

Урођена и стечена имуност











University of California San Francisco

UCSF



ShanghaiRanking's Global Ranking of Academic Subjects 2019 - Clinical Medicine

2019 ▾

Field	Medical Sciences ▾	Subject	Clinical Medicine ▾	Methodology	
World Rank	Institution*	Country/Region	Total Score	Score on PUB ▾	
1	University of California, San Francisco		299.6	56.8	
2	Harvard University		297.6	100.0	
3	University of Cambridge		281.0	38.5	
4	University of California, Los Angeles		238.6	53.4	
5	University of Toronto		222.9	70.2	
6	Johns Hopkins University		217.9	66.1	
7	University College London		214.6	58.8	
8	The University of Western Australia		213.8	34.0	
9	University of Oxford		213.5	45.0	
10	The University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas		213.1	38.5	

Имуност – отпорност на болест

Имунски систем – молекули, ћелије, ткива и органи

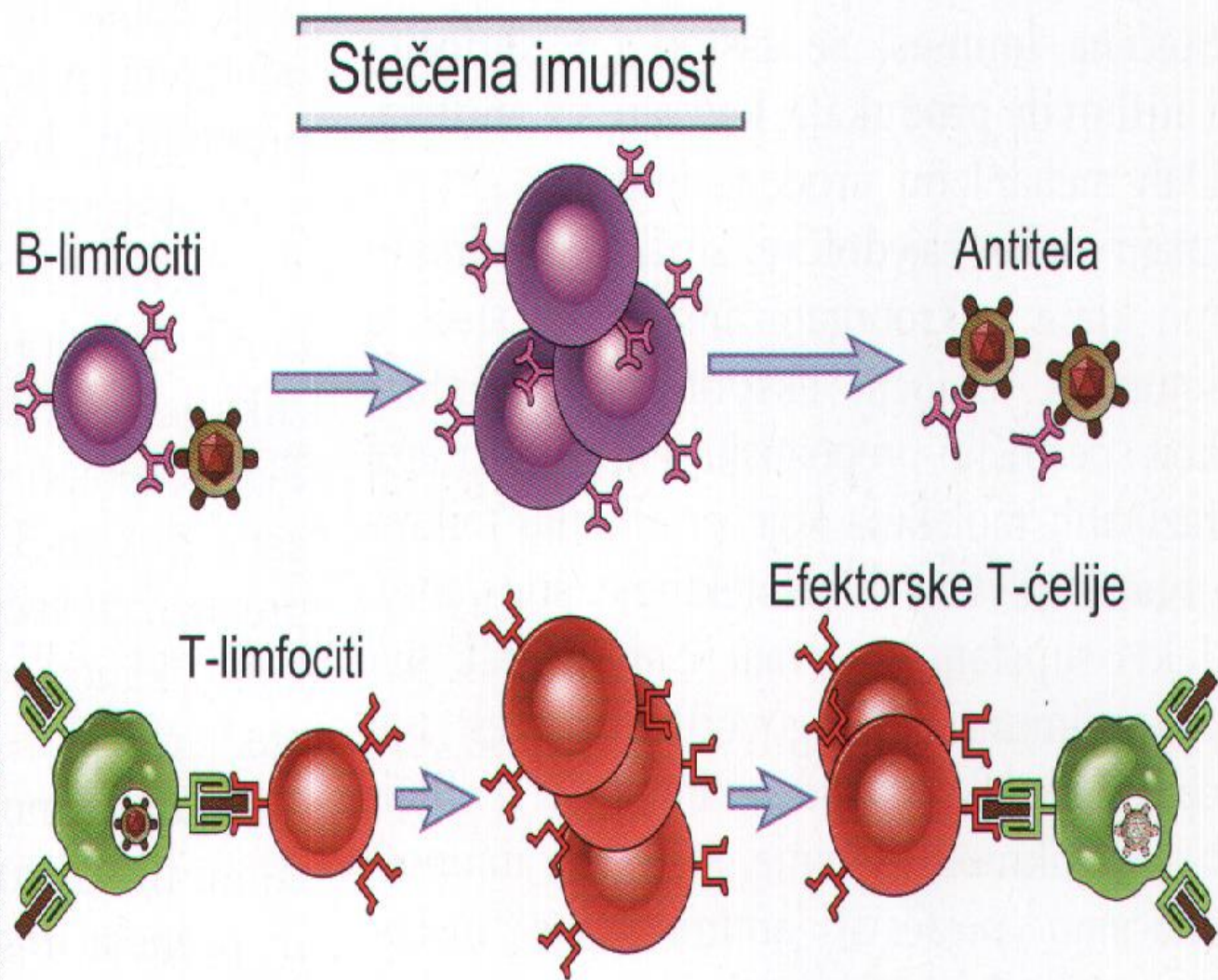
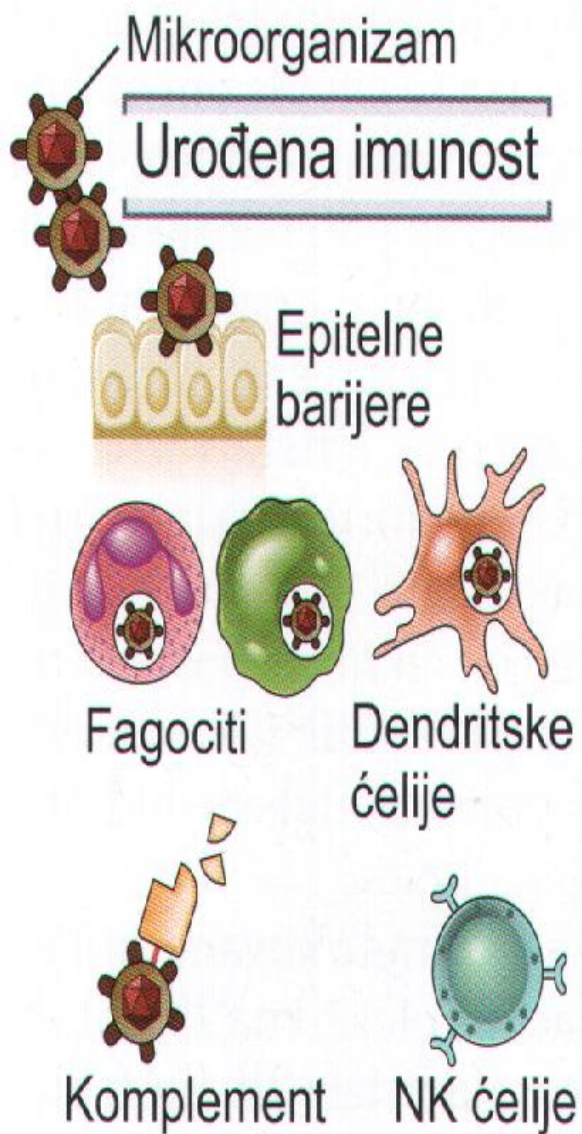
Имунски одговор – реакција имунског система

Значај имунског система

Uloga imunskog sistema	Implikacije
Odbrana od infekcija	Deficijentna imunost dovodi do povećane osetljivosti na infekcije (npr. AIDS) Vakcinacija pojačava imunski odgovor i štiti od infekcije
Odbrana od tumora	Potencijal za imunoterapiju malignih tumora
Imunski sistem prepoznaje i odgovara na presađena tkiva i nove molekule unete u organizam	Imunski odgovor je važna barijera za transplantaciju i gensku terapiju
Imunski sistem može da oštetiti ćelije i dovede do patološkog zapaljenja	Imunski odgovor je uzrok alergijskih, autoimunskih i drugih zapaljenjskih bolesti

УРОЂЕНА И СТЕЧЕНА ИМУНОСТ

- **Урођена (неспецифична, природна) ИМУНОСТ** – обезбеђује рану и брзу заштиту која се не појачава при следећем контакту са истим патогеном
- **Стечена (специфична, адаптивна) ИМУНОСТ** – реакција је одложена али специфична односно ефикаснија која се појачава при следећем контакту са истим патогеном



Sati

Dani

0

6

12

1

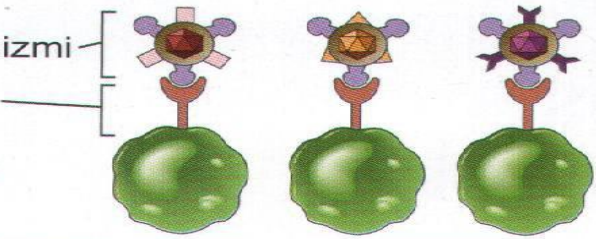
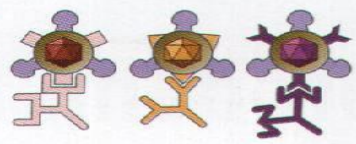
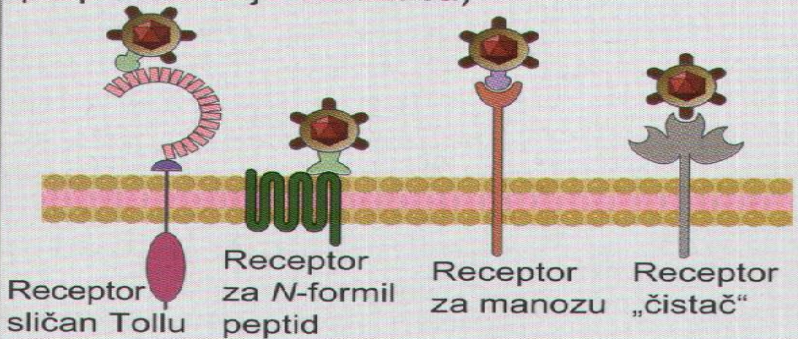
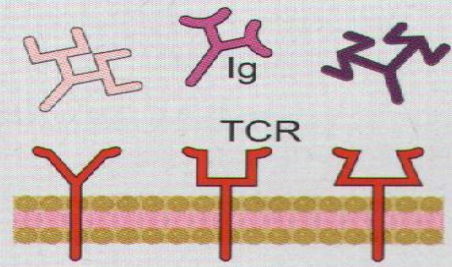
3

5

Vreme nakon infekcije

УРОЂЕНА И СТЕЧЕНА ИМУНОСТ

препознавање патогена

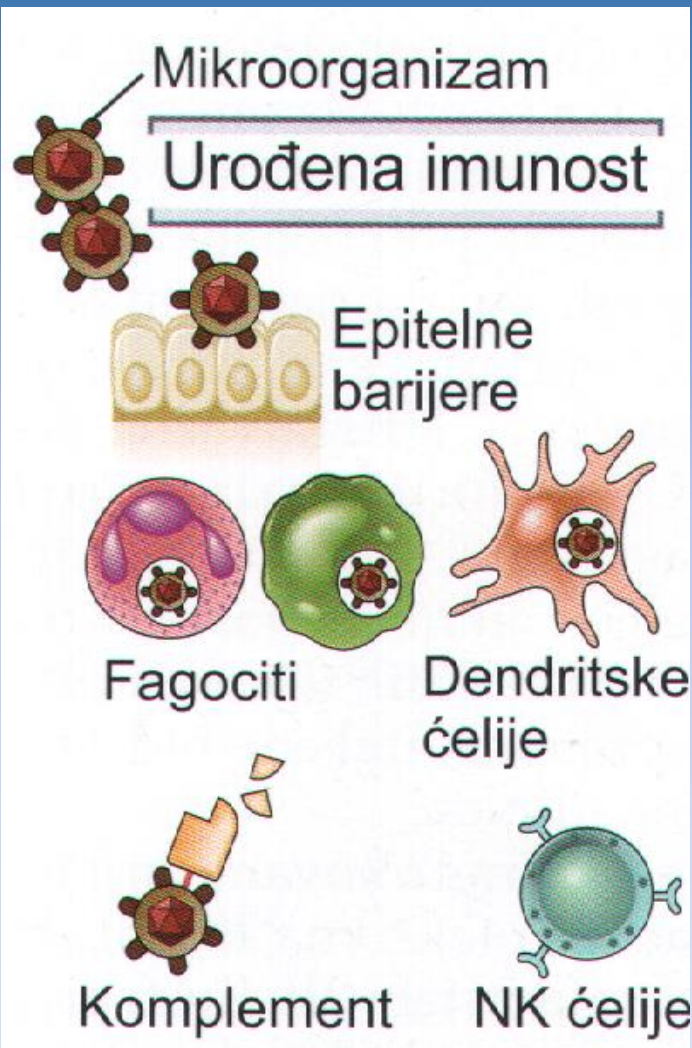
	Urođena imunost	Stečena imunost
Specifičnost	<p>Za strukture zajedničke za klase mikroorganizama (molekulski obrasci patogena) ili za oštećene ćelije (molekulski obrasci oštećenja)</p> <p>Različiti mikroorganizmi</p> <p>Identični receptori za manozu</p> 	<p>Za strukturne detalje molekula (antigene) mikroorganizama; mogu da prepoznaju neinfektivne antigene</p> <p>Različiti mikroorganizmi</p> <p>Različiti molekuli antitela</p> 
Receptori	<p>Kodirani funkcionalnim genima nasleđene DNK; ograničene raznolikosti (receptori za prepoznavanje obrazaca)</p>  <p>Receptor sličan Tollu</p> <p>Receptor za N-formil peptid</p> <p>Receptor za manozu</p> <p>Receptor „čistač“</p>	<p>Kodirani genima nastalim somatskom rekombinacijom genskih segmenata; veća raznolikost</p>  <p>Ig</p> <p>TCR</p>
Distribucija receptora	Neklonska: identični receptori na svim ćelijama jedne linije	Klonska: klonovi limfocita različite specifičnosti ekspimiraju različite receptore
Razlikovanje normalnog sopstvenog i stranog	Da; zdrave ćelije domaćina ne bivaju prepoznate ili mogu da ekspimiraju molekule koji sprečavaju reakcije urođene imunosti	Da; na osnovu selekcije kojom se eliminišu autoreaktivni limfociti; može da bude nepotpuno (i da dovede do autoimunosti)

УРОЂЕНА И СТЕЧЕНА ИМУНОСТ

препознавање патогена

	Неспецифична имуност	Специфична имуност
Специфичност	Ниска и односи се на “молекулске обрасце” заједничке за класе микроба	Висока - за детаље молекула карактеристичне за појединачне патогене
Рецептори	Ограничена разноликост. Кодирају их наслеђено функционални гени – нема преустројавања	Ig, TCR. Велика разноликост. Кодирају их гени активни тек после реаранжирања
Дистрибуција рецептора	Неклонска – исти на свим ћелијама једне линије (пр. иста специфичност на свим макрофагама)	Клонска
Разликовање сопственог и страног	Да. Стриктна	Да. Могућа аутоимуност

Урођена (неспецифична) имуност



Очуван интегритет
Специјализоване ћелије
Природни антибиотици

Фагоцити

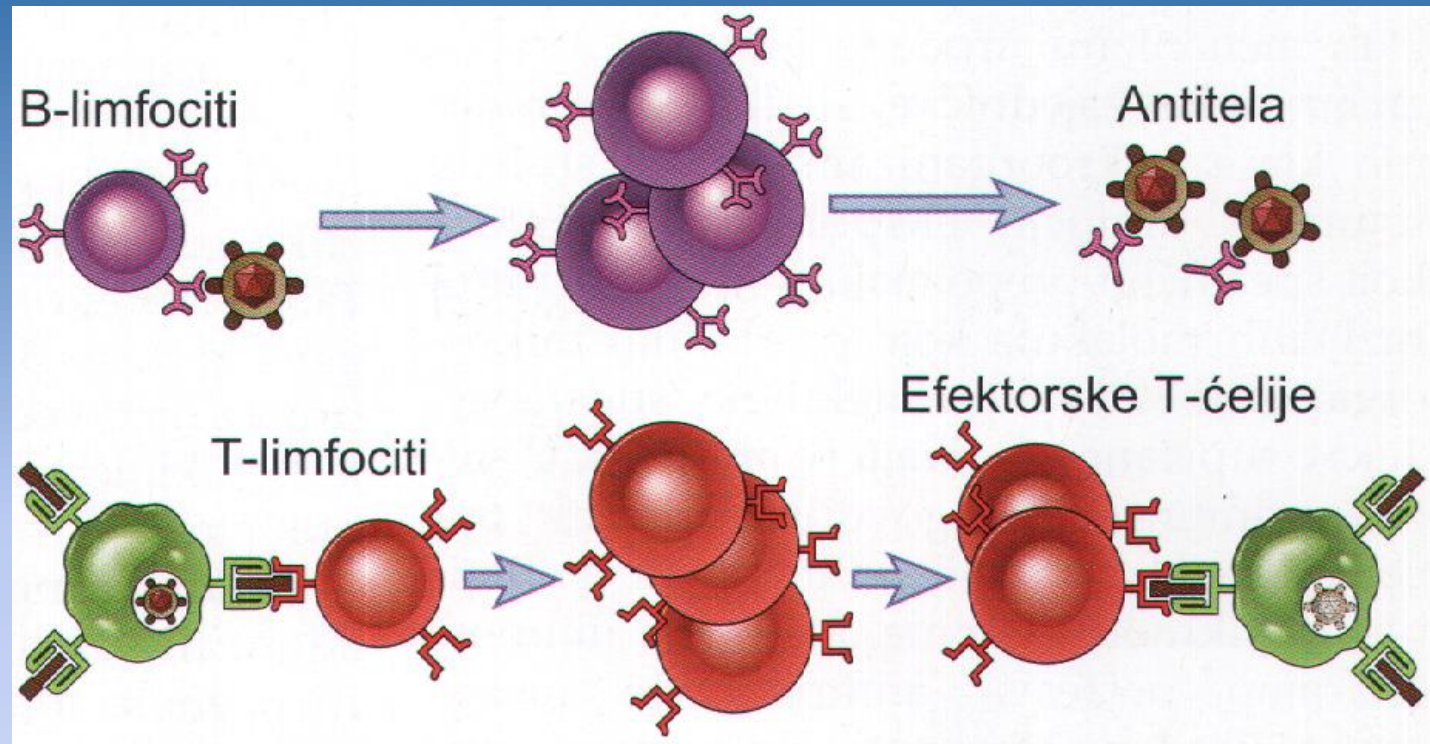
Дендритске ћелије

NK ћелије

Комплемент

Обезбеђује **рану одбрану**, али и **усмерава** и **појачава** стечени одговор

Стечена (специфична) имуност



Хуморална имуност – В лимфоцити, антитела

Целуларна имуност – Т лимфоцити

Стечена (специфична) имуност

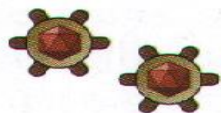
Антиген – све оно за шта имунски систем има специфични рецептор

Типови стечене имуности:

- **Хуморална имуност** – антитела, В лимфоцити – одговор на екстраћелијске антигене
одговара на све врсте антигена (протеине, угљенехидрате, липиде, нуклеинске киселине...)
- **Целуларна имуност** – Т лимфоцити – одговор на интраћелијске антигене
одговара углавном на протеине

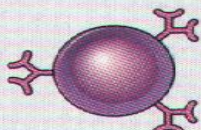
Humoralna imunost

Mikroorganizam



Ekstracelularni mikroorganizmi

Limfociti koji odgovaraju



B-limfocit

Efektorski mehanizam

Sekretovana antitela



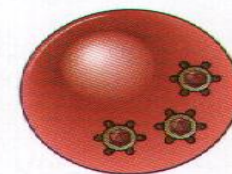
Funkcije

Blokiranje infekcije i eliminacija ekstracelularnih mikroorganizama

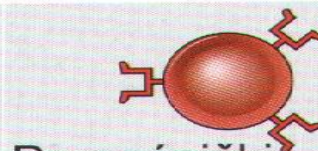
Celularna imunost



Fagocitovani mikroorganizmi u makrofagu



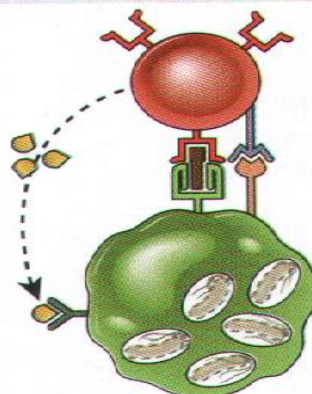
Intracelularni patogeni (npr. virusi) koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije



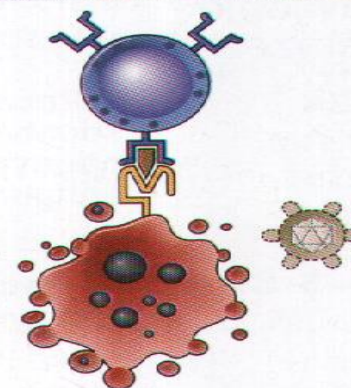
Pomoćnički T-limfocit



Citotoksični T-limfocit



Aktivirani makrofag



Ubijena inficirana ćelija

Eliminacija fagocitovanih mikroorganizama

Ubijanje inficiranih ćelija i eliminacija rezervoara infekcije

Osobine	Funkcionalni značaj
Specifičnost	Osigurava da različiti antigeni pokreću specifičan odgovor
Raznolikost	Omogućava imunskom sistemu da odgovori na veliki broj različitih antigena
Memorija	Dovodi do pojačanja imunskog odgovora nakon ponavljanih izlaganja istom antigenu
Klonska ekspanzija	Povećava broj limfocita specifičnih za antigen kako bi se adekvatno odgovorilo na brzo umnožavanje mikroorganizama
Specijalizacija	Uspostavlja optimalni odgovor na razne tipove mikroorganizama
Smanjenje i uspostavljanje homeostaze	Omogućava imunskom sistemu da odgovori na nove antigene
Izostanak reakcije na sopstvene antigene	Sprečava oštećenje sopstvenih tkiva tokom odgovora na strane antigene

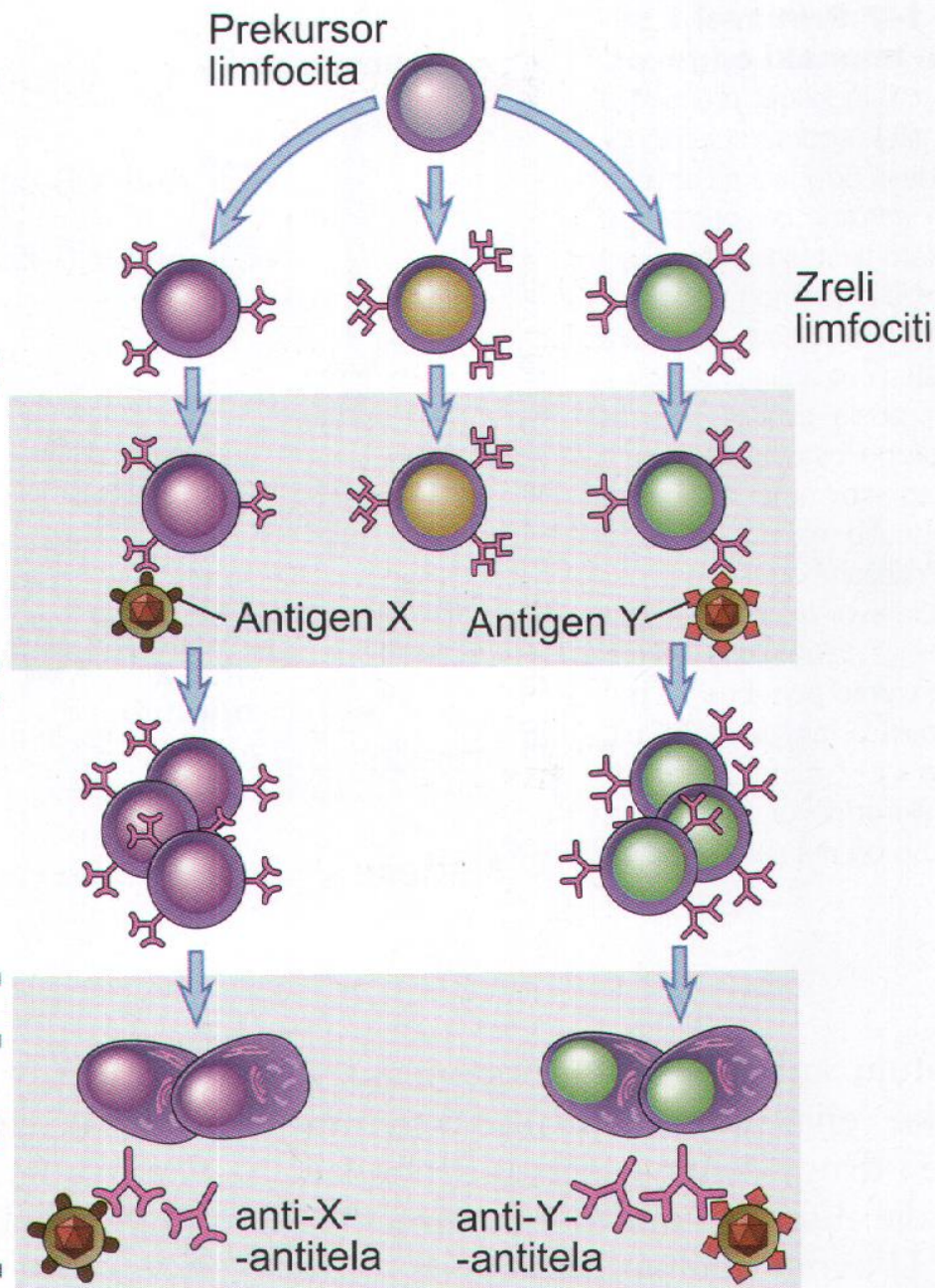
Клонска селекција и експанзија

Klonovi limfocita sa različitim receptorima potiču iz centralnih limfnih organa

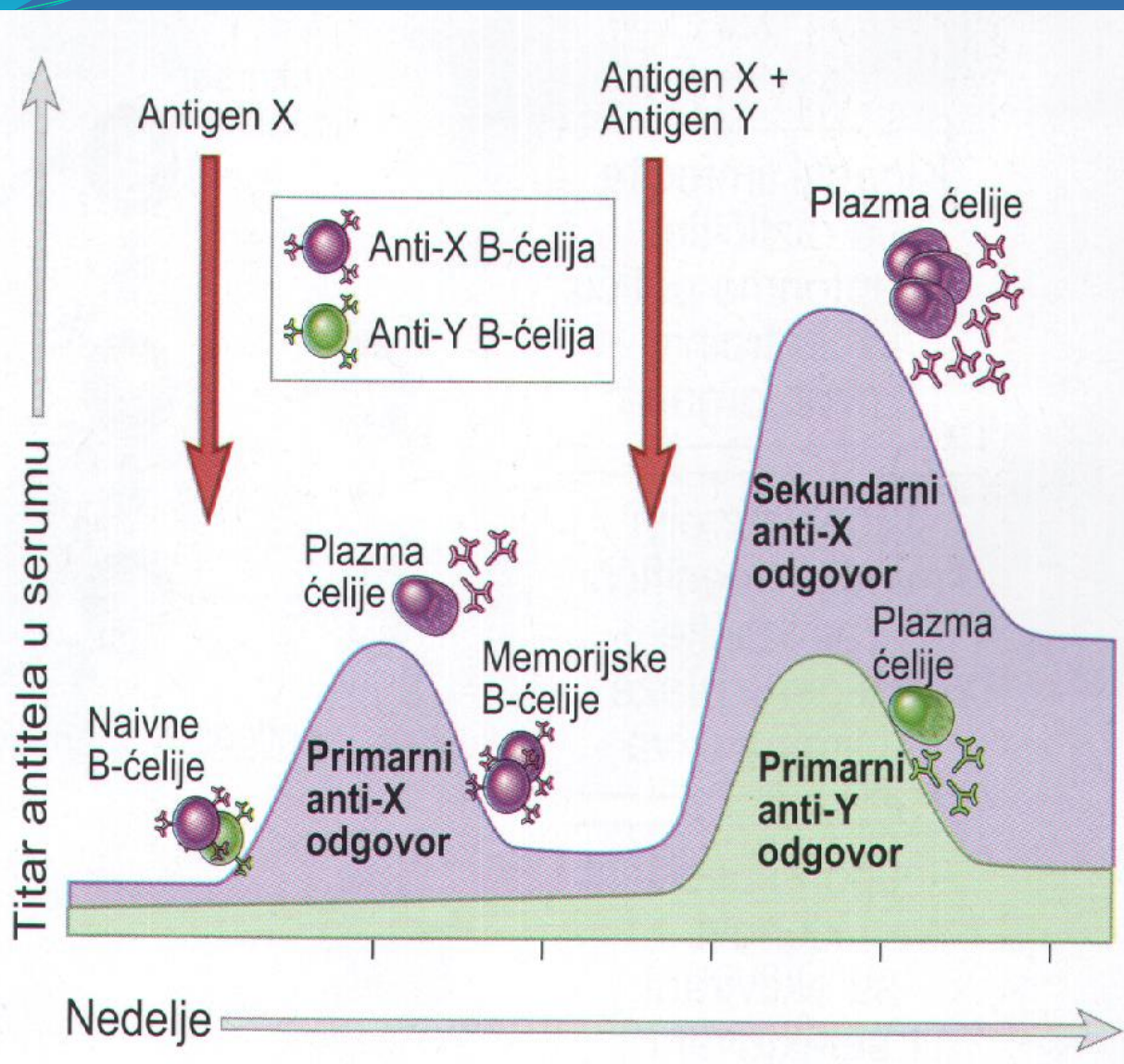
Klonovi zrelih limfocita specifični za različite antigene ulaze u limfna tkiva

Antigen-specifični klonovi su aktivirani („selektovani“) antigenima

Nastanak antigen-specifičnog imunskog odgovora



Примарни и секундарни имунски одговор



Први одговор на неки антиген **назива се примарни** имунски одговор.

Сваки наредни (други, трећи..) **назива се секундарни** имунски одговор

Сваки наредни одговор на исти антиген је:

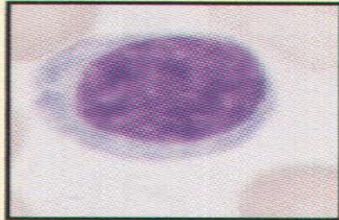
- бржи
- снажнији
- специфичнији

Tip ćelije

Glavne funkcije

Limfociti:

B-limfociti,
T-limfociti,
urođenoubilačke ćelije



Limfocit krvi

Specifično prepoznavanje antigena:

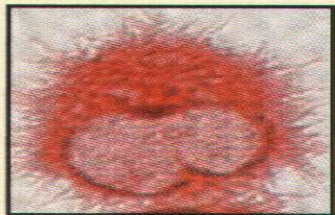
B-limfociti: medijatori humoralne imunosti

T-limfociti: medijatori celularne imunosti

Urođenoubilačke ćelije: ćelije urođene imunosti

Antigen-prezentujuće ćelije:

dendritske ćelije,
makrofagi,
folikulske dendritske ćelije



Dendritska ćelija



Monocit krvi

Hvatanje antigena radi prikazivanja limfocitima:

Dendritske ćelije: započinjanje odgovora T-ćelija

Makrofagi: započinjanje i efektorska faza celularne imunosti

Folikulske dendritske ćelije: prikazivanje antigena B-limfocitima u humoralnom imunskom odgovoru

Efektorske ćelije:

T-limfociti,
makrofagi,
granulociti



Neutrofil

Eliminacija antigena:

T-limfociti: pomoćničke T-ćelije i citotoksični T-limfociti

Makrofagi i monociti: ćelije mononuklearnog fagocitnog sistema

Granulociti: neutrofili, eozinofili

Prepoznavanje antigena

Efektorske funkcije

B-limfocit



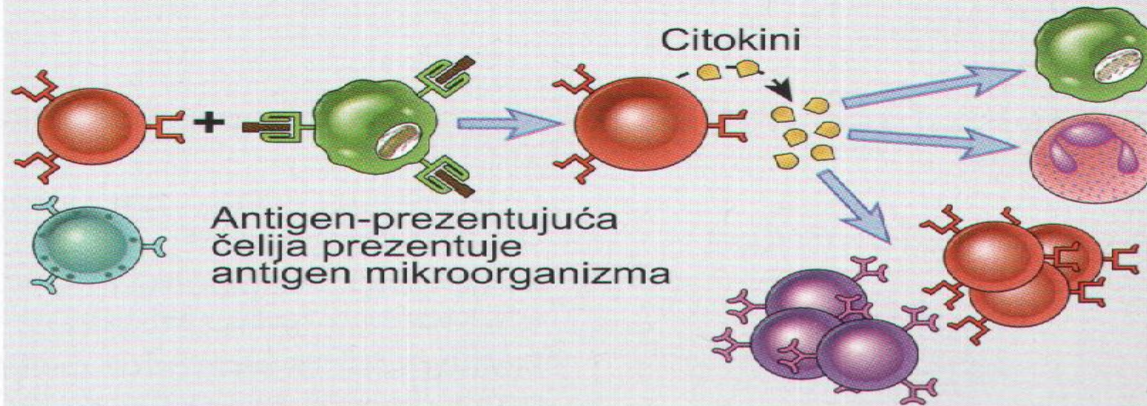
mikroorganizam



antitela

Neutralizacija
mikroorganizma,
fagocitoza,
aktivacija
komplementa

Pomoćnički
T-limfocit



Antigen-prezentujuća
ćelija prezentuje
antigen mikroorganizma

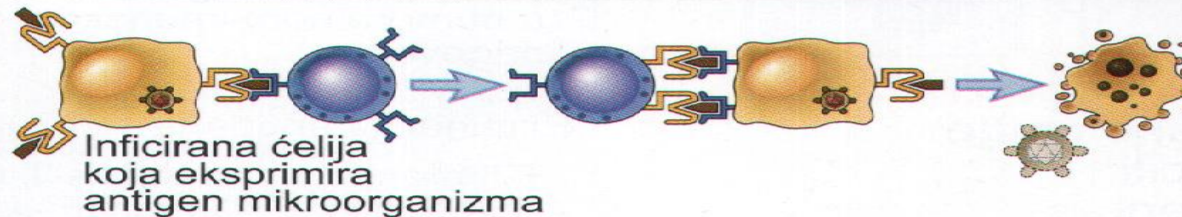
Citokini

Aktivacija
makrofaga

Zapaljenje

Aktivacija
(prolifracija i
diferencijacija)
T i B-limfocita

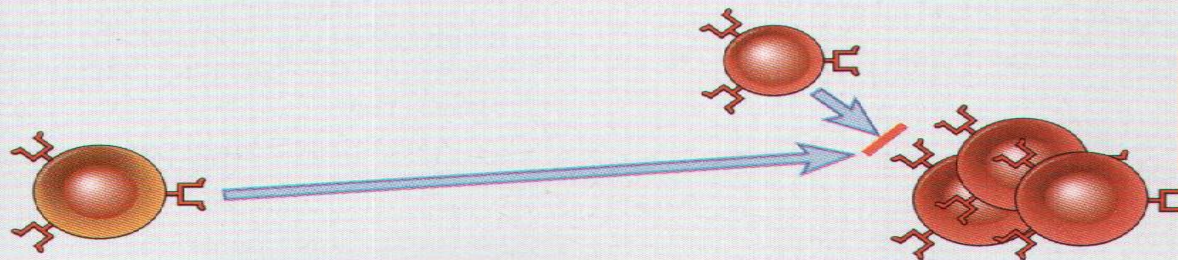
Citotoksični
T-limfocit
(CTL)



Inficirana ćelija
koja ekspirira
antigen mikroorganizma

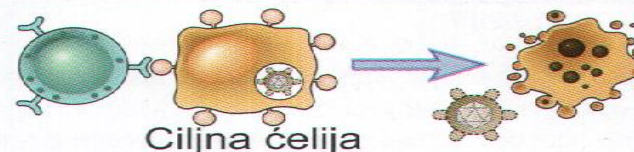
Ubijanje
inficirane
ćelije

Regulatorni
T-limfocit



Supresija
imunskog
odgovora

Urođenoubilačka
(NK) ćelija

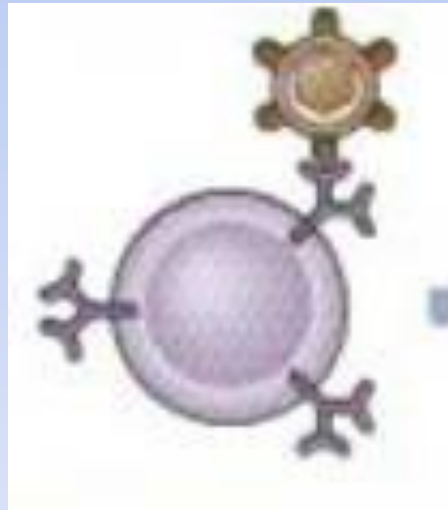


Ciljna ćelija

Ubijanje
inficirane
ćelije

В лимфоцити

Синтетишу и експримирају **мембранску форму антитела** (имуноглобулуна) која служе као рецептори за антиген (BCR – од енгл. B Cell Reseptor). Пошто препознају антиген пролиферишу и диференцирају у ефекторски В лимфоцит – **плазмоцит** који синтетише и секретује и **солубилну форму антитела** исте специфичности.



Т лимфоцити

Синтетишу и експримирају Т ћелијски рецептор за антиген (TCR - од енгл. T cell receptor). Овим рецептором препознају искључиво **пептидне фрагменте протеинских антигена** (о неким изузетцима од овог правила биће говора касније) који су везани за молекуле који су специјализовани за приказивање пептида – то су продукти главног генског комплекса ткивне подударности: МНС (од енгл. Major Histocompatibility Complex) синтетисани и исказани на APC (од енгл. Antigen Presenting Cells).

Субпопулације Т лимфоцита

CD4+ Т лимфоцити:

препознају пептиде у склопу (контексту) продукта II класе МНС. По функцији су помагачи (**хелпери**) и продукују цитокине у великим количинама. Помажу В лимфоцитима да продукују антитела и фагоцитима да униште ингестиране микробе.

Неки CD4+ Т лимфоцити нису по функцији хелпери већ су тзв. регулаторне ћелије (**Treg**), чија је функција да спрече или ограничи имунски одговор.

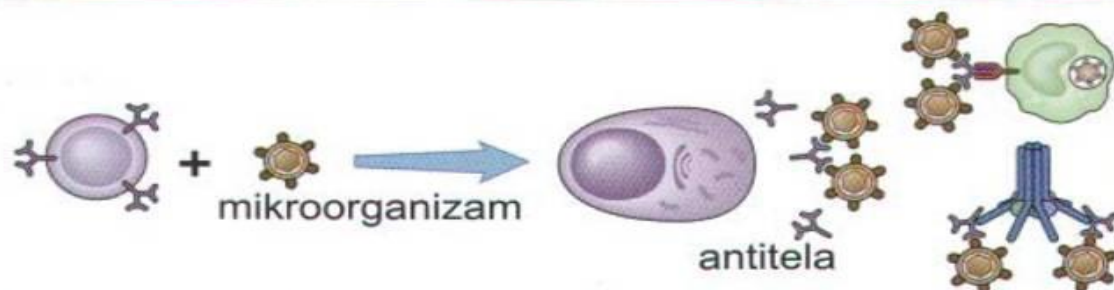
CD8+ Т лимфоцити:

препознају пептиде у склопу продукта I класе МНС. По функцији су цитотоксички или цитолитички лимфоцити (**CTL**). Ови лимфоцити убијају наше ћелије у којима се налазе интрацелуларни микроорганизми или туморске ћелије.

Prepoznavanje antigena

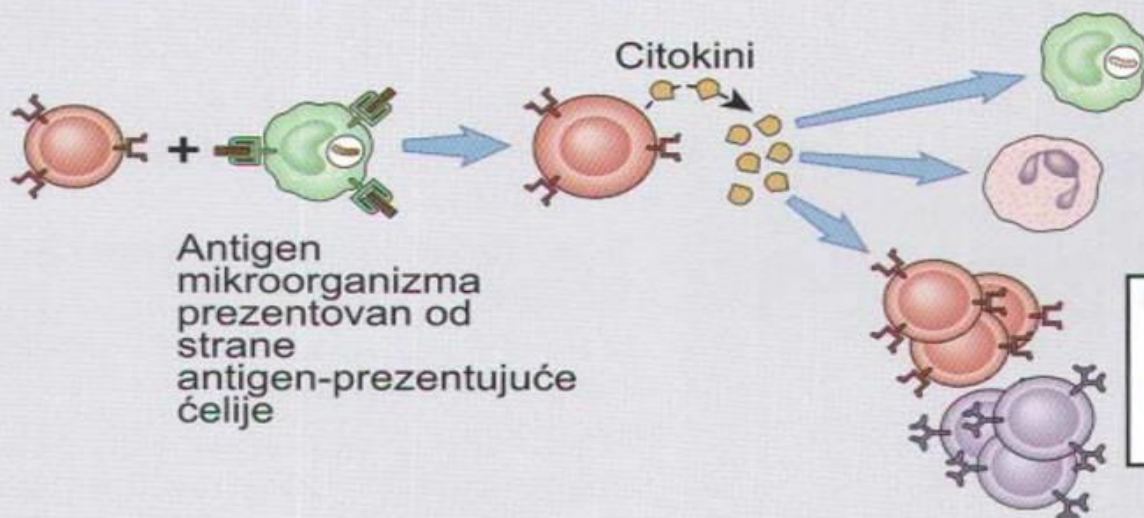
Efektorske funkcije

B-limfocit



Neutralizacija mikroorganizma, fagocitoza, aktivacija komplementa

Pomoćnički T-limfocit



Aktivacija makrofaga

Zapaljenje

Aktivacija (prolifерacija i diferencijacija) T i B-limfocita

Citotoksični T limfocit (CTL)



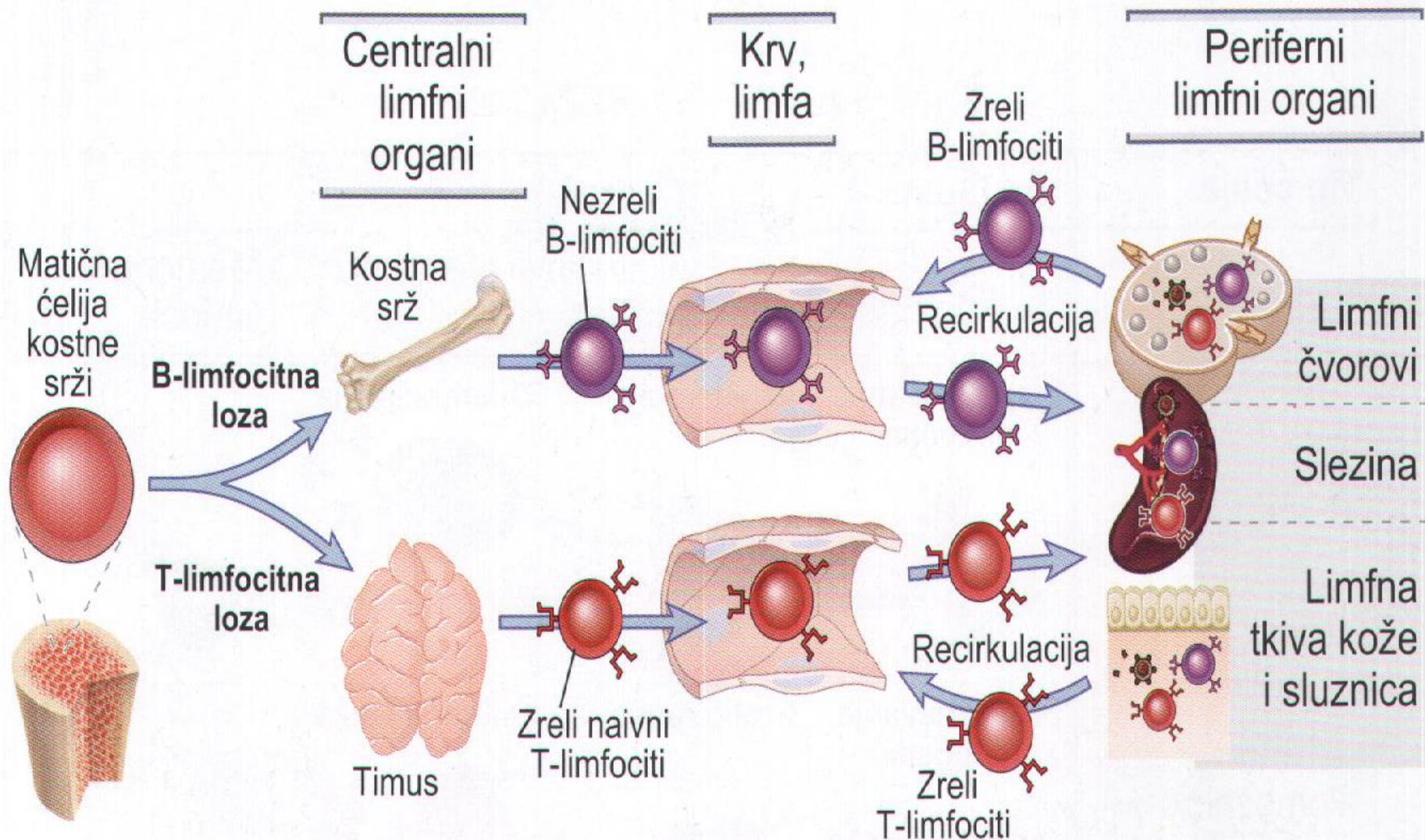
Ubijanje inficirane ćelije

Urođeno-ubilačke ćelije (NK ćelije)



Ubijanje inficirane ćelije

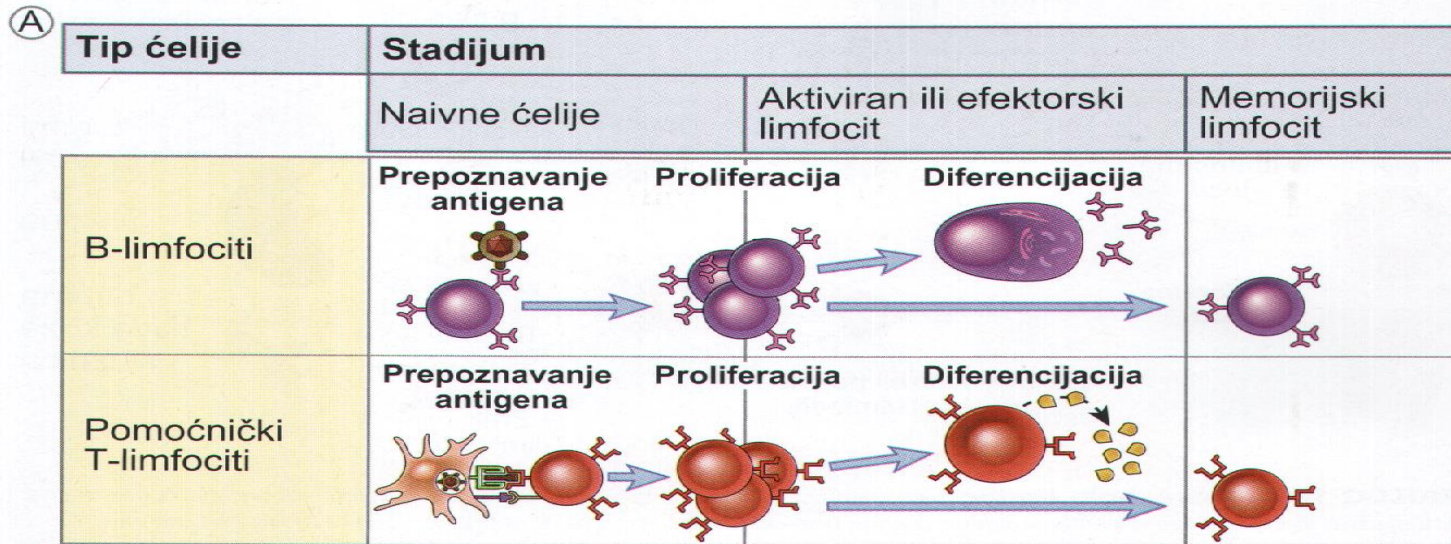
Сазревање лимфоцита



Лимфоцити

- **Наивни лимфоцити** – зрели имунокомпетентни лимфоцити. Препознају антиген али нису функционално способни да га елиминишу
- **Ефекторски лимфоцити** – способни да препознају и елиминишу антиген
- **Меморијски лимфоцити**

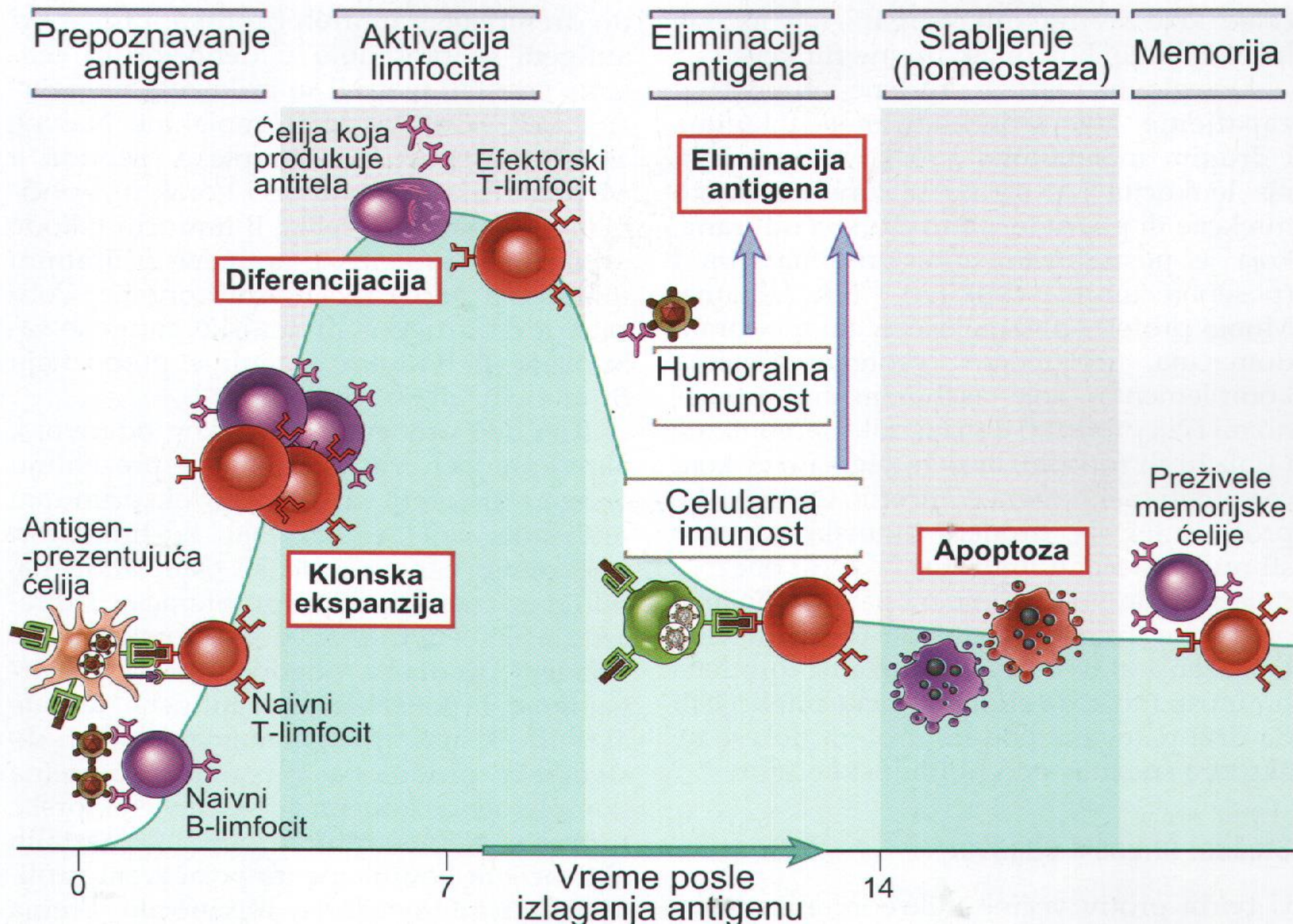
Стадијуми током живота лимфоцита



B

	Naivne ćelije	Aktiviran ili efektorski limfocit	Memorijski limfocit
T-limfociti			
Migracija	Prvenstveno u periferne limfne čvorove	Prvenstveno u tkiva u kojima postoji zapaljenje	Heterogena: jedna pogrupa u limfne čvorove, druga u mukoze i u tkiva u kojima postoji zapaljenje
Učestalost ćelija koje odgovaraju na pojedini antigen	Vrlo niska	Visoka	Niska
Efektorske funkcije	Nema	Sekrecija citokina; Citotoksična aktivnost	Nema
B-limfociti			
Klasa membranskog imunoglobulina (Ig)	IgM i IgD	Tipično IgG, IgA ili IgE	Tipično IgG, IgA ili IgE
Afinitet produkovanih Ig	Relativno nizak	Raste tokom imunskog odgovora	Relativno visok
Efektorske funkcije	Nema	Sekrecija antitela	Nema

Фазе стеченог имунског одговора

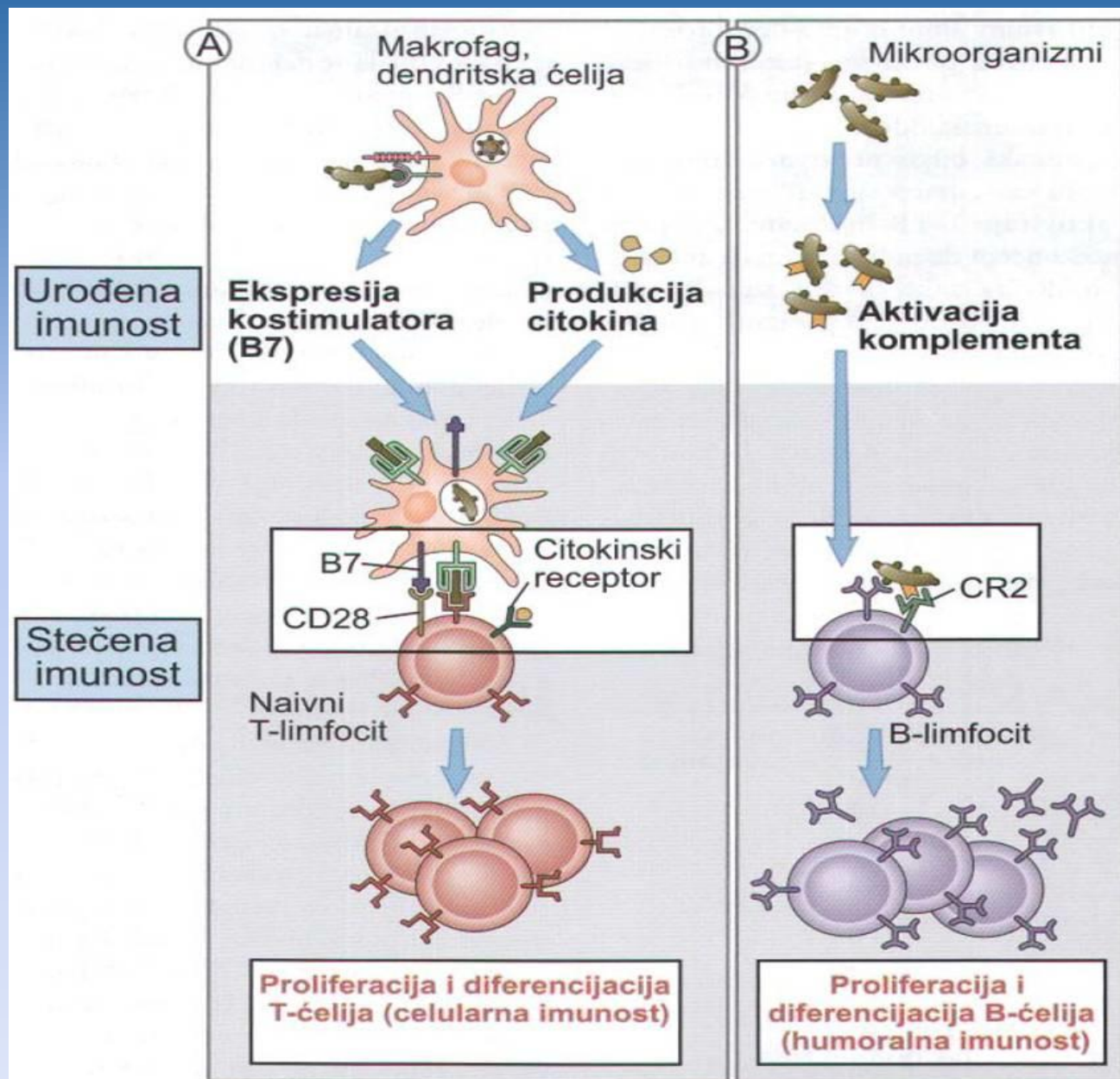


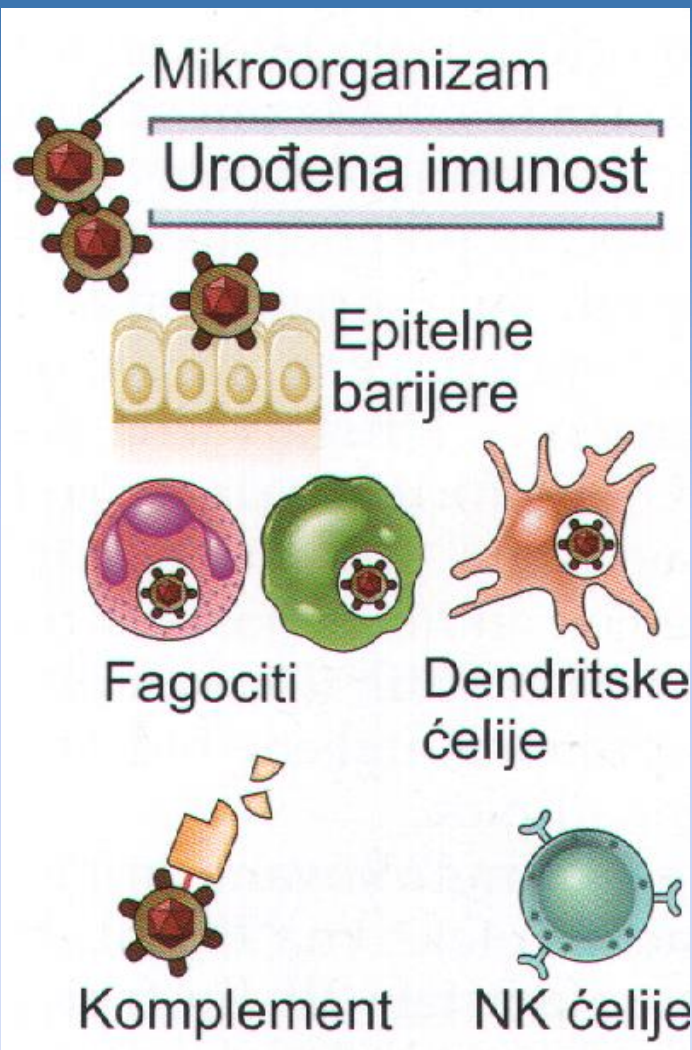
Урођена (неспецифична, природна) имуност

Урођена имуност

1. Одбрана организма обично почиње механизмима **урођене** имуности, на коју се надовезују механизми **стечене** имуности
2. Одређује **снагу** (други сигнал) и опредељује **врсту** (трећи сигнал) стеченог имунског одговора
3. Стечени имунски одговор често користи механизме урођене имуности у елиминацији патогена, односно **усмерава** и **појачава** ове механизме
4. Адекватан имунски одговору подразумева учешће и урођене и стечене имуности и њихову кооперацију у циљу оздрављења

Други и трећи сигнал





- Прва линија одбране
- Активна у току продирања патогена
- Није специфична према узрочнику
- Нема имунске меморије

Компоненте урођене имуности

Неинфламаторна заштита

- Интактна кожа и слузнице
- Кретање течности и мукуса у гастроинтестиналном, генитоуринарном и респираторном тракту механички чисти површину слузница
- Сузе, пљувачка, желудачни сок.....
- Нормална микрофлора коже и слузница

Инфламаторна заштита

- Ћелије урођене имуности
- Цитокини
- Циркулишући ефекторски протеини

Анатомске баријере су физичка и хемијска препрека:

- Континуираност и придружени **механички** елементи

- Придружени **хуморални** елементи:

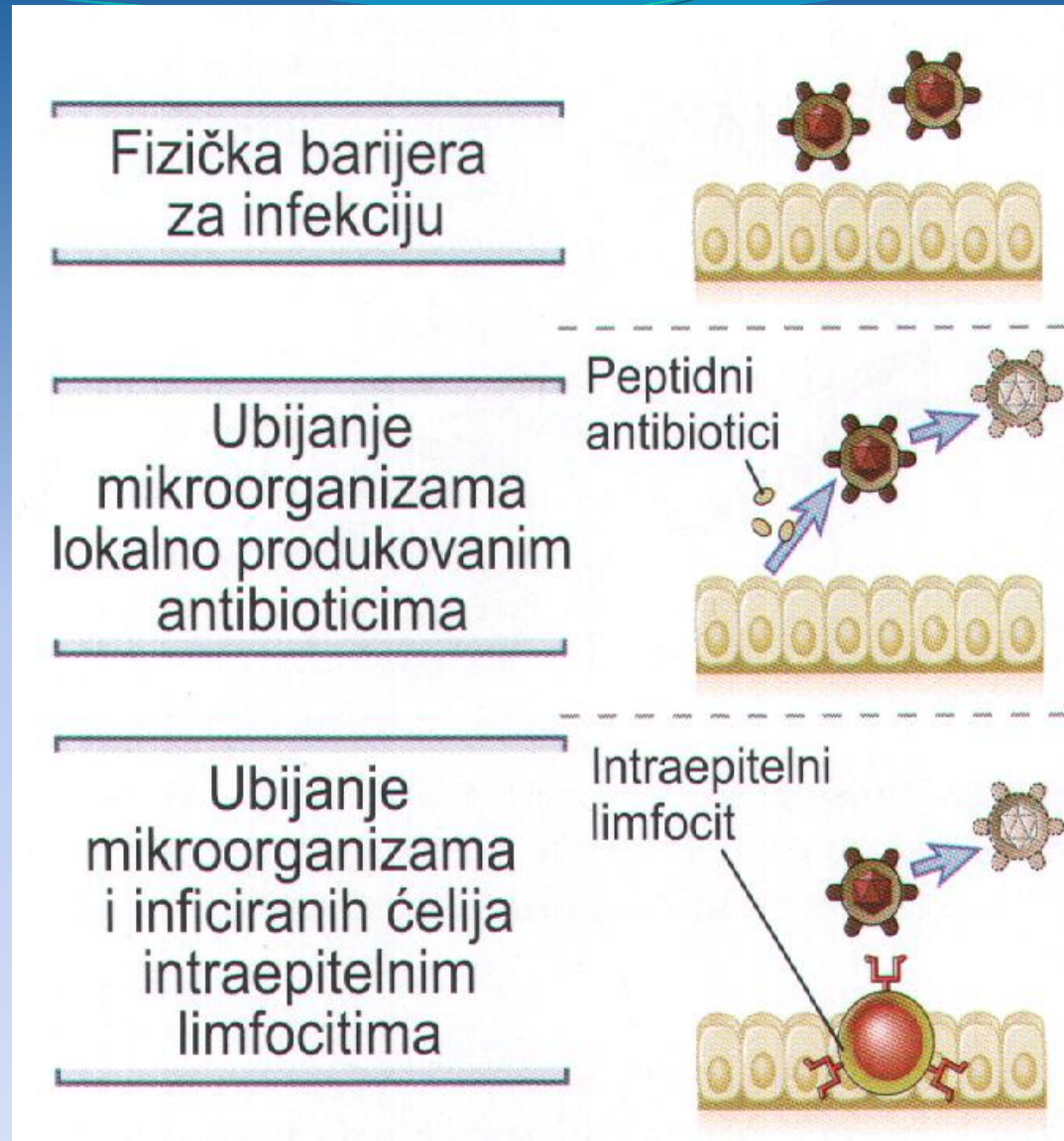
1. **Природни антибиотици**

2. **$\gamma\delta$ Т** лимфоцити
НК-Т ћелије

препознају липиде антигене везане за CD1молекулу (сличан МНС I)

В-1 В и **В** лимфоцити
маргинална зона

3. **Нормална микрофлора коже и слузница**



Ћелије урођене имуности

- Фагоцити
неутрофилни леукоцити и моноцити/ макрофаги
- Дендритске ћелије
- NK ћелије

Ћелије урођене имуности препознају структуре – **молекулске обрасце патогена** (LPS, манозу, дволанчану РНК...) које су заједничке за поједине класе микроорганизама а **нема их на ћелијама домаћина.**

Молекулски обрасци су често оне структуре микроорганизама које су неопходне за њихово преживљавање и инфективност, тако да мутирањем ових продукта микроорганизам нема шансе да опстане или губи инфективност.

Рецептори за препознавање образаца не настају соматском рекомбинацијом већ су наслеђени као функционални гени. Дакле нису клонски дистрибуирани и укупни репертоар ових рецептора не прелази **10^3 .**

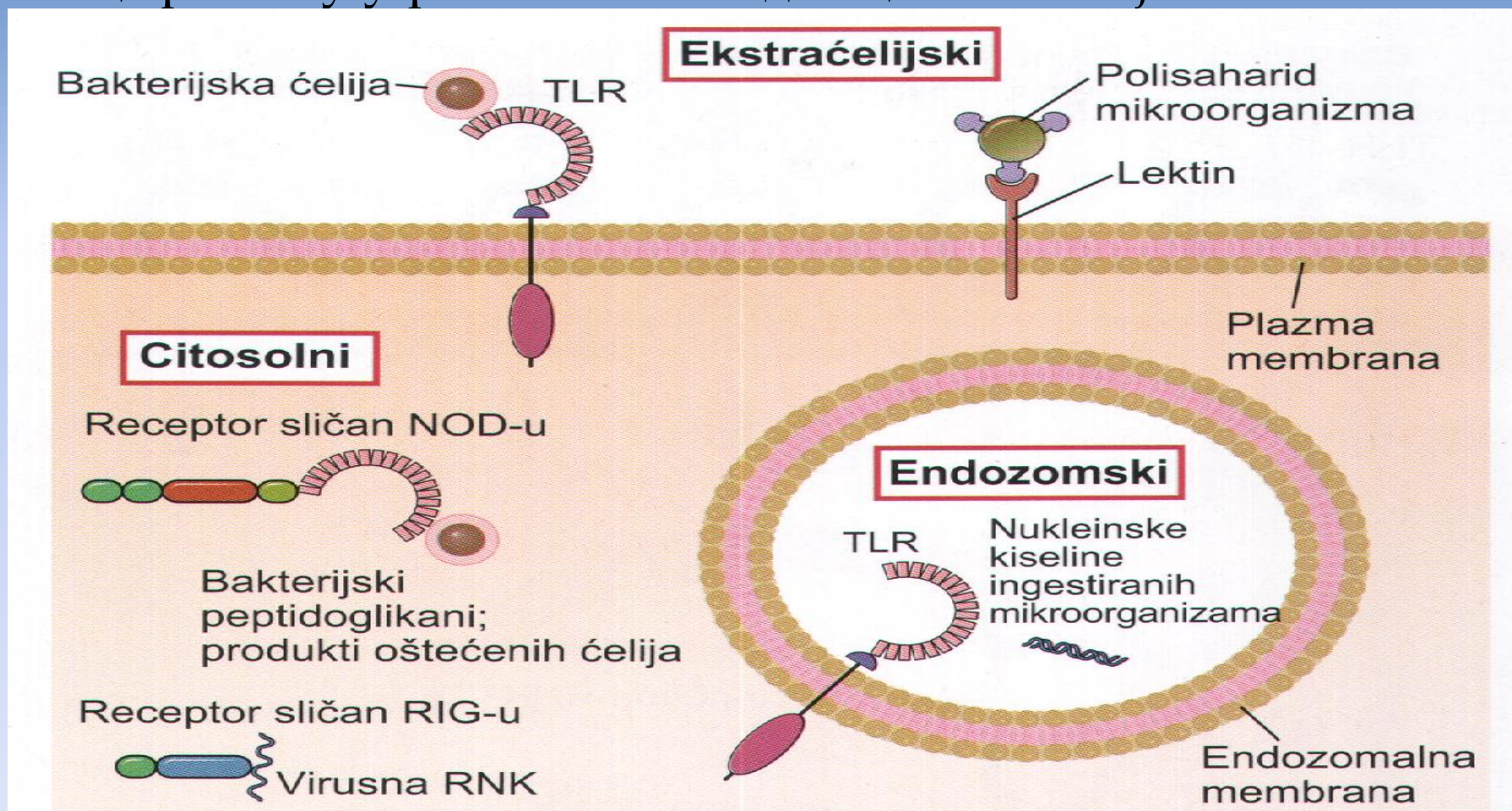
Урођени имунски систем не реагује против домаћина.

Урођени имунски систем нема меморију.

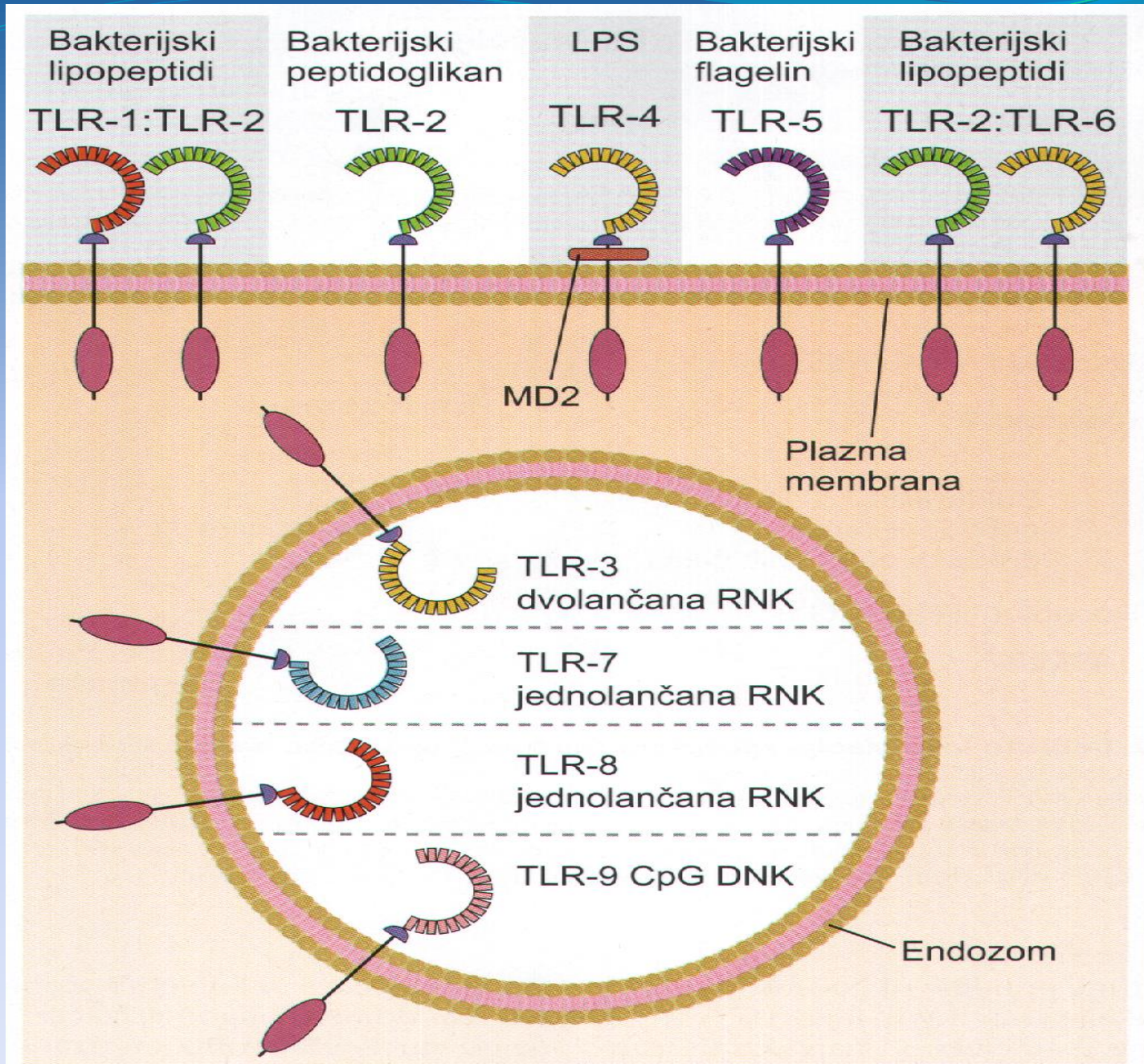
Локализација рецептора

Ови рецептори су експримирани на: фагоцитима, дендритским ћелијама, лимфоцитима, епителним и ендотелним ћелијама.

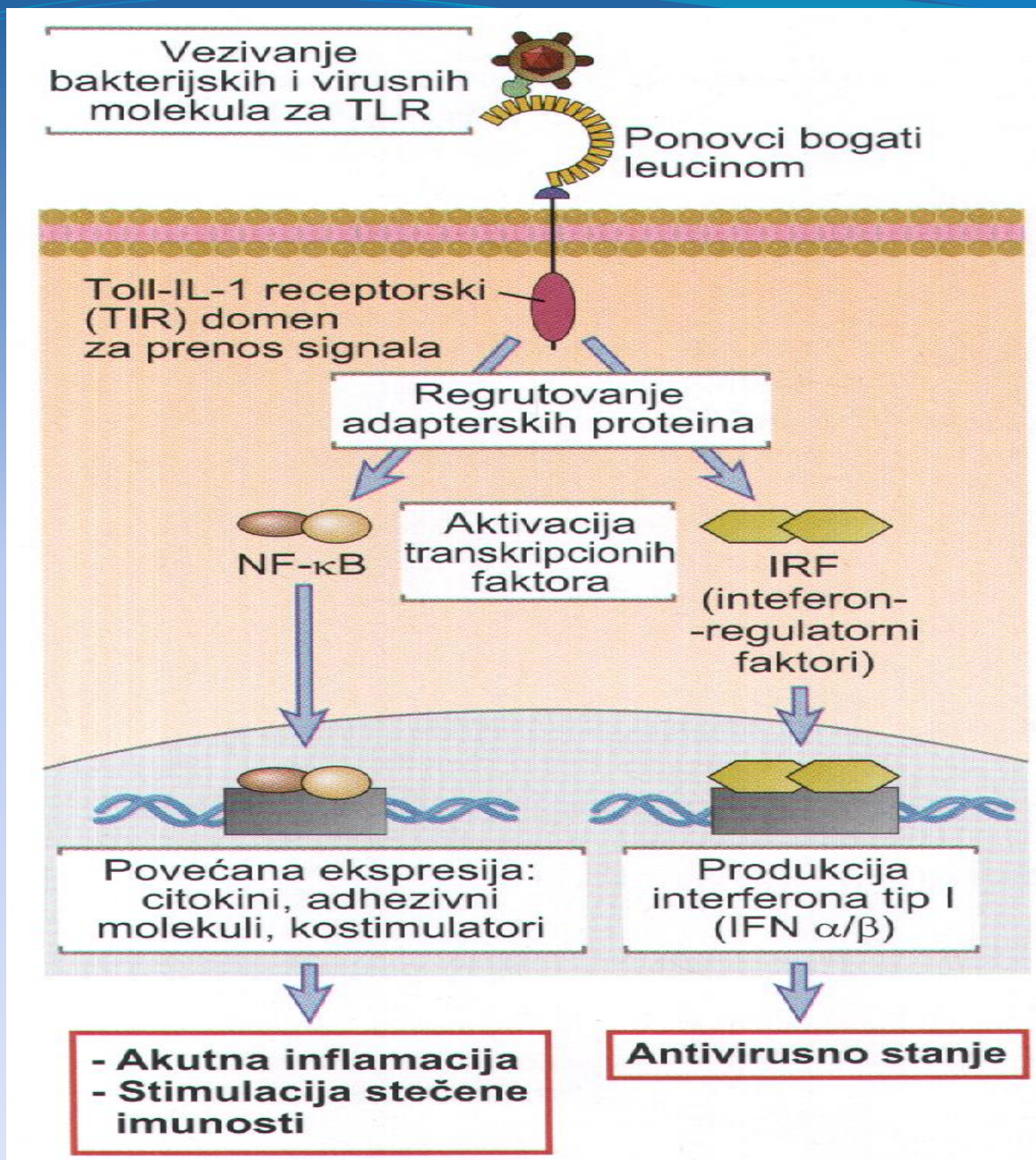
Лоцирани су у различитим одељцима ћелија:



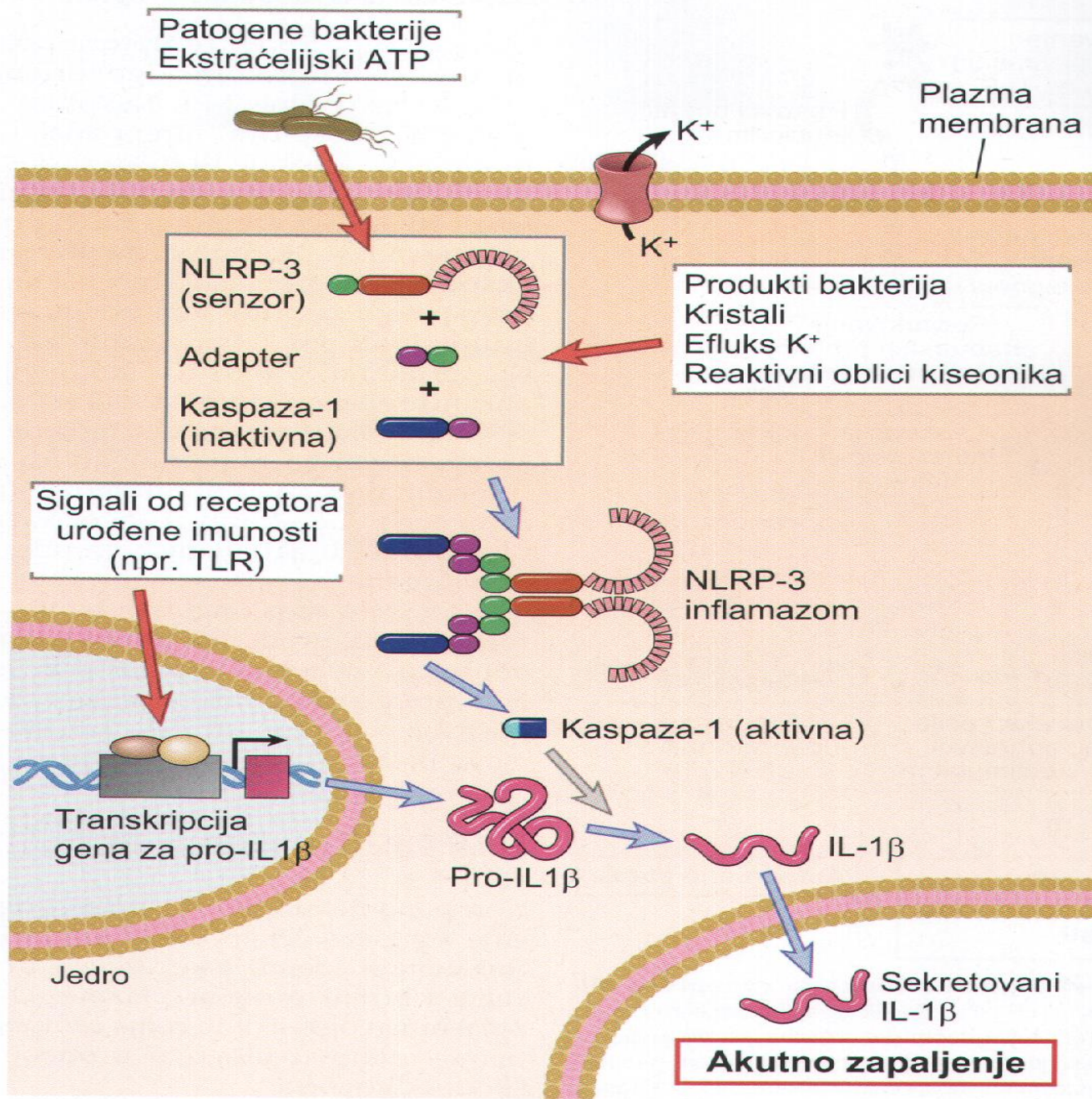
Рецептори слични Toll-у



Рецептори слични Toll-у



Инфламазом



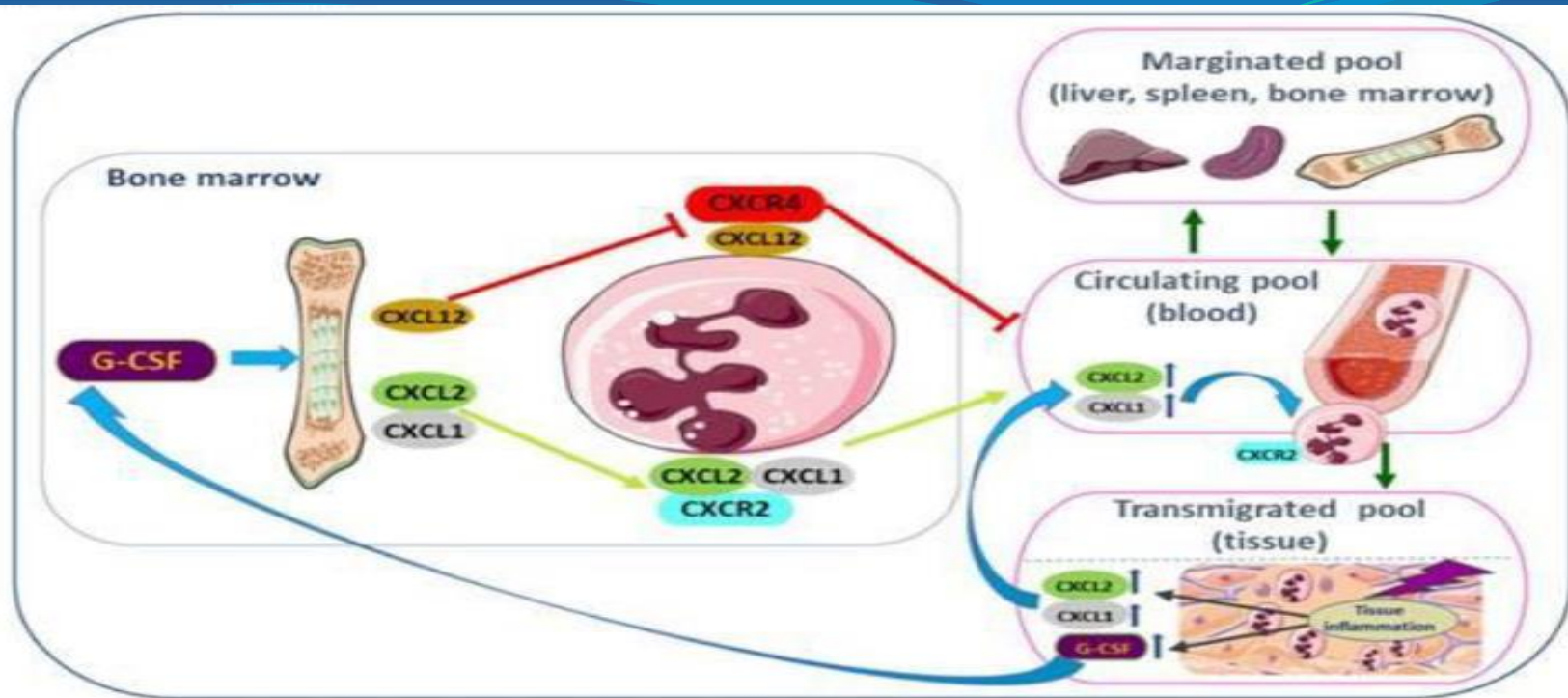
Рецептори за препознавање образаца

Фагоцити:

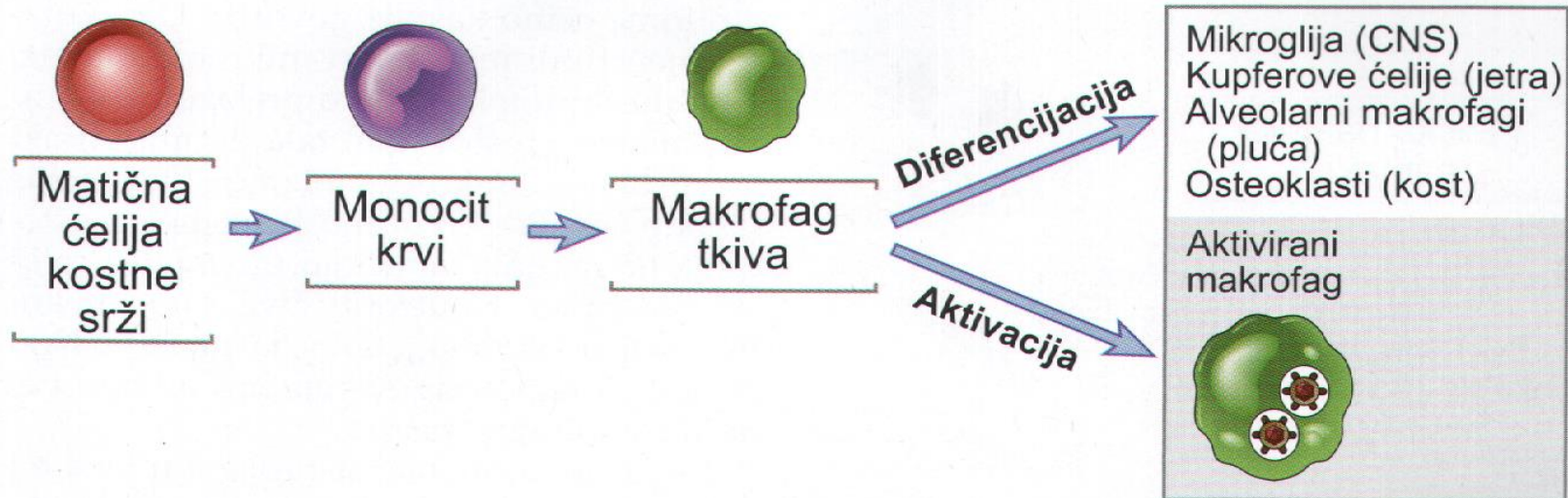
- R за ендотоксин (LPS)– **TLR4**
- R за терминалне резидуе манозе
- R за дволанчану RNK
- R за неметиловане CpG динуклеотиде – **TLR9**
- R за флагелин– **TLR5**
- R за пептиде који почињу са N-формилметионином

Фагоцити (nPMN; Mo/Mf)

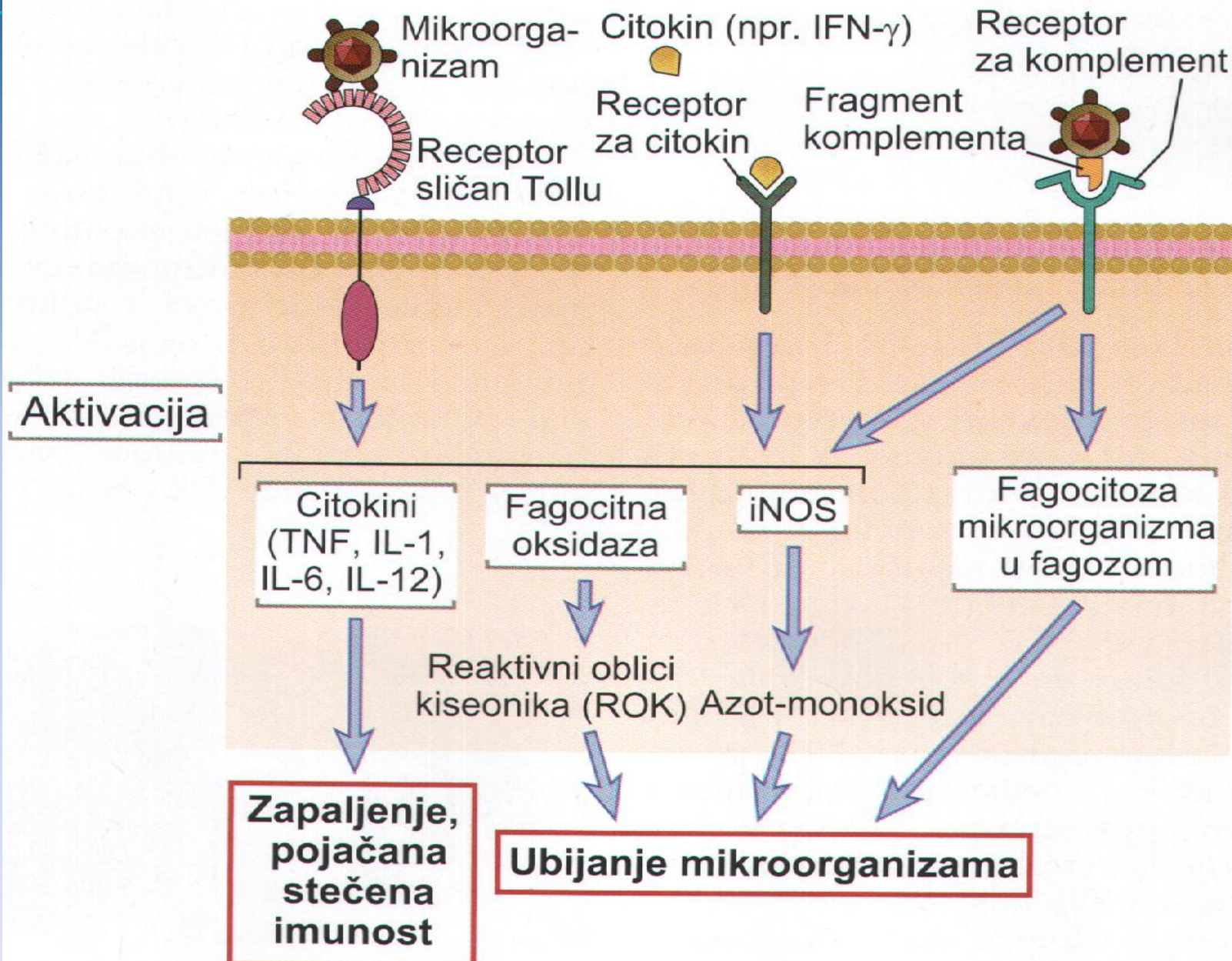
nPMN
G-CSF



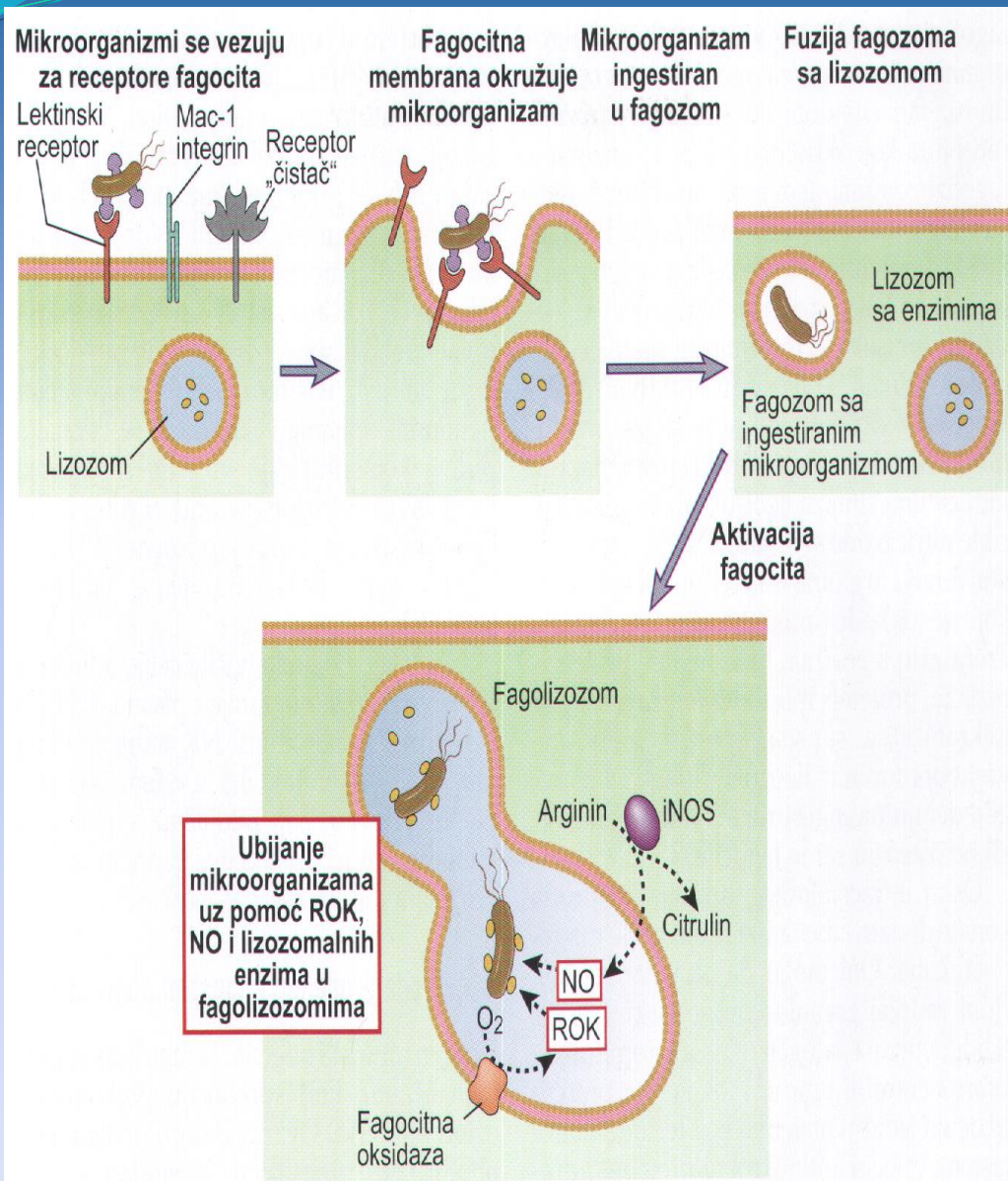
M-CSF



Активација и функција макрофага



Фагоцитоза и интрацелуларно убијање патогена



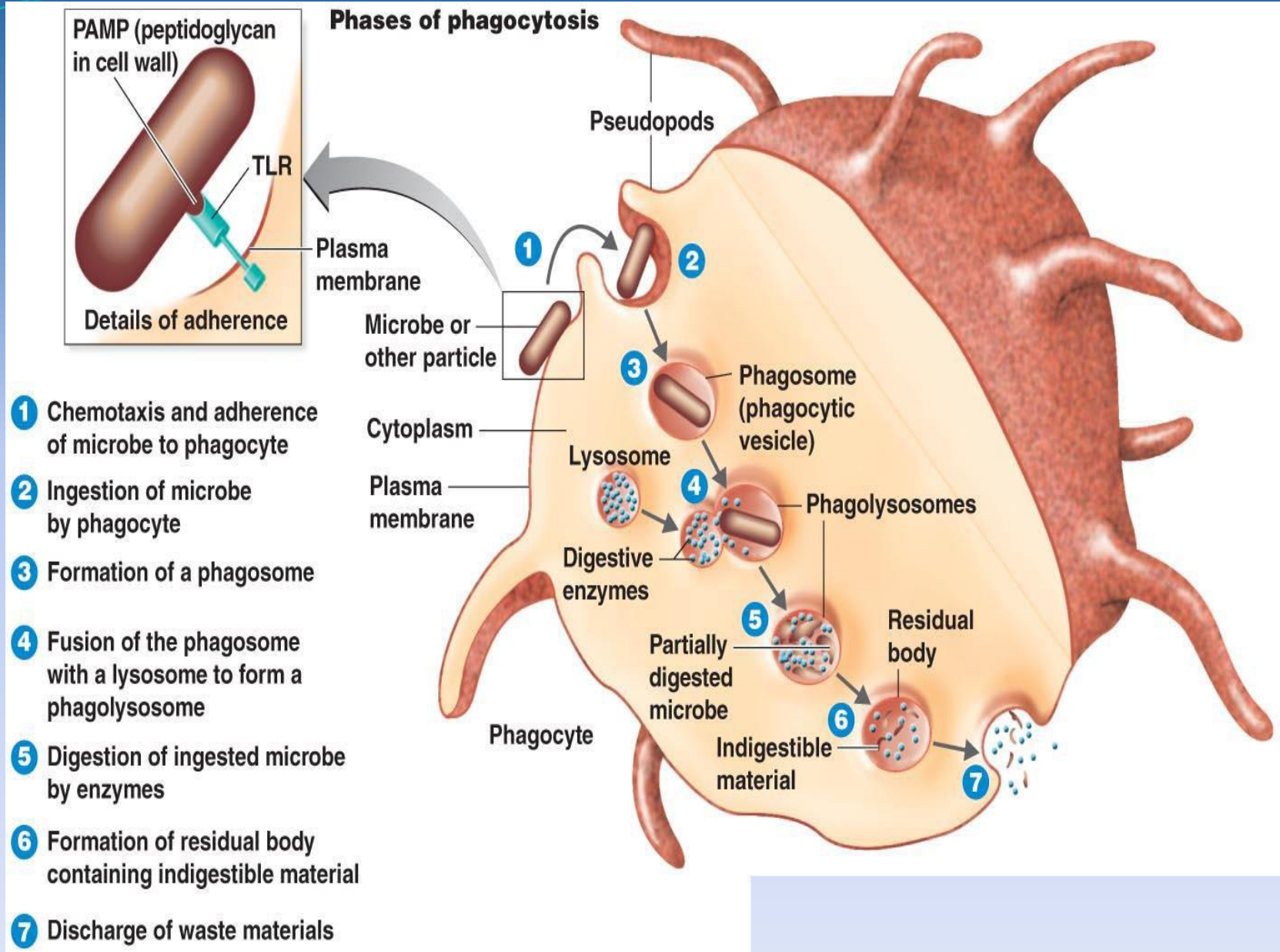
ROS - реактивни медијатори кисеоника (H_2O_2 , супероксидни анјон, хидрокси радикал....) настају дејством фагоцитне оксидазе. Оштећују ћелије на месту инфламације. Оштећење ендотелних ћелија доприноси повећању васкуларне пропустљивости.

iNOS - индуцибилна NO синтетаза, преводи аргинин у NO. Узрокује и вазодилатацију

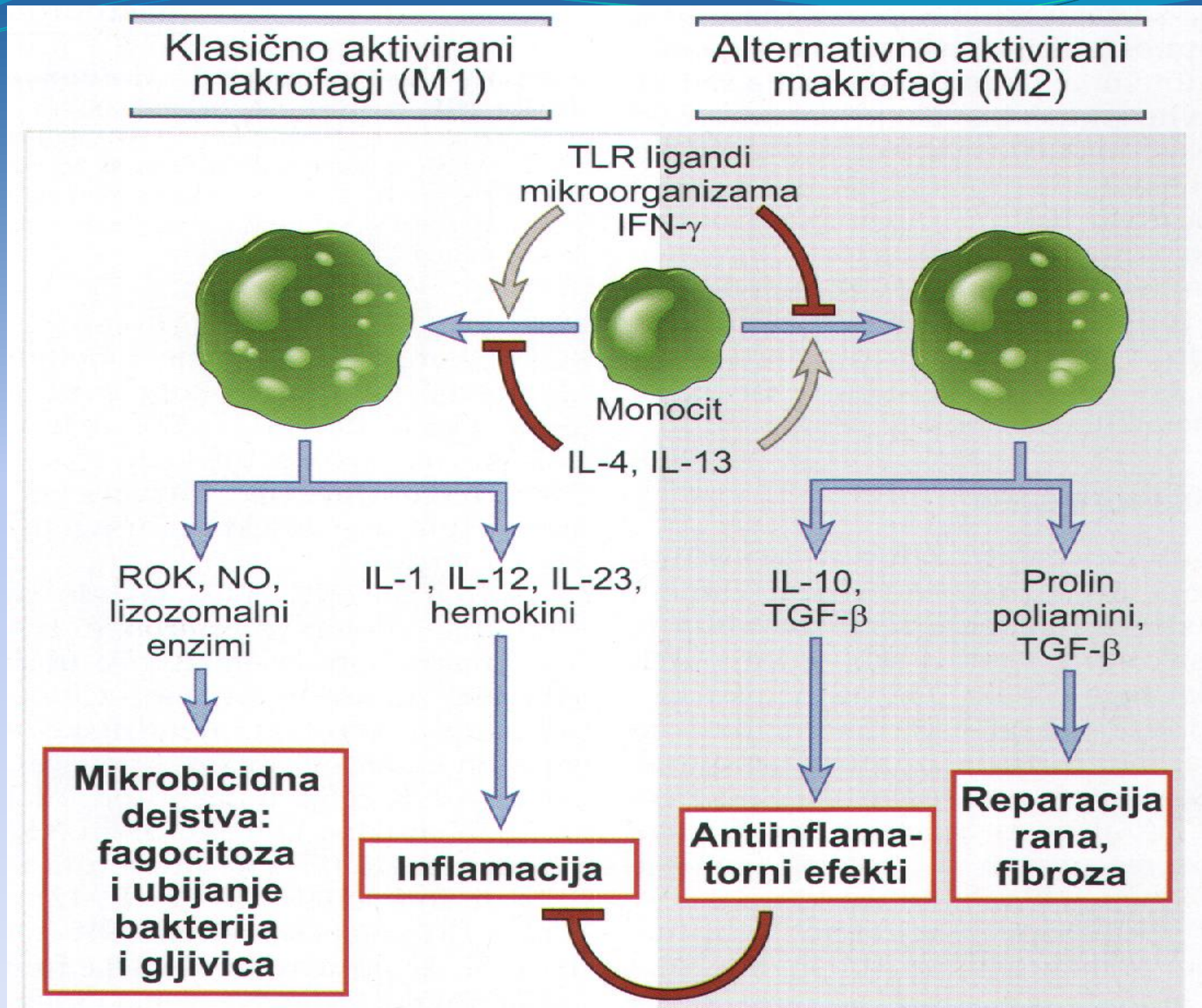
Неутралне (лизозомалне) протеазе, присутне у лизозомима неутрофила и моноцита, хидролизују различите протеине на месту инфламације, укључујући колаген, еластин и хрскавицу (стварајући оштећење ткива), као и фибрин, плазминоген и кининоген.

- Превелика активација фагоцита може да узрокује **оштећење околног здравог ткива због ослобађања ROS, NO или ензима**
- Осим што фагоцитују и убијају микроорганизме они производе и цитокине који привлаче и ативирају друге леукоците, луче факторе раста и ензиме који који поправљају оштећена ткива и замењују их везивом.
- Макрофаги стимулишу Т лимфоците али и одговарају на цитокине и друге сигнале који потичу од Т лимфоцита па функционишу и као ефекторске ћелије целуларне имуности.

ФАГОЦИТОЗА

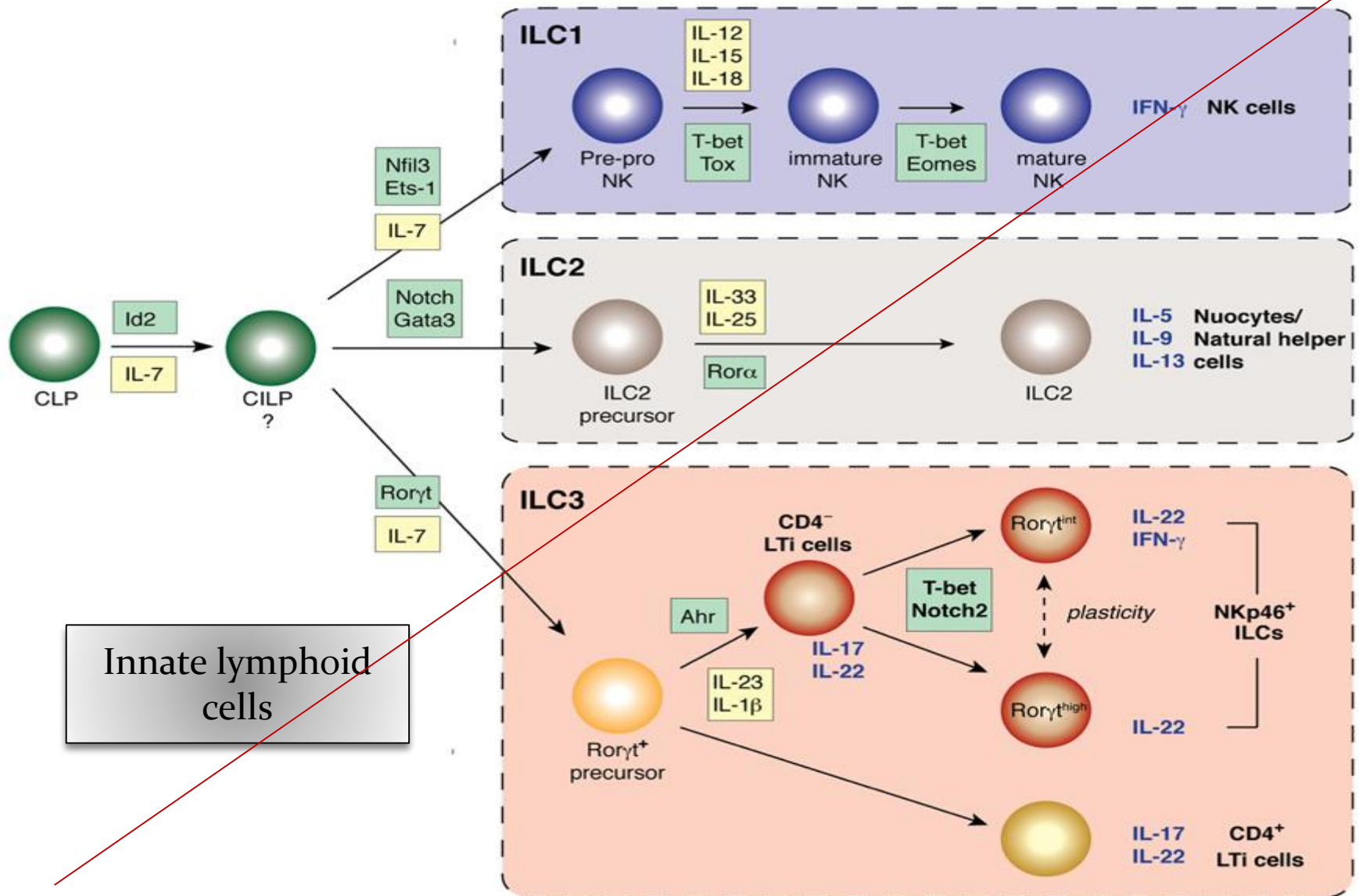


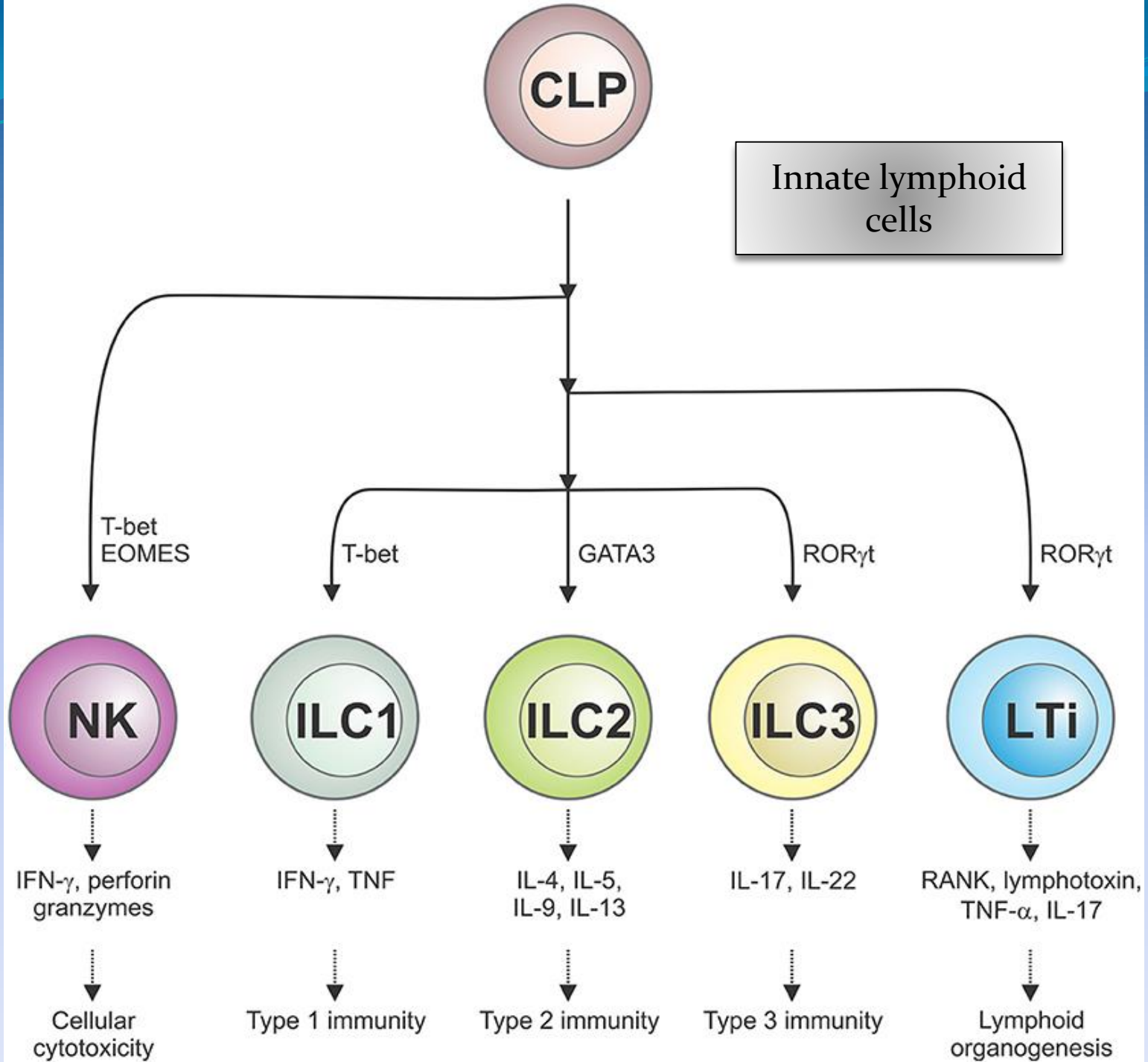
Класична и алтернативна активација макрофага



Fetal Liver/Bone marrow

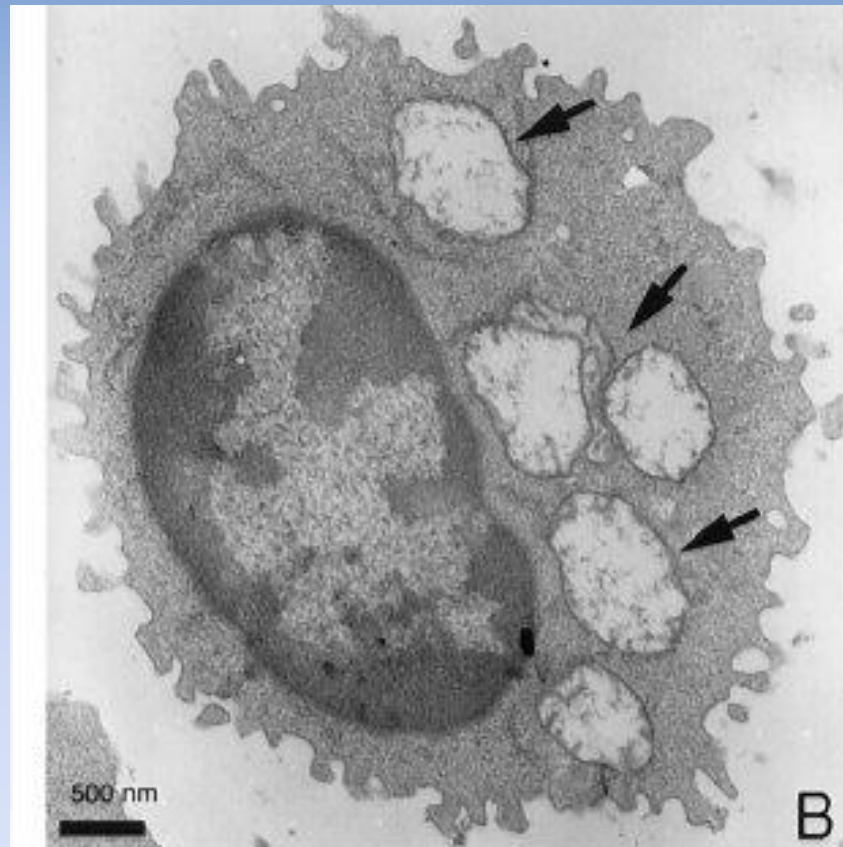
Peripheral Tissues



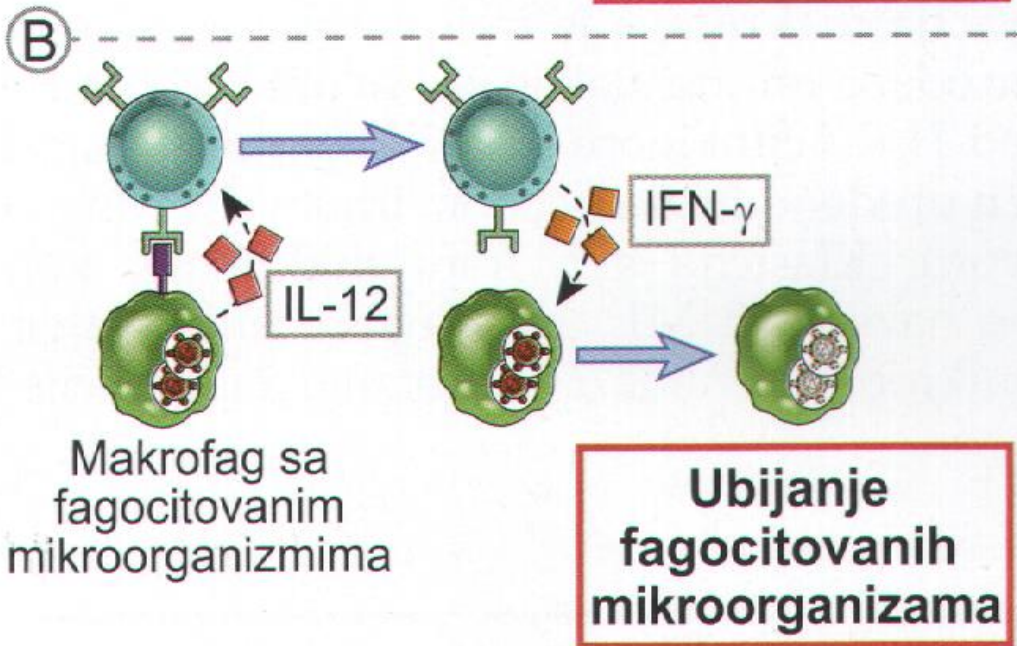
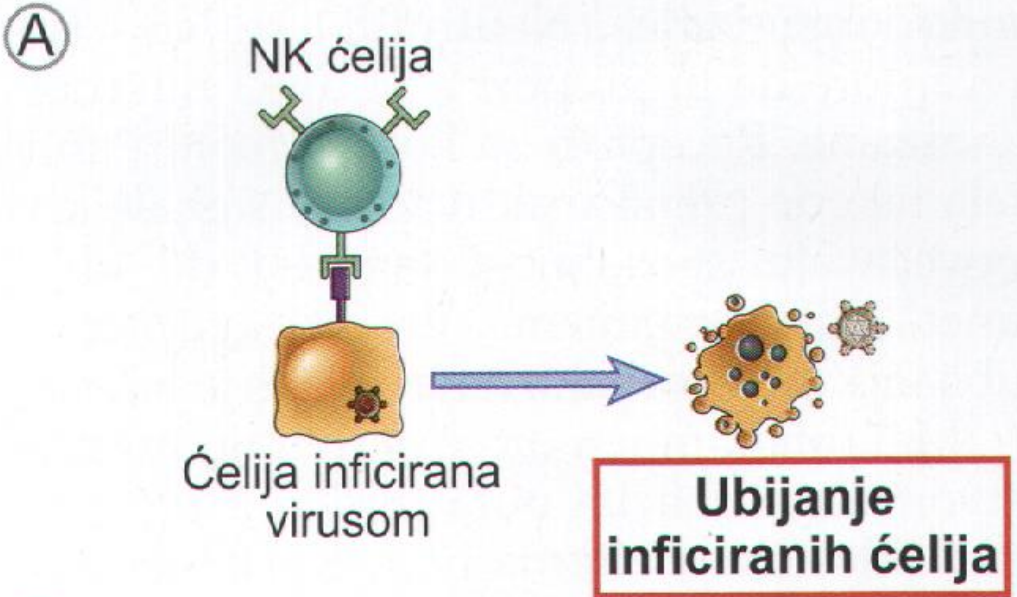


NK (од енгл. Natural Killer) – природне убице

Спадају у лимфоците (велики гранулирани лимфоцити) иако не поседују специфичне клонски дистрибуиране рецепторе.



NK ћелије



Убијају инфициране, туморске остареле и оштећене ћелије

У одговору на IL12 синтетишу и секретују IFN γ

NK ћелијски рецептори

Активациони рецептори

NKG2D – препознају протеине које исказују ћелије које су претрпеле стрес (вируси, интрацелуларне бактерије, оштећење DNA, малигна трансформација). Овај рецептор препознаје молекуле сличне MHC I молекулима који се експримирају у одговору на стрес.

Рецептори за антитела Fcγ – ADCC

Активациони рецептори имају у својим цитоплазматским деловима сигналне подјединице (имунорецепторске тирозинске активационе мотиве ITAM од енгл. Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motive). Ови делови рецептора се фосфорилишу кад се рецептор веже за лиганд, што активира и фосфорилише протеин тирозин-киназе у цитоплазми...каскада...егзоцитоза гранула и продукција IFNγ

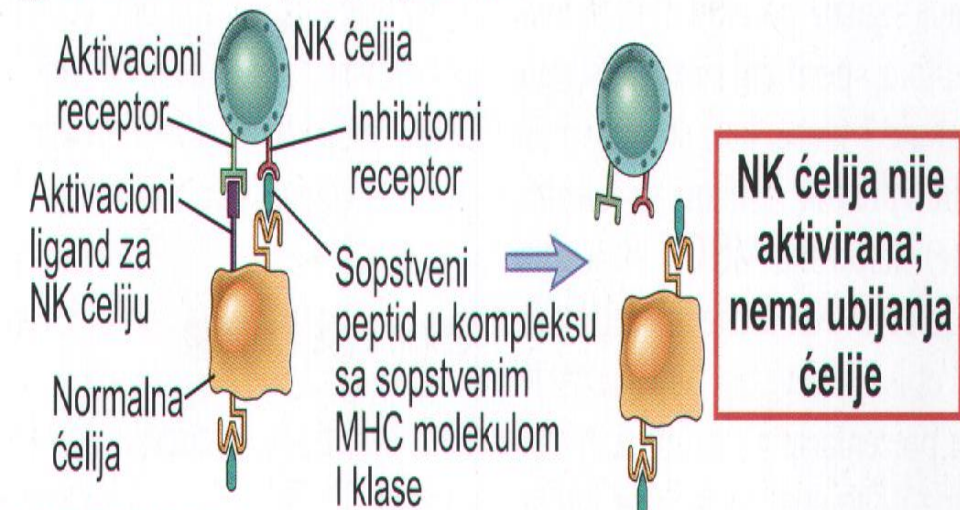
Инхибиторни рецептори

препознају сопствене MHC I класе. Ови рецептори имају уместо ITAM-а, ITIM чији се тирозински остаци фосфорилишу кад се R веже за MHC I што везује и активира протеин тирозин фосфатазу која уклања фосфатне групе што блокира активацију.

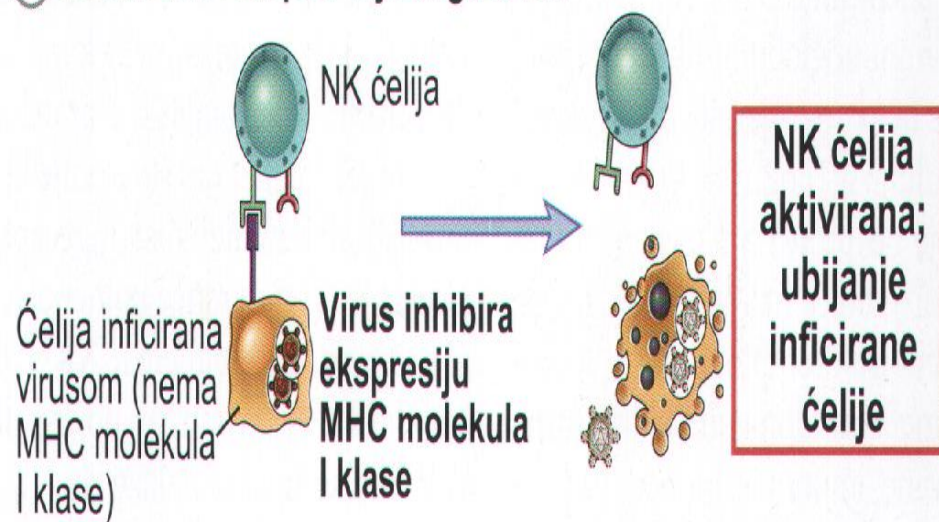
KIR (енгл. Killer cell Immunoglobulin-like Receptor)

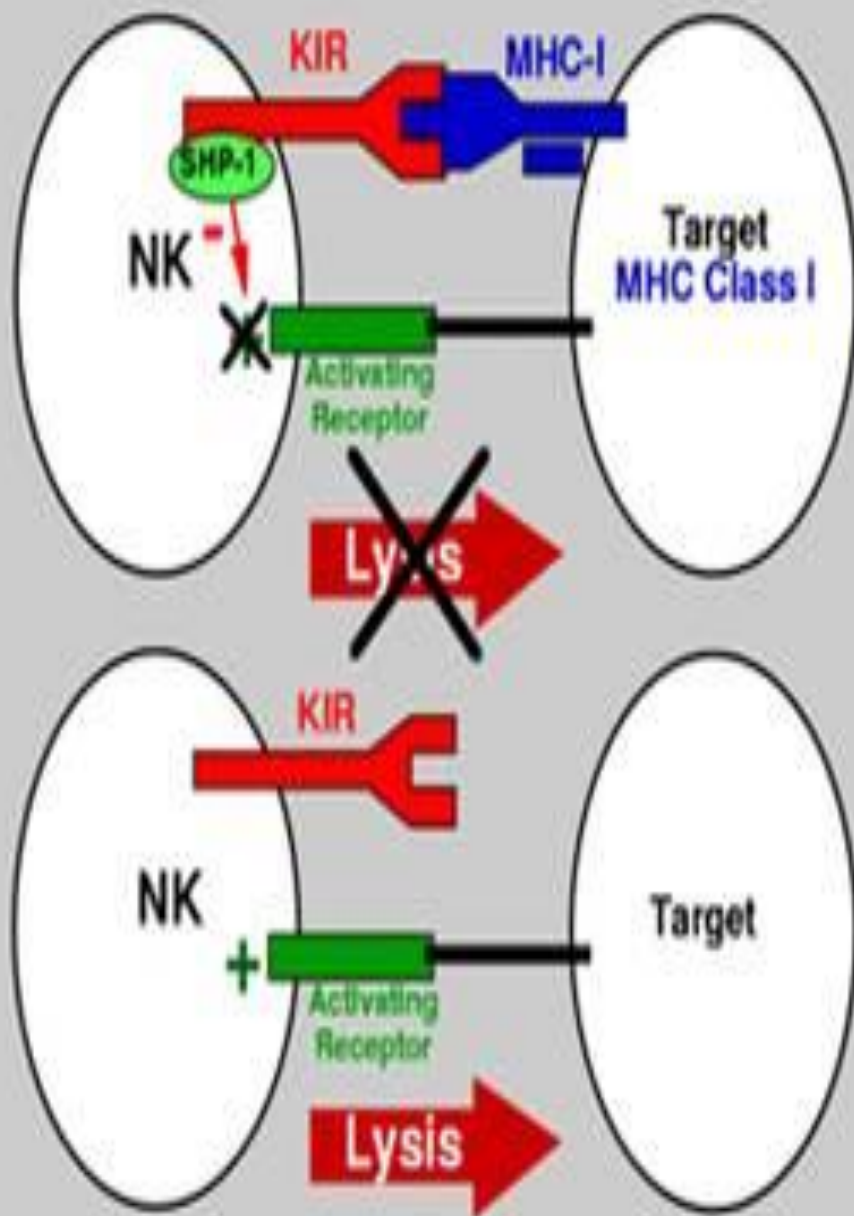
CD94 + NKG2

(A) Inhibitorni receptor, angažovan



(B) Inhibitorni receptor nije angažovan





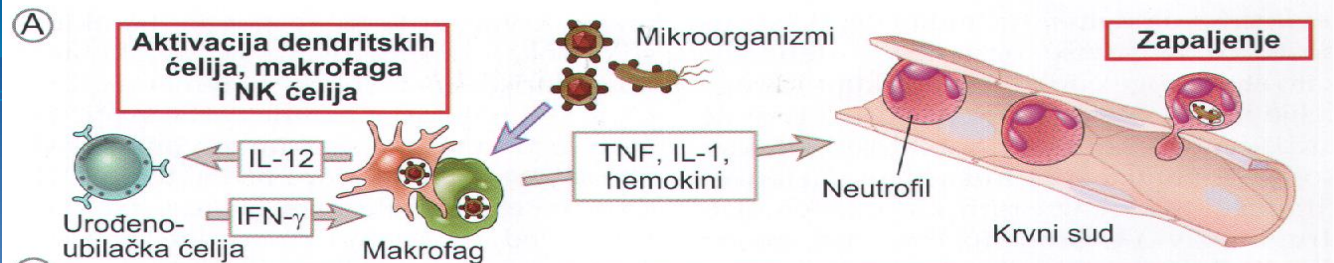
IL-15 је важан за
развој и сазревање NK
ћелија

IFN α , IFN β и IL-12
појачавају убилачке
функције

ФункцијаНК ћелија

- Перфориини– лиза
- Гранзими– апоптоза
- Рецептори смрти- апоптоза

Цитокини урођене имуности



B

Citokin	Glavni ćelijski izvor(i)	Glavne ćelijske mete i najvažniji biološki efekti
Faktor nekroze tumora (TNF)	Makrofagi, T-ćelije	Endotelne ćelije: aktivacija (zapaljenje, koagulacija) Neutrofili: aktivacija Hipotalamus: groznica Jetra: sinteza proteina akutne faze Mišić, masno tkivo: katabolizam (kaheksija) Razne ćelije: apoptoza
Interleukin-1 (IL-1)	Makrofagi, endotelne ćelije, neke epitelne ćelije	Endotelne ćelije: aktivacija (zapaljenje, koagulacija) Hipotalamus: groznica Jetra: sinteza proteina akutne faze T-ćelije: diferencijacija T _H 17 ćelija
Hemokini	Makrofagi, dendritske ćelije, endotelne ćelije, T-limfociti, fibroblasti, trombociti	Leukociti: povećan afinitet integrina, hemotaksija, aktivacija
Interleukin-12 (IL-12)	Dendritske ćelije, makrofagi	NK ćelije i T-ćelije: produkcija IFN- γ , povećana citotoksična aktivnost T-ćelije: diferencijacija T _H 1 ćelija
Interferon- γ (IFN- γ)	NK ćelije, T-limfociti	Aktivacija makrofaga Stimulacija sinteze nekih klasa antitela
IFN tip I (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : dendritske ćelije, makrofagi IFN- β : fibroblasti	Sve ćelije: antivirusno stanje, povećana ekspresija MHC molekula I klase NK ćelije: aktivacija
Interleukin-10 (IL-10)	Makrofagi, dendritske ćelije, T-ćelije	Makrofagi, dendritske ćelije: inhibicija produkcije IL-12, smanjena ekspresija kostimulatora i MHC molekula II klase
Interleukin-6 (IL-6)	Makrofagi, endotelne ćelije, T-ćelije	Jetra: sinteza proteina akutne faze B-ćelije: proliferacija ćelija koje proizvode antitela
Interleukin-15 (IL-15)	Makrofagi, druge ćelije	NK ćelije: proliferacija T-ćelije: proliferacija
Interleukin-18 (IL-18)	Makrofagi	NK ćelije i T-ćelije: produkcija IFN- γ
TGF- β	Mnogi tipovi ćelija	Inhibicija inflamacije T-ćelije: diferencijacija T _H 17 i regulatornih T-ćelija

Циркулишући ефекторски протеини

Протеинске компоненте система комплемента

Пропердин -

стабилизује C3bBb на површини микроорганизма у току активације комплемента алтернативним путем

Протеини акутне фазе запаљења-

C реактивни протеин, серум амилоид A и $\alpha 1$ антитрипсин

Лизозим

Базни протеини

Систем комплемента

- Скуп протеина у серуму и на површини ћелија који током акутне инфламације могу да активирају:
 - ✓ ензими који се у некротичном ткиву ослобађају из умирућих ћелија
 - ✓ комплекси антиген-антитело који се стварају током инфекције
 - ✓ микроорганизми (бактеријски ендотоксини...)
 - ✓ продукти кининског, коагулационог, фибринолитичког система
 - ✓ Ц реактивни протеин
- Активација система комплемента узрокује настанак ефекторских молекула који на различите начине учествују у процесу инфламације.

Систем КОМПЛЕМЕНТА

Каскада

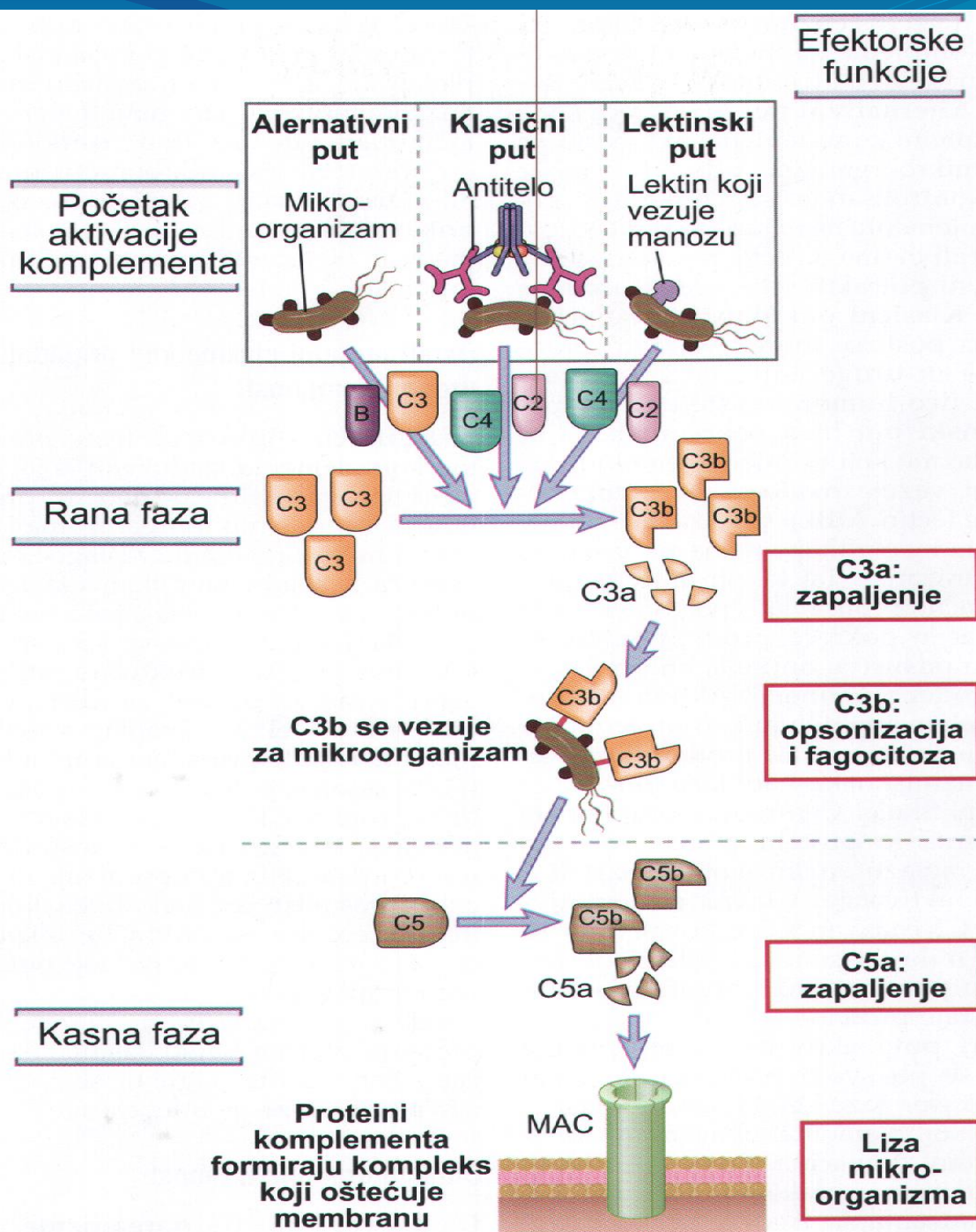
Амплификација

Алтернативни пут

Класични пут

Лектински пут

Сваки од ових путева активације састоји се од каскаде протеолитичких ензима који продукују **медијаторе запаљења**, **опсонине** и коначно формирају **ЛИТИЧКИ КОМПЛЕКС**



Систем комплемента

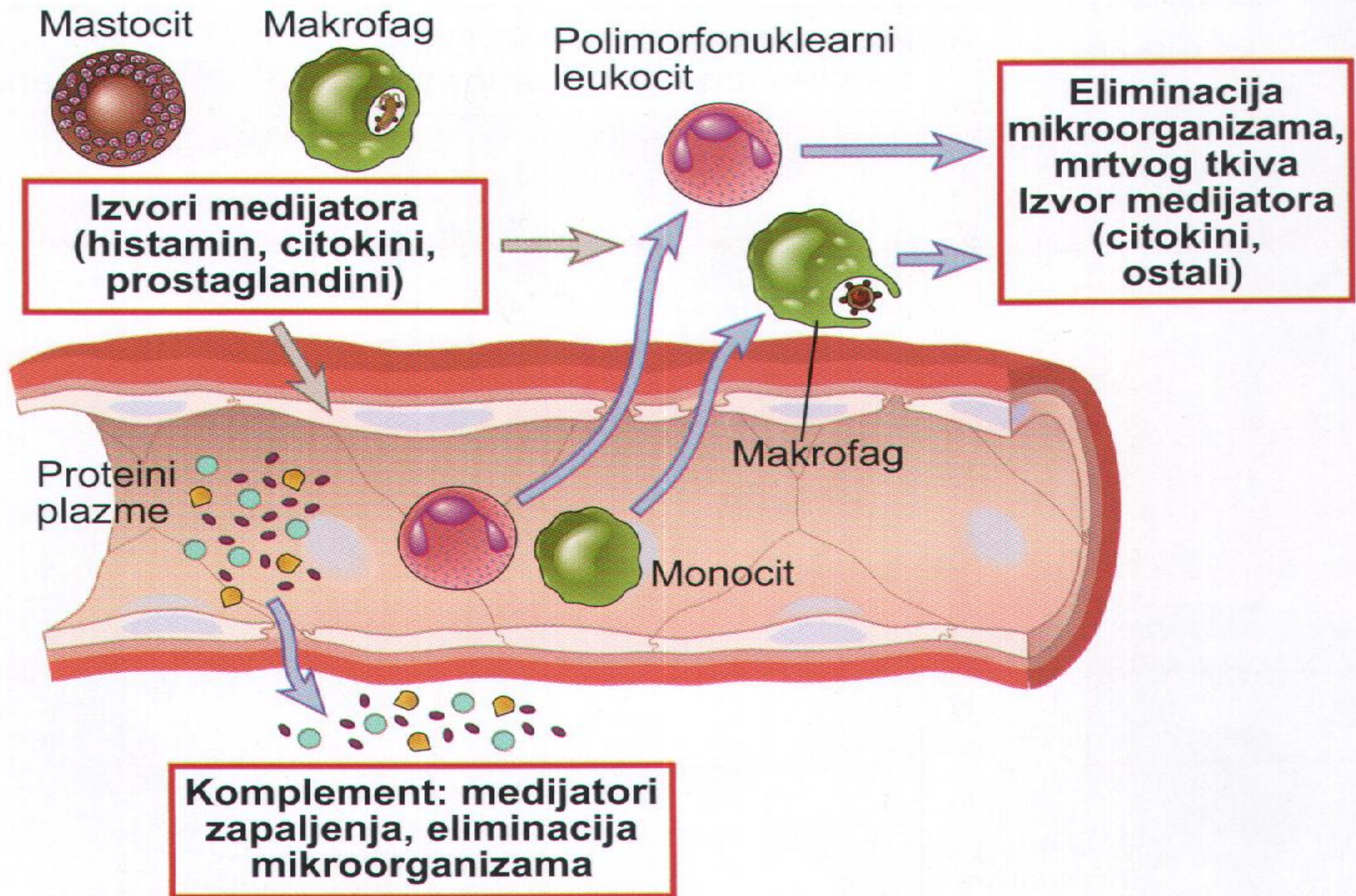
Продукти активације система комплемента **C3a** и **C5a**:

- ✓ повећавају васкуларну пермеабилност
- ✓ активирају леукоците
- ✓ индукују ослобађање хистамина из мастоцита
- ✓ **C5a** делује хемотактично на неутрофиле и мононуклеарне фагоците.

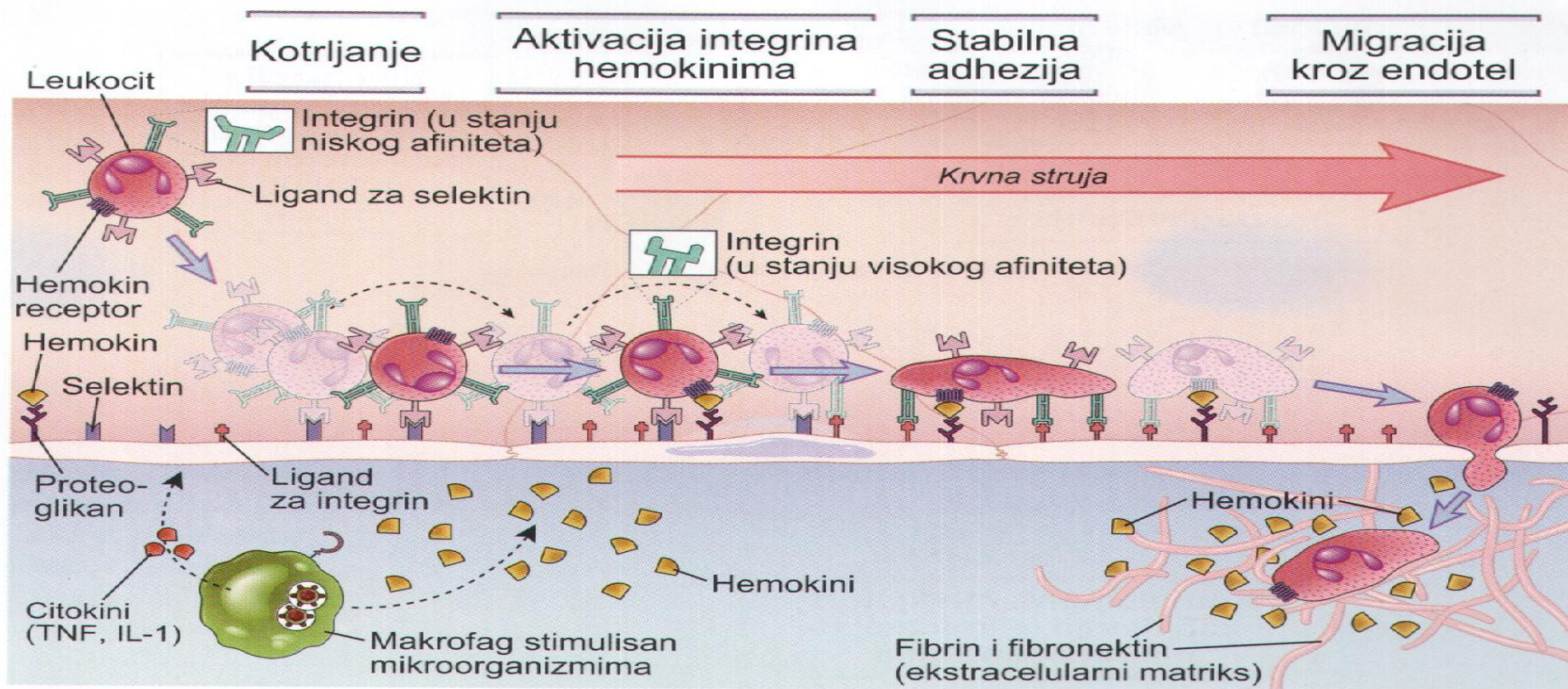
С реактивни протеин (CRP)

- ✓ протеин **акутне фазе запаљања**
- ✓ синтетише се **у јетри** (као одговор на оштећење ткива)
- ✓ везује се за ћелијски зид бактерија и **активира комплементни** систем класичним путем везивањем за C1q

Реакције урођене имуности- акутни инфламаторни одговор



Миграција леукоцита из крви на место инфекције



После ингестије микроорганизама макрофаге и дендритске ћелије стварају цитокине (TNF, IL-1) који активирају ендотелне ћелије венула да продукују селектине, лиганде за интегрине и хемокине.

Селектини (Е-селектин и П-селектин): слабо везивање и котрљање неутрофила. Селктини у основи назива имају лектин што указује на својство да се везују за угљенехидрате

Интегрини: чвршћа адхезија неутрофила за ендотел. Интегрини јер интегришу спољашње сигнале са променом цитоскелета.

Хемокини: активирају неутрофиле и омогућују миграцију у ткиво. Хемокини – хемотактички цитокини

Ако микроорганизам продре у ткиво, ткивни макрофаг га препозна и фагоцитује, што га описним механизмом активише и између осталог он почиње да ствара TNF, IL-1 и хемокине. Они делују на ендотел венула да експримирају Е- и Р- селектине.

Циркулишући неутрофили и моноцити експримирају лиганде за селектине (угљенихидрати) који се везују слабом везом која омогућава котрљање. Ове ћелије исказују на мембрани и интегрине који су у нормално стању ниског афинитета али под дејством хемокина, који су се везали за гликопротеине (пептидогликне) на ендотелним ћелијама, расте афинитет интегрина. Истовремено TNF и IL-1 стимулишу експресију лиганада за интегрине што све заједно зауставља котрљање леукоцита по ендотелу. Они реорганизују цитоскелет и издужују се по површини. Хемокини стимулишу и покретљивост леукоцита и они почињу да мигрирају између ендотелних ћелија кроз зид крвног суда дуж градијента концентрације.

Котрљање - **селектини**

Чврсто везивање – **интегрини**

Привлачење - **хемокини**

Дијапедеза (пролаз кроз ендотел) - **PECAM-1 (CD31)**

Све се ово одиграва у неколико минута од продора микроорганизма.
Наглашавамо да је реч о **акутном инфламаторном одговору**.

Исте механизме уласка у ткиво коористе и активирани Т лимфоцити

Процес **запаљења** чини комбинована активност одбрамбених
механизама организма, како **урођеног** тако и **стеченог** имунског
одговора.

Улазак леукоцита на место инфекције заједно са вазодилатацијом
и екстравазацијом течности и протеина у ткиво представља запаљење
(инфламацију).

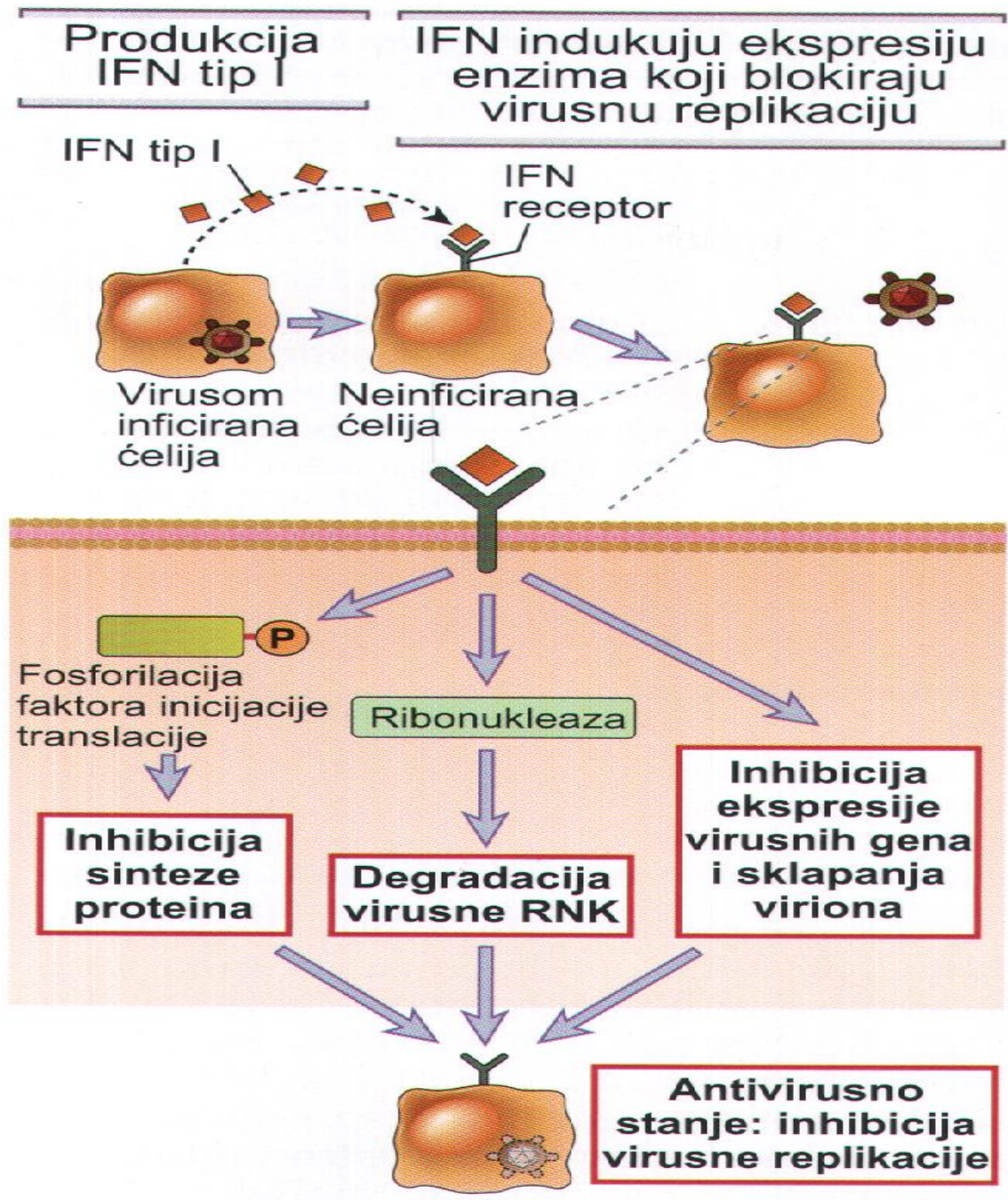
Шта је сврха инфламације?

- Тешко је рећи.
- Са становишта инфективне инфламације, одговор је лак, елиминација патогена.
- Но, шта је сврха инфламације која се развија као последица физичког или хемијског оштећења ткива?
- Основни циљ обнављање оштећеног ткива и поновно успостављање хомеостазе.

Шта је сврха инфламације?

- Насупрот пост-феталном обнављању ткива које се надовезује на инфламацију и које карактерише настанак ожиљка, зарастање рана током раног феталног живота се карактерише потпуном регенерацијом ткива без инфламације и ожиљка.
- Скорашња истраживања чак указују да инфламација одлаже обнову оштећеног ткива.
- Једно од објашњења је да је код сисара зарастање рана еволуционо оптимизовано за нестерилне услове
- Дакле ожиљак је еволуциона цена коју сисари морају да плате како би преживели рањавање у нестерилним условима.

Антивирусна дејства интерферона тип I



Патогени могу да избегну урођену имуност

Mehanizam izbegavanja imunosti	Organizam (primer)	Mehanizam
Otpornost na fagocitozu	Pneumokoke	Polisaharid kapsule inhibira fagocitozu
Otpornost na reaktivne oblike kiseonika u fagocitima	Stafilokoke	Produkcija katalaze koja razlaže reaktivne oblike kiseonika
Otpornost na aktivaciju komplementa (alternativnim putem)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Ekspresija sijalinske kiseline inhibira C3 konvertazu i C5 konvertazu
	Streptokoke	M-protein blokira vezivanje C3 za mikroorganizam i C3b za receptore za komplement
Otpornost na antimikrobne peptidne antibiotike	<i>Pseudomonas</i>	Sinteza izmenjenog LPS-a koji je otporan na dejstvo peptidnih antibiotika

Имунодефицијенције

Болести настале
ослабљеним имунским
одговором

Физиолошке имнодефицијенције

- Физиолошка имунодефицијенција новорођенчади
- Физиолошка селективна IgA имунодефицијенција деце
- Физиолошка имунодефицијенција старих

Конгениталне (примарне) имунодефицијенције

Конгениталне имунодефицијенције су последице генских поремећаја који су узрок прекида у сазревању или функционисању различитих компоненти имунског система.

Једна на сваких **500 особа** пати од неке имунодефицијенције

Karakteristike imunodeficijencija

Tip imunodeficijencije	Histopatološki i laboratorijski poremećaji	Najčešće infektivne posledice
Deficijencije B-ćelija	Odsutni ili smanjeni folikuli i germinativni centri u limfnim organima Snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Infekcije piogenim bakterijama
Deficijencije T-ćelija	Mogu biti smanjene T-ćelijske zone u limfnim organima Slabije reakcije kasne preosetljivosti na ubikvitarne antigene Slab proliferativni odgovor T-ćelija na stimulaciju mitogenima <i>in vitro</i>	Infekcije virusima i drugim intracelularnim mikroorganizmima (npr. <i>Pneumocystis jiroveci</i> , atipične mikobakterije, gljivice) Maligniteti udruženi sa virusnim infekcijama (npr. limfomi udruženi sa EBV)
Deficijencije urođene imunosti	Varijabilni, zavise od toga koja je komponenta urođene imunosti poremećena	Varijabilne; infekcije piogenim bakterijama

Поремећаји урођеног имунитета

- **Квалитативни** поремећаји ћелија и молекула укључених у неспецифичну заштиту организма
- **Квантитативни** поремећаји ћелија и молекула укључених у неспецифичну заштиту организма

Поремећаји урођеног имунитета

Поремећај епителних баријера

Поремећаји функције фагоцита

Поремећаји система комплемента

Поремећаји епителних баријера

Кожа, слузнице, нормална микрофлора

- Медицинске интервенције (интравенски или уринарни катетери)
- Хируршке операције
- Лекови (хемиотерапија)
- Опекотине
- Антибиотици-измењена нормална микрофлора
- Оштећење респираторног епитела (цистична фиброза)

Поремећаји функције фагоцита

✓ **Квалитативни** померећаји (поремећаји фагоцитне функције)

✓ **Квантитативни** поремећаји (смањење броја фагоцитних ћелија)

Урођени/примарни (инфантилна агранулоцитоза)
Стечени/секундарни (зрачење, хемиотерапија, инфилтрација костне сржи...)

Квалитативни померењаји функције фагоцита

✓ Хемотаксе

✓ Адхезије

✓ Ингестије

✓ Дигестије

Поремећаји адхезије леукоцита

Урођени недостаци интегрина и лиганада за селектине повећавају осетљивост на инфекције и називају се дефицијенције адхезивних молекула.

Leukocyte Adhesion Deficiency type 1

мутација гена који кодира β ланац (CD18) $\beta 2$ интегрина

Leukocyte Adhesion Deficiency type 2

мутација гена који кодира компоненту лиганда за селектине

Leukocyte Adhesion Deficiency type 3

неуспешна активација интегрина бројним цитокинима

Хронична грануломатозна болест

Мутација:

1. Гена за **ензиме оксидазног система** (мембранског протеина цитохрома b558 , фагоцитне оксидазе 91)
2. Гена одговорних за **контролу транскрипције** структурних гена

Последица:

Онемогућено стварање **реактивних медијатора кисеоника** у фагоцитима. Фагоцити нису способни да елиминишу ингестиране микроорганизме, па на место инфекције долази све више макрофага и лимфоцита и настаје – ГРАНУЛОМ

Chediak-Higashi синдром

Мутација гена који кодира регулаторни протеин у транспорту лизозома

Последица: **поремећај функционисања лизозома (фагозомно-лизозомне фузије)** у неутрофилима, дендритским ћелијама, макрофагима. Функција НК ћелија је оштећена због абнормалности њихових гранула које садрже цитотоксичне протеине.

Велики (циновски) лизозоми у стадијуму сазревања неутрофила, тако да је део оштећен пре сазревања (умерено неутропенија)

Део зрелих леукоцита има:

1. Смањену количину лизозомских ензима
2. Поремећај хемотаксе и фагоцитозе

Квантитативни померењаји функције фагоцита

Неутропенија

- Тешка урођена неутропенија (мултигенетски поремећај)
- Мијелосупресивни ефекат хемиотерапије или инсуфицијенције костне сржи настале услед аплазије, аутоимунских болести, хематолошких малигнитета или инвазије костне сржи туморским ћелијама

Тешке инфекције, обично праћене бактеријемом, су чест и веома озбиљан проблем код пацијената са неутропенијом

Манфестације:

- Апсцеси, улкуси, омфалитис, респираторне инфекције, дијареа
- Афтозни стоматитис и гингивитис узрокују губитак сталних зуба у детињству

Поремећаји функције компонента

Поремећај **грађе и функције** компоненти компонента изазивају његову:

- ✓ **Смањену** активацију
- ✓ **Појачану** активацију

Поремећаји функције компонента

Урођене/примарне дефицијенције

Стечене/секундарне дефицијенције

Урођене/примарне дефицијенције система комплемента

Алтернативног пута (пропердин, фактора D и C3)

Класичног пута (C1q, C1r, C2, C3 и C4)

Заједничког пута (C5, C6, C7, C8 и C9)

Регулаторних компоненти (C1 инхибитора, фактора H, DAF)

Рецептора за комплемент (CR3, CR4)

Дефицијенције регулаторних компоненти комплекса

C1 инхибитора

Хередитарни ангионеуротски едем

DAF (Decay-accelerating factor или CD 55) - протеин
који убрзава дисоцијацију C3 конвертазе

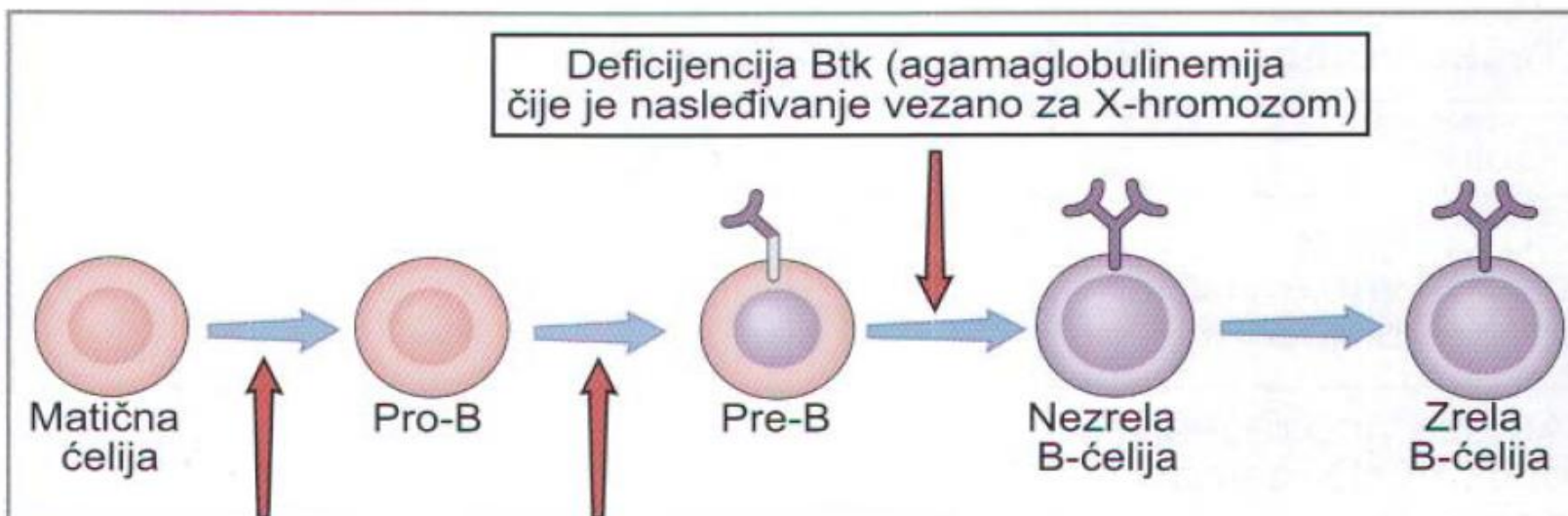
Пароксизмална ноћна хемоглобинурија

Поремећаји урођене имуности

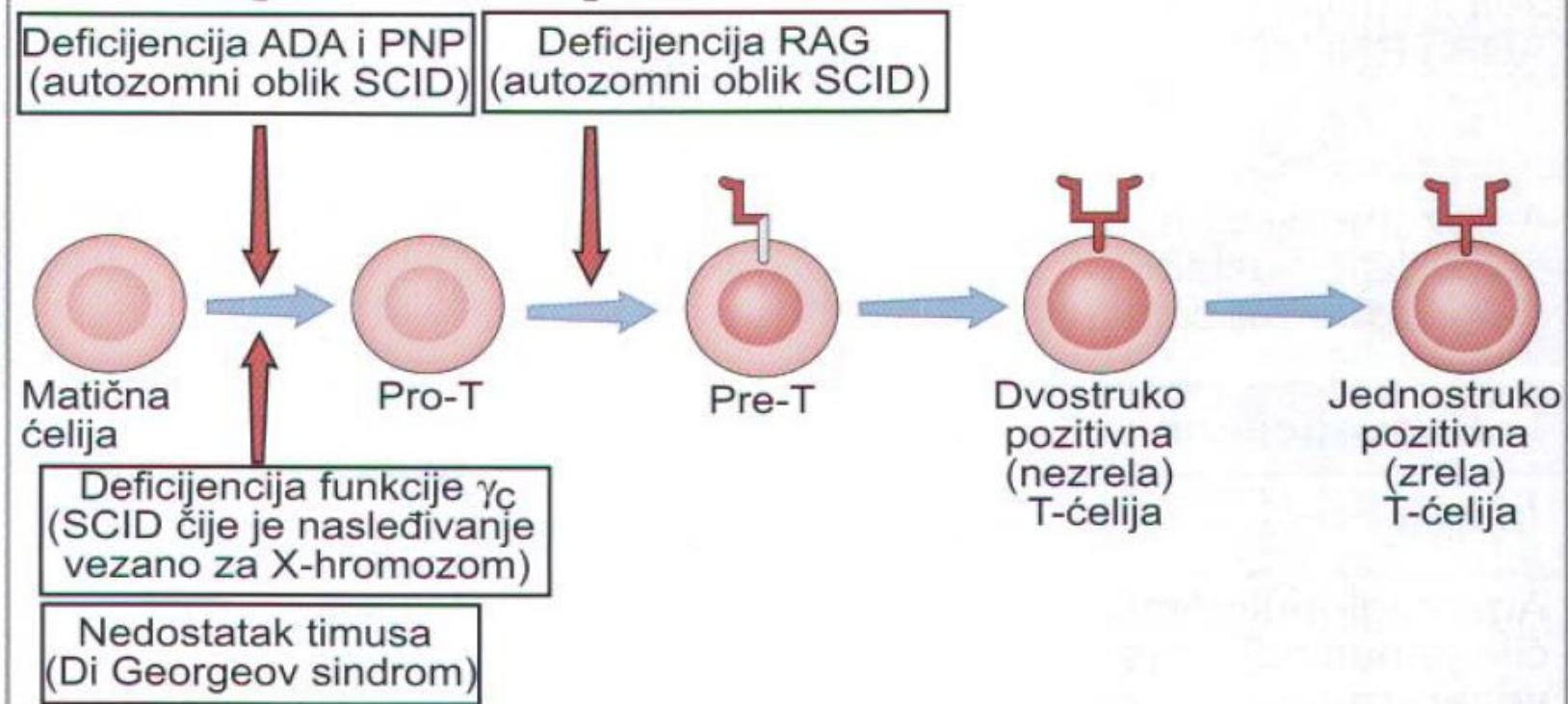
Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Hronična granulomatozna bolest	Poremećaj produkcije reaktivnih medijatora kiseonika od strane fagocita	Mutacije gena koji kodiraju komponente enzima oksidaze u fagocitima, najčešće citohroma b558
Deficijencija adhezivnih molekula tip 1	Odsustvo ili deficijentna ekspresija $\beta 2$ integrina koja dovodi do slabljenja funkcija leukocita zavisnih od adhezije	Mutacije gena koji kodiraju β -lanac (CD18) $\beta 2$ integrina
Deficijencija adhezivnih molekula tip 2	Odsustvo ili deficijentna ekspresija na leukocitima liganda za endotelne selektine E i P, što onemogućava migraciju leukocita u tkiva	Mutacije gena koji kodiraju protein potreban za sintezu sialil-Lewis X komponente liganda za selektine E i P
Deficijencija komponente C3 komplementa	Poremećaj u aktivaciji komplementa	Mutacije gena koji kodira C3
Deficijencija komponenti C2 i C4 komplementa	Poremećaj aktivacije komplementa klasičnim putem, što dovodi do nemogućnosti uklanjanja imunokompleksa i nastanka bolesti slične sistemskom eritemskom lupusu	Mutacije gena koji kodiraju C2 ili C4
Chédiak-Higashi sindrom	Poremećaj funkcionisanja lizozoma u neutrofilima, makrofagima i dendritskim ćelijama, i poremećaj u funkcionisanju granula NK ćelija	Mutacija gena koji kodira regulatorni protein u transportu lizozoma

Поремећаји у сазревању лимфоцита

Сазревање B-ћелија



Сазревање T-ћелија



Teške kombinovane imunodeficijencije (SCID)

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
SCID čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Izrazito smanjen broj T-ćelija; normalan ili povećan broj B-ćelija; snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Mutacije gena za zajednički γ lanac citokinskih receptora, defekt u sazrevanju T-ćelija usled nedostatka IL-7 signala
Autozomno recesivni oblik SCID, usled deficijencije ADA i PNP	Progresivno smanjenje broja T- i B-ćelija (naročito T); snižene vrednosti serumskih imunoglobulina kod deficijencije ADA, normalan broj B-ćelija i vrednosti serumskih imunoglobulina kod deficijencije PNP	Deficijencija ADA ili PNP dovodi do akumulacije toksičnih metabolita u limfocitima
Autozomno recesivni oblik SCID, usled drugih poremećaja	Smanjenje broja T- i B-ćelija; snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Poremećaj u sazrevanju T- i B-ćelija; genetska osnova nepoznata u najvećem broju slučajeva; potencijalno, mutacije RAG gena

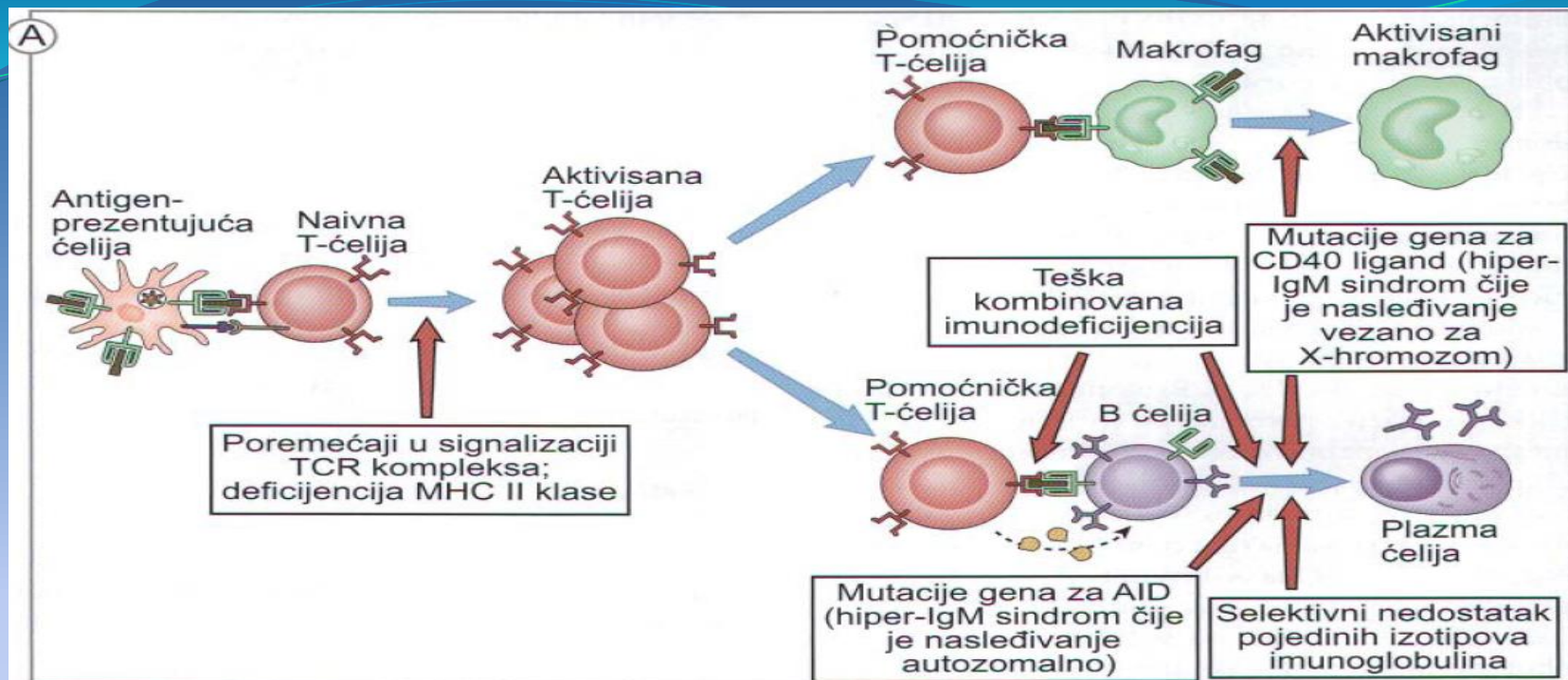
Imunodeficijencije B-ćelija

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Agamaglobulinemija čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Snižene vrednosti svih klasa i potklasa serumskih imunoglobulina; smanjenje broja B-ćelija	Poremećaj u sazrevanju B-ćelija, usled mutacije gena za tirozin kinazu B-ćelija
Delecije gena za teške lance imunoglobulina	Odsutni IgG1, IgG2 ili IgG4; ponekad udruženi sa odsustvom IgA ili IgE	Delecija hromozoma 14q32 (lokus za teški lanac imunoglobulina)

Imunodeficijencije T-ćelija

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Di Georgeov sindrom	Smanjen broj T-ćelija, normalan broj B-ćelija, normalne ili snižene vrednosti imunoglobulina u serumu	Poremećaj razvoja 3. i 4. faringealnog špaga, što dovodi do hipoplazije timusa

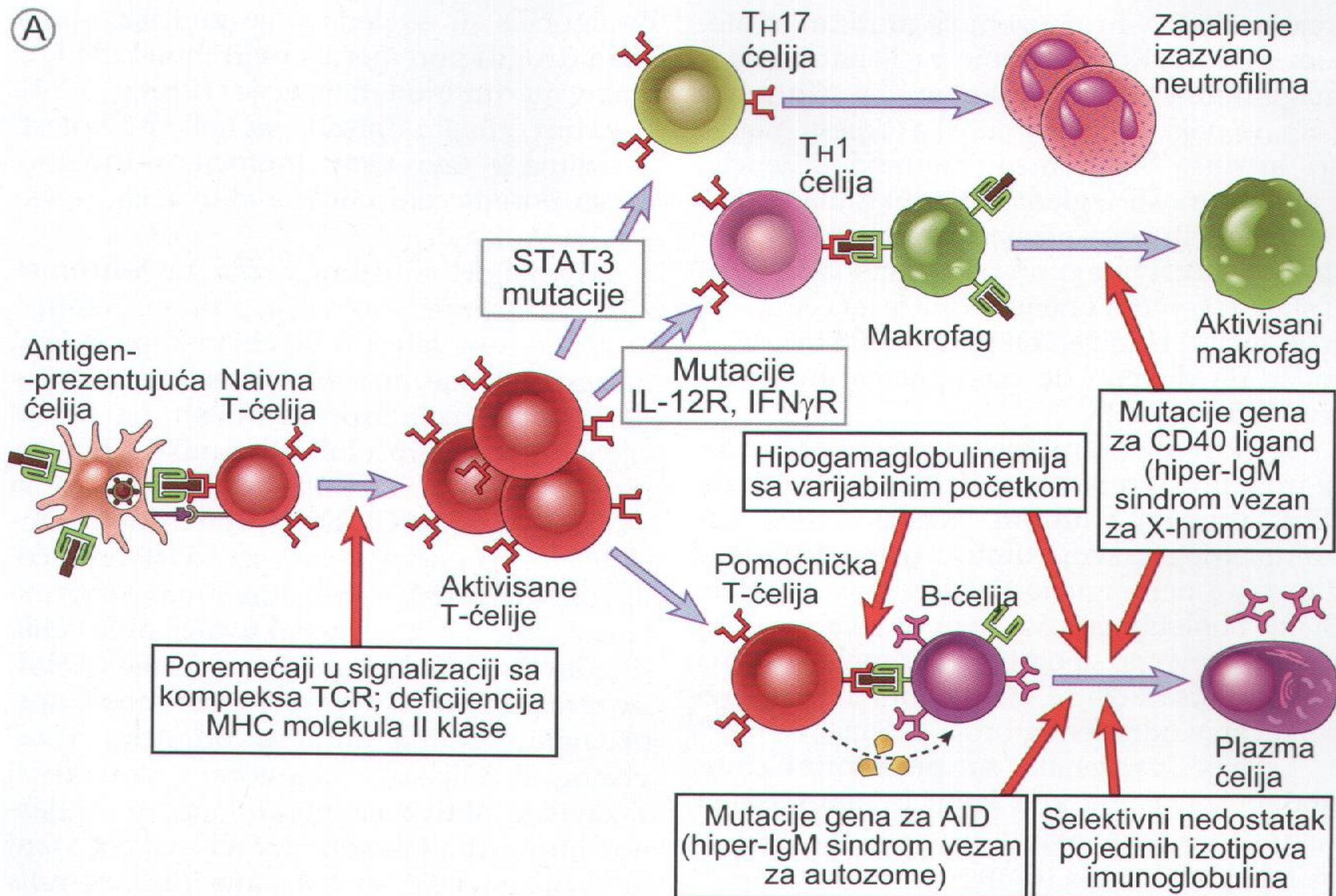
Поремећаји активације и функције лимфоцита



B Bolest	Funkcionalni poremećaji	Mehanizmi poremećaja
Hiper-IgM sindrom čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Poremećaj u T-zavisnoj aktivaciji B-ćelija i makrofaga	Mutacije gena za CD40 ligand
Teška kombinovana imunodeficijencija	Smanjenje ili odsustvo produkcije pojedinih izotipova imunoglobulina; osetljivost na bakterijske infekcije ili bez kliničkih manifestacija	Mutacije gena za receptore faktora rasta B-ćelija i kostimulatora
Deficijentna ekspresija MHC II klase: sindrom golih limfocita	Nedostatak ekspresije MHC II klase i poremećaj aktivacije CD4 ⁺ T-ćelija; defekt celularne imunosti i humoralne imunosti zavisne od T-ćelija	Mutacije gena koji kodiraju transkripcione faktore potrebne za ekspresiju gena MHC II klase
Poremećaji u ekspresiji TCR kompleksa ili TCR signalizaciji	Smanjen broj T-ćelija ili poremećen odnos CD4 ⁺ i CD8 ⁺ subpopulacija; smanjena celularna imunost	Retki slučajevi usled mutacija ili delecija gena koji kodiraju CD3 proteine, ZAP-70

Поремећаји активације и функције лимфоцита

(A)



Друге болести удружене са поремећајем лимфоцита

- Wiskott-Aldrich-ов синдром. Наслеђивање везано за X хромозом.

протеин WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein)

поремећај у везивању овог протеина за адаптерске молекуле и цитоскелет у хематопоезним ћелијама. Зато настаје:

- ✓ дефект у покретљивости леукоцита
- ✓ мали лимфоцити и тромбоцити
- ✓ поремећај у активацији и формирању синапси на нивоу лимфоцита

Екцем, тромбоцитопенија, имунодефицијенција

Друге болести удружене са поремећајем лимфоцита

- Атаксија-телангиектазија

протеин АТМ (ataxia teleangiectasia mutated)
поремећај репарације ДНК (нарочито у VDJ
рекомбинацији)

- ✓ настајање измењених антигенских репертора на Т и Б лимфоцита
- ✓ хипоплазија тимуса
- ✓ IgA, IgG2 дефицијенција

Атаксија, телеангиектазија, имунодефицијенција

Стечене (секундарне) имунодефицијенције

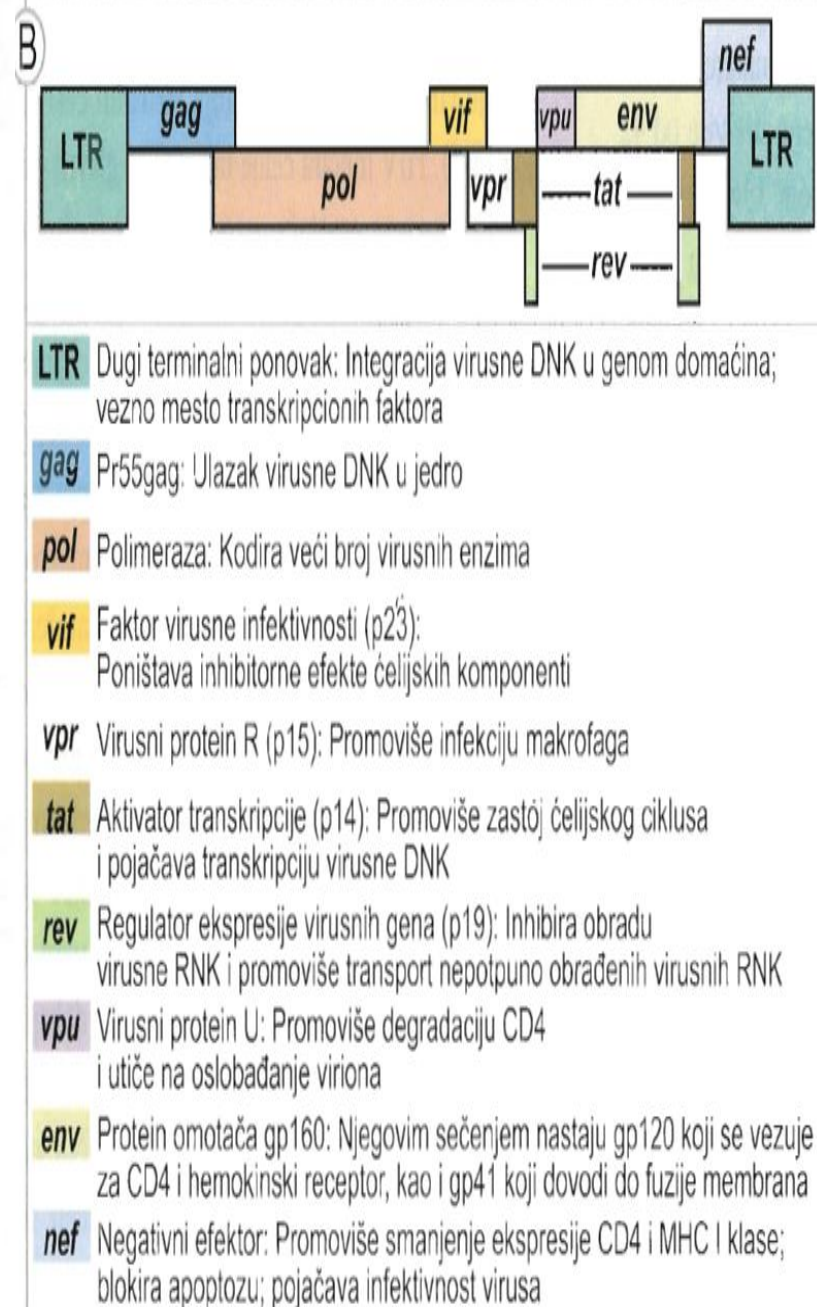
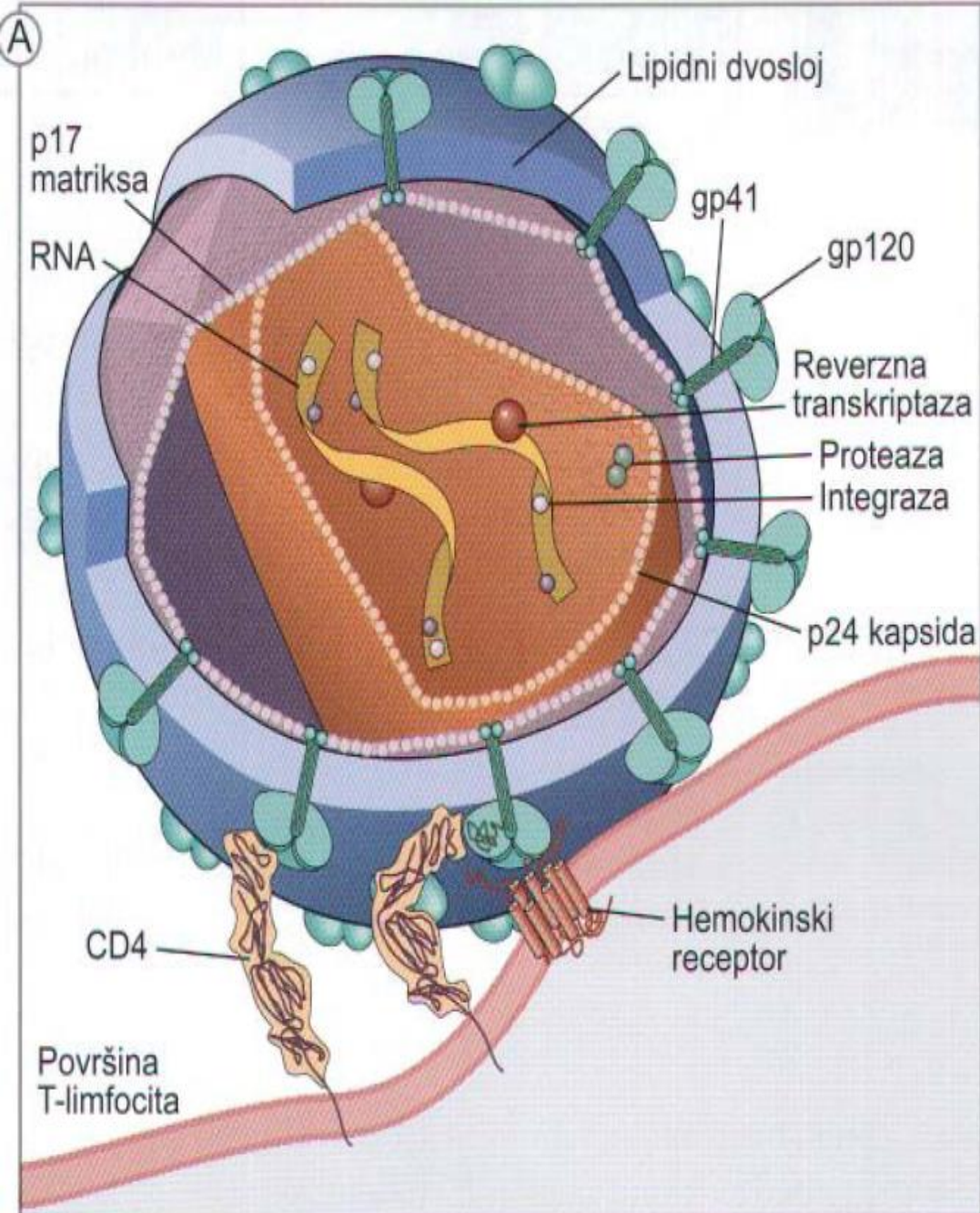
Uzrok	Mehanizam
Infekcija virusom humane imunodeficijencije	Smanjenje broja pomoćničkih CD4+ T-ćelija
Lečenje tumora zračenjem i hemioterapijom	Smanjen broj prekursora svih leukocita u kostnoj srži
Zahvaćenost kostne srži malignim tumorima (metastaze, leukemije)	Smanjenje prostora za razvoj leukocita
Proteinsko-kalorijska malnutricija	Metabolički poremećaji koji dovode do inhibicije sazrevanja i funkcije limfocita
Uklanjanje slezine	Smanjenje fagocitoze mikroorganizama

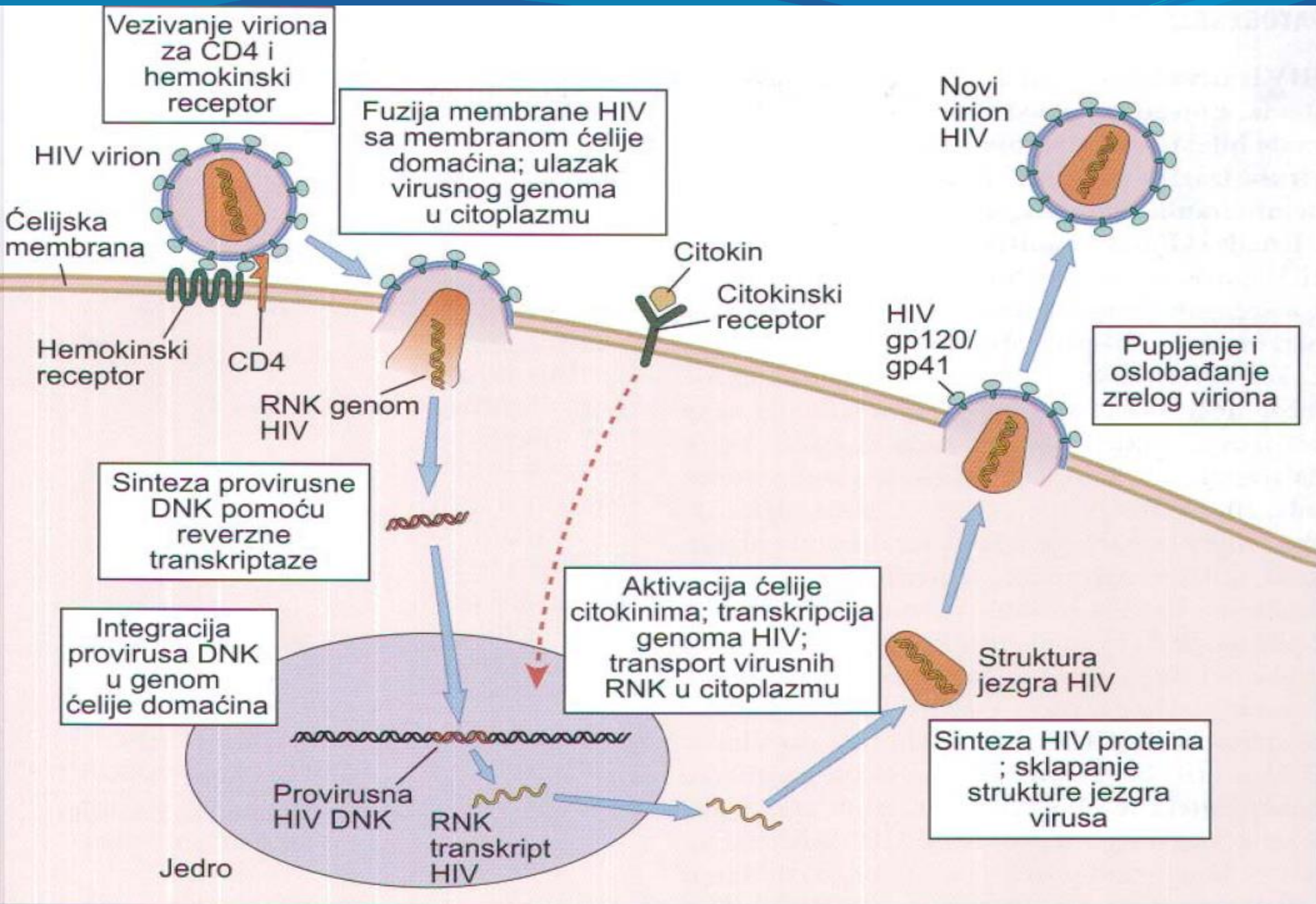
Синдром стечене имунодефицијенције (AIDS)

Вирус хумане имунодефицијенције (HIV)

Ретровирус који који инфицира ћелије имунског система, нарочито **CD4+ T** лимфоците који прогресивно пропадају.

Инкубација од неколико месеци до неколико десетина година.





Механизми имунодефицијенције

- Директан цитопатогени ефекат на **CD4+ T** лимфоците

↑ пропустљивости мембране

интерференција са целуларним протеинима

- Поремећај функције **CD4+ T** лимфоцита

↑ Th2

↑ Tregs

немогућност формирања имунске синапсе APC

Механизми имунодефицијенције

- Макрофаги
- Дендритичне ћелије
- FDC

Патогенеза AIDS-а

Primarna infekcija
ćelija krvi i sluznica

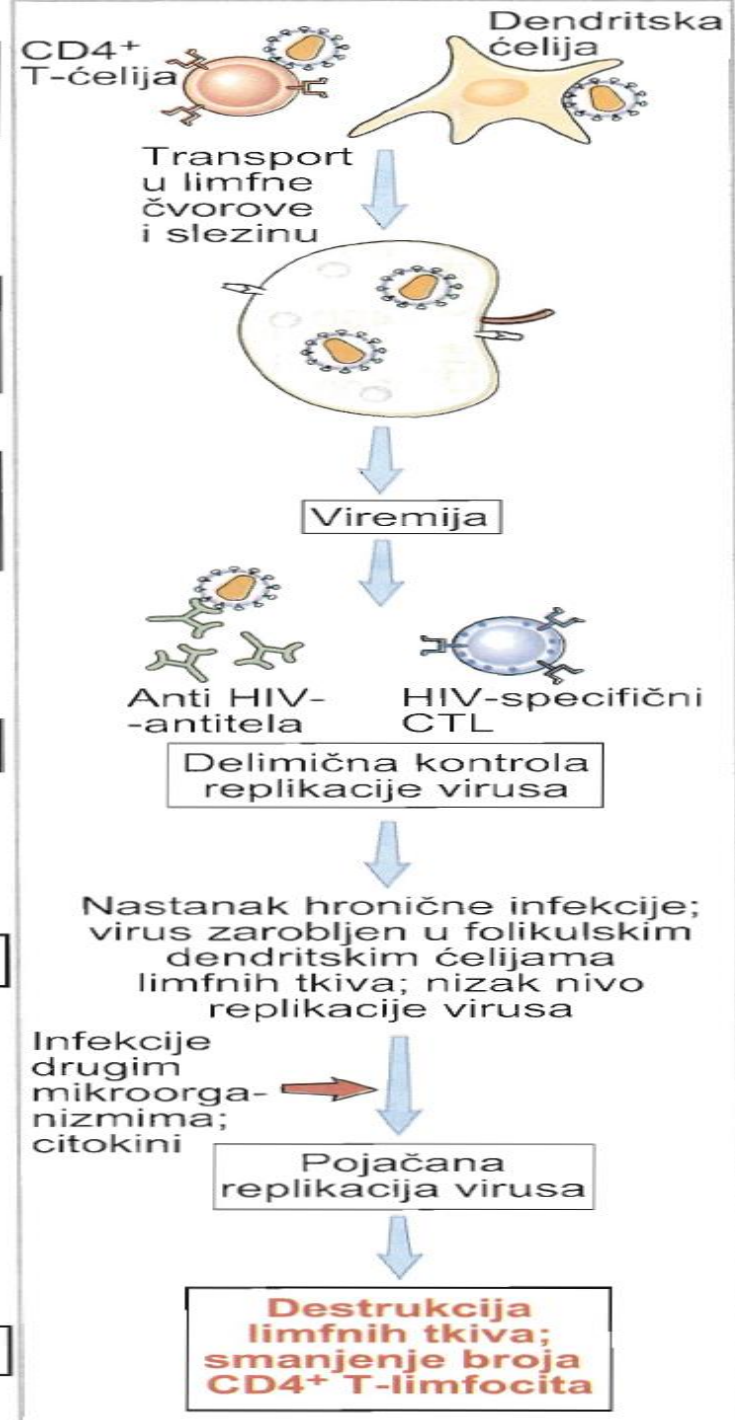
Infekcija koja je
zahvatila limfna tkiva
(npr. limfne čvorove)

Akutni HIV sindrom,
širenje infekcije
po celom organizmu

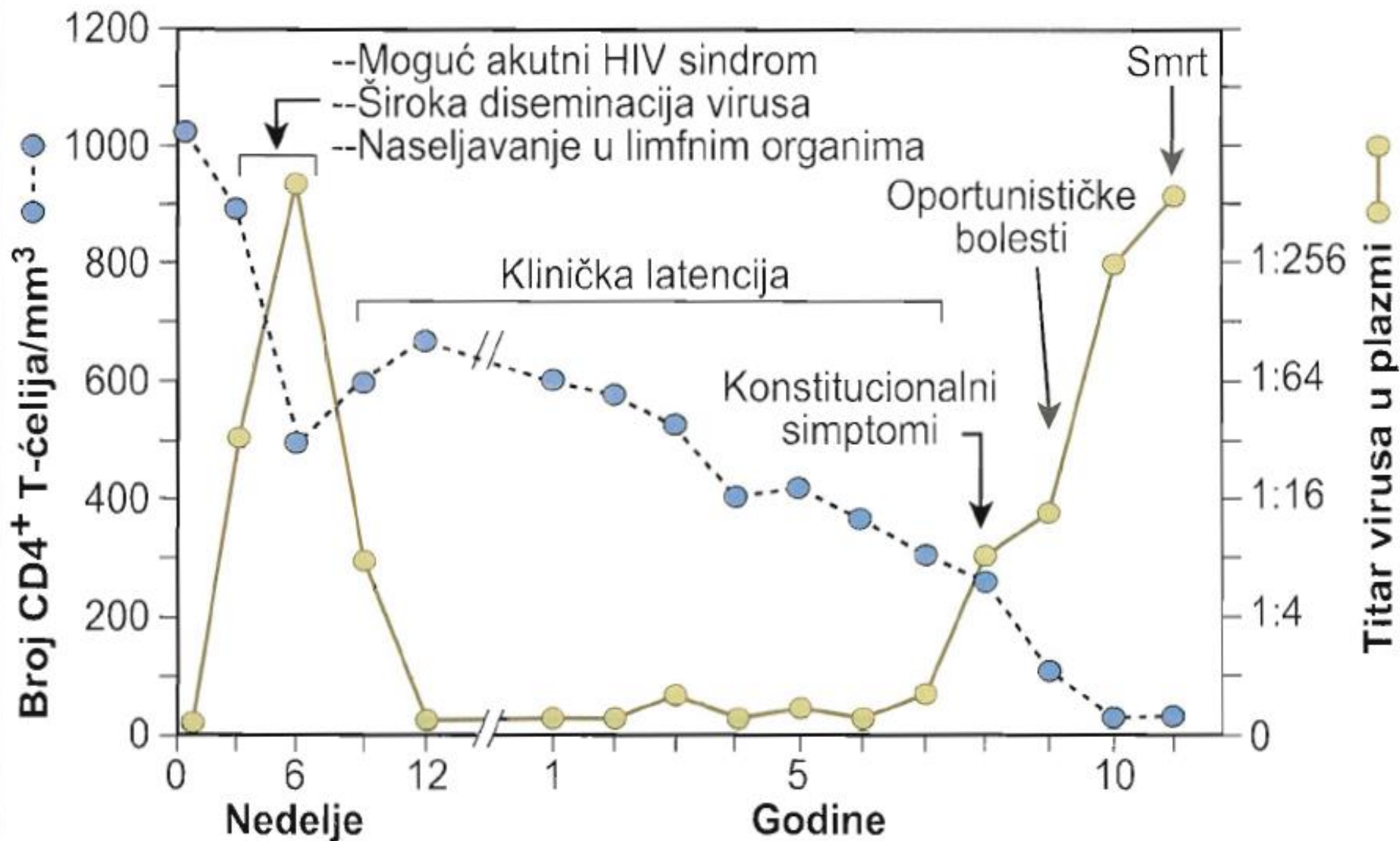
Imunski odgovor

Klinička latencija

AIDS



Клиничке карактеристике HIV инфекције и AIDS-а



Примарни HIV синдром

Симптоми слични прехлади, грипу или мононуклеози (6 до 12 недеља од инфекције) или **асимптоматски**

- ✓ лимфаденопатија
- ✓ грозница
- ✓ осип по кожи
- ✓ главобоља
- ✓ умор
- ✓ дијареја

Примарни HIV синдром

- Симптоми неспецифични
- Антитела на HIV негативна (период прозора), постају позитивна 6 недеља до 6 месеци након инфекције (сероконверзија). Зато се ELISA тест најраније ради 6 недеља (најбоље око 2 месеца) после ризичног контакта и понавља 3 и 6 месеца. Потврдни тестови Western blot и PCR
- Велики број HIV-а у периферној крви
- Пролази спонтано и инфицирана особа улази у асимптоматску фазу која траје годинама

Период клиничке латенције

- HIV наставља да се репликује док се број CD4 + T лимфоцита константно смањује
- Кад се број CD4 + T лимфоцита смањи **испод 500/mm³** (μl) крви могућ је развој опортунистичких инфекција:
 - перзистентна herpes-zoster инфекција
 - Орална кандидијаза
 - Орална леукоплакија
 - Капошијев сарком

Орална кандидијаза



Орална леукоплакија



- Хроничне секундарне инфекције и инфламација
- Epstein-Barr вирус

Капошијев сарком HHV-8

- Тумор крвних судова



AIDS

- Кад се број CD4 + T лимфоцита смањи **испод 200/mm³** (μl) крви развијају се:
 - *Pneumocystis jirovecii* пнеумонија
 - Криптококни (*Cryptococcal*) менингитис
 - Токсоплазма
- Кад се број CD4 + T лимфоцита смањи **испод 50/mm³** (μl) крви развијају се:
 - Инфекције узроковане микробактеријама (*Mycobacterium avium*)
 - Цитомегаловирусне инфекције
 - Лимфоми
 - Деменција
 - Смрт

Механизми избегавања имунског одговора

- Антигенске варијације
- Инхибиција активације комплемента
- Смањење експресије МНС I
- Инхибиција Th1 одговора