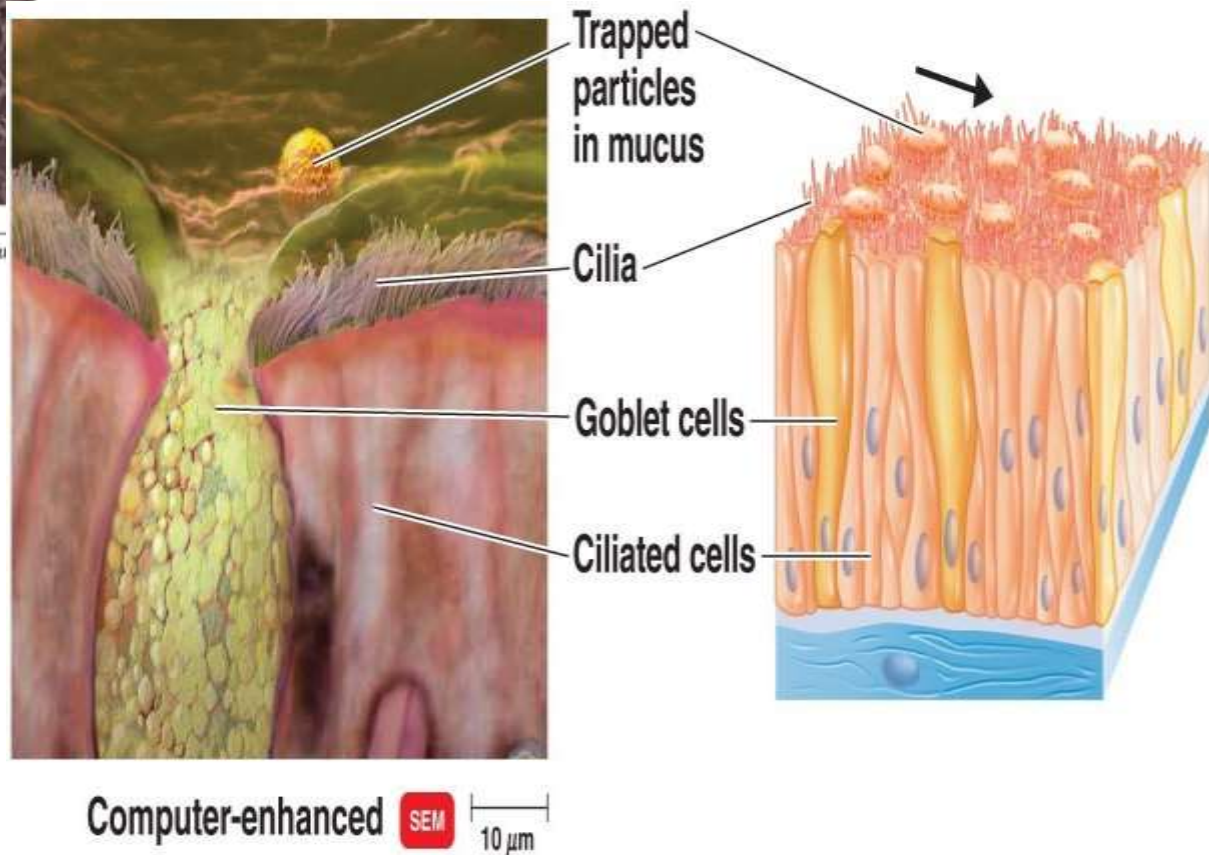
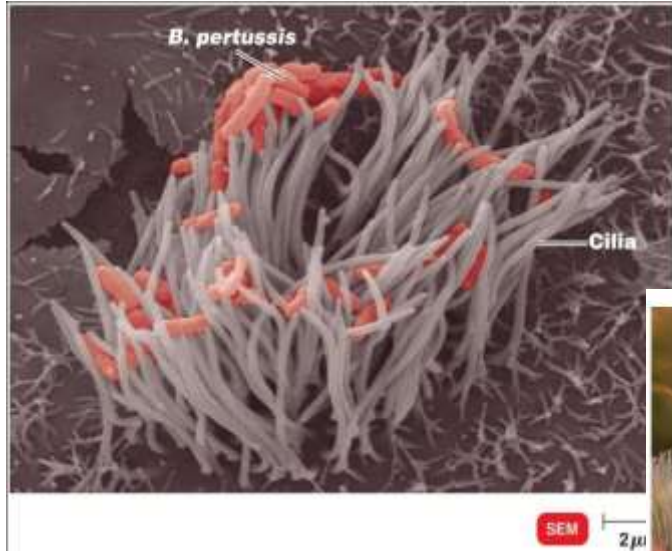
Локална инфекција
Продор патогена

Фагоцитоза
Цитокини,
Леукоцити, НК
ћел.
Дендритичне
ћел.
Миграција у
лимфни чвор

Инфекција се
локализује

- Специфичне
- Неспецифичне имунске реакције

Анатомске баријере (слузокоже)



Анатомске баријере

- **анатомске баријере** (кожа и слузокоже)
- придружени **механички елементи**
- придружени **хуморални елементи**
 - природни антибиотици
 - интраепителни Т и В лимфоцити
 - нормална флора коже и слузокожа

Ћелије имунског система

Т лимфоцити
Б лимфоцити

(CD4 CD8)
(продукција антитела)

NK ћелије CD16

(вируси, гљивице, тумори)

Неутрофили
Еозинофили
Базофили

(Фагоцити)

Мастоцити
Тромбоцити

(медијатори инфламације)
(коагулација, хемостаза)

Ткивне и стромалне ћелије

(Интерферони и цитокини)

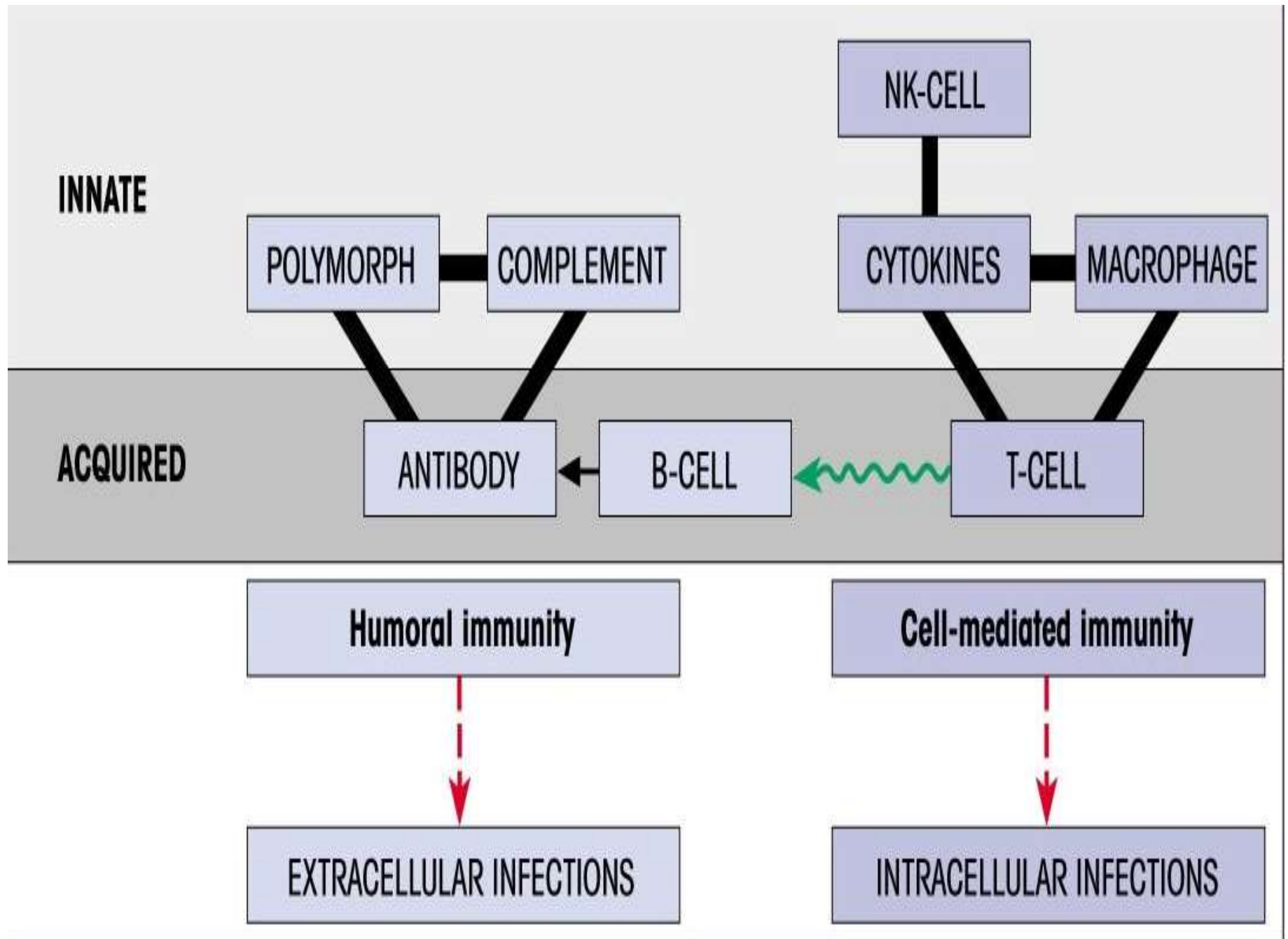
Неспецифична и специфична заштита организма

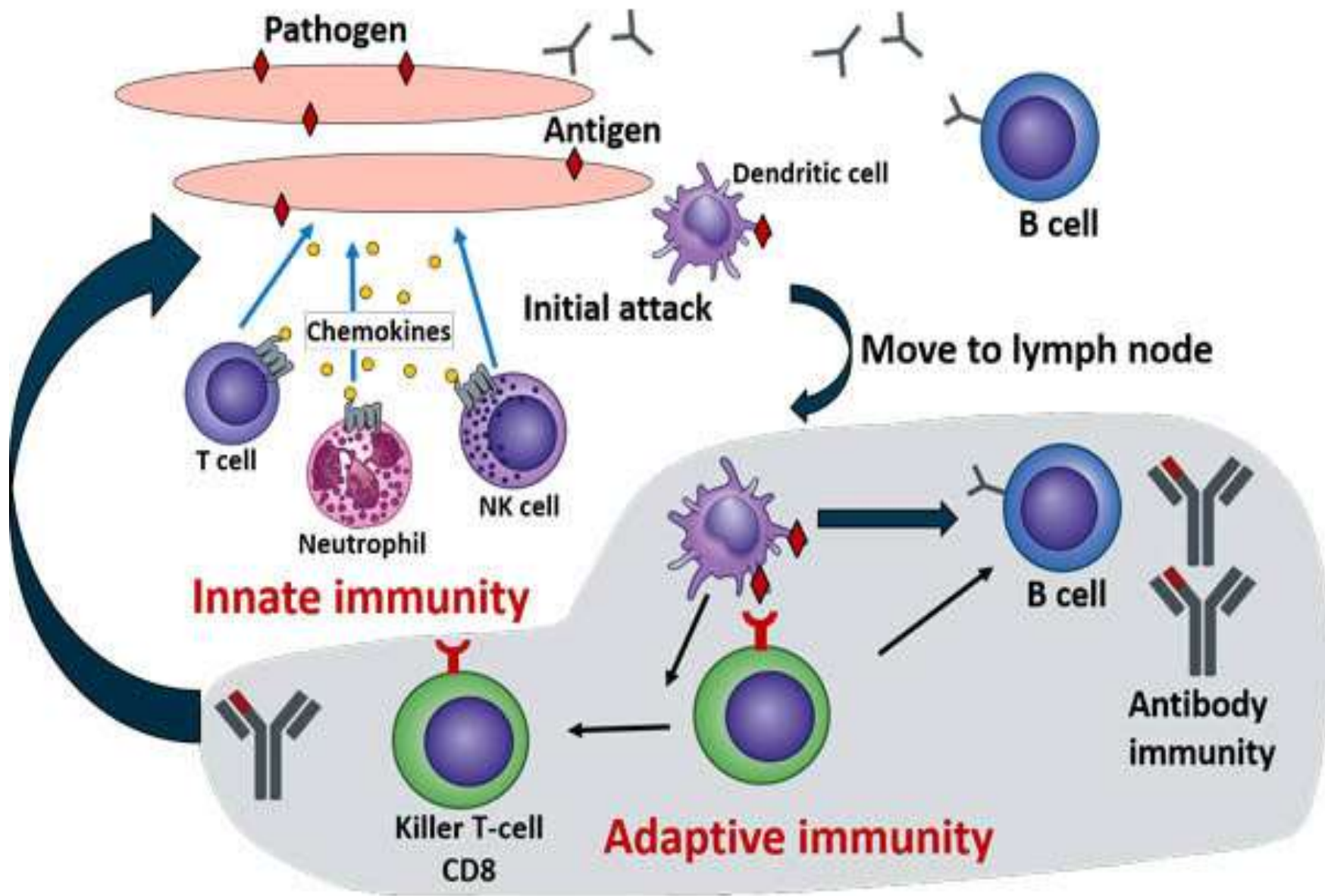
Неспецифична заштита:

- Реакција је **брза**
- Одговор је **неспецифичан**
- Одговор се **не појачава** при поновном контакту са патогеном

Специфична заштита:

- Реакција је **одложена**
- Одговор је **специфичан**
- Одговор се **појачава** при поновном контакту са патогеном





Неспецифична и специфична заштита организма

- одбрана организма обично **почиње** механизмима неспецифичне заштите, на коју се **надовезују** механизми специфичне заштите
- неспецифични заштитни механизми **опредељују врсту и природу** специфичног имунског одговора, док специфични **усмеравају и појачавају** механизме неспецифичне заштите

Неспецифична заштита организма

- **прва линија** одбране
- **активна** у време продора патогеног агенса у организам
- **није специфична** према узрочнику
- **нема** имунолошке меморије

Неспецифична заштита организма

- **Не-инфламаторна заштита**

- интактна кожа и слузокоже,
- кретање течности и мукуса у респираторном, гастроинтестиналном и генитоуринарном систему механички чисти површину слузокожа
- рН у желуцу, лизозим у сузама, пљувачка, мукус
- нормална бактеријска флора коже и слузокожа

- **Инфламаторна заштита**

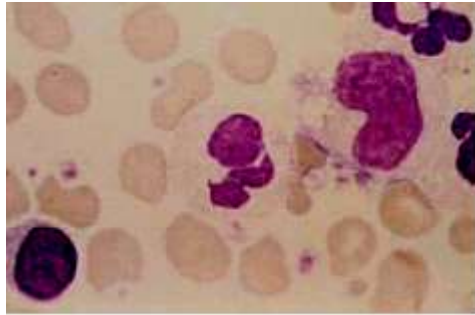
- циркулишуће ефекторске ћелије,
- циркулишући ефекторски протеини,
- цитокини,
- запаљењска реакција

Циркулишуће ефекторске ћелије

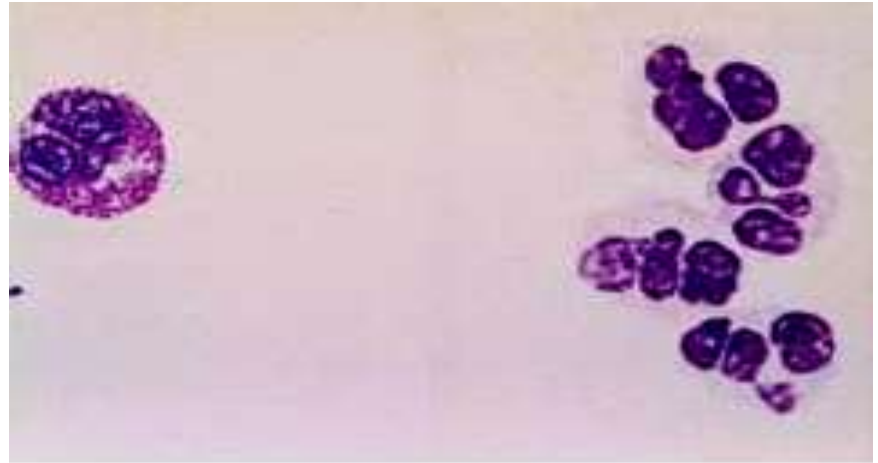
- **неутрофилни** леукоцити
- мононуклеарне фагоцитне ћелије
(**моноцити и макрофази**)
- ћелије **природне убице** (natural killer cells, NK)

Ћелије неспецифичне имуности

Фагоцити



1. Monociti



2. Polimorfonukleari

Макрофаге:

У секундарним органима

Купферове ћелије, јетра бубрези

Фагоцитоза:

Неколико фаза: 4 фазе (8 фаза)

Директна, индиректна фагоцитоза

Олакшана фагоцитоза (опсонизација)

3. NK ćelije

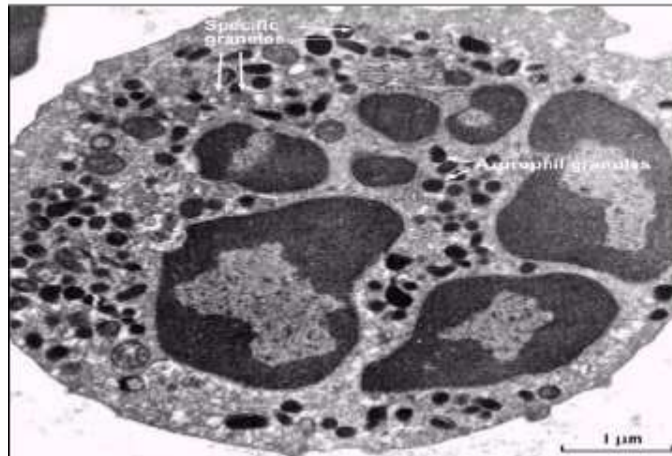
Ултраструктура неутрофила

Азурофилне примарне грануле:

Лизозоми, мијелопероксидаза, еластаза, катепсин Д, киселе хидролазе

Специфичне грануле:

Лизозоми, цитохром Б, базне фосфатазе, лактоферин, вит. Б везујући протеин



Елиминација патогеног агенса

- **Од кисеоника зависни** механизми елиминације (аеробни услови), ствара се супероксидни анјон, водоник пероксид, хидрокси радикал,...
- **Од кисеоника независни** механизми елиминације (анаеробни услови), дејством лизозима, лактоферина, ниских вредности рН, катјонских протеина, хидролитичких и протеолитичких ензима

Функције ћелија имунског система

Полиморфонуклеарни леукоцити

Дијапедеза, хемотакса, адхеренца, фагоцитоза, цитотоксичност, отпуштање антимикробних ензима, протеаза, хидролаза, арахидонске киселине, киселих метаболита

Моноцити

Фагоцитоза, пиноцитоза, цитотоксичност, презентација антигена, регулација функције лимфоцита, отпуштање интерлеукина, цитокина, система комплемената, лизозима,

Систем комплемената

Имуна адхеренца, повећање пермеабилности капилара, хемотакса, оштећење мембране, трансформација Б ћелија

Антитела

5 класа IgA, IgD, IgE, IgG, Ig M, - антиген антитело реакција, аглутинација, преципитација, опсонизација, цитотоксичност, активација комплемената

Цитокини:

Солубилни продукти ћелија, делују преко рецептора, аутокрино, ендокрино, паракрино

фагоцитоза

Хемотакса

Адхеренца

Спајање мембрана

Иницијација фагозома

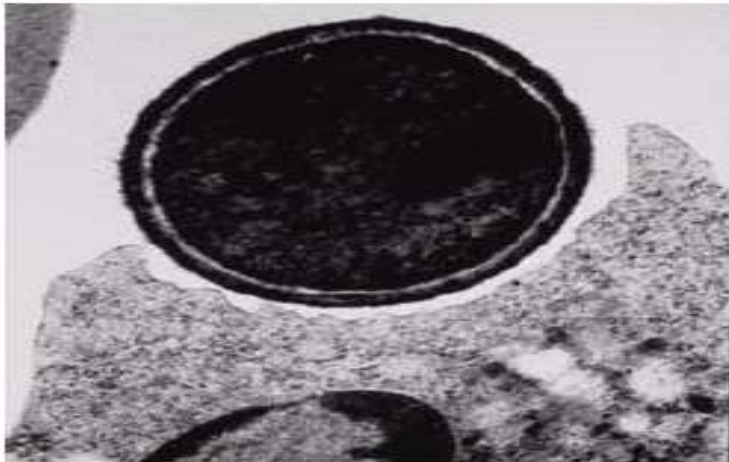
Формирање фагозома

Фузија гранула

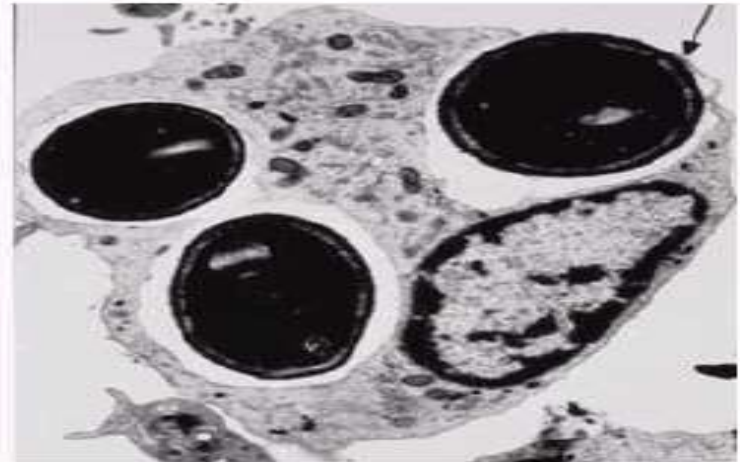
Убијање и дигестија

Ослобађање продуката из ћелије

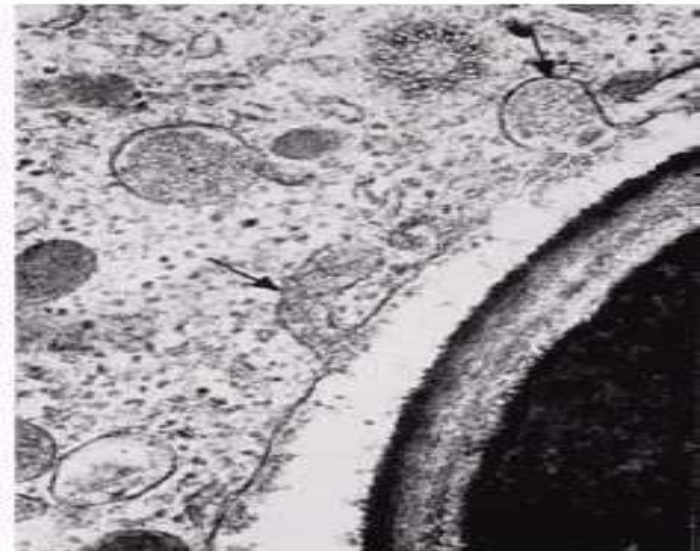
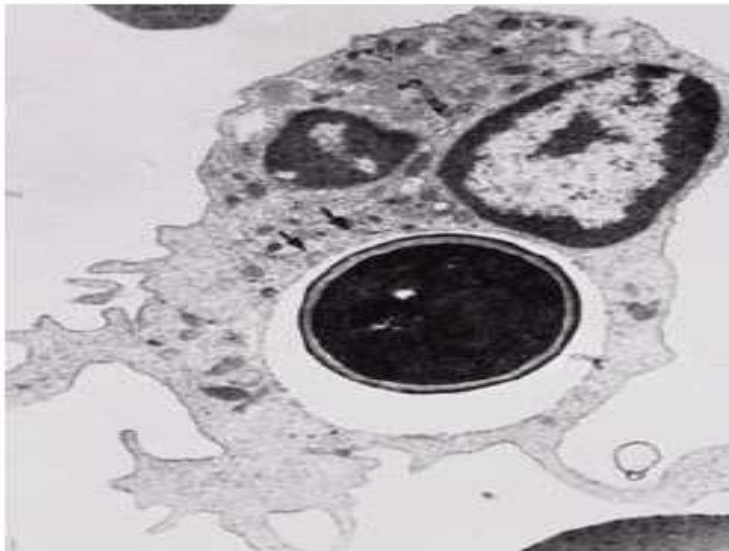
фагоцитоза



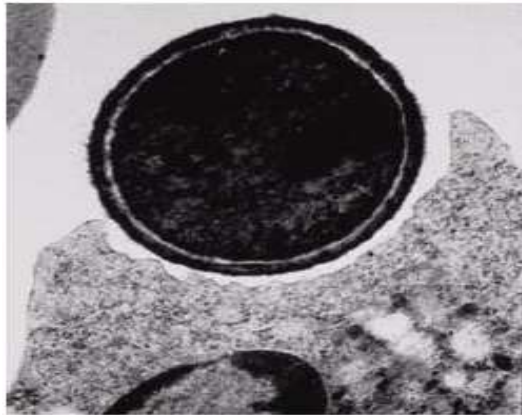
(a)



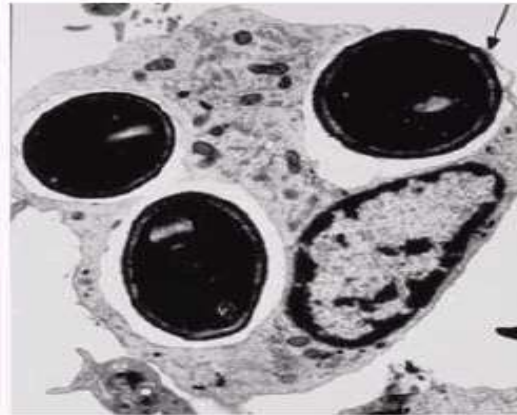
(b)



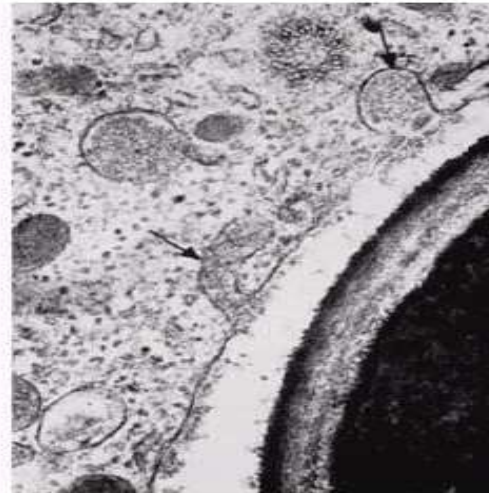
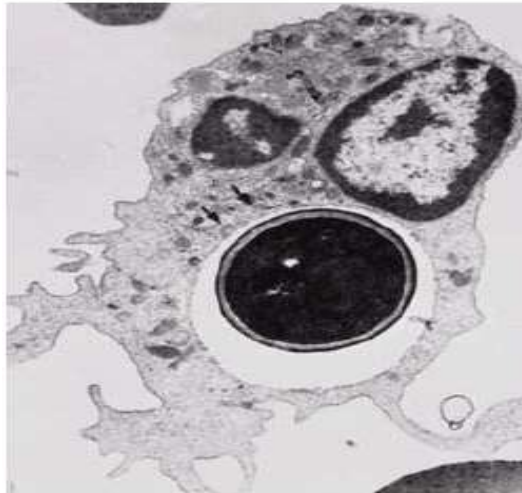
Fagocitoza



(a)



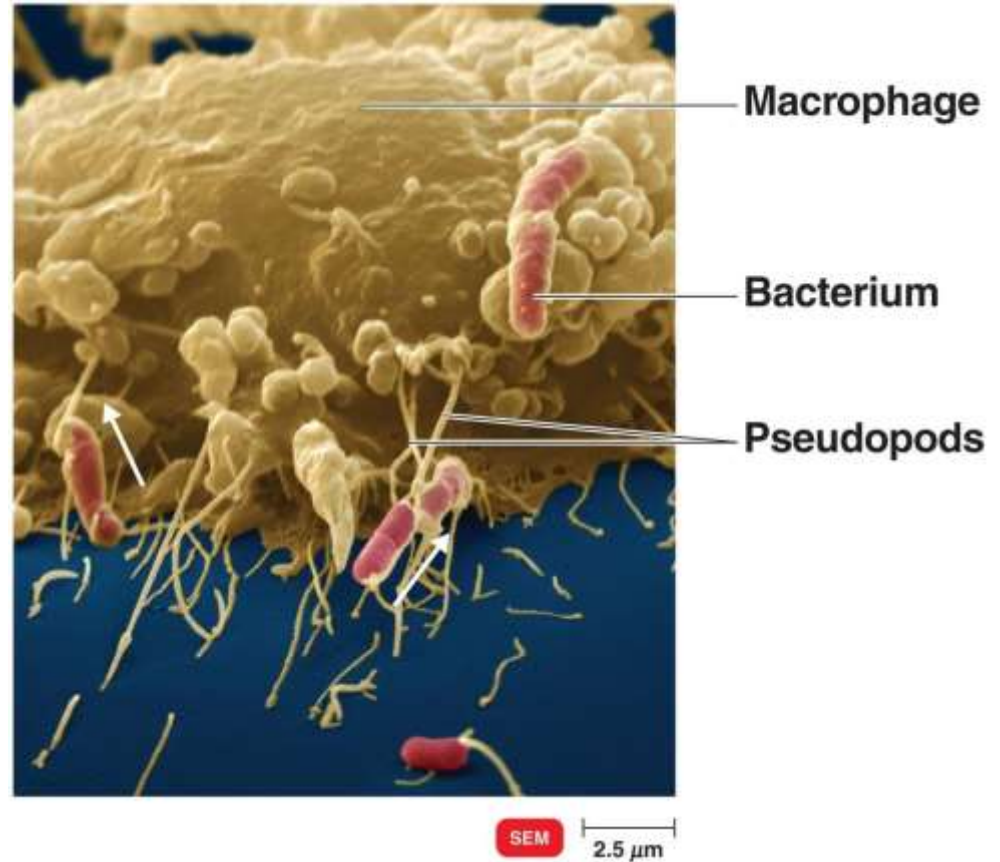
(b)



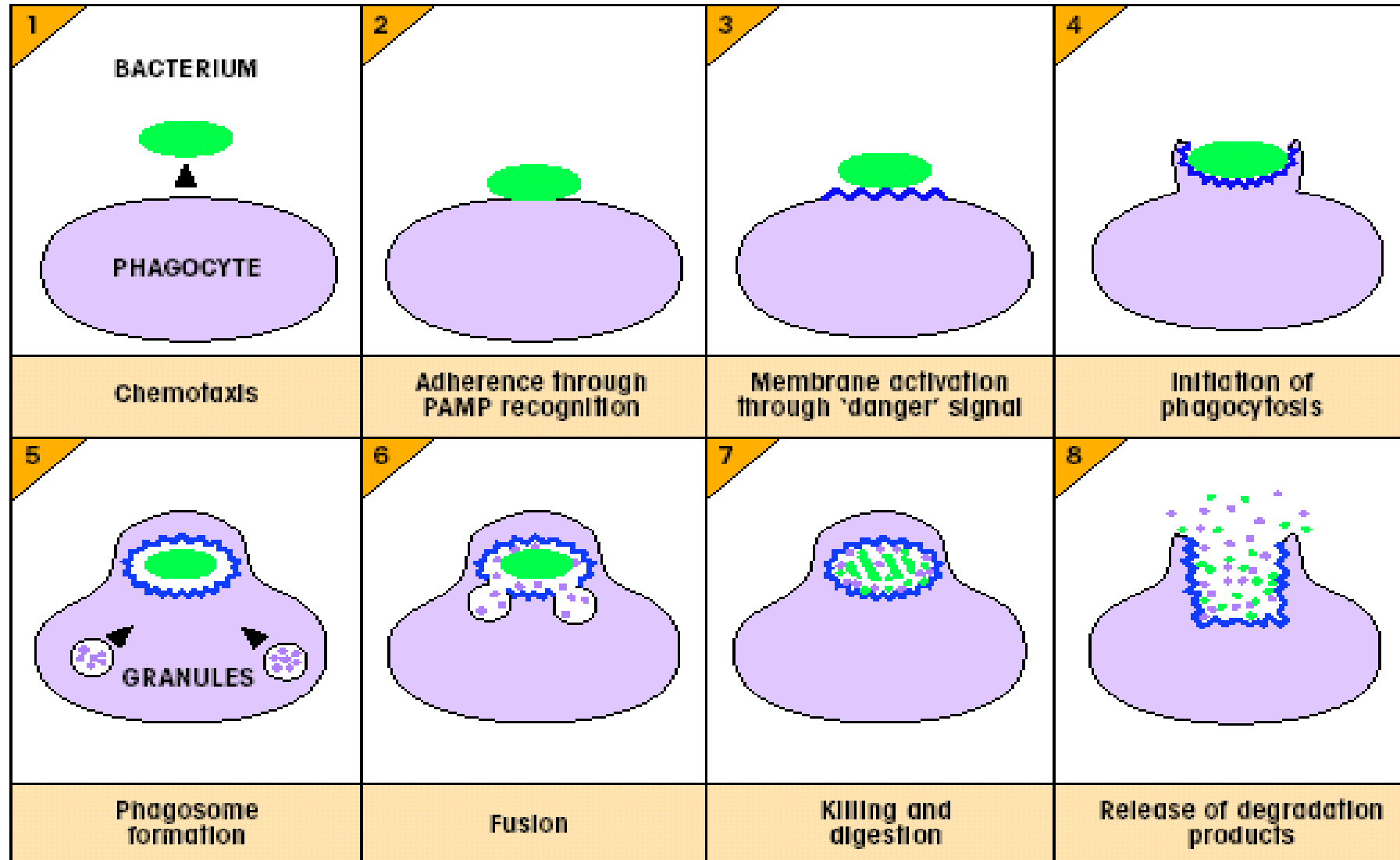
Фагоцитоза

Фазе фагоцитозе

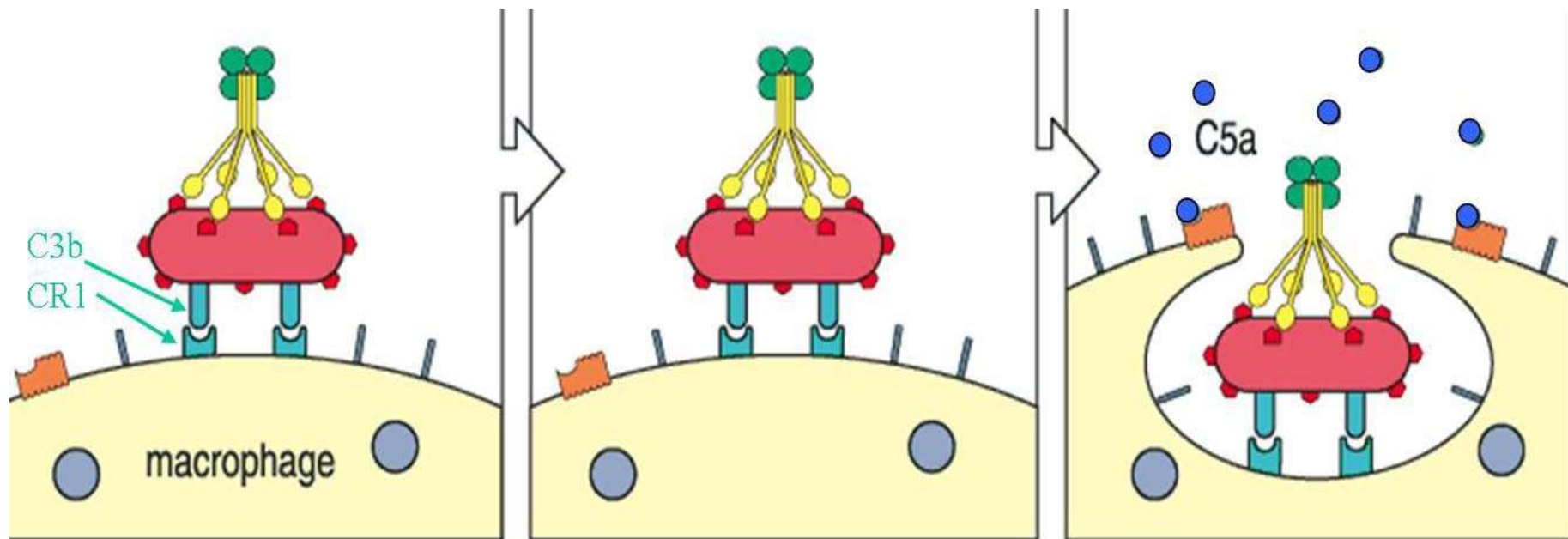
- фаза **препознавања**
 - директно препознавање
 - индиректно препознавање
- фаза увлачења („**енглобисања**”)
- фаза интраћелијске **елиминације патогеног** агенса

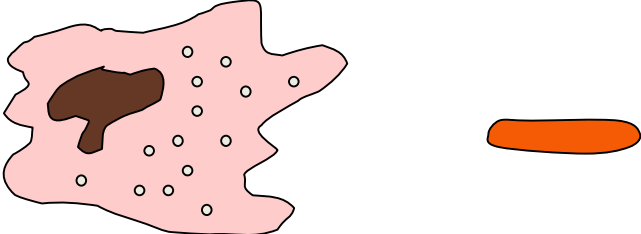
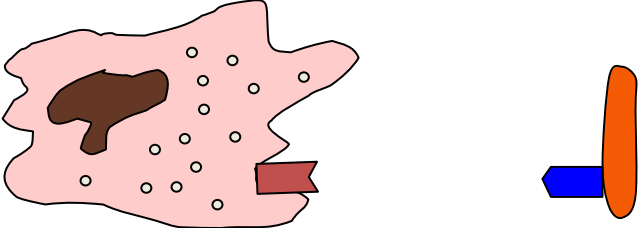
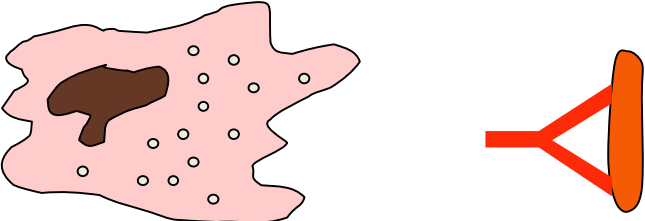
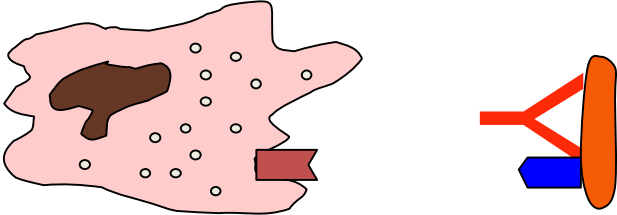


Faze fagocotoze



Опсонизација убрзана фагоцитоза



fagocit	opsonini	Vezivanje
	—	±
	C3b	++
	Ab	+
	Ab + C3b	++++

Циркулишући ефекторски протеини

Систем комплемената:

Протеини који се активирају класичним и алтернативним путем (C3b, C5)

Протеини акутне фазе, из јетре после дејства IL-1

Ц реактивни протеин (опсонизација, активира комплемент)

Лектин, C1q на мастоцитима

Лизозоми (протеолитички ензим у макрофагама, делује на Gr⁺ бактерије)

Пропердин, активира алтернативни пут комплемената

Базни протеини имају антибактеријско дејство

Цитокини

C-реактивни протеин

- Протеин **акутне фазе** запаљења
- Синтетише се **у јетри** (у одговору на оштећење ткива)
- **Везује се за ћелијски зид** бактерија и активише систем комплемента (опсонизација и лиза патогеног агенса)

ЦИТОКИНИ

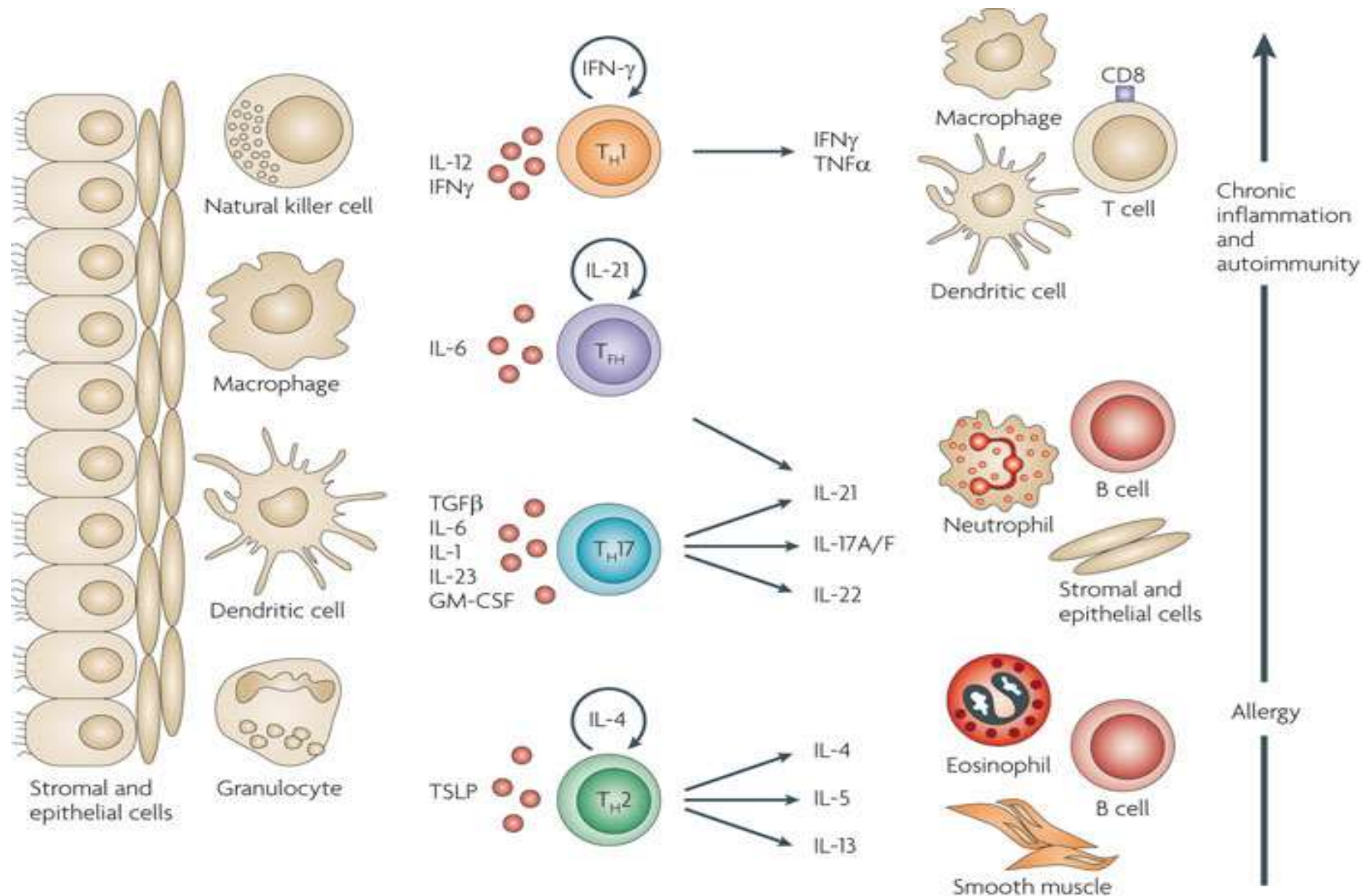
Подела:

према врсти ћелија које их продукују

Према ефектима:

Активишући,
инхибиторни,
регулаторни,
про-инфламаторни,
хемокини...

IL-1, IL-2, IL-12, IL-5, IL-8..



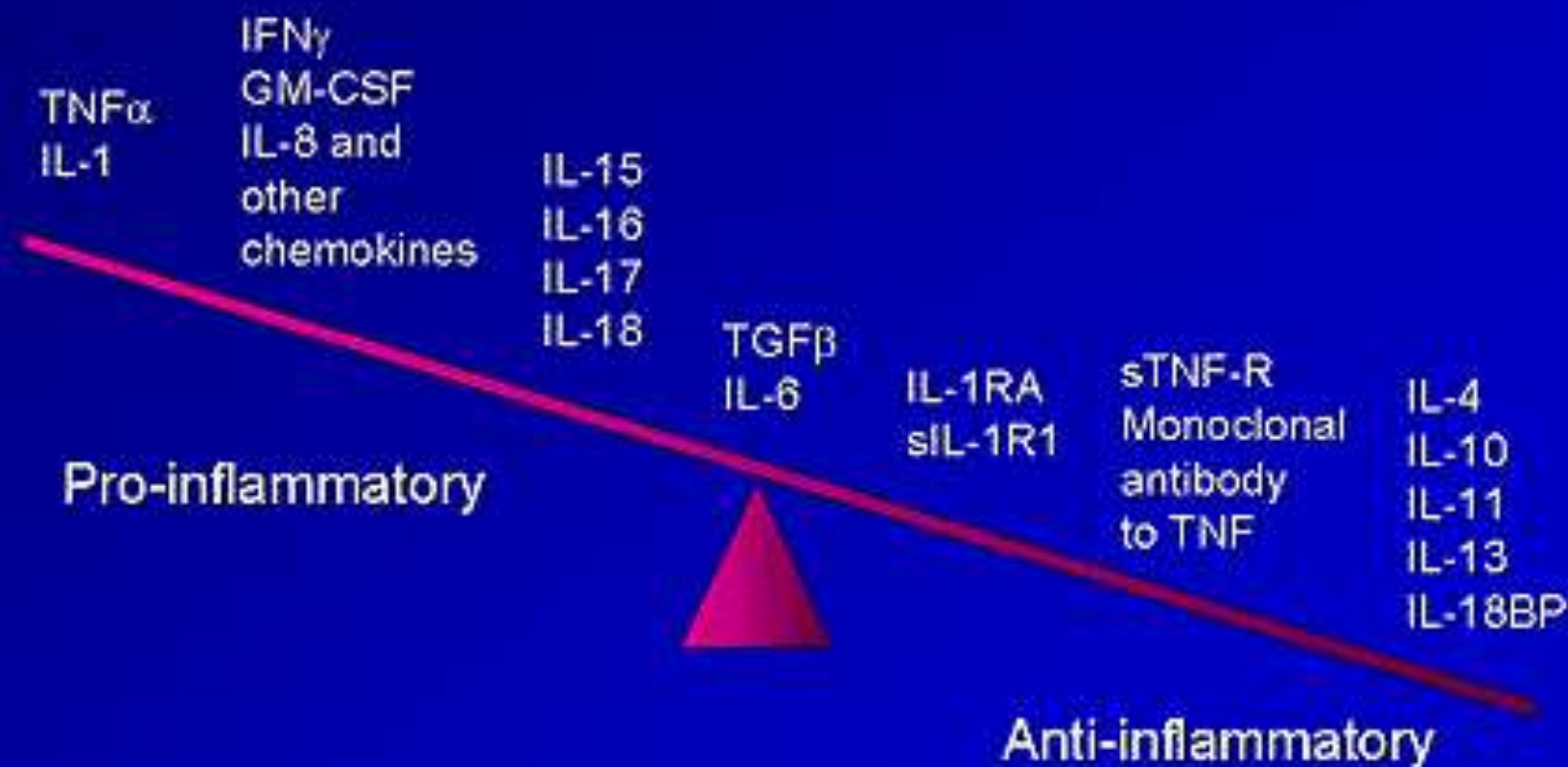
Цитокини

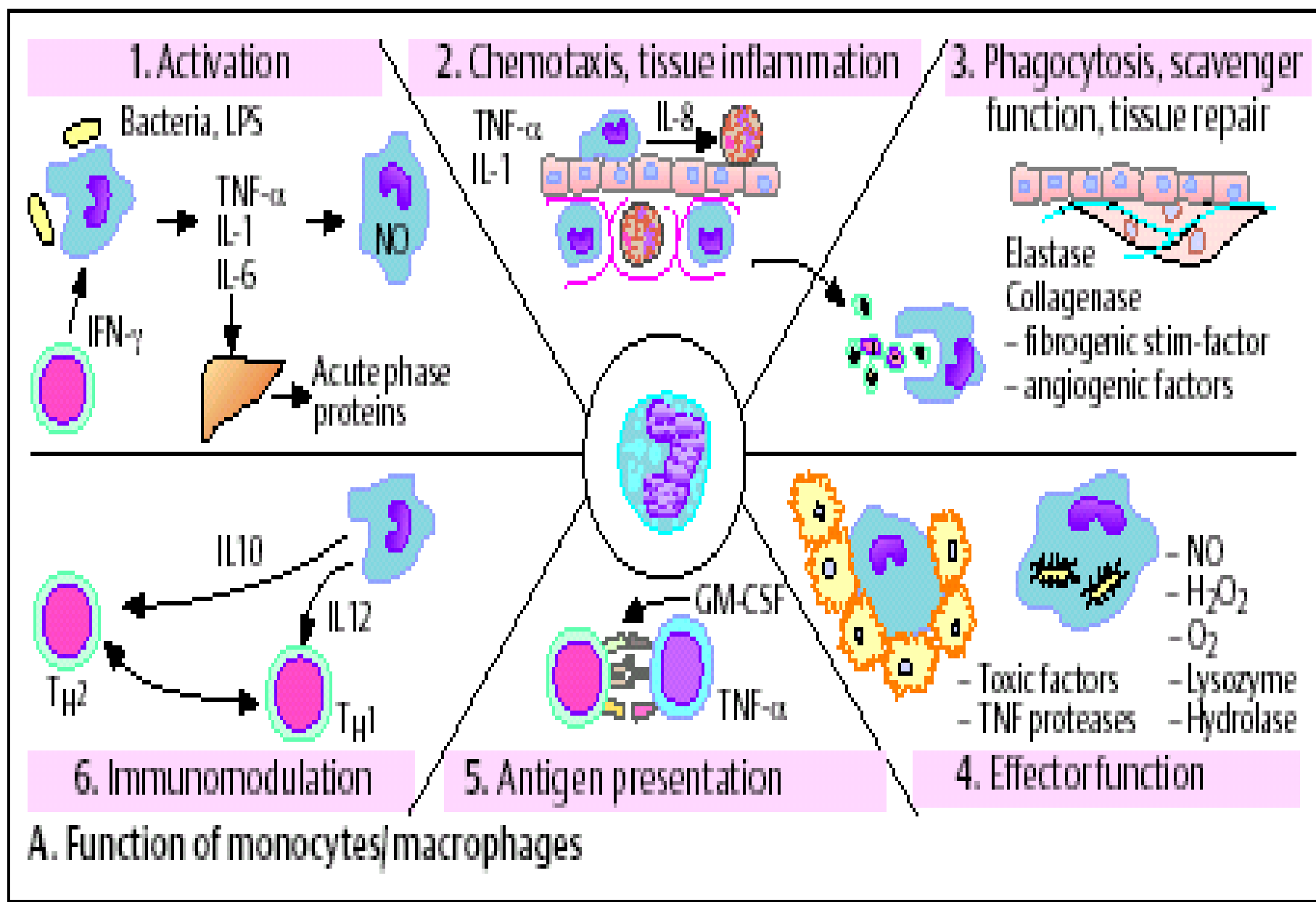
- **контролишу вирусну инфекцију:** интерферон алфа (IFN- α) и интерферон бета (IFN- β)
- **укључени у настанак запаљењске реакције:** интерлеукин 1 (IL-1), фактор некрозе тумора (TNF) и хемокини
- стимулишу **пролиферацију и активацију NK ћелија:** интерлеукин 15 (IL-15) и интерлеукин 12 (IL-12)
- **активишу макрофаге:** интерферон гама (IFN- γ)
- **локализују запаљењски процес:** интерлеукин 10 (IL-10) и трансформишући фактор раста бета (transforming growth factor beta, TGF- β)
- **стимулишу пролиферацију неутрофилних леукоцита** (у костној сржи) и **синтезу протеина акутне фазе** (у хепатоцима): интерлеукин 6 (IL-6)

Интерферон алфа и бета

Properties	Alpha	Beta	Gamma
Current Nomenclature	IFN- α	IFN- β	IFN- γ
Former Designation	Leukocyte	Fibroblast	Immune Interferon
Type Designation	Type I	Type I	Type II
No. Of Genes that code for Family	≥ 20	1	1
Principal Cell Source	Most Cell Types	Most cell Types	Lymphocytes
Inducing Agent	Viruses; dsRNA	Viruses; dsRNA	Mitogens
Stability at pH 2.0	Stable	Stable	Labile
Homology with IFN- α	80-95%	30%	<10%
Chromosomal location of genes	9	9	12
Size of secreted protein (Number of amino acids)	165	166	143
IFN receptors	IFNAR	IFNAR	IFNGR
Chromosomal location of IFN receptor genes	21	21	6

Role of Cytokines and Cytokine Inhibitors in Chronic Inflammation





Поремећаји неспецифичне заштите

- **квантитативни поремећаји** ћелија и молекула укључених у неспецифичну заштиту организму
- **квалитативни поремећаји** ћелија и молекула укључених у неспецифичну заштиту организму

Поремећаји неспецифичне заштите

- поремећаји **функције фагоцита**
- поремећаји **система компонента**

Поремећаји функције фагоцита

- **КВАНТИТАТИВНИ** поремећаји (смањење броја фагоцитних ћелија)
 - урођени (инфантилна агранулоцитоза)
 - Стечени
- **КВАЛИТАТИВНИ** поремећаји (поремећаји фагоцитне функције)

Квалитативни поремећаји функције фагоцита

- поремећаји **хемотаксе**
- поремећаји **атхеренције**
- поремећаји **ингестије**
- поремећаји интрацелуларне **дигестије**
фагоцитованих микроорганизама

Поремећаји атхезије леукоцита

Leucocyte adhesion deficiency (LAD)

- поремећаји **функција леукоцита које су зависне од атхезије**
 - атхеренце за ендотел крвног суда
 - хемотаксе
 - фагоцитозе
 - цитотоксичности
- могу бити захваћени неутрофилни леукоцити, NK ћелије и цитотоксични Т лимфоцити

Поремећаји атхезије леукоцита

Leucocyte adhesion deficiency (LAD)

- **LAD-1 – недостатак или смањена експресија $\beta 2$ ланца интегрина** или фамилије гликопротеина CD11CD18 (CD11aCD18, CD11bCD18 и CD11cCD18) који нормално омогућавају атхезију леукоцита за друге ћелије
- **LAD-2 – поремећај у грађи угљено-хидратног лиганда** на мембрани неутрофилних леукоцита (sialyl-Lewis X), који је неопходан **за везивање селектина** (E и P) на ендотелним ћелијама (претходно активисаним цитокинима)

Хронична грануломатозна болест

- **група болести која се наслеђују преко:**
 - X хромозома или
 - аутозомно рецесивно
- **мутација:**
 - гена за **ензиме оксидазног система** (мембранског протеина цитохром b558, phox-91, phagocyte oxidase 91)
 - гена одговорних за **контролу транскрипције** структурних гена
- **смањено је стварање супероксидног анјон радикала ($O_2^{\bullet-}$) који је неопходан за убијање фагоцитованих микроорганизама**

Chediak-Higashi синдром

- наслеђује се аутозомно рецесивно
- поремећај – **фузија гранула** у цитоплазми:
 - леукоцита,
 - макрофага,
 - дендритичних ћелија
 - NK ћелија
- последица: **поремећај функције захваћених** ћелија

Chediak-Higashi синдром

- **велики (циновски) лизозоми** формирају се у стадијуму мијелоидних прекурсора (при сазревању неутрофилних леукоцита)
- део ћелија се оштећује пре сазревања (умерено **смањење броја** неутрофилних леукоцита)
- део зрелих леукоцита има:
 - **смањену количину лизозомских ензима** (неопходних за разградњу фагоцитованих микроорганизама),
 - **поремећаје хемотаксе и фагоцитозе**

Поремећаји функције компонента

- одступања од нормалне **грађе** и **функције** компоненти компонента
- Изазивају
 - **смањену** активацију система компонента
 - **повећану** активацију система компонента

Дефицијенције система КОМПЛЕМЕНТА

- **примарне** дефицијенције
- **секундарне** дефицијенције
- последице:
 - **смањена активација** система КОМПЛЕМЕНТА
 - **повећана активација** система КОМПЛЕМЕНТА

Урођене дефицијенције система КОМПЛЕМЕНТА

- **класичног пута** (C1q, C1r, C4, C2 и C3)
- **алтернативног пута** (пропердина, фактора D и C3)
- **заједничког (завршног) пута** (C5, C6, C7, C8 и C9)
- **регулаторних компоненти** (C1 инхибитора и фактора H)
- **рецептора** за комплемент (CR3 и CR4)

Дефицијенције регулаторних компоненти система комплемента

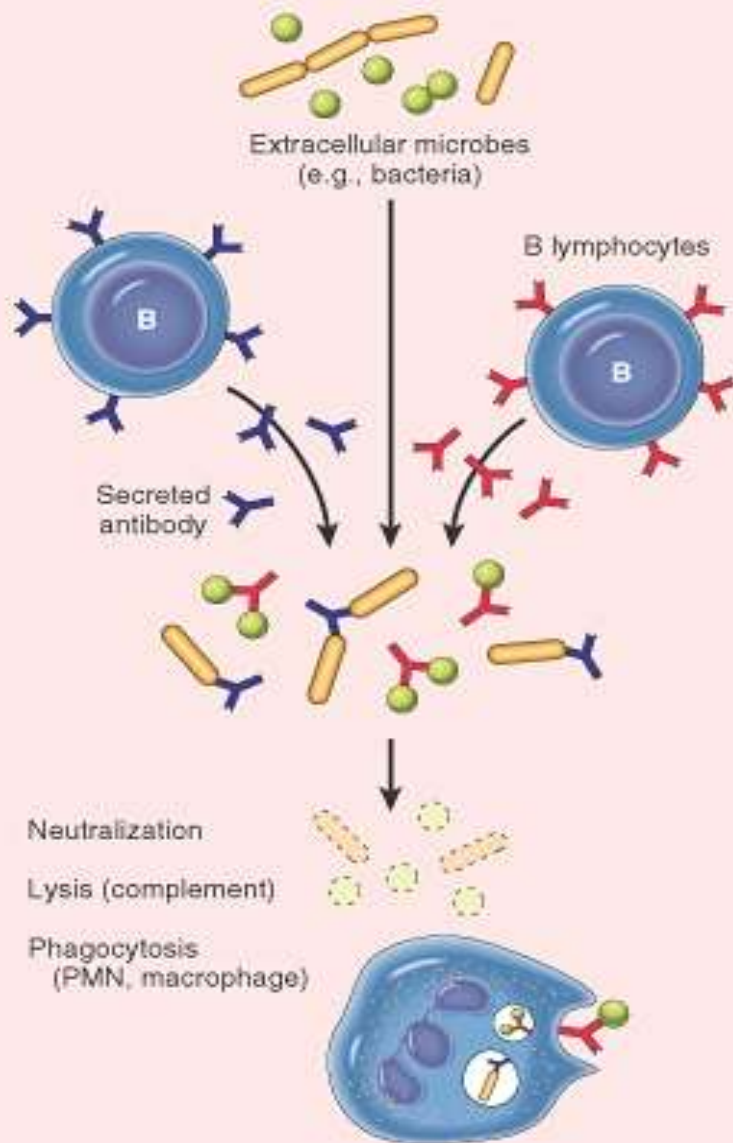
- **херeditарни ангионеуротски едем**
дефицијенција функционалног C1
инхибитора
- **пароксизмална ноћна хемоглобинурија**
дефицијенција регулаторног протеина који
убрзава дисоцијацију C3 конвертазе (decay-
accelerating factor, DAF).

Специфична заштита организма (специфична имуност)

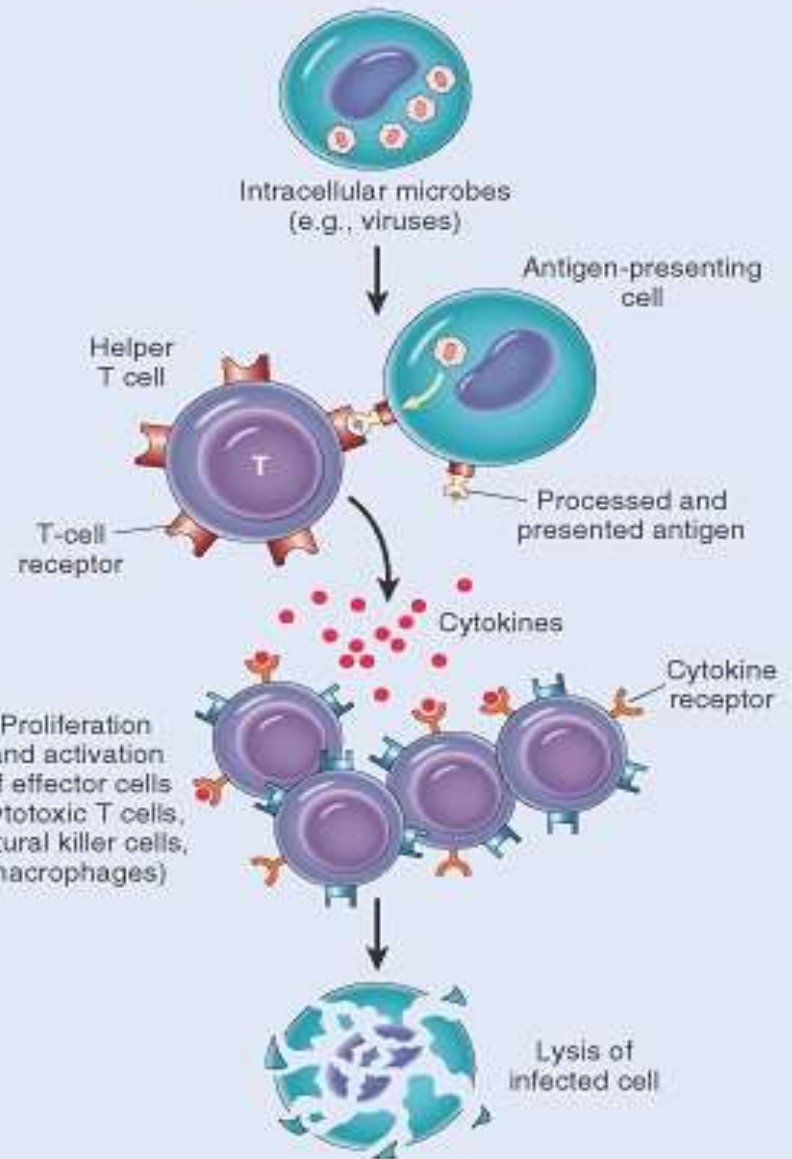
Специфична заштита организма

- **Хуморални** имунски одговор (В лимфоцити, антитела)
- **Целуларни** имунски одговор (Т лимфоцити)

HUMORAL IMMUNITY



CELLULAR IMMUNITY



Специфична заштита организма

- Карактеристике специфичне заштите:
 - способност **разликовања сопственог и страног**
 - антигенска **специфичност**
 - **разноврсност**
 - имунолошка **меморија**

Ћелије специфичне имуности

постојање рецептора

Т Лимфоцити

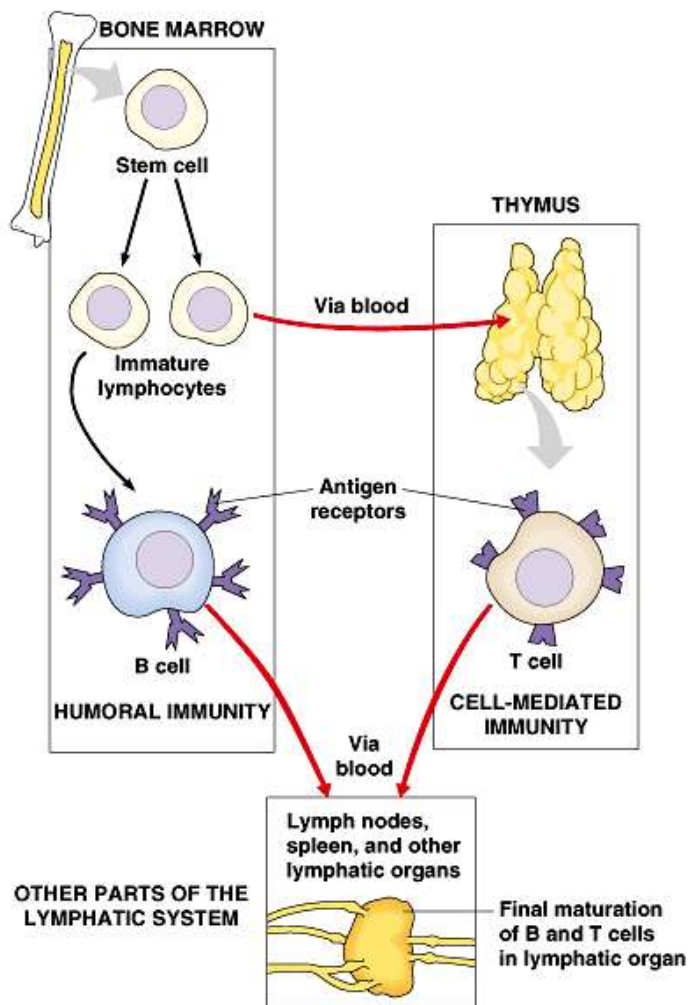
Имуност посредована ћелијама: Т помажући интер-реагују са Б лимфоцитима, Т супресори ограничавају функцију Б ћелија, НК врше лизу директно, продукција лимфокина, интерлеукина, МИФ, МАФ

Б Лимфоцити

Хуморални имунски одговор: синтеза имуноглобулина, 5 класа антиген специфичних антитела:

плазма ћелије моноклонских антитела, одговор на митогене, не специфични поликлонски

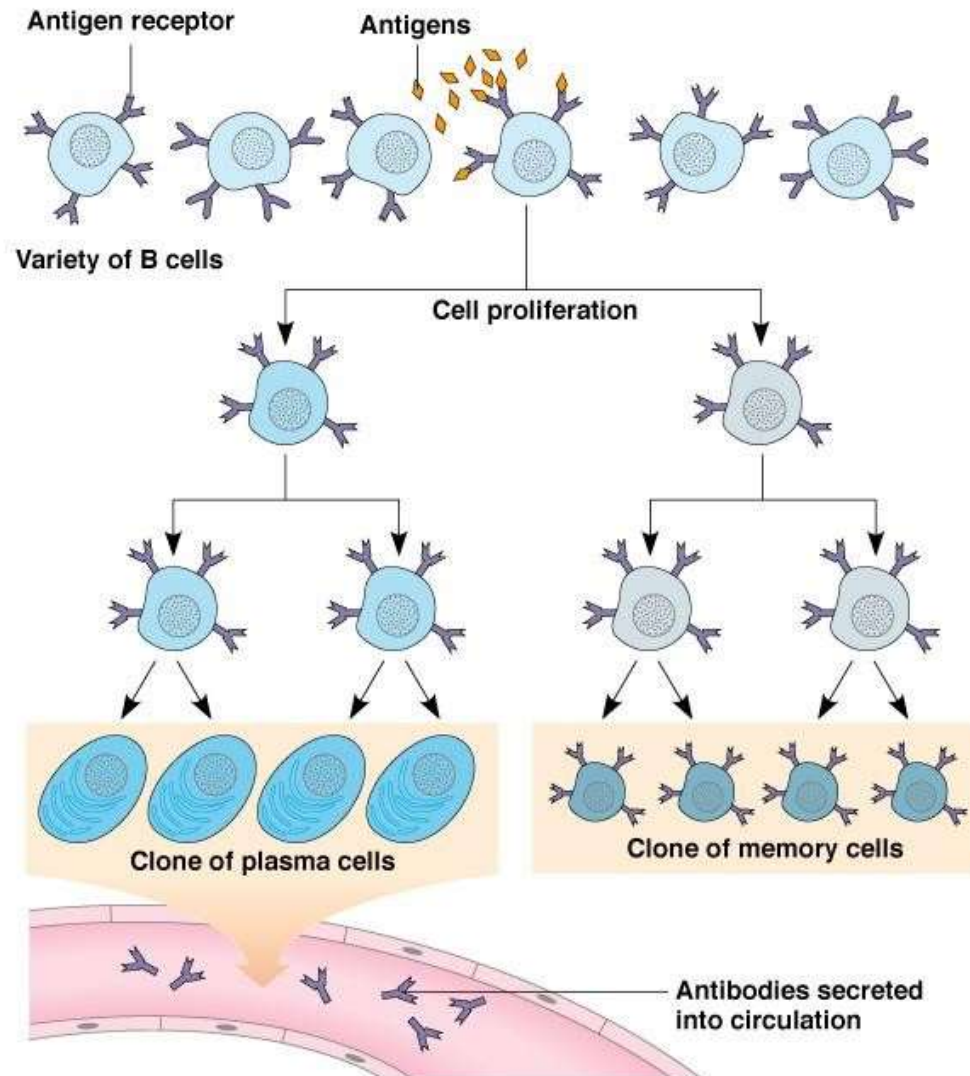
Сазревање лимфоцита у примарним лимфним органима



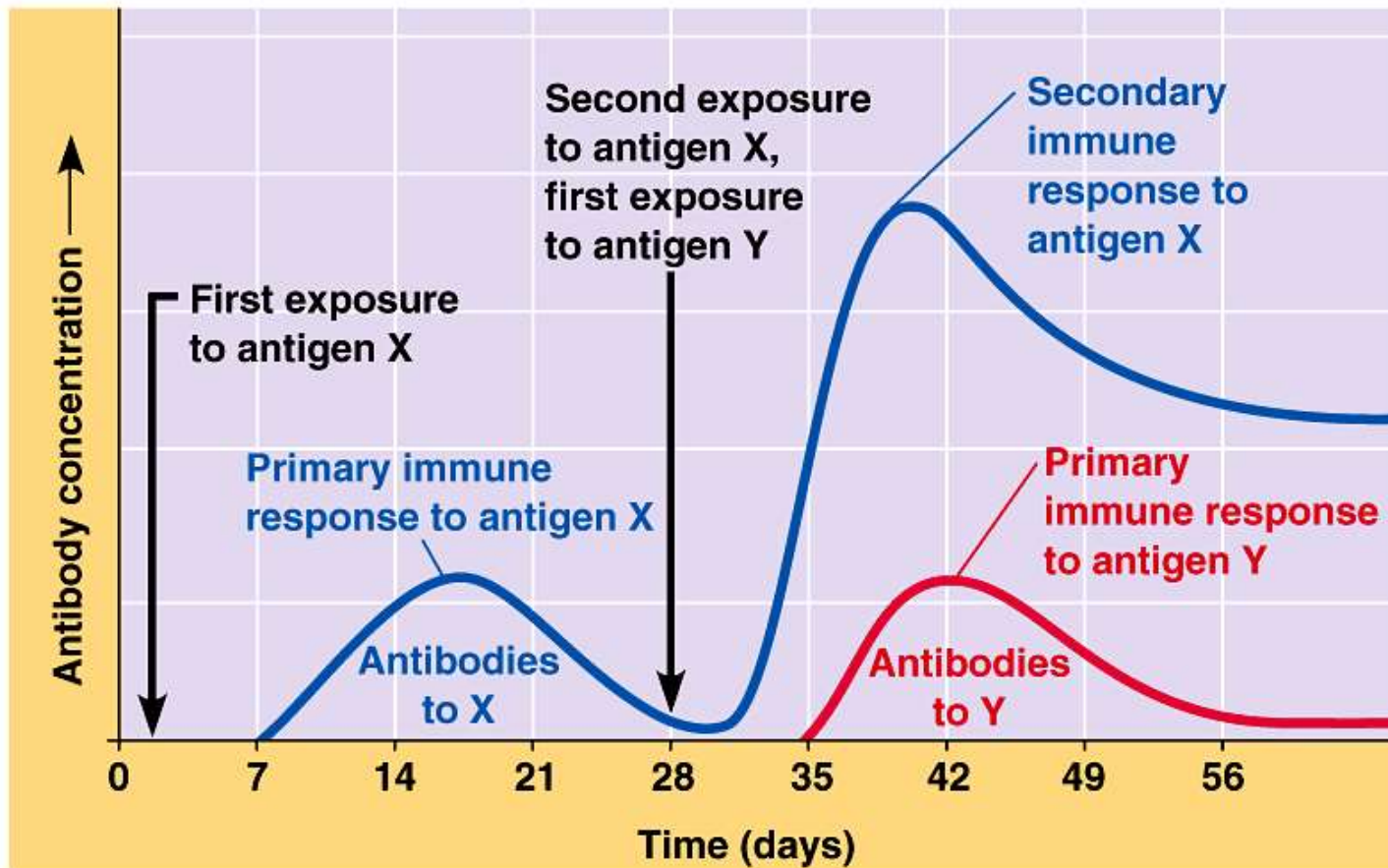
Разноврсност и специфичност

- Односи се на специфичне ћелије (В и Т лимфоците)
- На пример:
 - В лимфоцити имају око 100 000 идентичних имуноглобулина на мембрани (омогућава **специфичност**)
 - У костној сржи има око 10^8 различитих В лимфоцита (омогућава велику **разноврсност**)

Антигенска специфичност



Имунолошка меморија



Ток имунског одговора

- **Препознавање антигена** рецепторима који се налазе на мембрани специфичних лимфоцита
- **Активација** специфичних лимфоцита
- **Пролиферација и диферентовање** у ефекторске ћелије
- **Ефекторске ћелије** елиминишу узрочника (антиген)
- **Успостављање хомеостазе** и развој **меморијских** лимфоцита
- Меморијске ћелије обезбеђују **бржи** и **снажнији** одговор при поновном контакту са истим антигеном

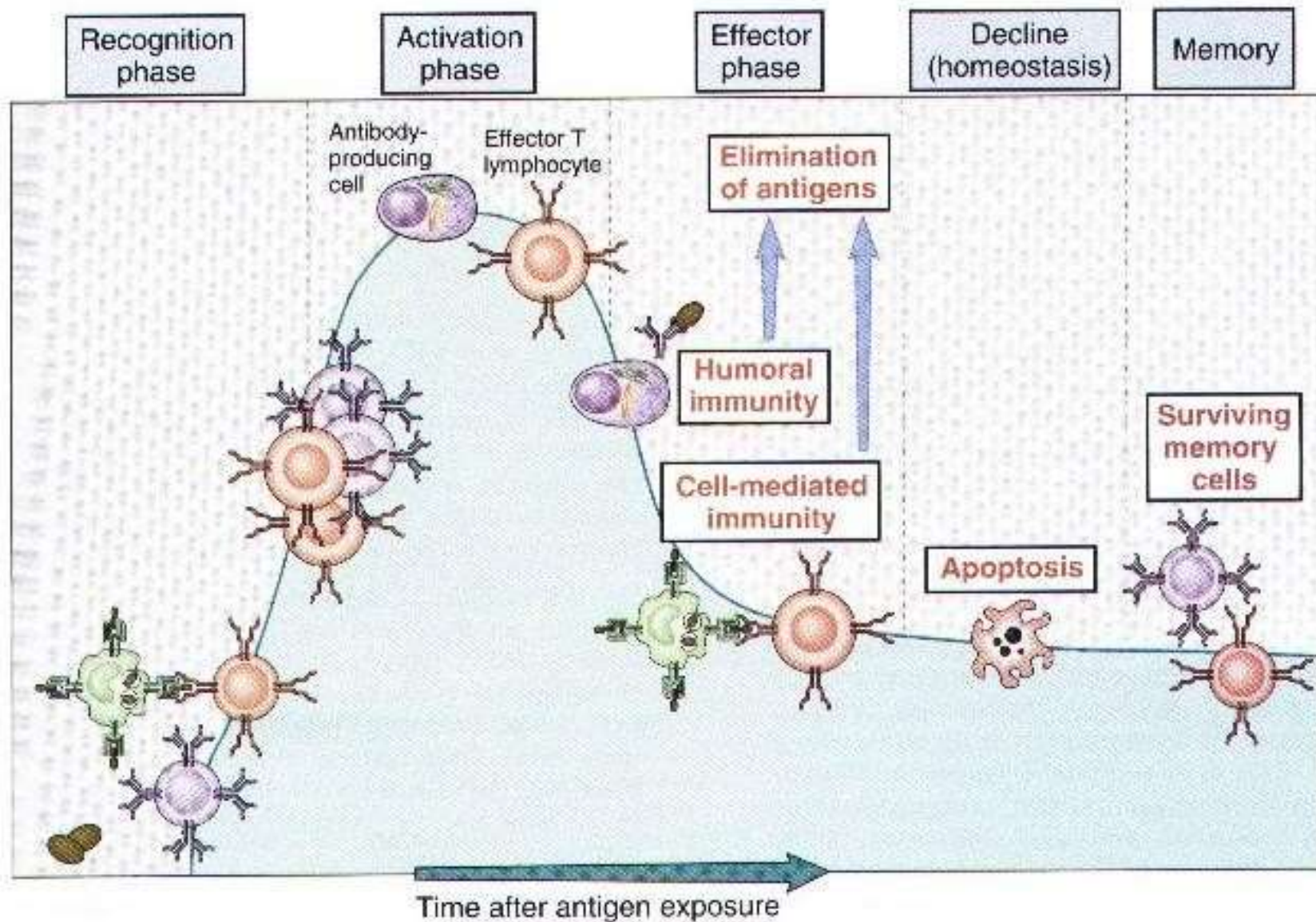


Figure 1-6 Phases of adaptive immune responses.

ПОРЕМЕЋАЈИ СПЕЦИФИЧНЕ ЗАШТИТЕ ОРГАНИЗМА

- **имунодефицијенције**
- трансплантацијска имунопатологија
- реакције преосетљивости
- аутоимуност

Имунодефицијенције

- поремећај **броја и/или функције** лимфоцита
- урођене (**примарне**) и стечене (**секундарне**)
- **примарне**: поремећаји **у сазревању** лимфоцита и поремећаји **у функцији** лимфоцита
- **секундарне**: смањење броја лимфоцита код:
 - вирусних инфекција (AIDS),
 - имуносупресивне терапије,
 - потхрањености,
 - узнапредовалих тумора

Имунодефицијенције

Примарни (урођени) поремећаји:

- **хуморалног имунитета** (сазревања, активације и функције В лимфоцита)
- **целуларног имунитета** (сазревања, активације и функције Т лимфоцита)
- **комбиновани поремећаји** хуморалног и целуларног имунитета

Имунодефицијенције

- Болести изазване **недовољним имунским одговором**
- Настају услед поремећаја у:
 - **развоју** имунског система
 - **функционисању** имунског система
- Доводе до:
 - Повећане осетљивости на **инфекције**
 - Повећане инциденције неких **малигних тумора**

подела

Урођене - примарне: (генске грешке, поремећај Лимфних органа)

Стечене – секундарне

Дефект Б ћелијске функције

Дефект Т ћелијске функције

Дефект Т и Б ћелијске функције

Дефект компоненти комплемента

Дефект функције леукоцита

А) Квантитативни

В) Квалитативни

Примарне имунодефицијенције

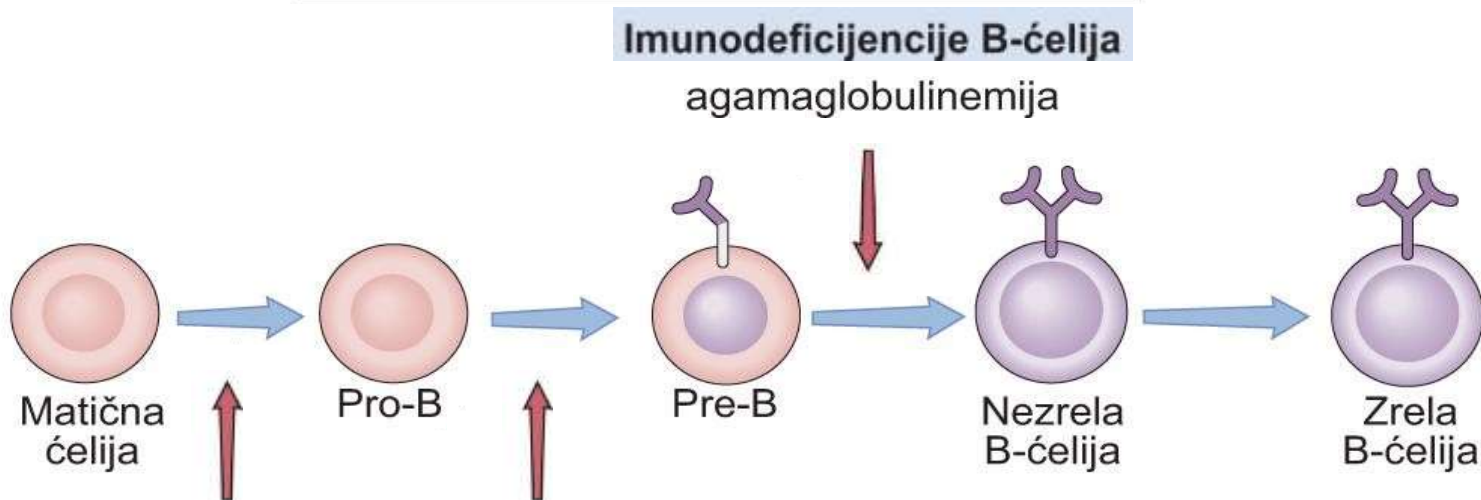
- Настају услед генских поремећаја који доводе до:
 - прекида **у сазревању**
 - поремећаја **у функционисању** ћелија имунског система

Примарне имунодефицијенције

Поремећаји у **сазревању лимфоцита**

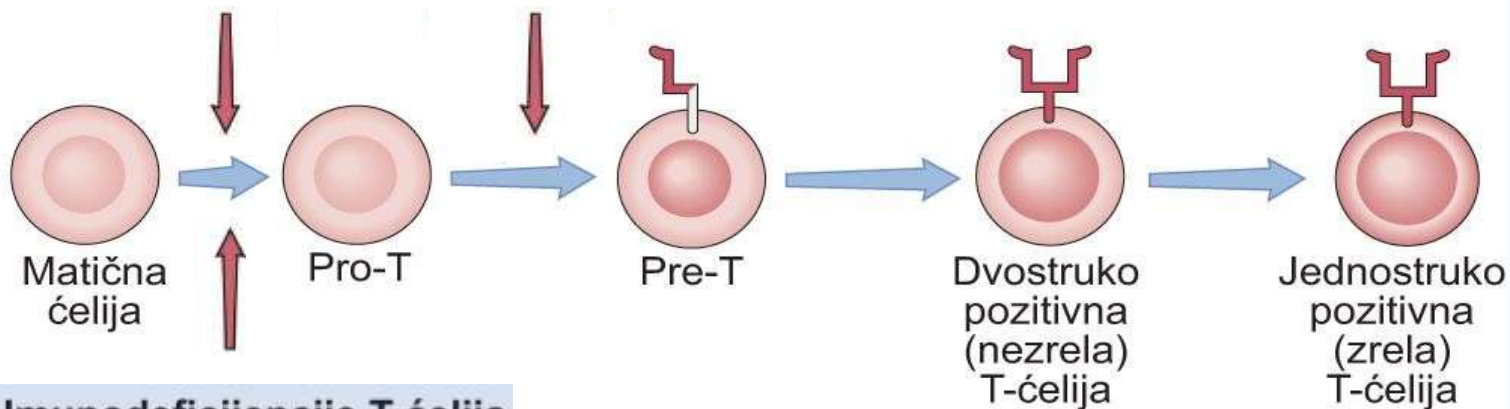
- **тешка комбинована** имунодефицијенција (SCID), захвата В и Т лимфоците
- **агамаглобулинемија** или хипоагамаглобулинемија, Bruton-ова)
- **Т- ћелијска** дефицијенција (Di George-синдром)

Sazrevanje B-ćelija



Teške kombinovane imunodeficijencije (SCID)

Sazrevanje T-ćelija



Imunodeficijencije T-ćelija

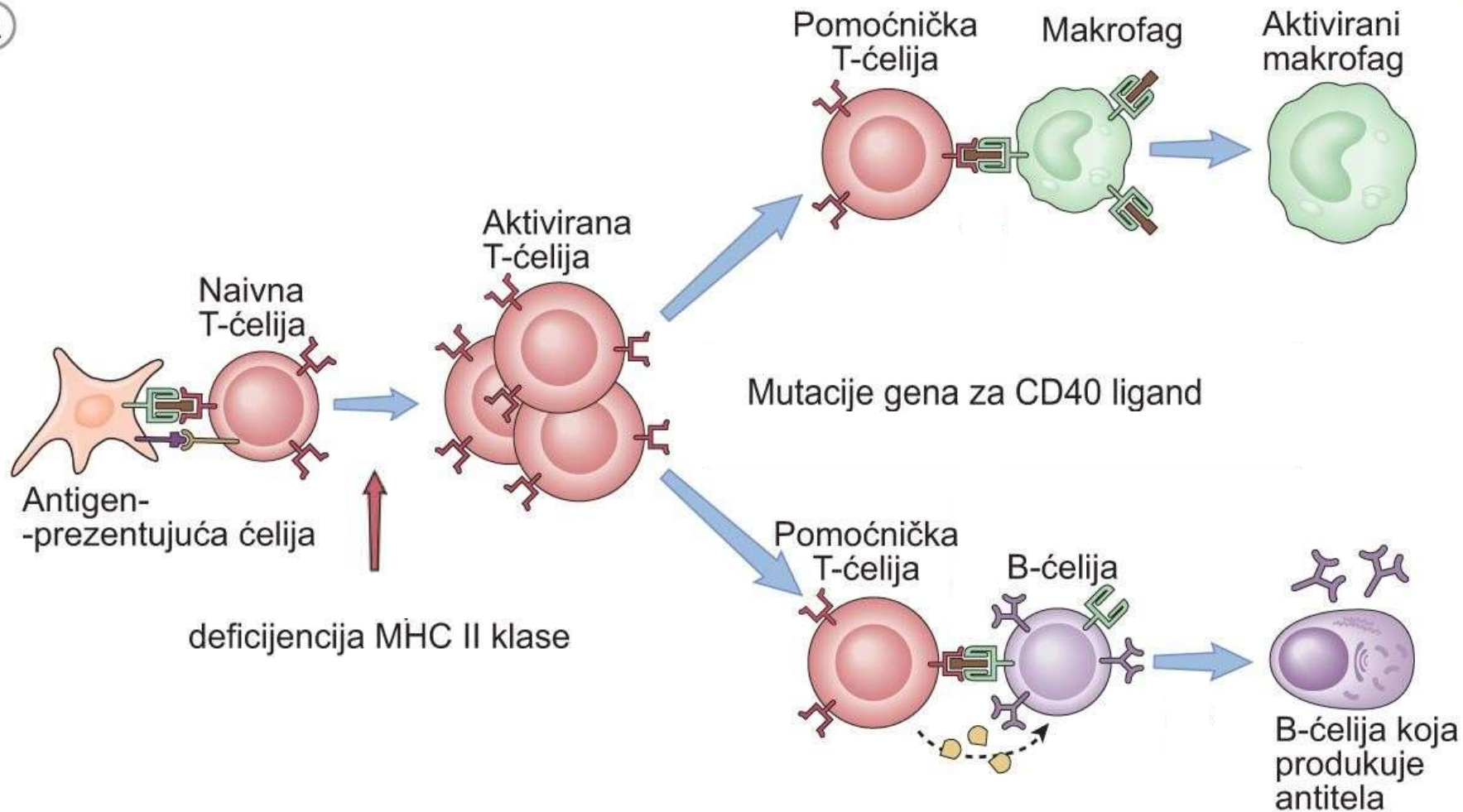
Nedostatak timusa
(Di Georgeov sindrom)

Примарне имунодефицијенције

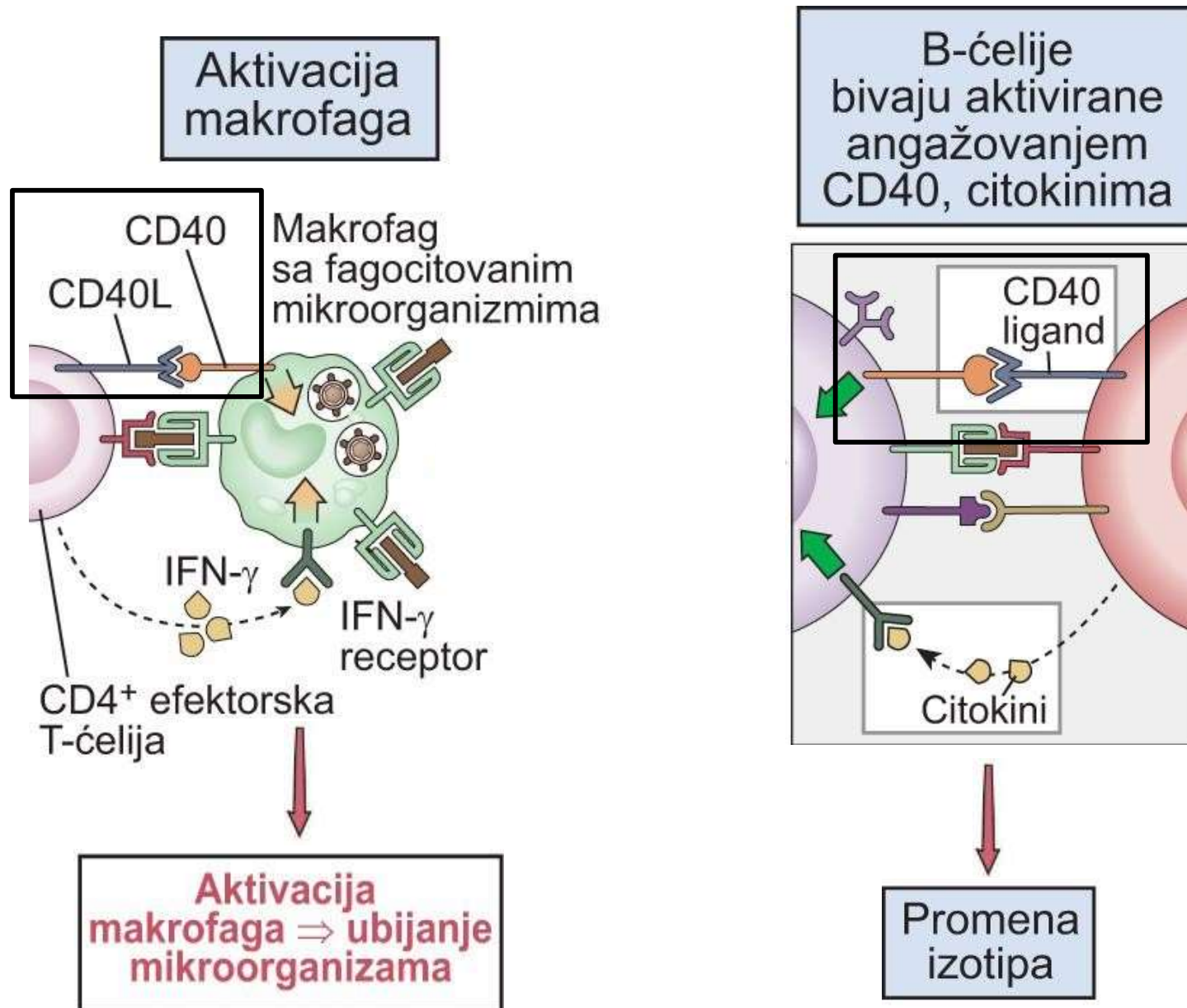
Поремећаји **у активацији и функцији**
лимфоцита

- Хипер-IgM синдром

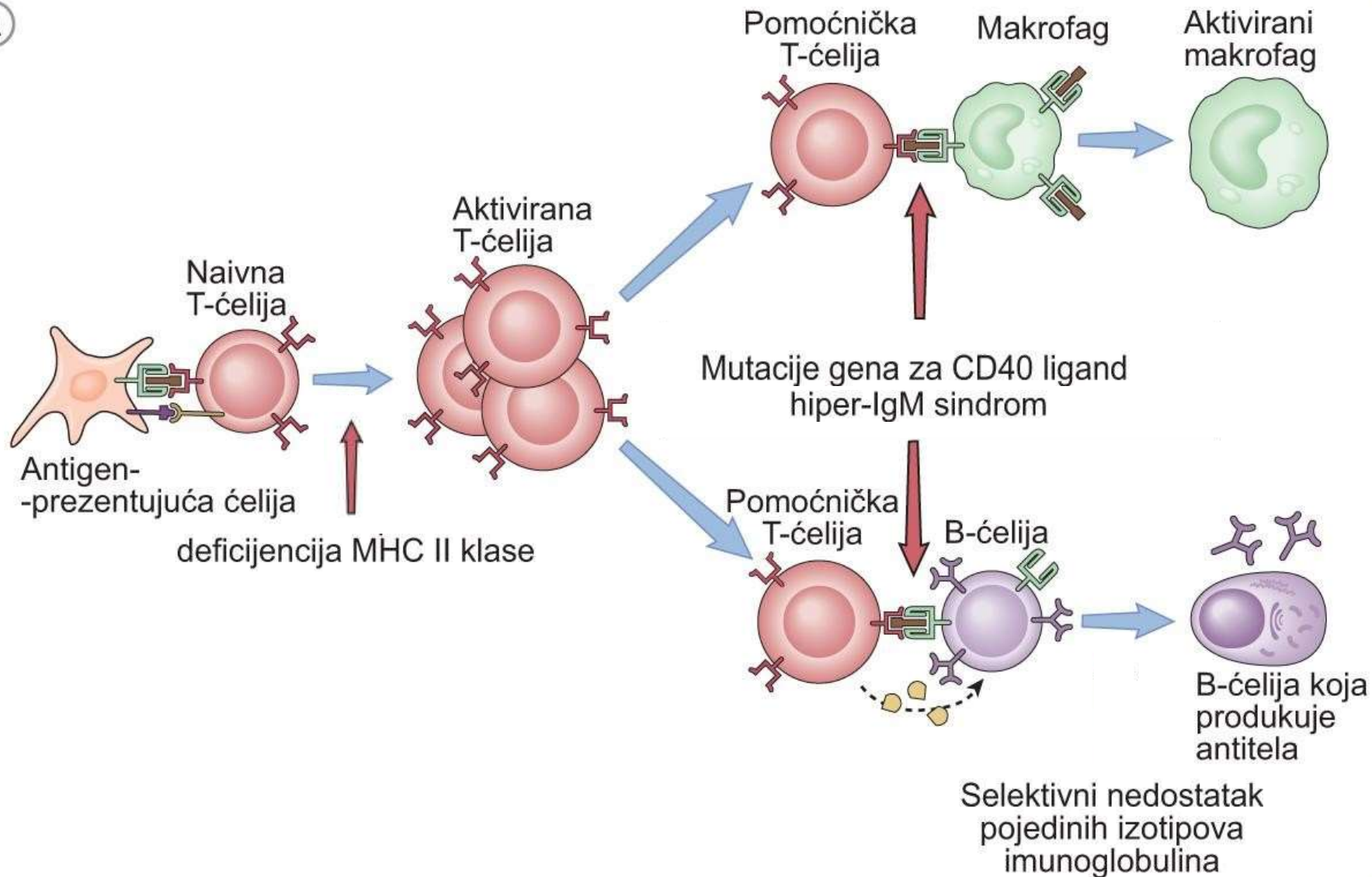
A



Funkcija CD40L u imunskom odgovoru



A



Примарне имунодефицијенције

- Поремећаји **урођене имуности**

Примарне имунодефицијенције изазване поремећајима урођене имуности

Болест	Функционални поремећај
Хронична грануломатозна болест	Поремећај стварања реактивних облика кисеоника у леукоцитима
Дефицијенција атхезивних молекула тип 1	Дефицијентна експресија бета2 интегрина , слабљење функција леукоцита зависних од атхезије
Дефицијенција атхезивних молекула тип 2	Дефицијентна експресија лиганда за ендотелне селектине (Е и Р) , онемогућава миграцију леукоцита у ткива
Дефицијенција С3 компоненте комплемента	Поремећај у активацији комплемента

Стечене (секундарне) имунодефицијенције

УЗРОК	МЕХАНИЗАМ
Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције	Смањење броја помоћничких CD4+ Т лимфоцита
Протеинско-калоријска малнутриција	Метаболички поремећаји који доводе до инхибиције сазревања и функције лимфоцита
Лечење тумора зрачењем или хемиотерапијом	Смањен број прекурсора свих леукоцита у костној сржи
Метастазе тумора у костну срж	Смањење простора за развој леукоцита
Уклањање слезине	Смањење фагоцитозе микроорганизама

Терапија имунодефицијенција

Конгениталне (примарне)

- супституција (на пр. имуноглобулини)
- трансплантација костне сржи
- генска терапија
- профилакса инфекција

Стечене (секундарне)

- лечење примарног узрока
- супституција
- профилакса инфекција

Примарни поремећаји хуморалног имунитета

- **Bruton-ова хипогамаглобулинемија**
(агамаглобулинемија)
- дефицијенција IgG и IgA са повећаном
синтезом IgM-а (**хипер IgM синдром**)
- селективна **дефицијенција IgA**
- селективне **дефицијенције поткласа IgG**

Примарне Т ћелијске имунодефицијенције

- поремећај у:
 - **сазревању Т лимфоцита** (хипоплазија или аплазија тимуса), Di-George-ов синдром
 - **активацији или функцији Т лимфоцита**
- последица:
 - учестале **инфекције вирусима, интрацелуларним бактеријама, гљивицама**
 - повећана инциденца **тумора**

Комбиновани поремећаји хуморалне и целуларне имуности

- озбиљна **комбинована имунодефицијенција**
(severe combined immunodeficiencies, SCID)

Секундарне имунодефицијенције

В ћелијске:

- **селективни губитак имуноглобулина** уринарним (нефротски синдром) или гастроинтестиналним трактом

Т ћелијске:

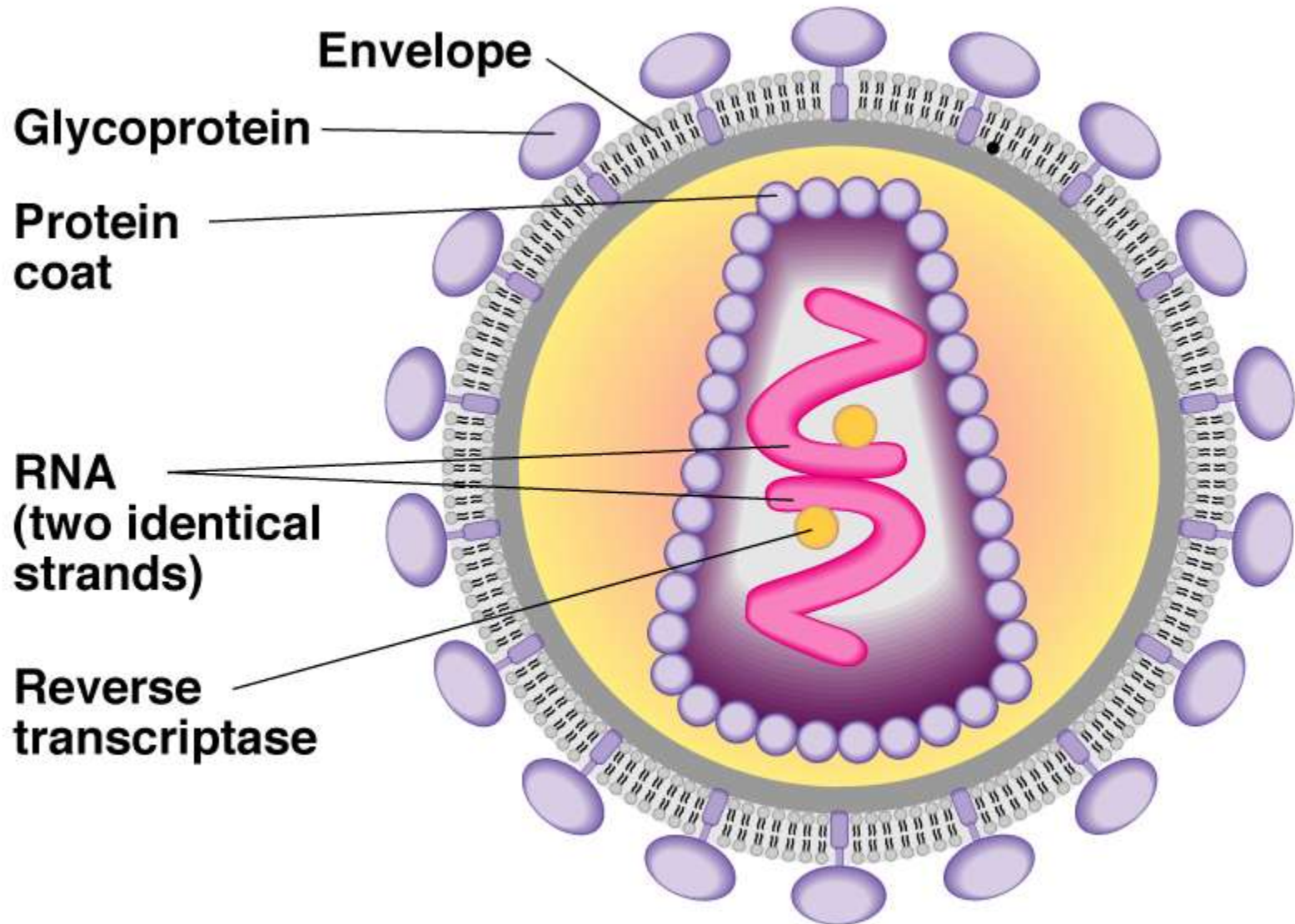
- у склопу **акутних вирусних инфекција** (дечјих осипних грозница и цитомегаловирусом)
- код **малигних болести** (Hodgkin-ов и други лимфоми)
- као **последица терапије** (зрачење, цитостатици, циклоспорин А и кортикостероиди)

AIDS

- **синдром стечене имунодефицијенције** (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)
- **ретровирус** оштећује CD4+ Т лимфоците
- последице **смањеног броја и функције Т помоћничких** лимфоцита,
 - опортунистичке инфекције и
 - тумори

Structure of the Human Immunodeficiency Virus

HIV is a Retrovirus



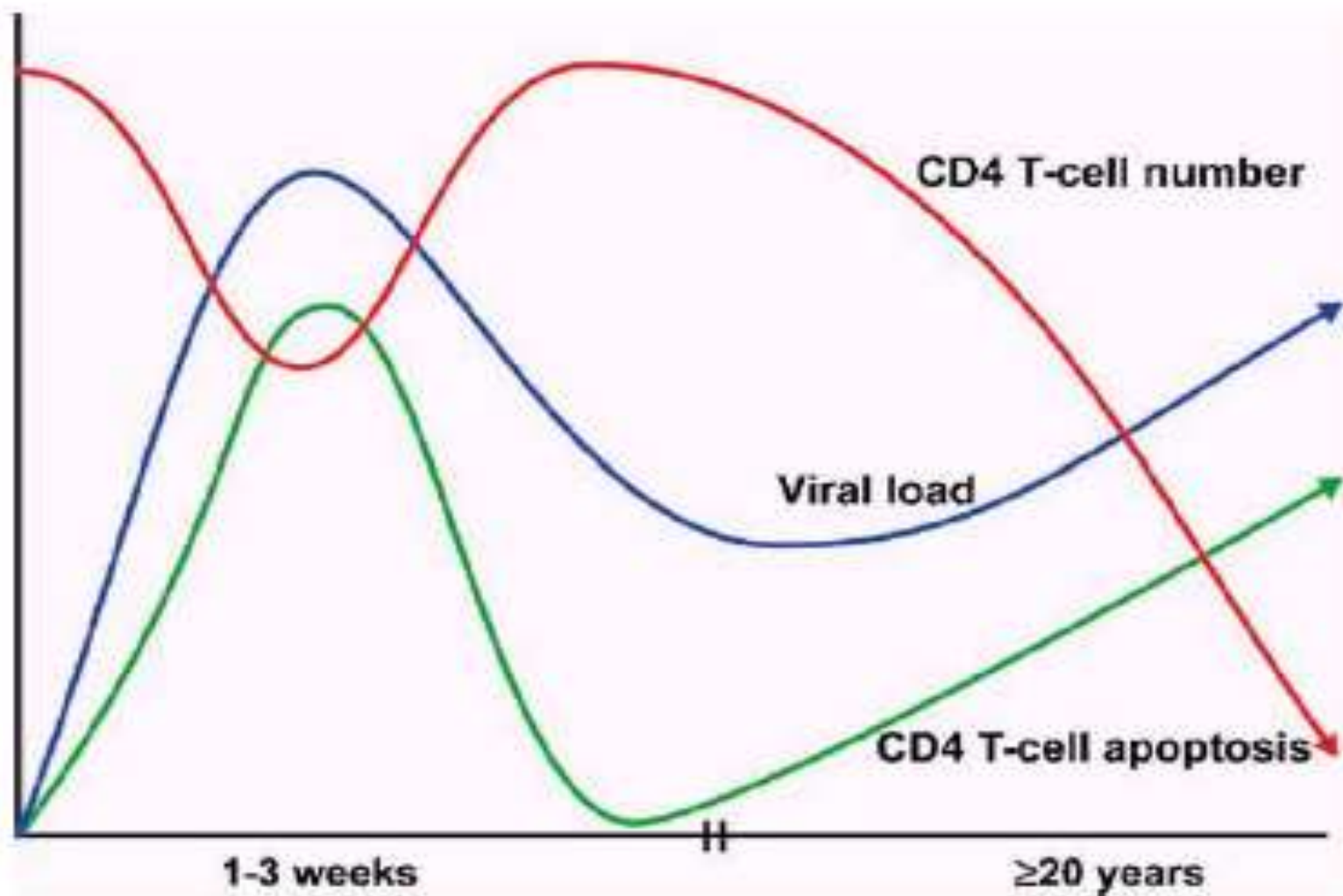
Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS

Синдром стечене имунодефицијенције (СИДА)

Најтежа је и терминална клиничка манифестације
хроничне инфекције вирусом хуман
имунодефицијенције (ХИВ)

ХИВ-а има посебан тропизам за имунокомпетентне
Т-ћелије

Дисфункција - постепена елиминација CD4+ Т
лимфоцита -Основна је патогенетска одлика ове
инфекције



ХИВ-инфекција - Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције

Карактеристике: хронична инфекција

После дуже од 10 година код већине се развија

Тешка имунодефицијенција - терминална

клиничка фаза болести која се назива синдром

стечене имунодефицијенције (АИДС-а или Сиде)

Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS

синдром стечене имунодефицијенције

Ретровирус

Циљне ћелије

Смањење броја ћелија током времена

Губитак броја и функције Тн ћелија

Тумори

Опортунистичке инфекције

Опадајући број CD4+Т лимфоцита и појављивање опортунистичких инфекција



Садржај предавања

- Карактеристике неспецифичне и специфичне заштите организма
- Елементи неспецифичне заштите: анатомске баријере, циркулишуће ефекторске ћелије, циркулишући ефекторски протеини, цитокини, инфламаторна реакција
- Поремећаји неспецифичне заштите: поремећаји функције фагоцита и поремећаји система комплемента
- Елементи специфичне заштите: хуморални и целуларни имунски одговор
- Поремећаји специфичне заштите: имунодефицијенције (примарне и секундарне)