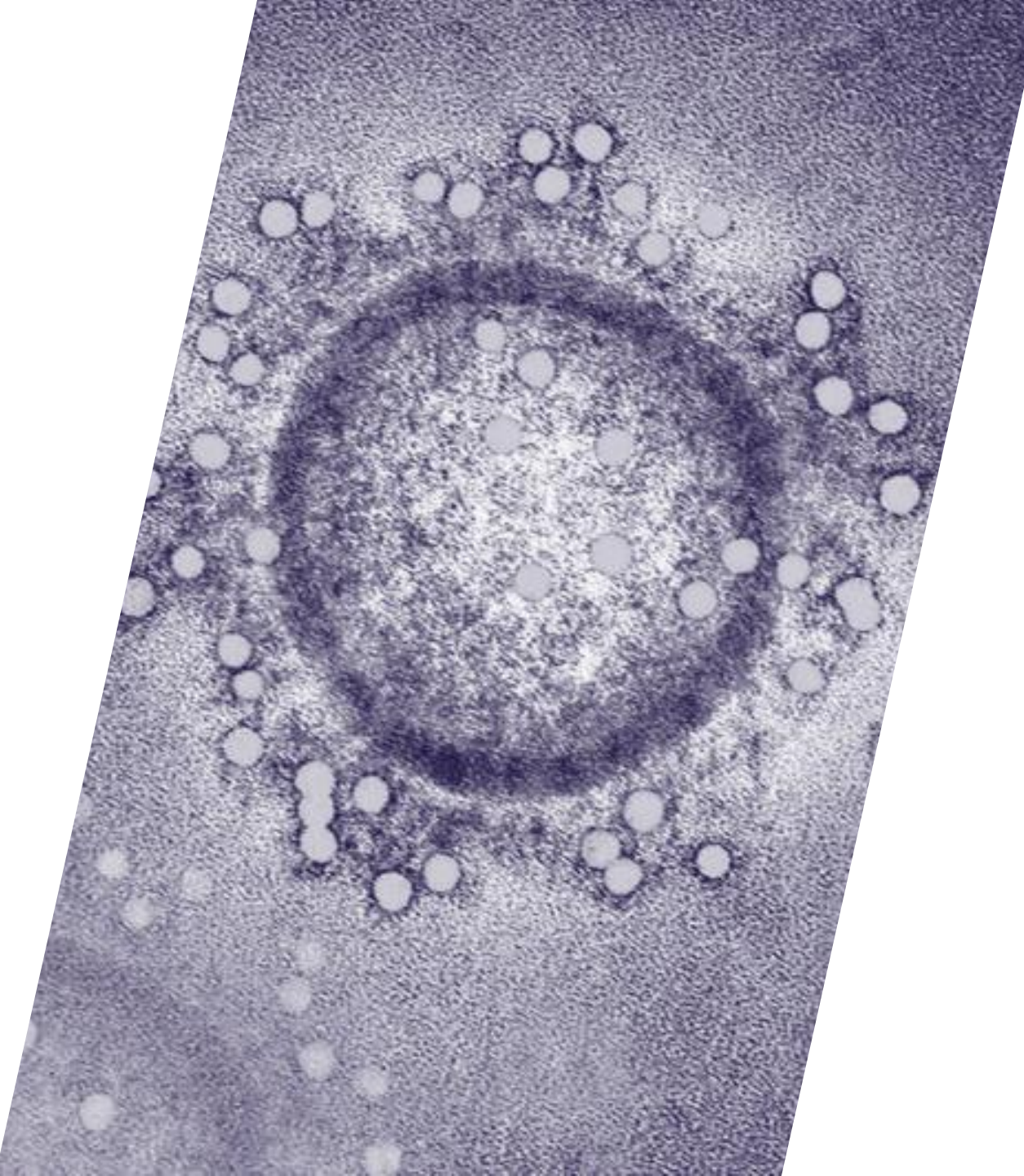




UVOD U IMUNOLOGIJU UROĐENI I STEČENI IMUNITET

Prof. dr Andrea Radalj

An electron micrograph of a virus particle, showing a central core surrounded by a shell of protein subunits. The image is in grayscale and has a grainy texture.

IMUNOLOGIJA

IMUNITET - SKUP REAKCIJA ORGANIZMA
KOJIMA ON MOBILIŠE SVOJE FAKTORE,
PREPOZNAJE I

UKLANJA STRANU MATERIJU

KONTROLIŠE PROLIFERACIJU ĆELIJA (TUMORI)

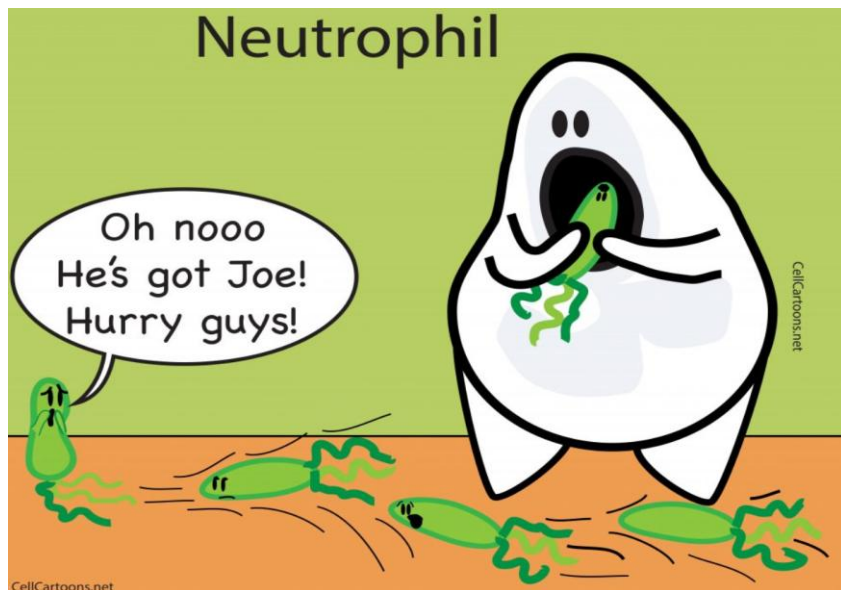
UKLANJA ISTROŠENE PROIZVODE ORGANIZMA

- HUMORALNI FAKTORI

- ĆELIJSKI FAKTORI

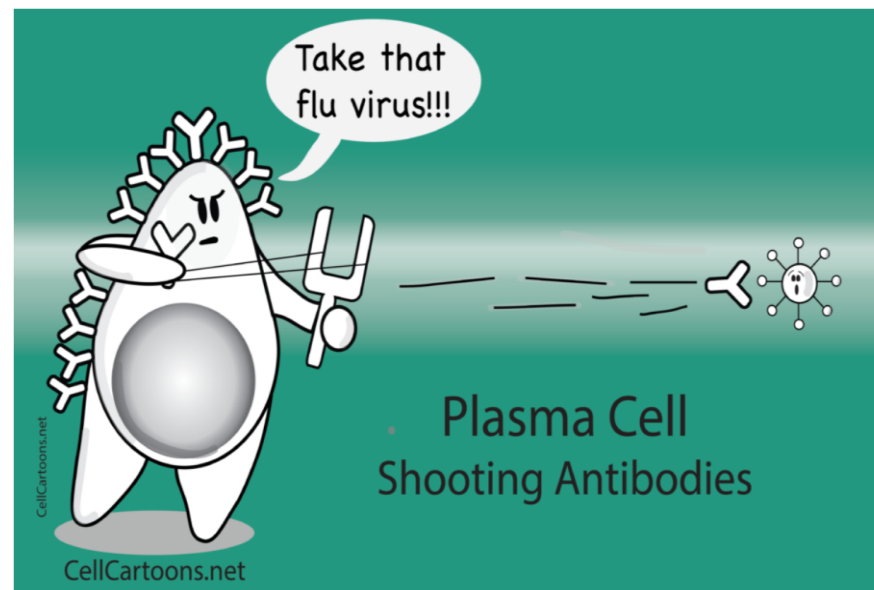
} SPECIFIČNI
ILI
NESPECIFIČNI

NESPECIFIČNI (UROĐENI) IMUNITET



- Raspoznavanje sopstvenog od stranog
- Bez specifičnosti
- Dejstvo – odmah – prva linija odbrane
- Nema imunološke memorije

SPECIFIČNI (STEČENI) IMUNITET



- Raspoznavanje sopstvenog od stranog
- Visoka specifičnost (antigeni)
- Dejstvo – više dana ili nedelja
- Imunološka memorija – „pamti“ se susret sa uzročnikom „za sledeći put“

- Nespecifični faktori - deluju odmah posle prvog kontakta

Veliki broj patogena – molekularni obrasci

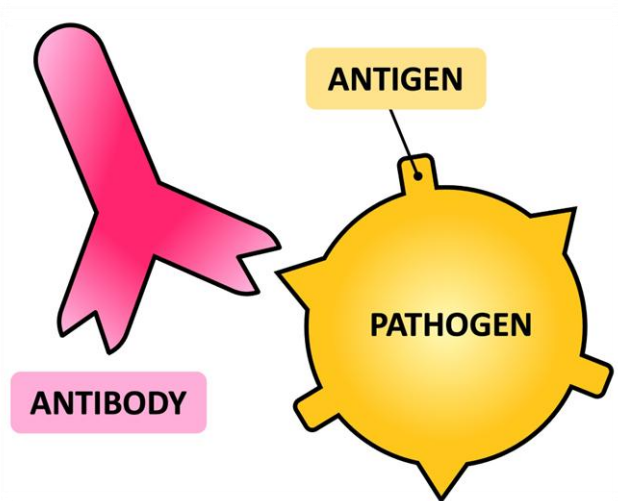
Nema imunološkog pamćenja

- Specifični faktori – odloženo deluju posle prvog kontakta ALL

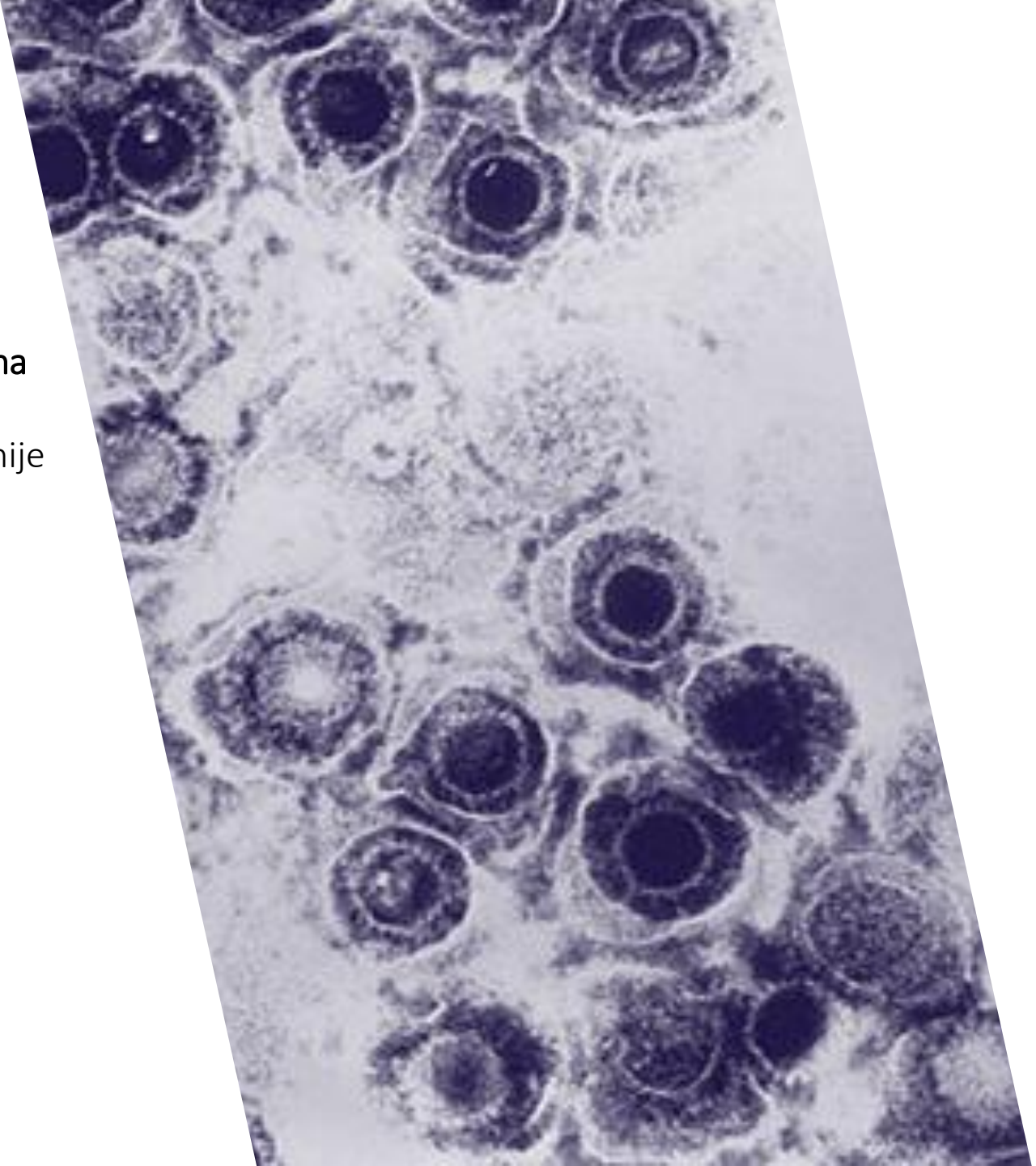
Imunološko pamćenje

Reaguju na specifične molekule **ANTIGENE** – sastavni deo patogena

- **Antigeni** - supstance koje izazivaju imunološku reakciju, a kasnije specifično reaguju sa njenim efektorima
- **Antitela** – proteini krvne plazme – specifični za antigene



<https://ib.bioninja.com.au/antigens/>



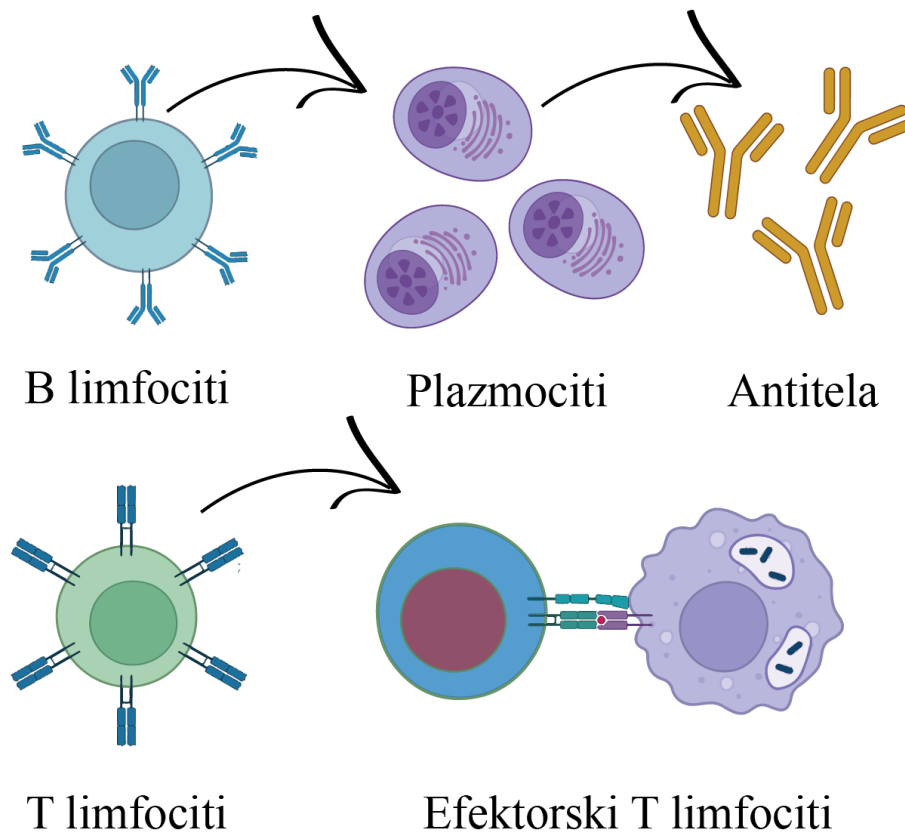
FUNKCIONALNI ELEMENTI IMUNSKOG SISTEMA

Faktori urođene - prirodne – nespecifične otpornosti				Faktori stečene - specifične otpornosti	
Anatomske strukture i mehaničke aktivnosti	Inhibitorni sekreti	Antimikrobni faktori	Ćelije	Ćelije	Sekreti
Koža Sluznice	HCl Masne kiseline Žuč Mucini	Lizozim Komplement Interferon Proteini akutne faze Properdin Laktoperoksidaza	Makrofagi Dendritične ćelije Neutrofili Eozinofili NK ćelije	T limfociti B limfociti	Citokini Antitela

Urođeni (nespecifični) imunitet



Stečeni (specifični) imunitet



Vreme nakon infekcije

MHC CLASS I MOLECULES



PLATELETS



~~MATURE
ERYTHROCYTES~~

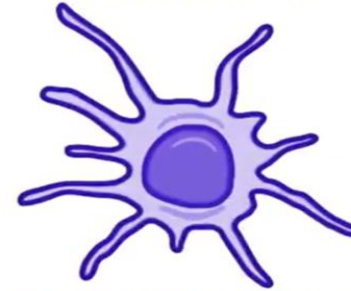
MHC CLASS II MOLECULES



MONOCYTES



MACROPHAGES



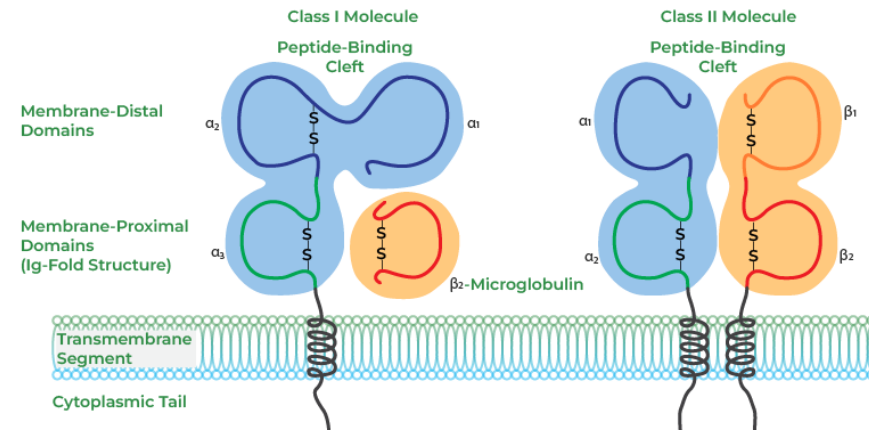
DENDRITIC CELLS



B CELLS

ANTIGEN PRESENTING CELLS  2022 Edition

MHC Class I vs MHC Class II



https://www.osmosis.org/learn/MHC_class_I_and_MHC_class_II_molecules

<https://www.geeksforgeeks.org/biology/difference-between-mhc-class-1-and-mhc-class-2-proteins/>

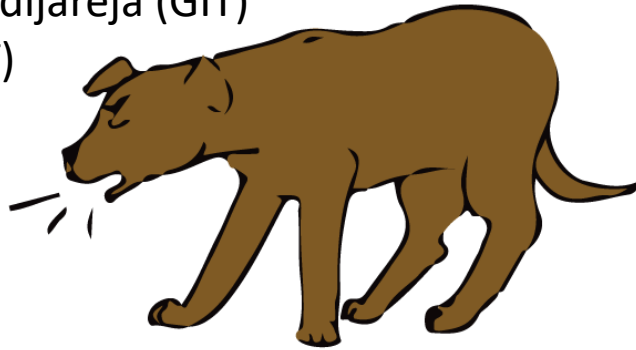
UROĐENI IMUNITET



Prvi nivo odbrane

Koža i sluzokože - fizička barijera organizma

Mehanički faktori – odstranjivanje mikroorganizama čišćenjem svoje površine: kašalj, nosni iscedak ili mucini (RT) povraćanje i dijareja (GIT) mokraća (UT)



Mikrobiološki faktor – mikrobiota – kompeticija za hranljive materije, adherencija za receptore epitelних ćelija



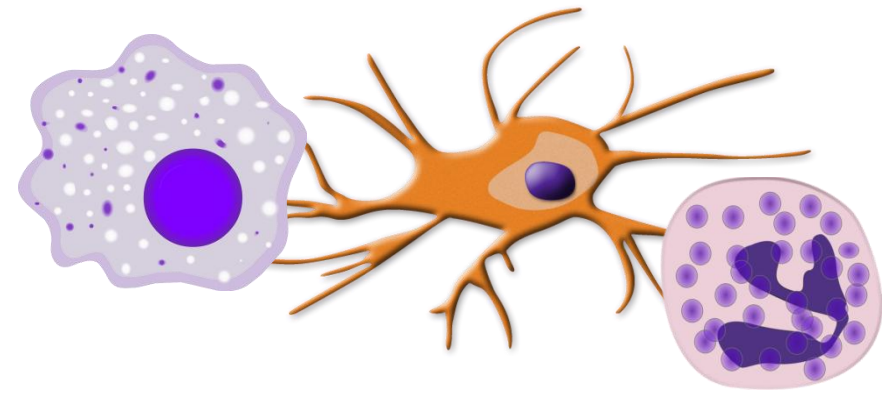
Hemijski faktori

masne kiseline – koža
enzimi – lizozim – pljuvačka, suze, znoj
niska pH – želudac
antibakterijski peptidi – defenzini – koža, creva, kriptidini - creva



Drugi nivo odbrane

Zasniva se na činjenici da se mikroorganizmi hemijski razlikuju od ćelija organizma



Granulociti i monociti (makrofagi) su sposobni da otkriju molekularne strukture mikroorganizama i izazovu njihovu destrukciju

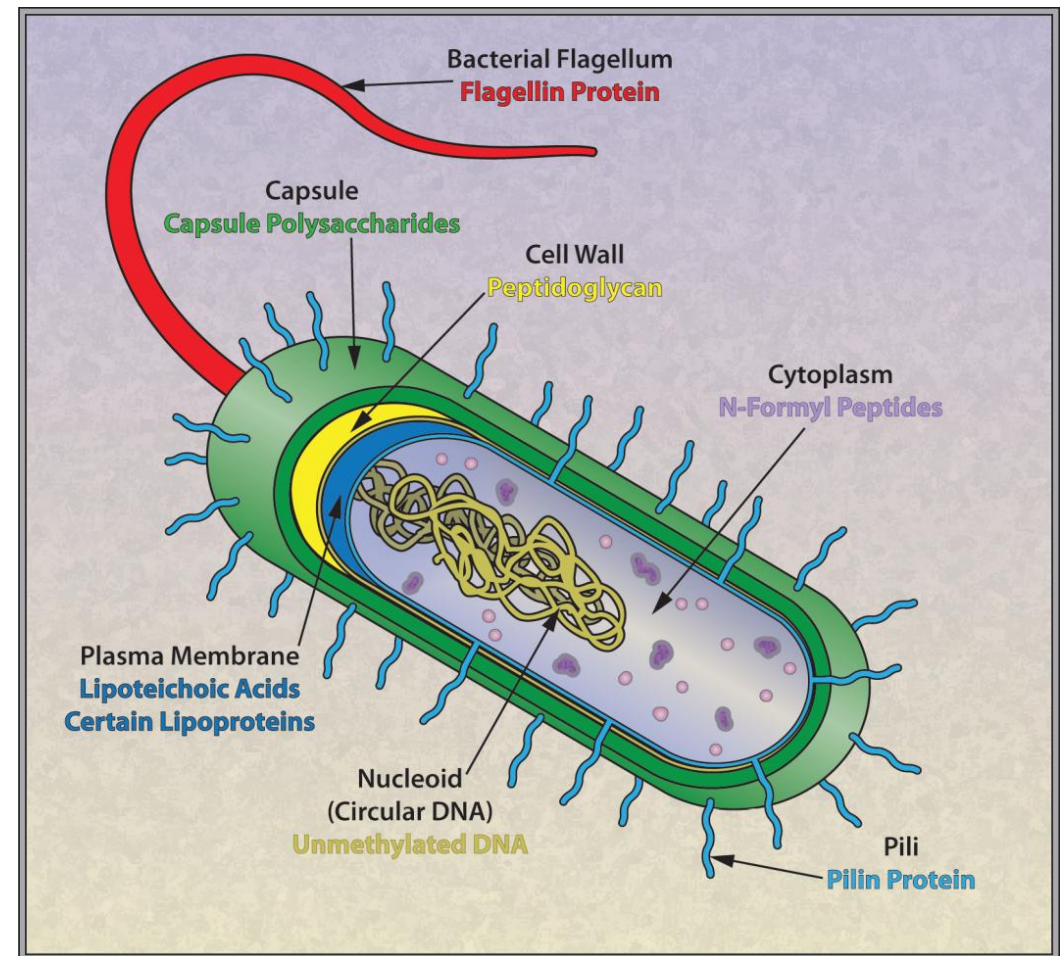
- **Molekulski obrasci patogena** - **pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)**
- **Receptori prepoznavanja obrasaca** - pattern recognition receptors (PRRs) prepoznaju neinfektivne sopstvene od infektivnih stranih komponenti
- Oštećenje tkiva, smrt ćelija - **signali opasnosti** - **danger – associated molecular patterns (DAMPs)** ili alarmini

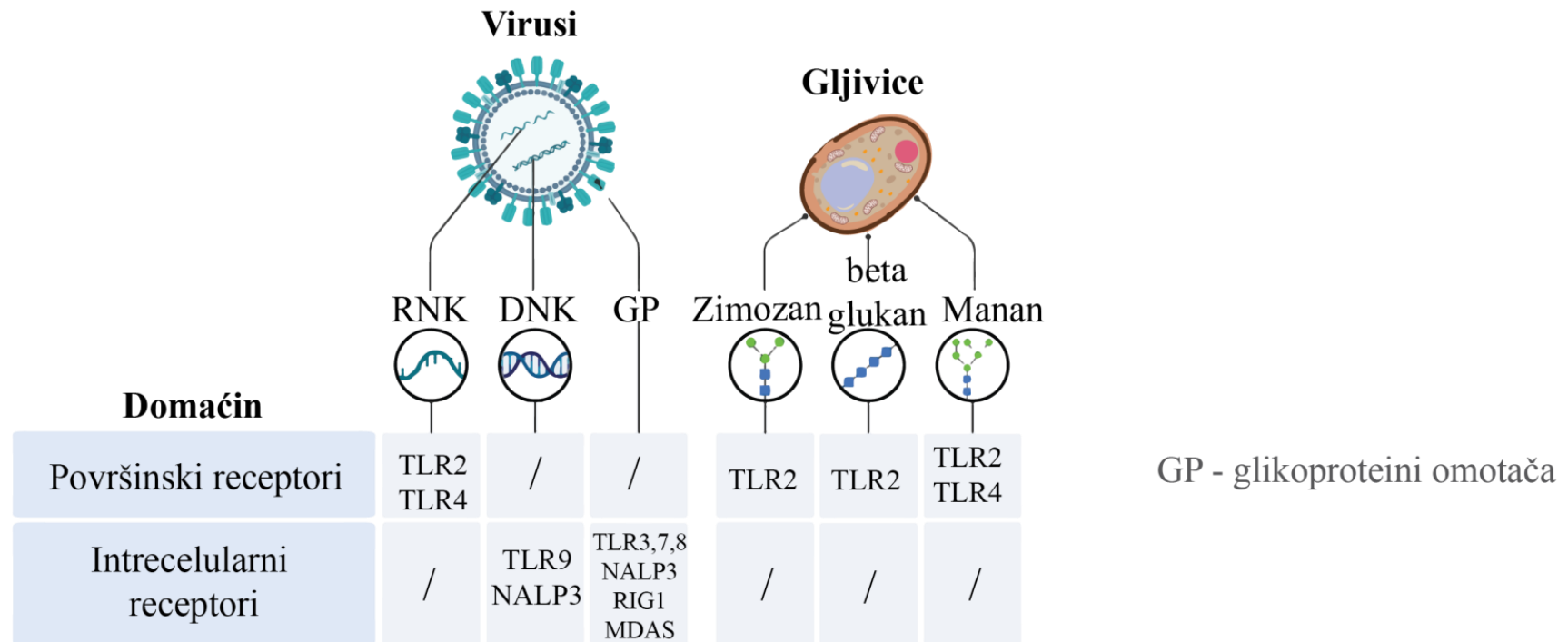
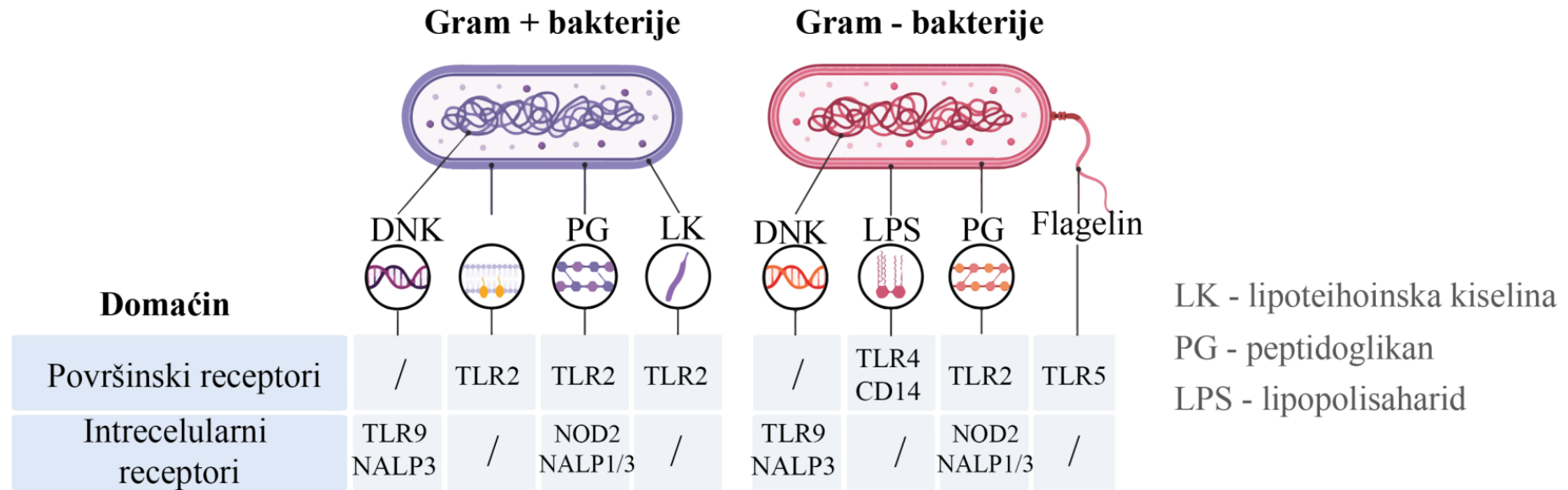
Molekulski obrasci

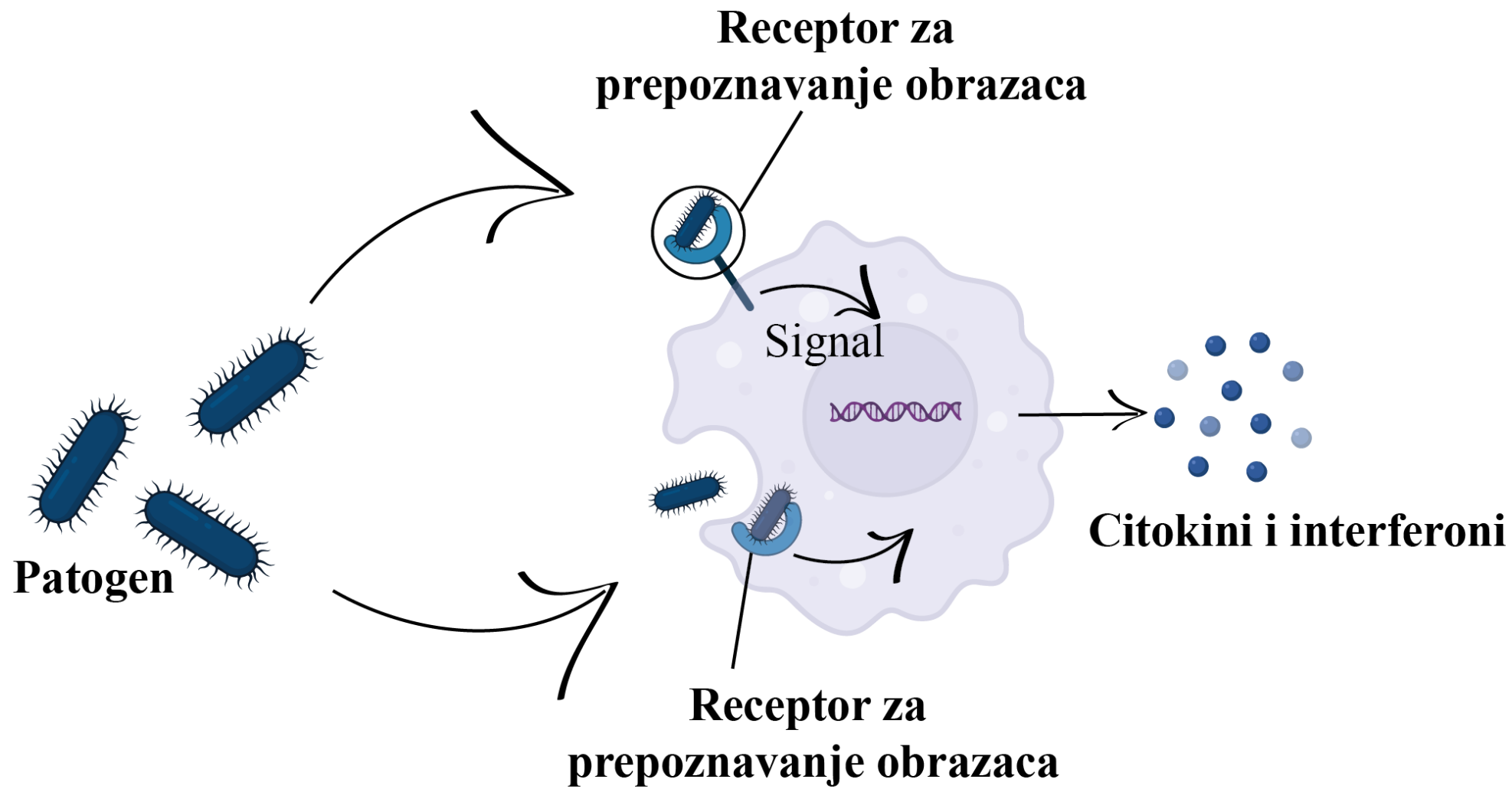
Strukture prisutne na određenim grupama/klasama patogena

- neophodne za njihov život i replikaciju
- ne nalaze se na ćelijama sisara i ptica

- Nukleinske kiseline - dvolančana RNK, nemetizovani CpG dinukleotidi..
- Strukture ćelijskog zida bakterija LPS, peptidoglikan, flagelin, pili...
- Oligosaharidi bogati manozom







Sistem komplementa

•Humoralni faktor nespecifičnog imuniteta

- Proteini krvne plazme
- Sinteza u jetri
- Kaskadna reakcija – uništavanje patogena

3 puta aktivacije:

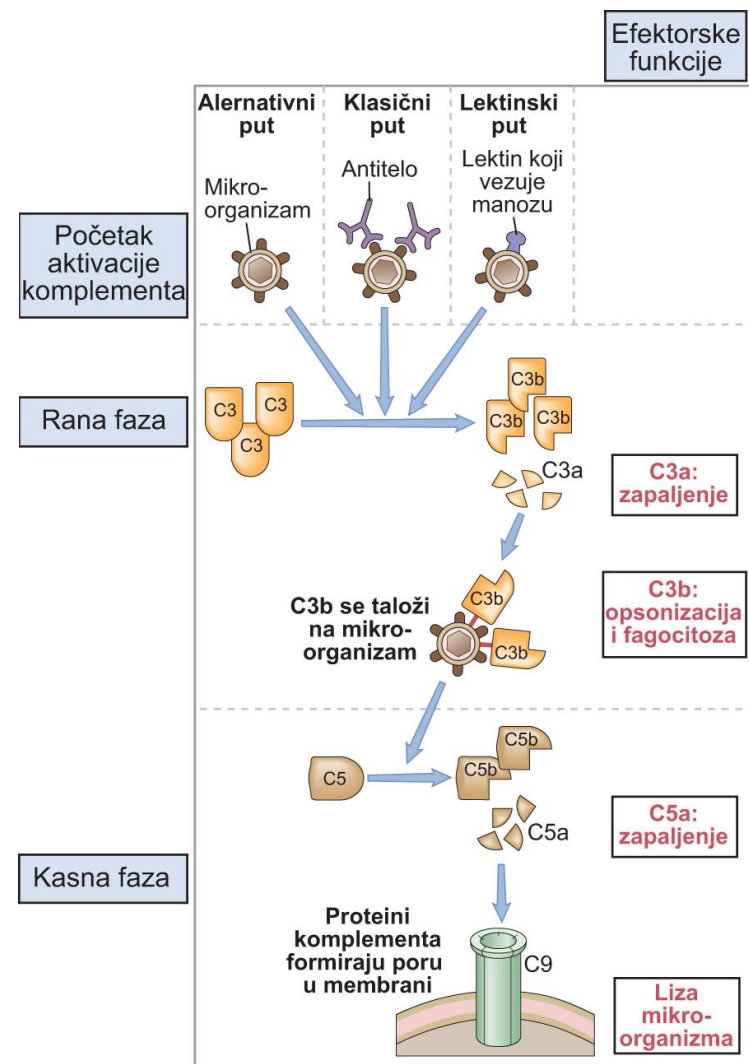
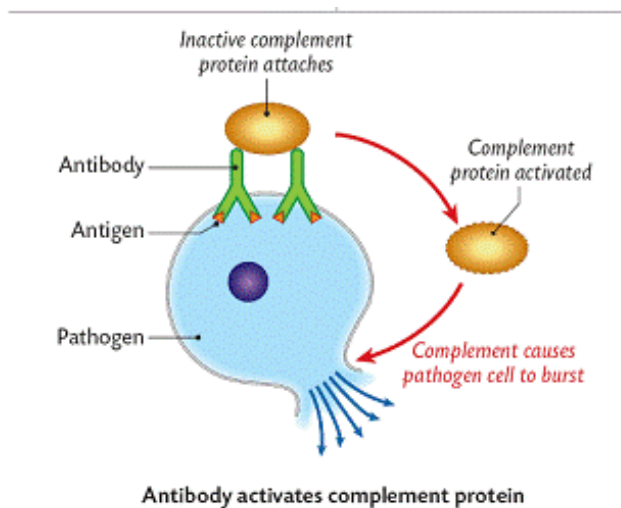
- 1. Klasični (putem antitela)
- 2. Alternativni (putem PAMP)

Različite strukture ćelijskog zida bakterija (LPS i peptidoglikan) aktiviraju komplement - direktno ubijanje bakterija lizom

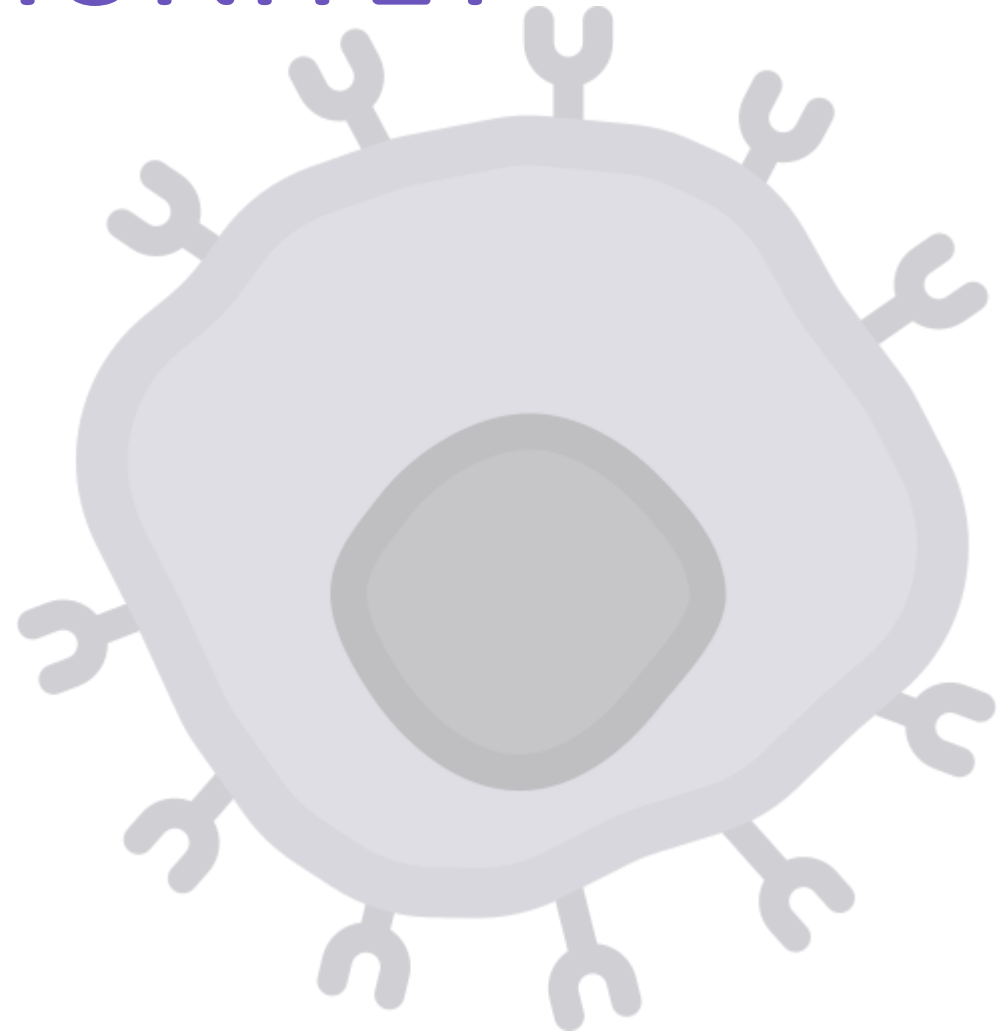
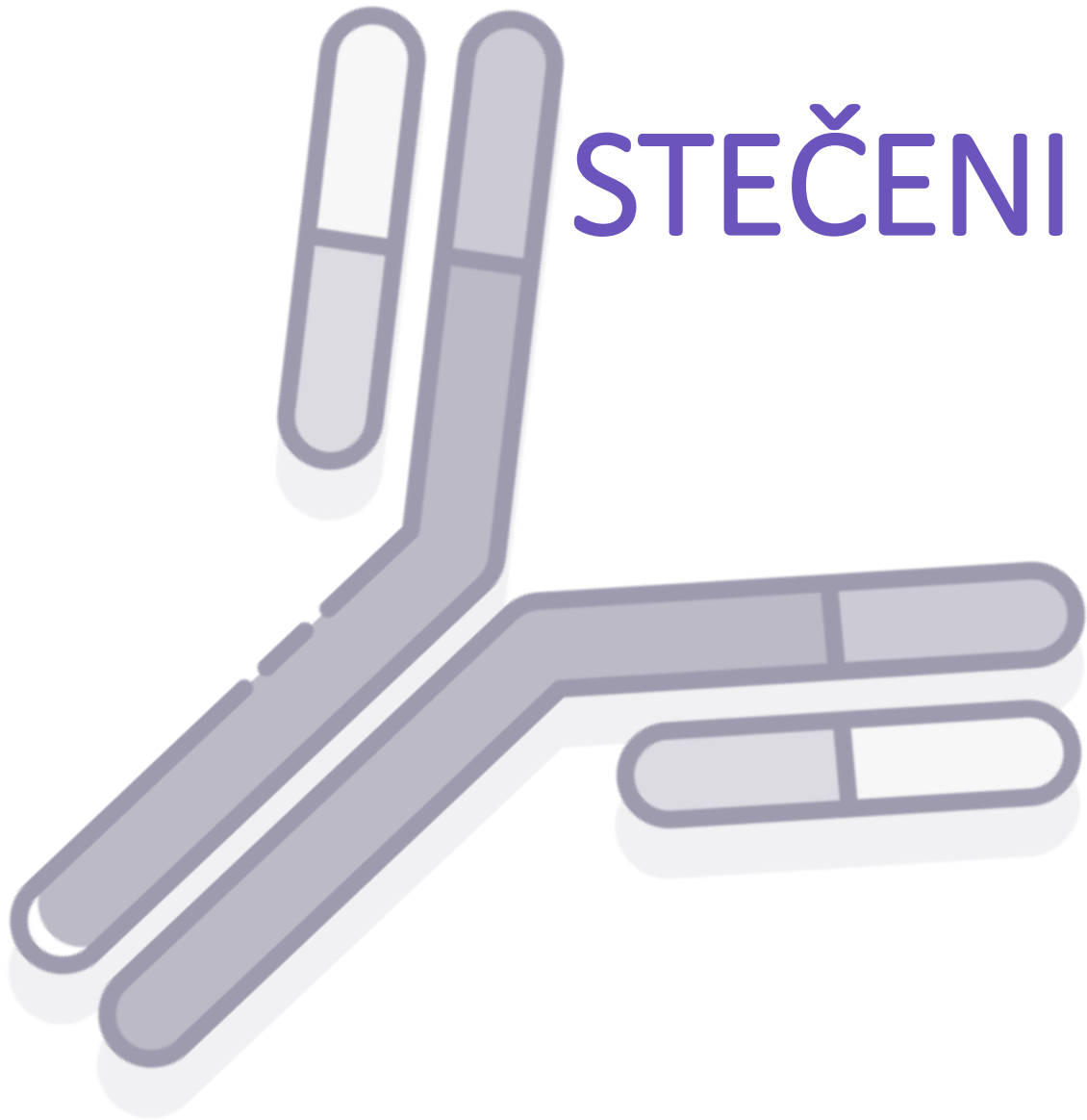
3. Lektinski put (putem PAMP)

Manoza na površini mnogih bakterija reaguje sa lektinom koji vezuje manozu (MBL) i pokreće lektinski put

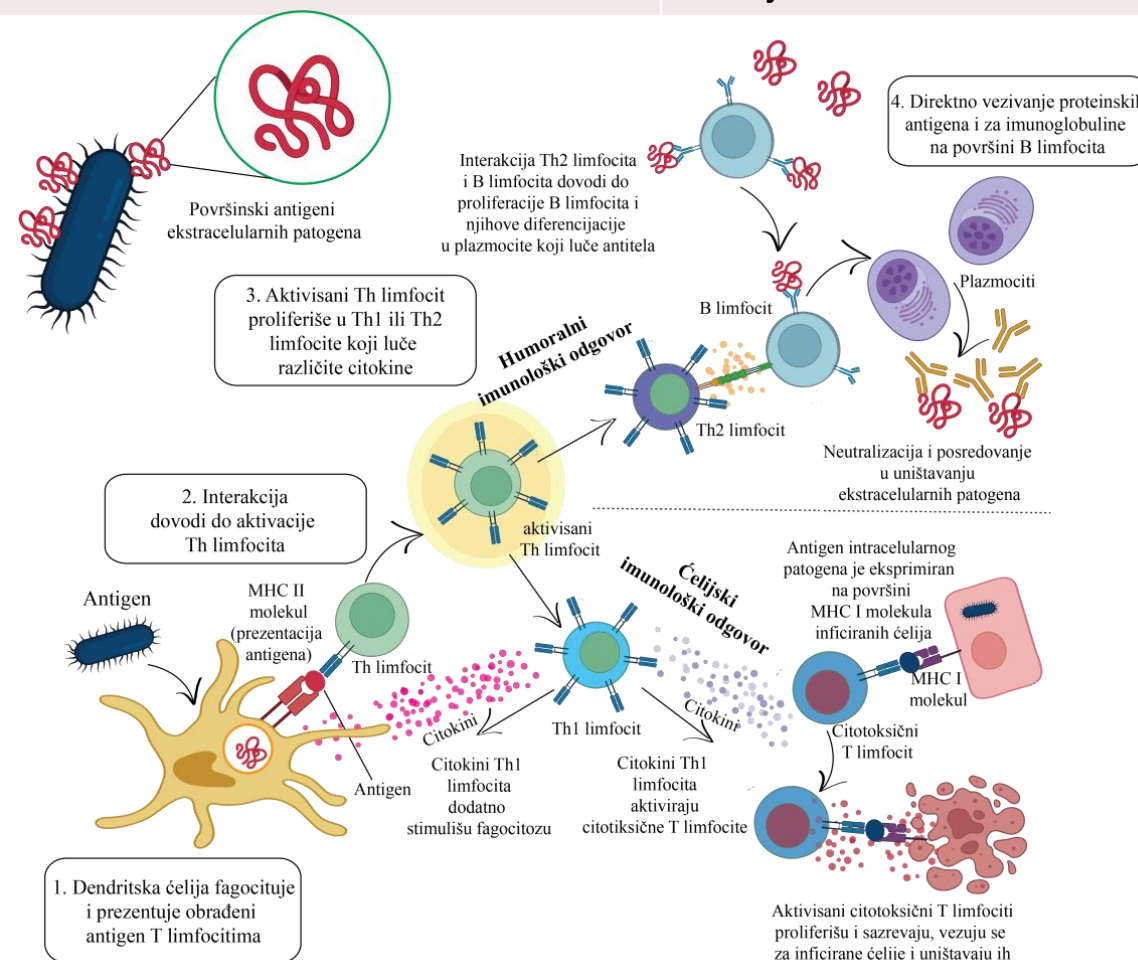
- Uništavanje bakterija, virusa, oštećenih I inficiranih ćelija
- **Opsonizacija bakterija** posredovana C3b fragmentom i **olakšana fagocitoza**



STEČENÍ IMUNITET



Humoralni imunitet	Ćelijski imunitet
B limfociti (kostna srž)	T limfociti (kostna srž, timus)
Ekstracelularni patogeni i toksini	Intracelularni patogeni (virusi, bakterije, paraziti), tumori
Prepoznaje obrađene i neobrađene antigene	Prepoznaje obrađene antigene prezentovane na MHC
Plazmociti luče antitela	T ćelije ubice

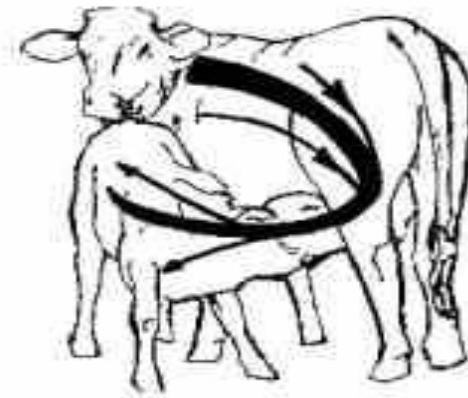


Organizam posle kontakta sa antigenom uzročnika razvija specifične mehanizme svoje humoralne i ćelijske odbrane, tj. antitela i senzibilisane limfocite koji prilikom ponovnog susreta sa antigenom mogu da ga uklone iz organizma



Aktivni

Prirodni



Pasivni



Veštački





ORGANI I ČELIJE IMUNOLOŠKOG SISTEMA

PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI	SEKUNDARNI LIMFOIDNI ORGANI
Organi u kojima sazrevaju limfociti	Organi u kojima sazreli limfociti učestvuju u stečenom imunološkom odgovoru
Proliferacija, diferencijacija i sazrevanje ćelija limfoidne loze	Zreli limfociti ispoljavaju svoju funkciju
Sadrže samo T ili samo B limfocite	Sadrže i T i B limfocite
Nema kontakta sa antigenima	Kontakt sa antigenima
Involucija tokom života	Povećavanje tokom života

PRIMARNI (CENTRALNI) LIMFOIDNI ORGANI

- Organi u kojima se odigrava sazrevanje limfocita
- T i B limfociti – **t**imus i **b**one marrow) / **B**ursa Fabricii
- Razvijaju se u ranom fetalnom stadijumu razvoja jedinke - nezreli limfociti migriraju iz kostne srži
- Limfociti se tu **ne susreću** sa antigenima

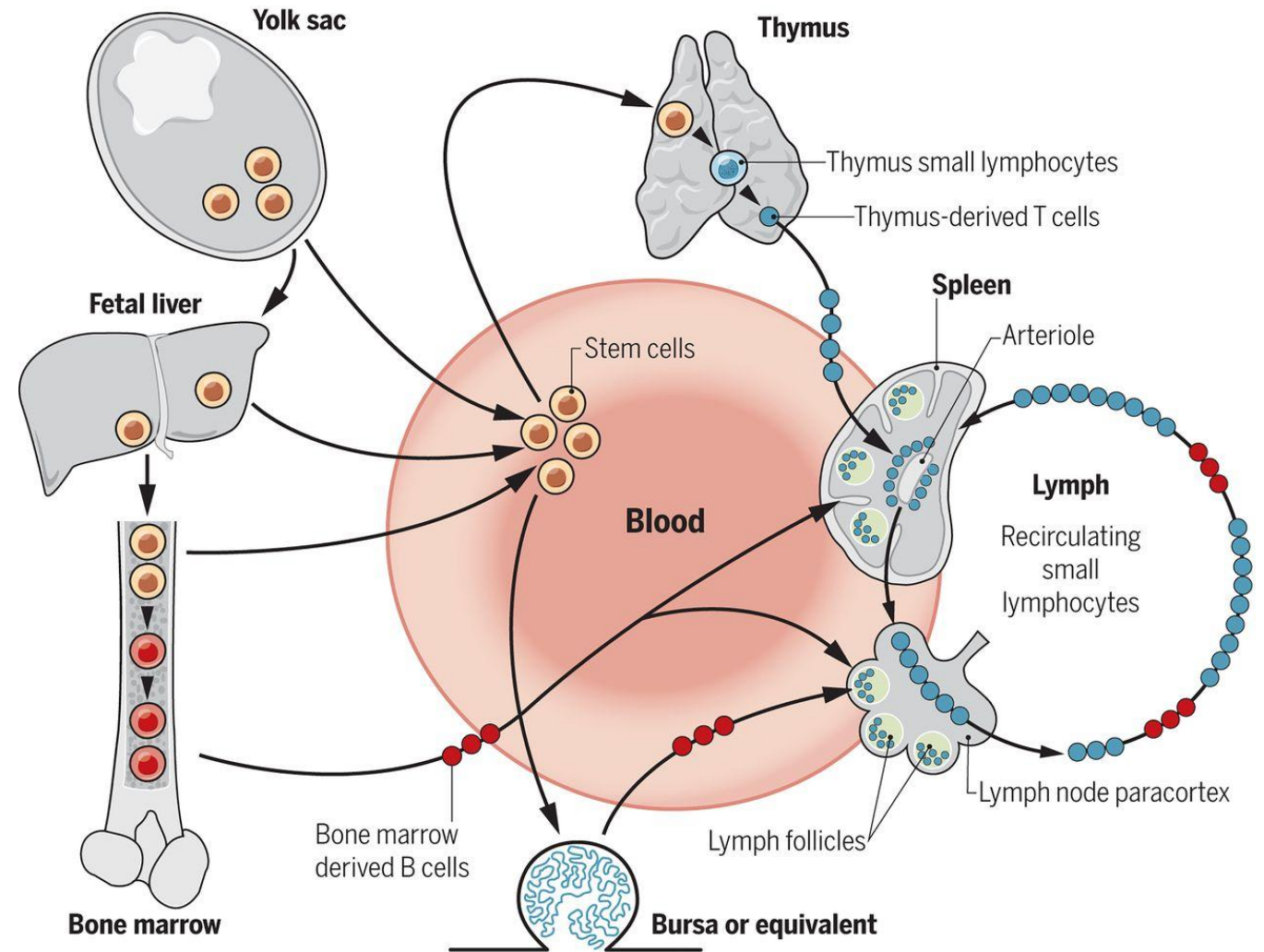
TIMUS

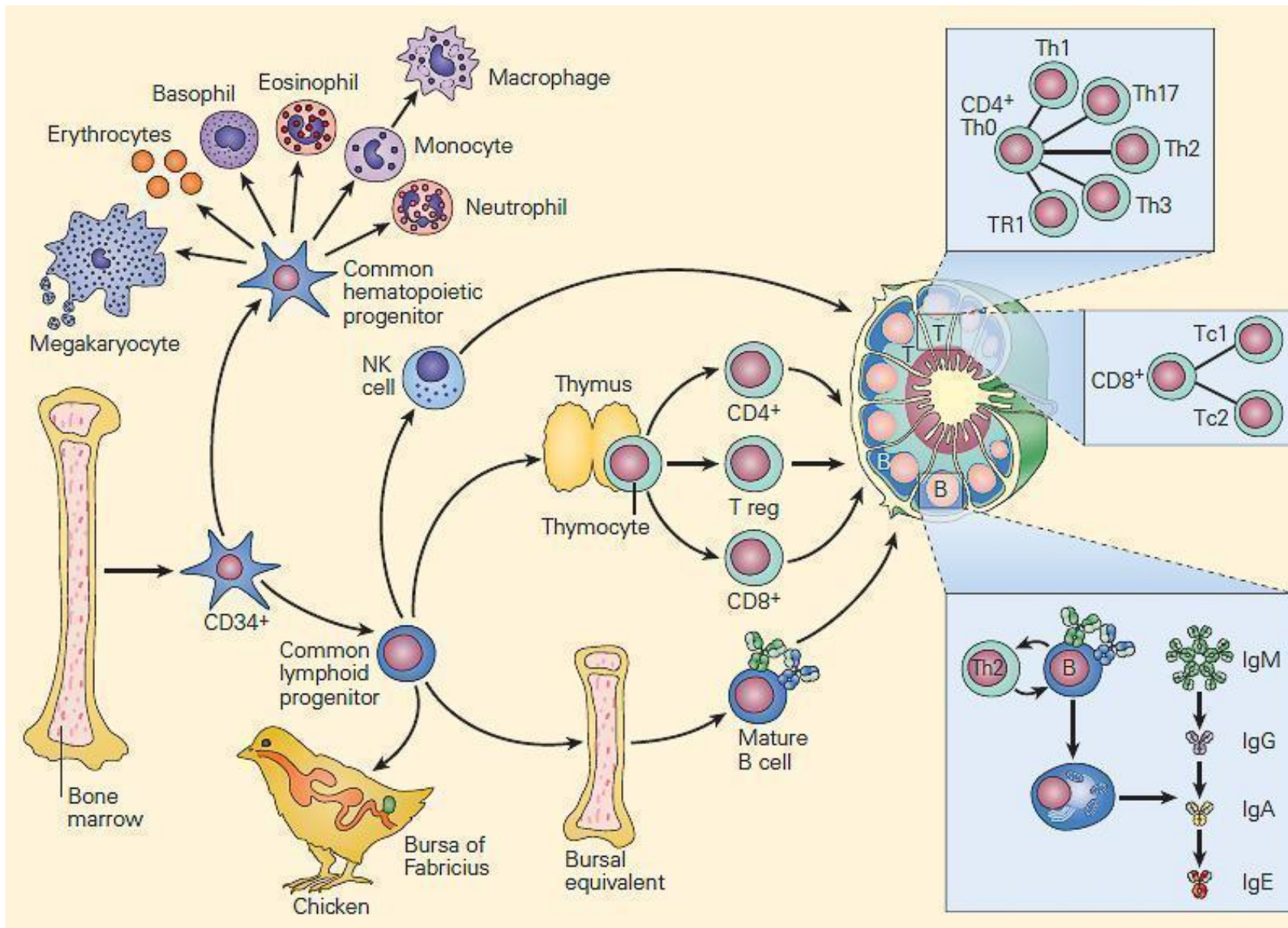
BURSA FABRICII

KOSTNA SRŽ

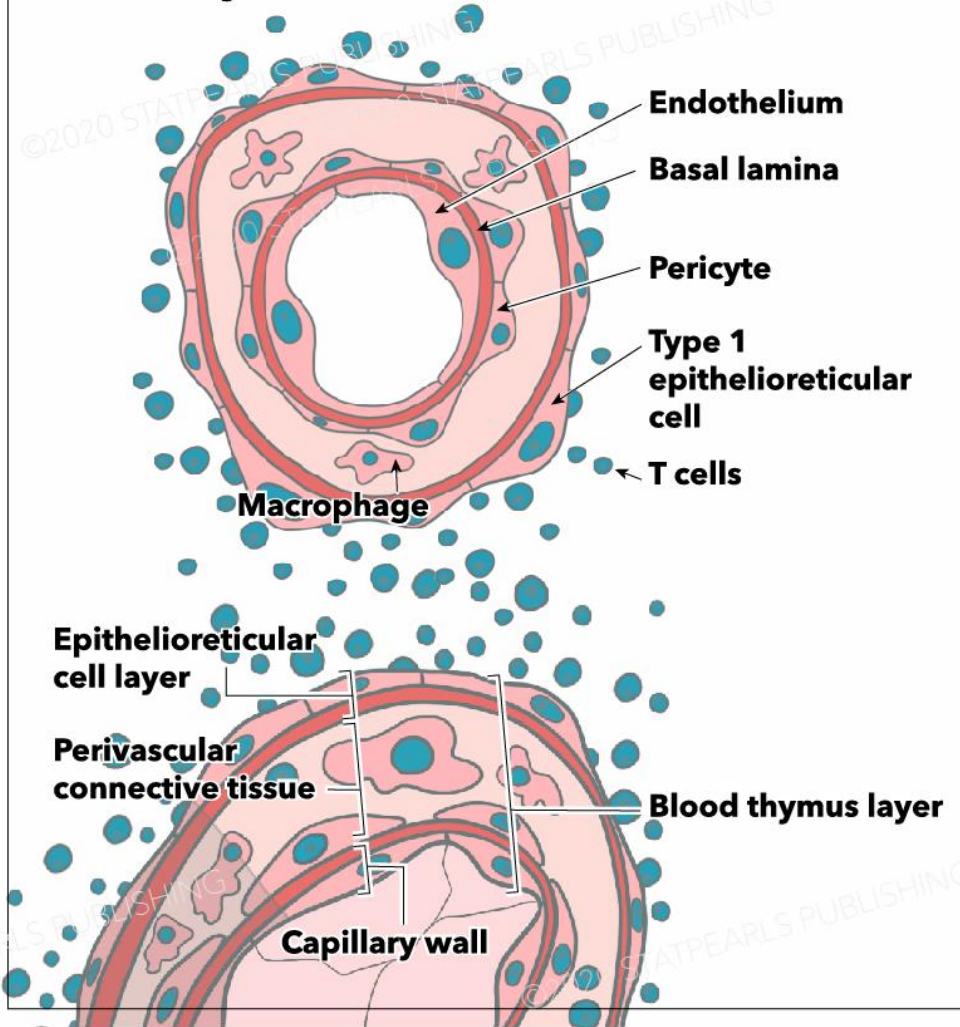
PAJEROVE PLOČE

***(Preživari, svinje, konji i psi)**



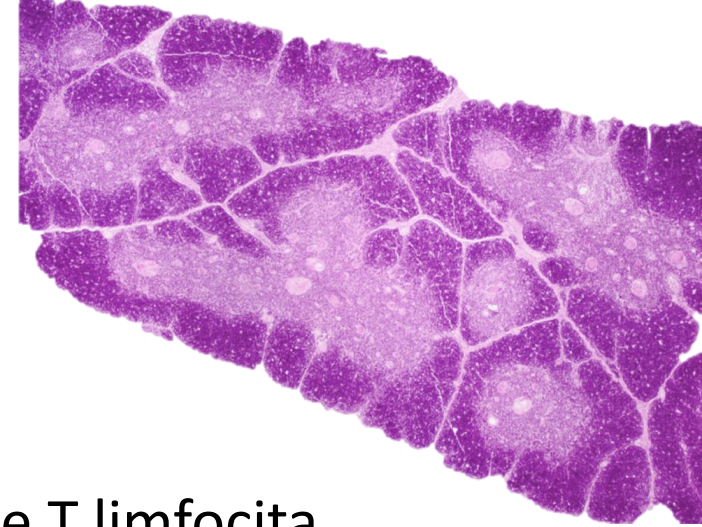


Blood Thymus Barrier



TIMUS

- Diferentovanje i sazrevanje T limfocita
- Veličina varira u zavisnosti od uzrasta i aktivnosti
- Lobusi (epitelne ćelije) prekriveni kapsulom
- Lobus: *cortex + medulla*
- Antigeni iz cirkulacije (u fiziološkim uslovima) ne mogu da prodru u tkivo timusa



PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI - TIMUS

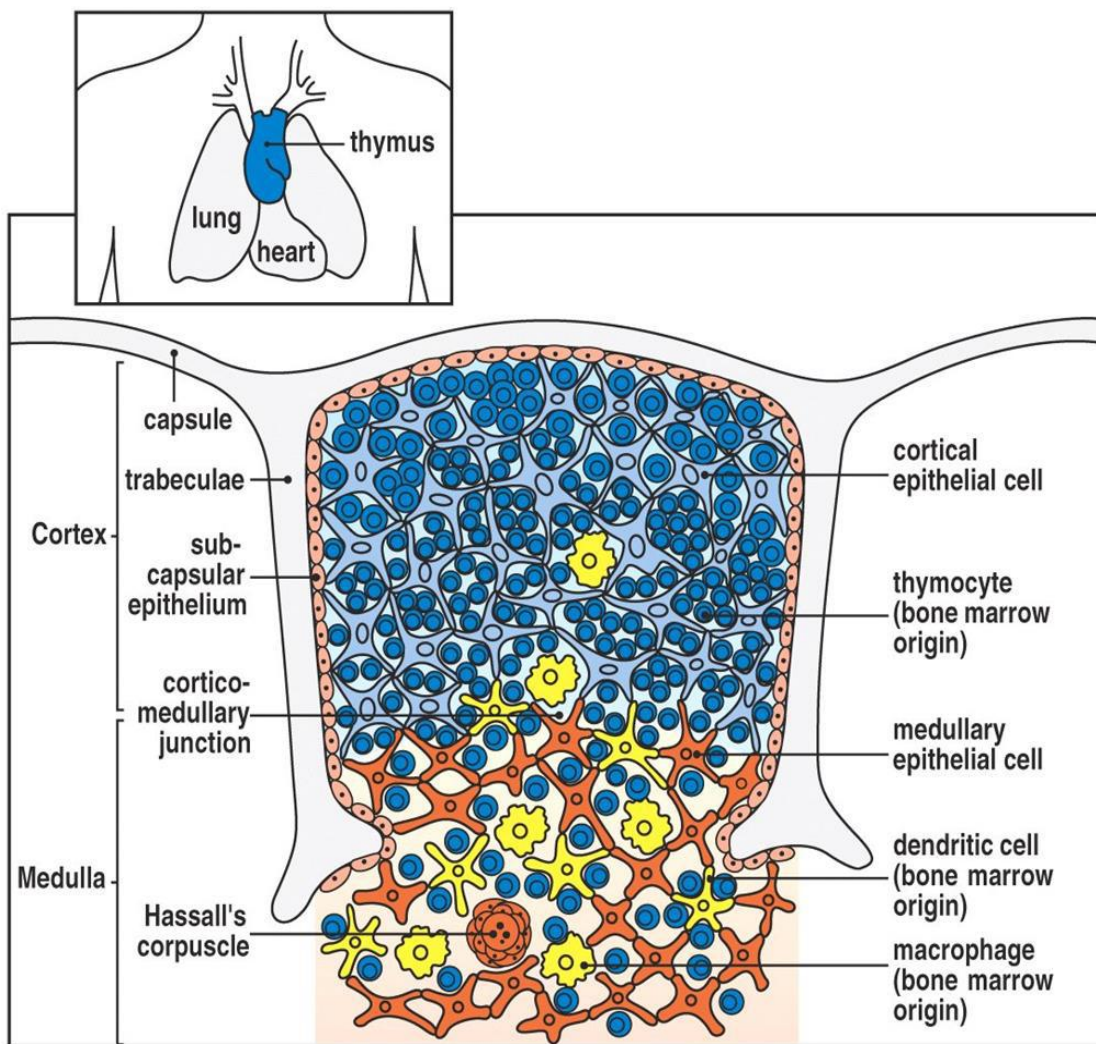


Figure 7-8 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



- Prekursori T limfocita – k. srž (timociti) **u timusu selekcija**
- Regulacija - smeša citokina i timusnih hormona: timozin, timopoetin, timusni humoralni faktor, timulin..
- Timulin sadrži **cink** – sazrevanje T limfocita, pojačava funkciju

PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI - TIMUS

DIFERENCIJACIJA TIMOCITA

Ekspresija površinskih receptora (markera): CD4, CD8, T-ćelijski receptori (TCR)

Cortex – subkapsularno: nezreli timociti bez receptora: CD4⁻, CD8⁻ (*double negative*)

Diferencijacija – ekspresija TCR, CD4 i CD8: CD4⁺, CD8⁺ (*double positive*)

Negativna i pozitivna selekcija „treening“ u predelu korteksa/medule – u medulu dospevaju (*single positive*) CD4⁺ ili CD8⁺ sa TCR

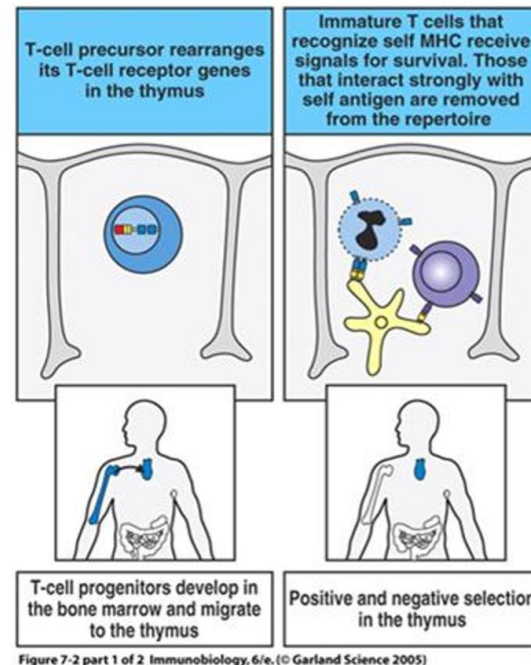
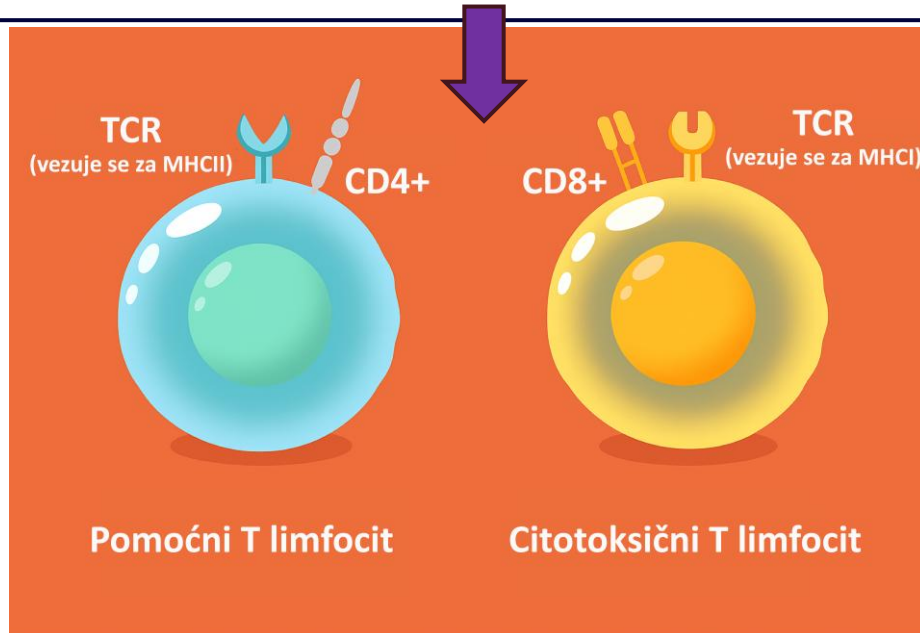


Figure 7-2 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

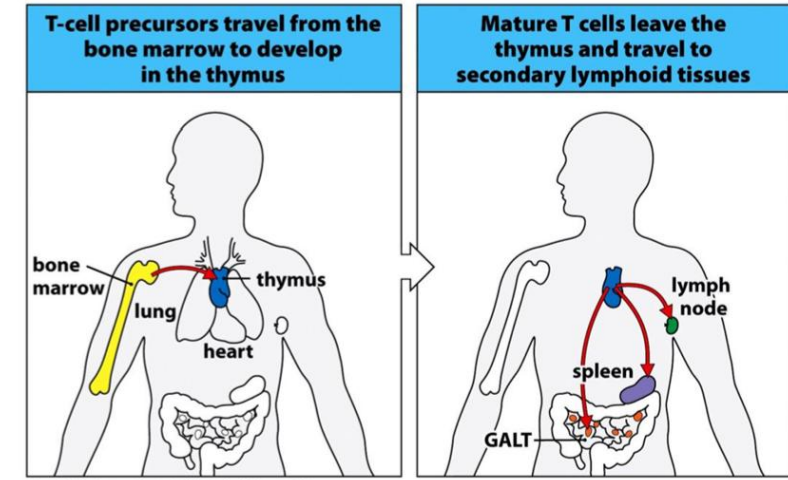


Figure 7.1 The Immune System, 3ed, (© Garland Science 2009)

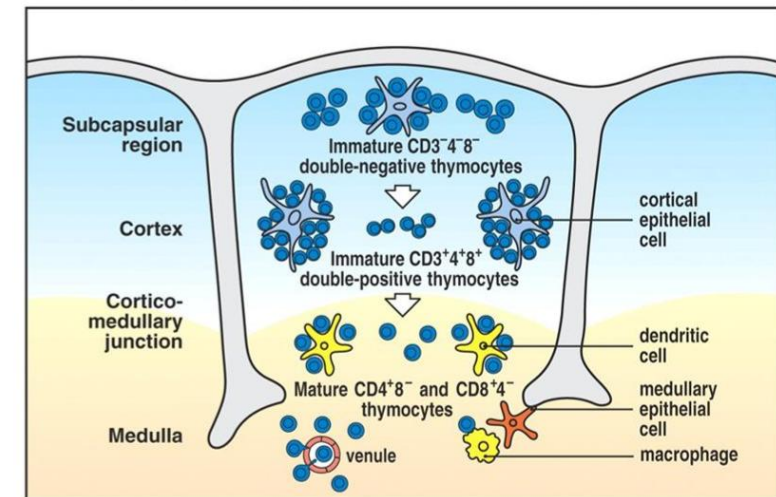


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

C. Janeway, "Immunobiology The Immune System in Health and Disease," 6th Edition, Garland Science, New York, 2005

PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI - TIMUS

DIFERENCIJACIJA TIMOCITA

CENTRALNA TOLERANCIJA

Timociti - **sazrevaju (TCR)**

• POZITIVNA SELEKCIJA - KORTEKS

Nezreli CD4+CD8+ u korteksu - **MHC restrikcija**, interakcija sa epitelijalnim ćelijama timusa (MHC I i MHC II)

Prepoznavanje sopstvenih MHC molekula

T limfociti koji se „slabo“ vežu za sopstvene molekule – selekcija u CD4⁺ ili CD8⁺, ostali koji se ne vežu – apoptoza

• NEGATIVNA SELEKCIJA – MEDULA

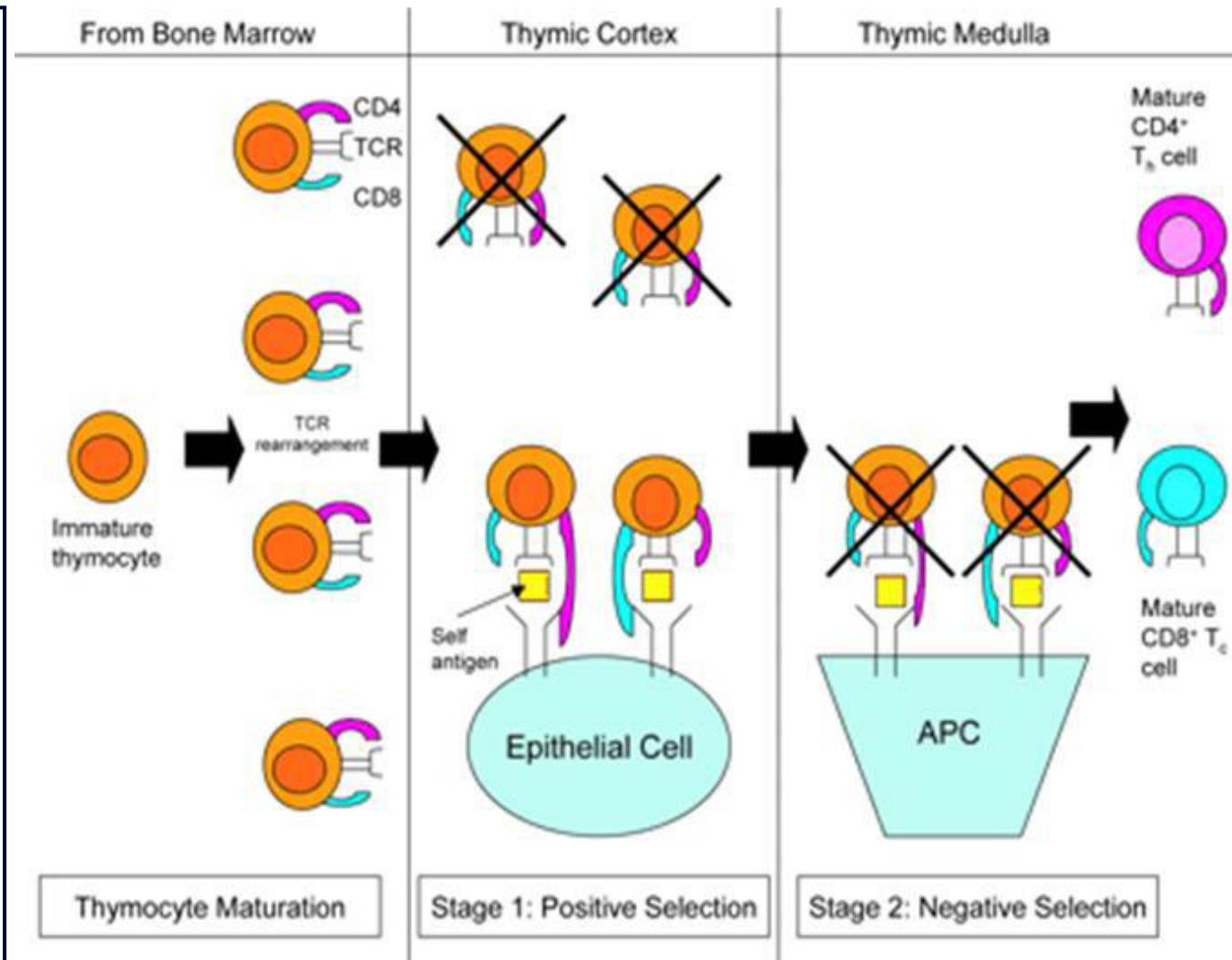
Interakcija sa antigen prezentujućim ćelijama

Zreli CD4⁺ ili CD8⁺ koji se „prejako“ vežu za sopstvene MHC molekule – apoptoza

Preostali sazrevaju u **CD4+ T-helper (Th)** ili

CD8+ citotoksične (Tc) limfocite

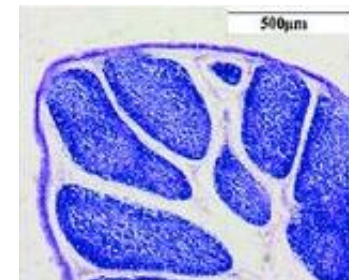
Sprečavanje autoimuniteta



FABRICIJUSOVA BURZA



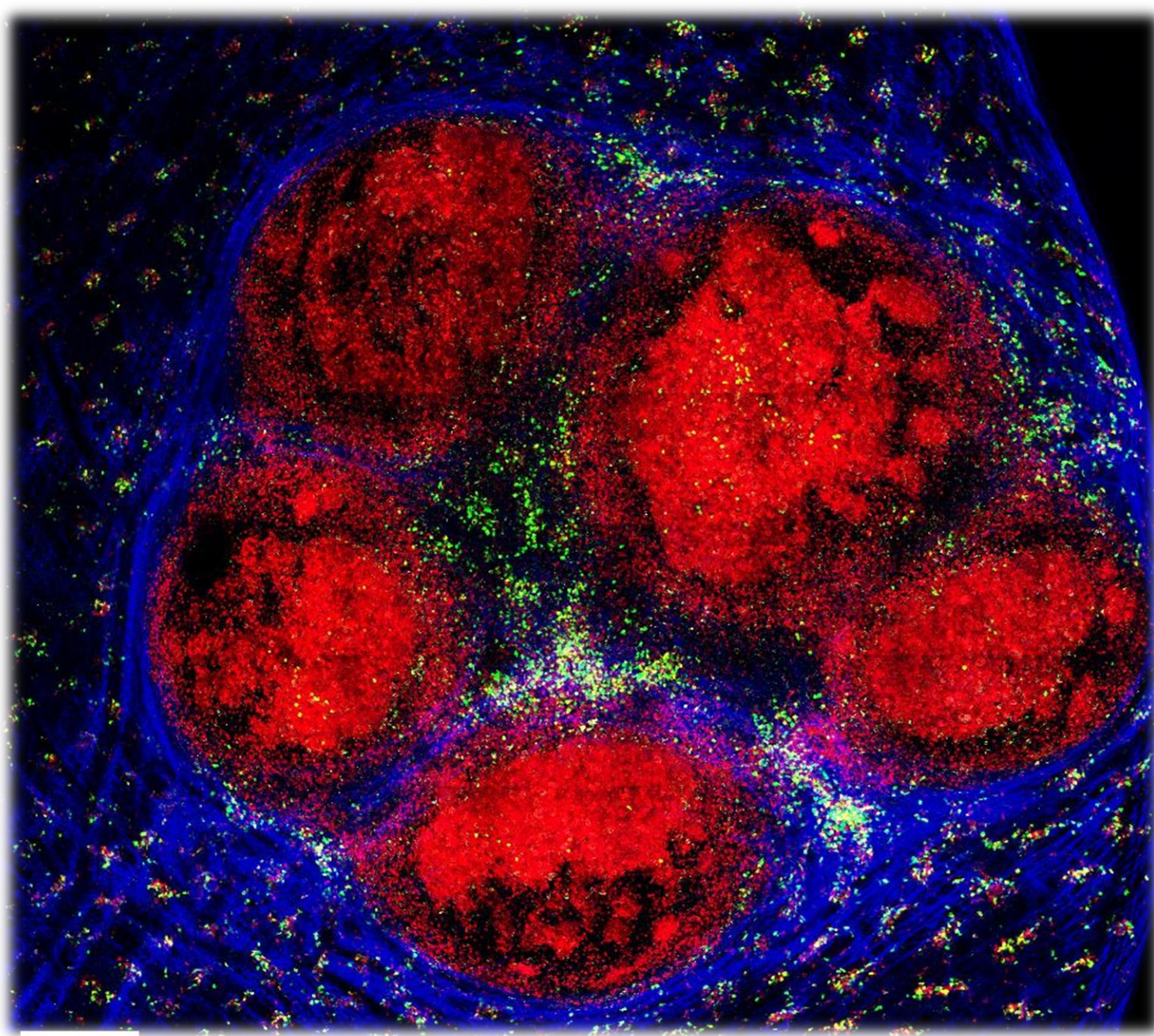
- Samo kod ptica
- Okrugla vrećasta struktura iznad kloake
- Smanjuje se sa starenjem ptice
- Bogata limfoidnim folikulima
- Sazrevanje i diferencijacija B limfocita dospelih iz kostne srži
- Negativna selekcija (sopstveni antigeni) – migracija u sekundarne limfoidne organe
- Burza je i **sekundarni organ** jer se u njoj mogu zadržavati antigeni kao i sintetisati antitela



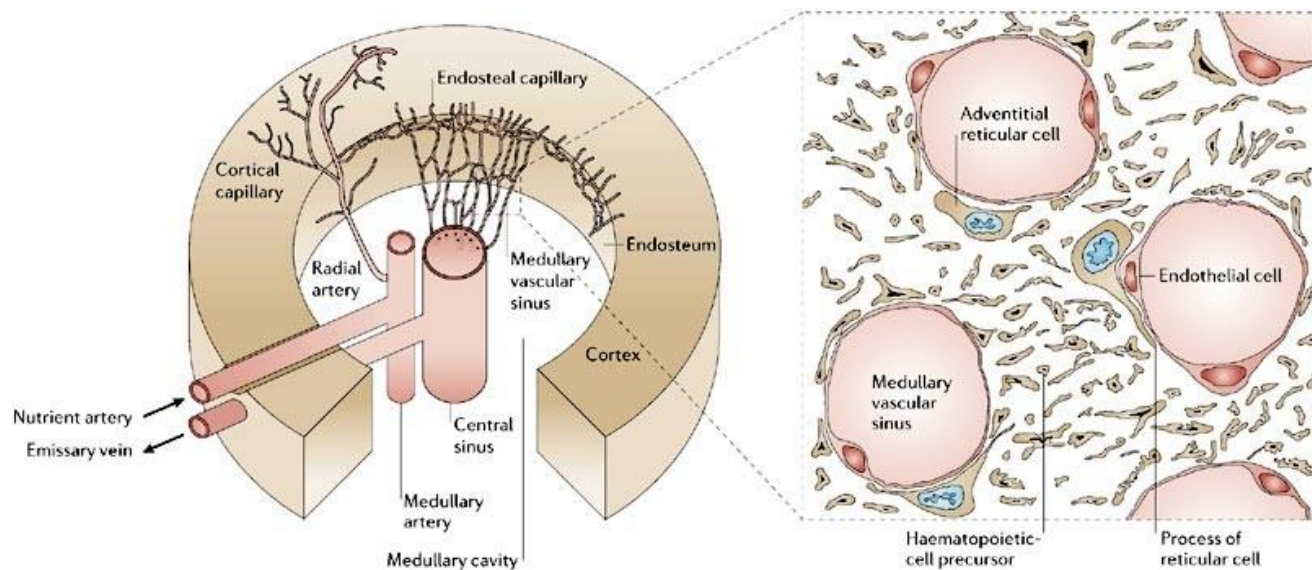
Xin-Gang Xu, De-Wen Tong, Zhi-Sheng Wang, Qi Zhang, Zhao-Cai Li, Kuan Zhang, Wei Li, and Hung-Jen Liu "Baculovirus Virions Displaying Infectious Bursal Disease Virus VP2 Protein Protect Chickens Against Infectious Bursal Disease Virus Infection," *Avian Diseases Digest* 6(2)

PAJEROVE PLOČE

- Limfatično tkivo u zidu tankog creva
- **Struktura i uloga varira zavisno od životinjske vrste**
- **Preživari, svinje, konji i psi – ILEUM – PRIMARNI LIMFOIDNI ORGAN**
- Veliki broj limfnih folikula - isključivo B limfociti – negativna selekcija - preživeli B limfociti migriraju u sekundarne limfoidne organe
- Razvoj u odsustvu antigena
- Drugi tip Pajerovih ploča (sekundarni limfoidni organi) - akumulacije limfoidnih folikula u jejunumu (B i T limfociti)



KOSTNA SRŽ



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

- Mesto gde se odigrava limfopoeza
- Interakcija B limfocita sa **ćelijama strome (mezenhimske ćelije)**: kontakt (adhezivni molekuli) + faktori rasta (npr. IL-7) – razmnožavanje i preživljavanje B limfocita
- 50–70% B limfocita bude uništeno tokom sazrevanja u kostnoj srži
- Zreli imunološki „naivni“ B limfociti napuštaju kostnu srž – dalja diferencijacija
- Nema limfnih sudova - krvotok
- Veliki broj različitih receptora za antigene, eliminacija autoreaktivnih ćelija

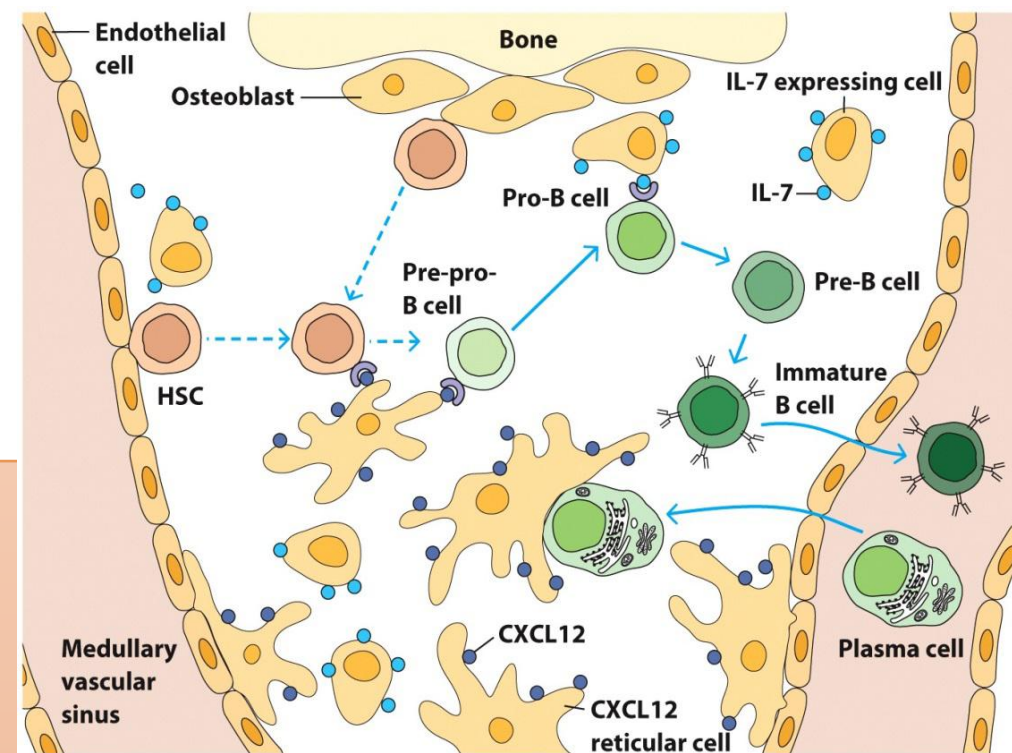
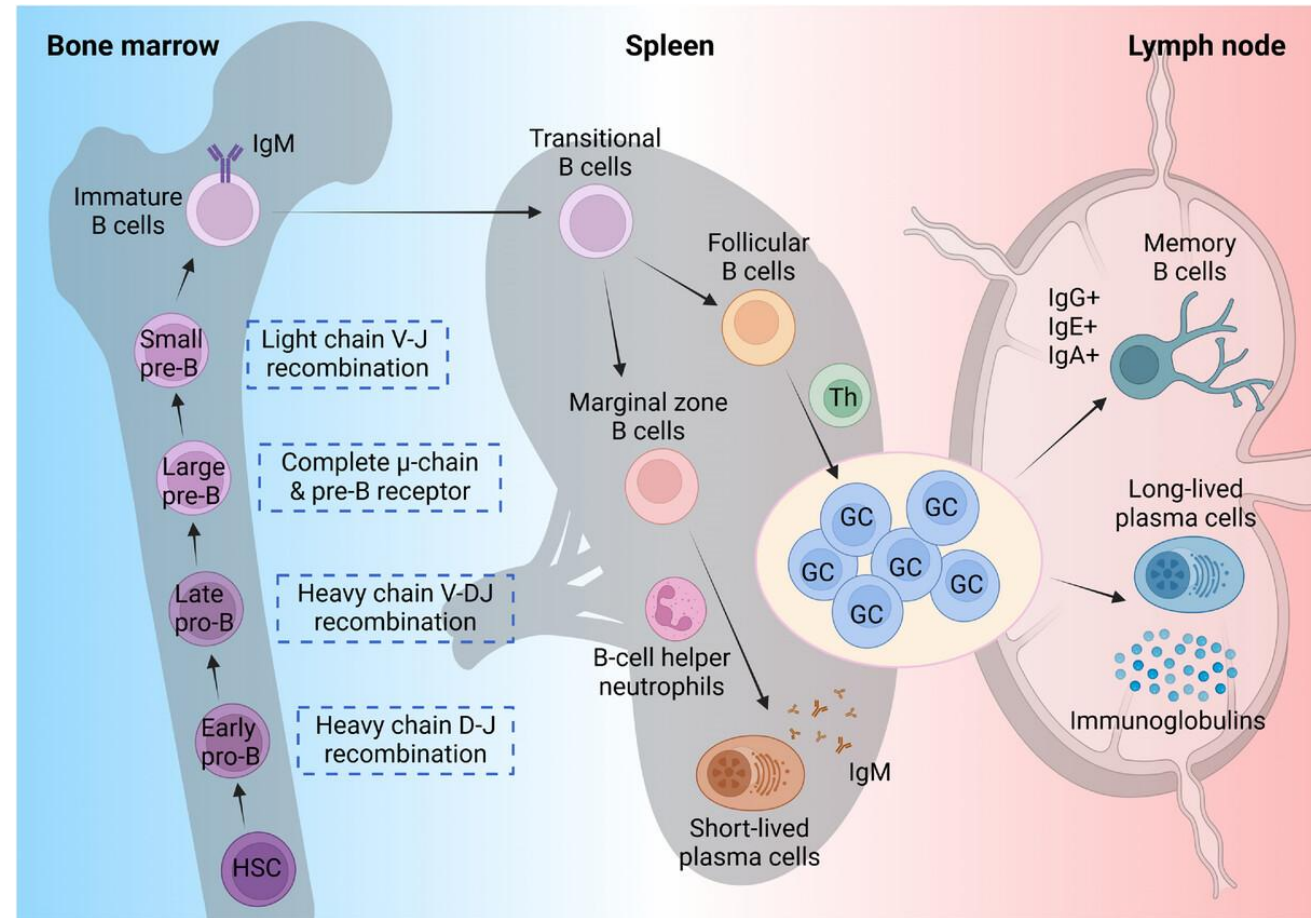


Figure 10-3
Kuby Immunology, Seventh Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Nagasawa, T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. *Nat Rev Immunol* 6, 107–116 (2006). <https://doi.org/10.1038/nri1780>

PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI – KOSTNA SRŽ

- Matične ćelije – proces sazrevanja – zreli B limfociti (imunološki „naivni“) – sekundarni limfoidni organi (aktivacija i dalje sazrevanje)
- **Zreli B limfociti** imaju B ćelijske receptore (BCR) – imunoglobuline
- DNK matičnih ćelija nema kompletne gene za kodiranje BCR – zato – rekombinacije genskih segmenata
- Kostna srž – stvaranje BCR (bez prisustva antigena)
- Sekundarni limf. organi – susret sa antigenom (bez pomoći ili uz pomoć T limfocita) – aktivacija i sazrevanje B limfocita – zaštita od patogena



RECEPTORI B LIMFOCITA - BCR

BCR – važan faktor **humoralnog imuniteta**

Imunoglobulin – teški i laki lanci, Fab i FC regioni

B limfocit posle antigenske stimulacije – **plazmocit: BCR se izlučuje kao antitelo!**

Antitela – monomeri ili polimeri

Valenca – broj Fab fragmenata

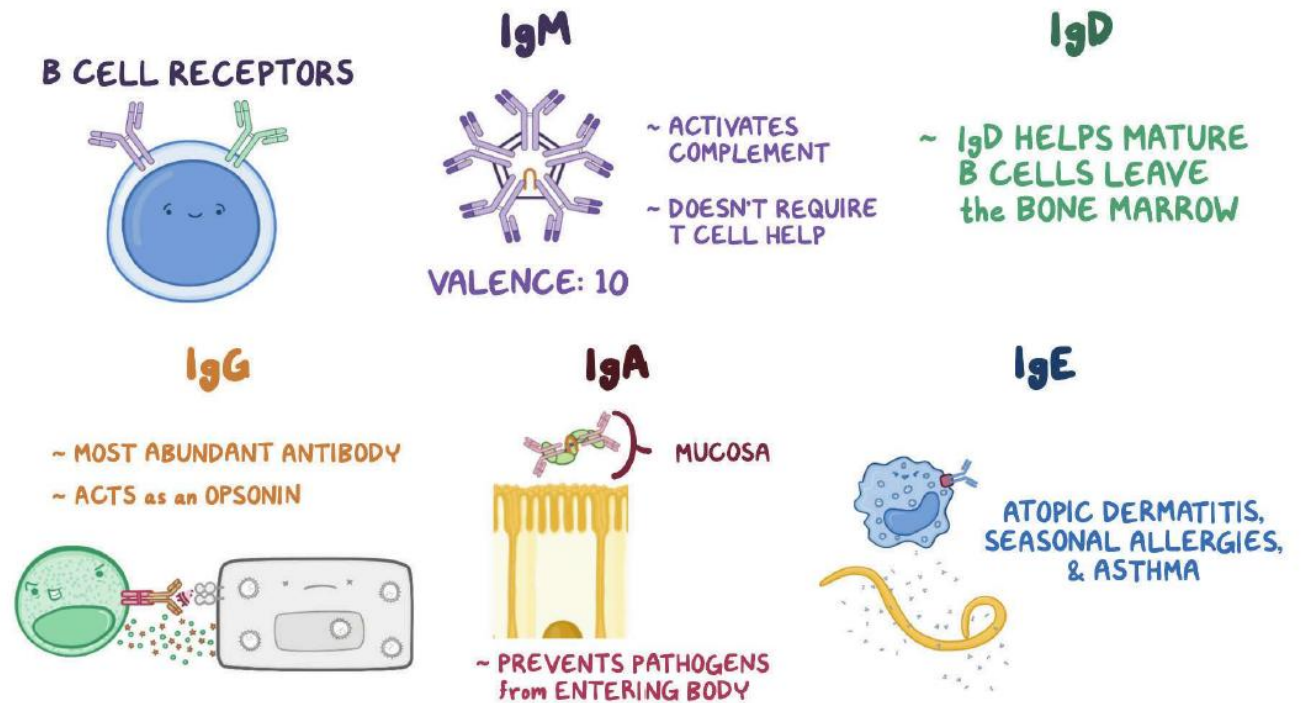
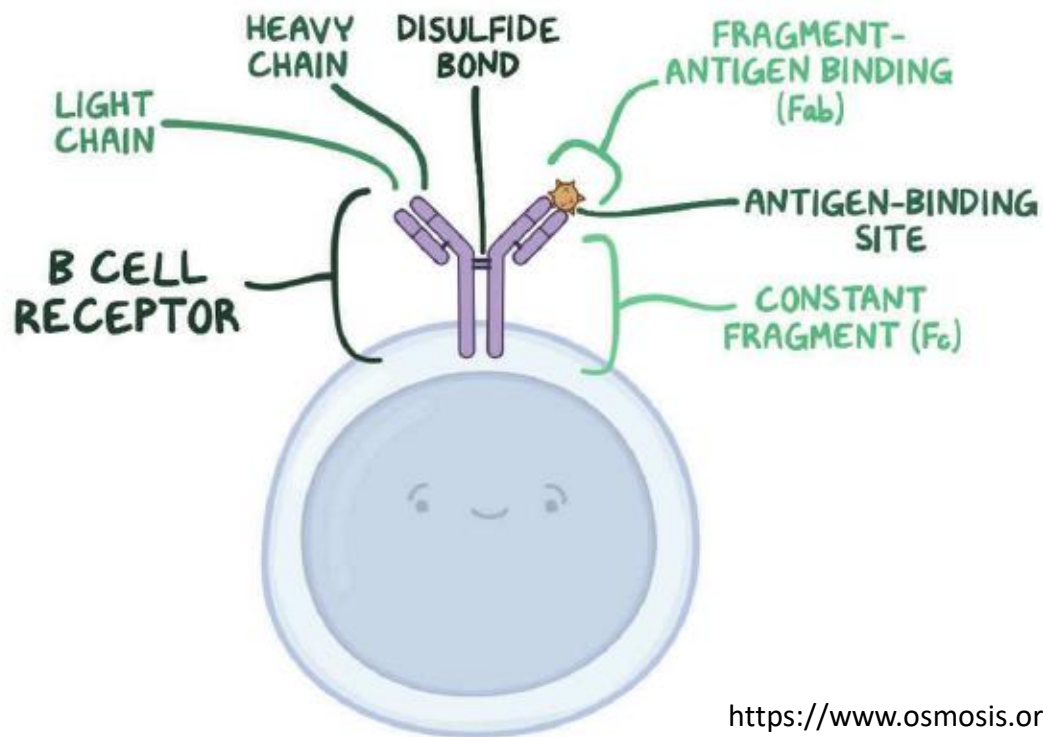
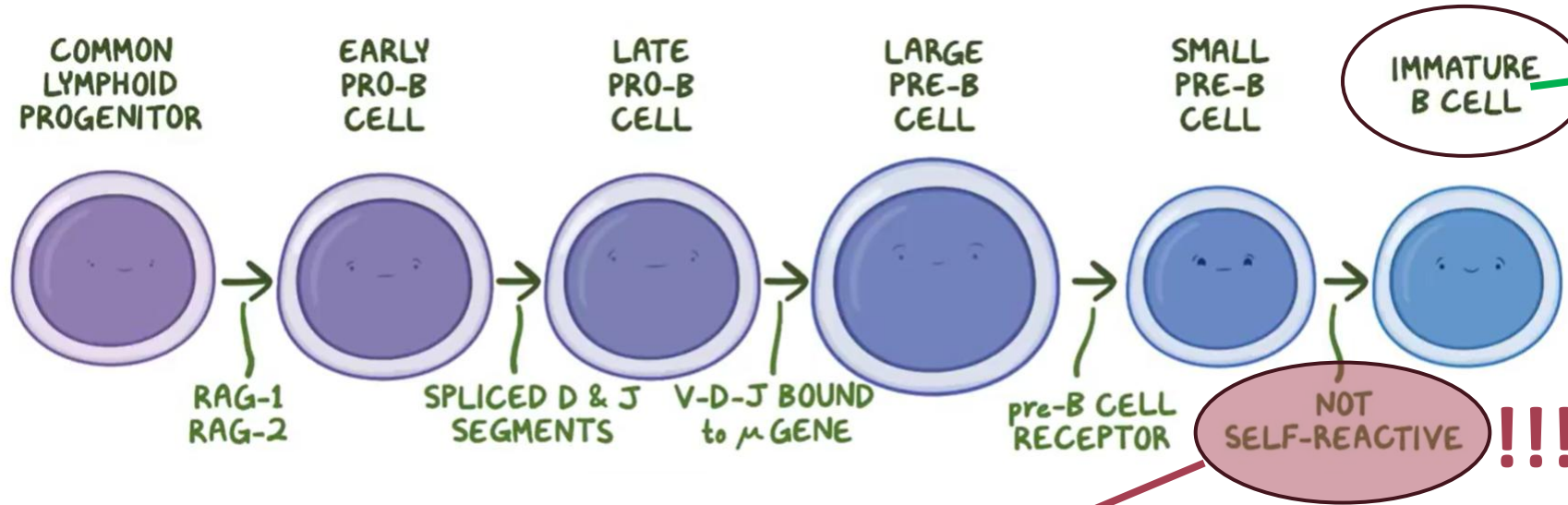


Figure 45.2 Summary of the five classes of antibodies. IgM and IgD can act as B cell receptors.

PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI – KOSTNA SRŽ

U kostnoj srži – više faza od matične ćelije do B limfocita sa BCR



Nezreli B limfocit

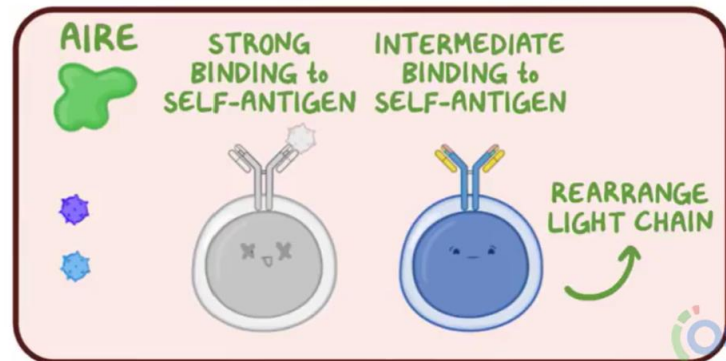
- Nakon negativne selekcije opstaju oni koji ne reaguju na sopstvene antigene
- Tako se sprečava autoimunitet
- Nakon toga – zreli B limfocit („naivni“) sa BCR (IgM i IgD) – oslobađanje u cirkulaciju – odlazak u sekundarne limfoidne organe!

CENTRALNA TOLERANCIJA

SELF-REACTIVE B CELLS

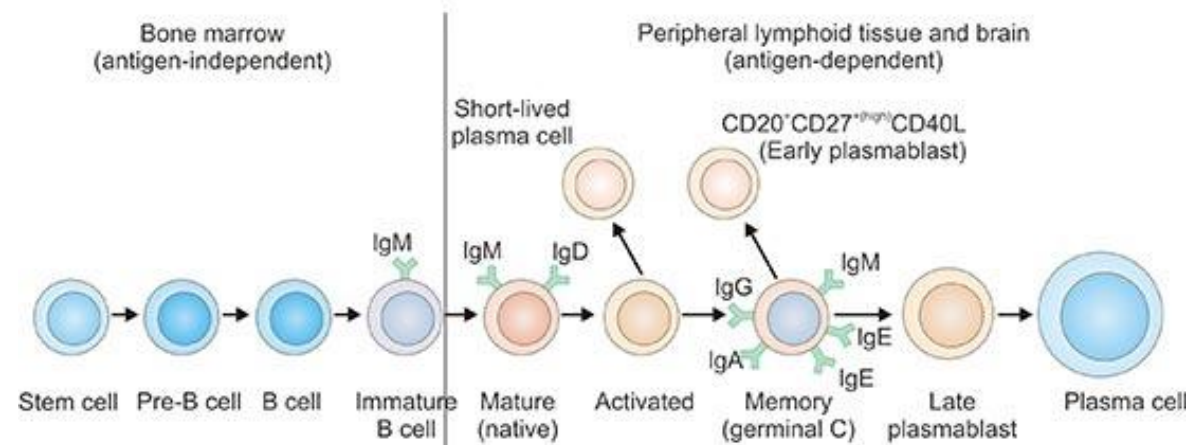
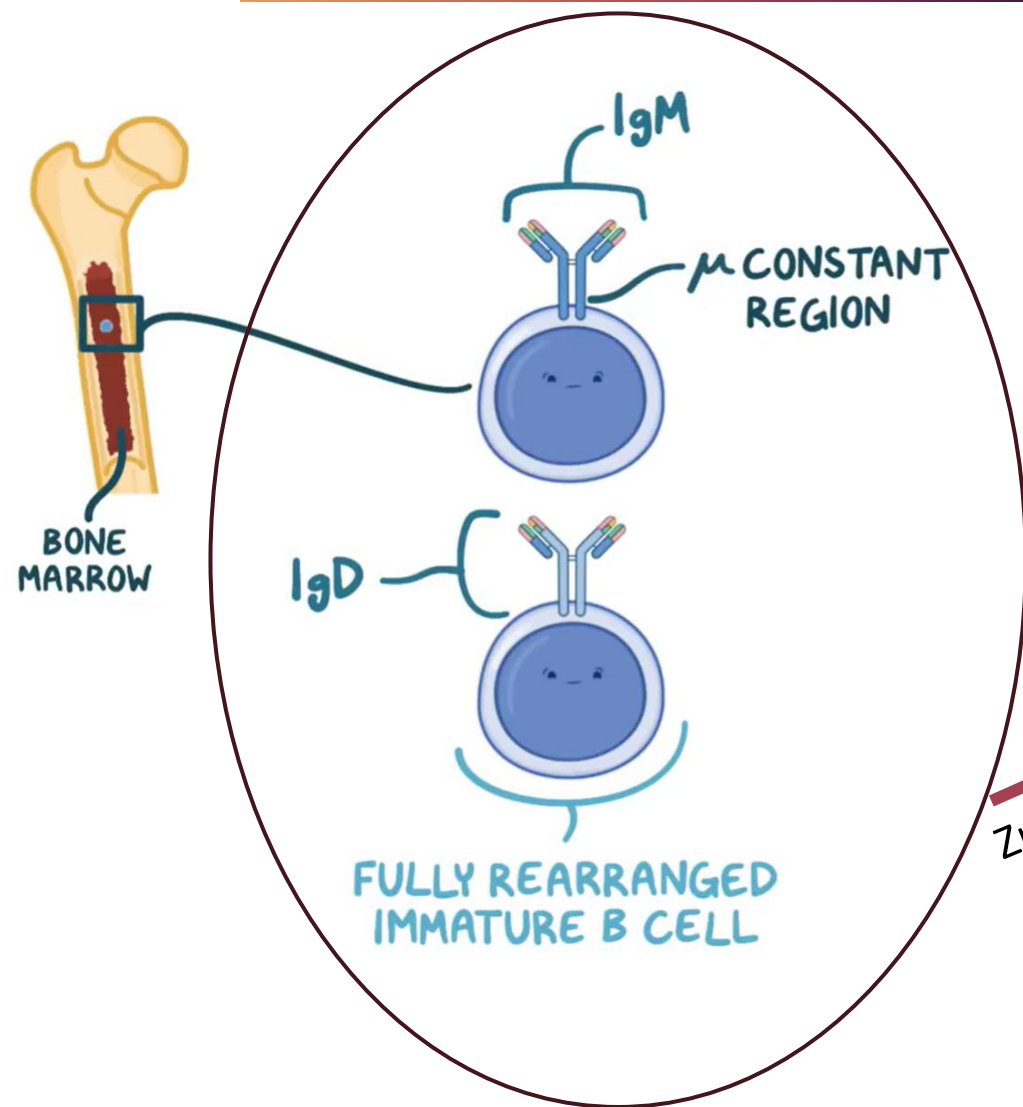
- NOT FUNCTIONAL
- CAUSE DISEASE

- Jako vežu sopstvene Ag –apoptoza!
- Srednja jačina veze – opet rekombinacije



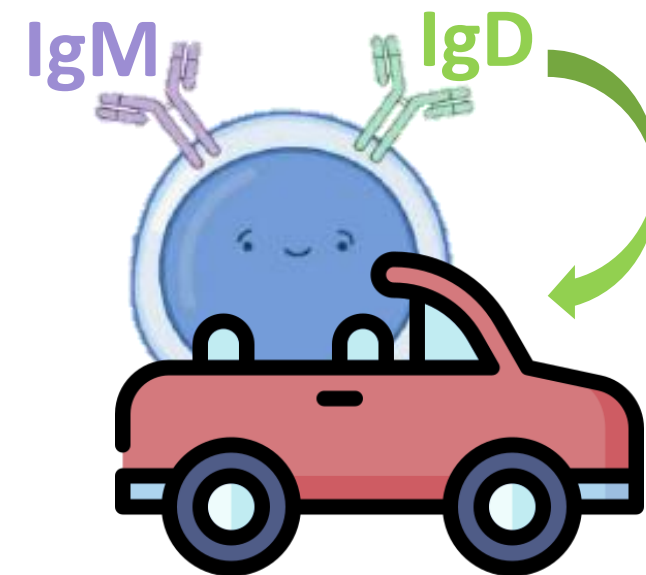
Kada dobiju BCR (IgM) – negativna selekcija –BCR se testira na sposobnost vezivanja sopstvenih Ag – cilj je oslobađanje što manje autoreaktivnih B limfocita

PRIMARNI LIMFOIDNI ORGANI – KOSTNA SRŽ



Zreli B limfocit („naivni“) sa BCR
(IgM i IgD)

OSMOSIS.org
2022 Edition

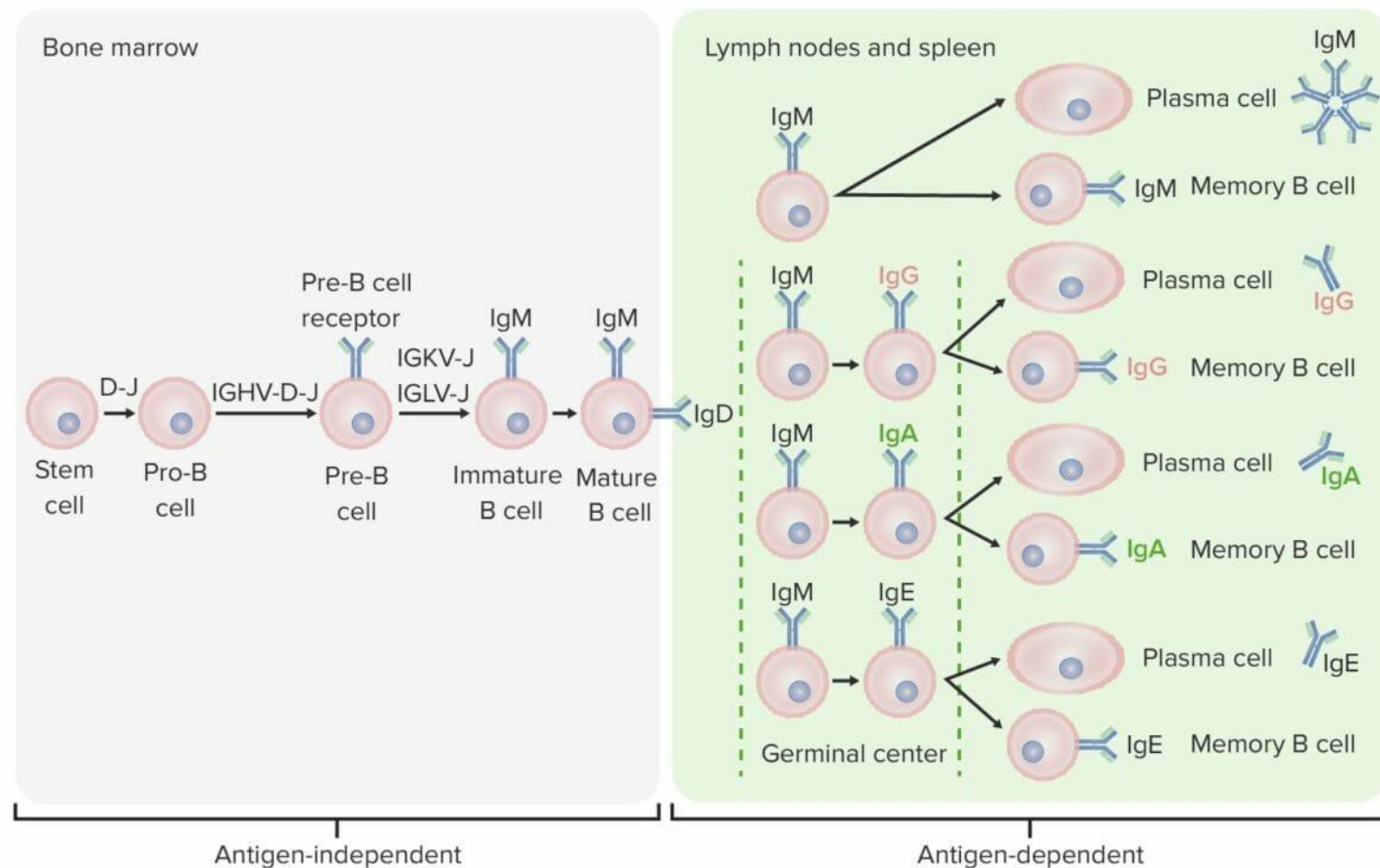
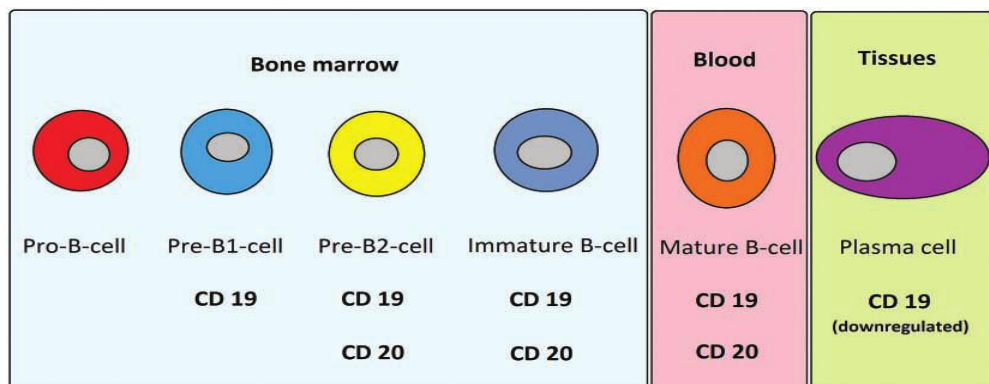


ZRELI B LIMFOCITI

Poseduju IgM i IgD na površini (BCR)

Dodatni markeri (poput T limfocita CD3/CD4/CD8) – **CD19 i CD20**

Odlaze u cirkulaciju – idu u sekundarne limf. organe – recirkulacija, kontakt sa antigenom – sinteza antitela



<https://www.lecturio.com/concepts/b-cells/>

Fusconi M, Gallo A, De Virgilio A, et al. B lymphocyte subsets in patients with rhinoscleroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(5):809-814. doi:10.1177/0194599810396134

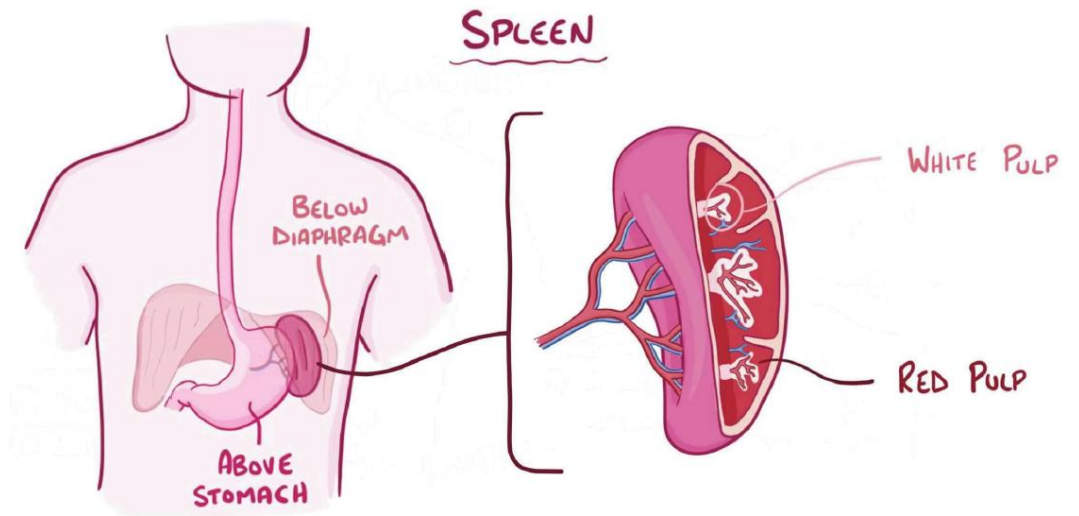
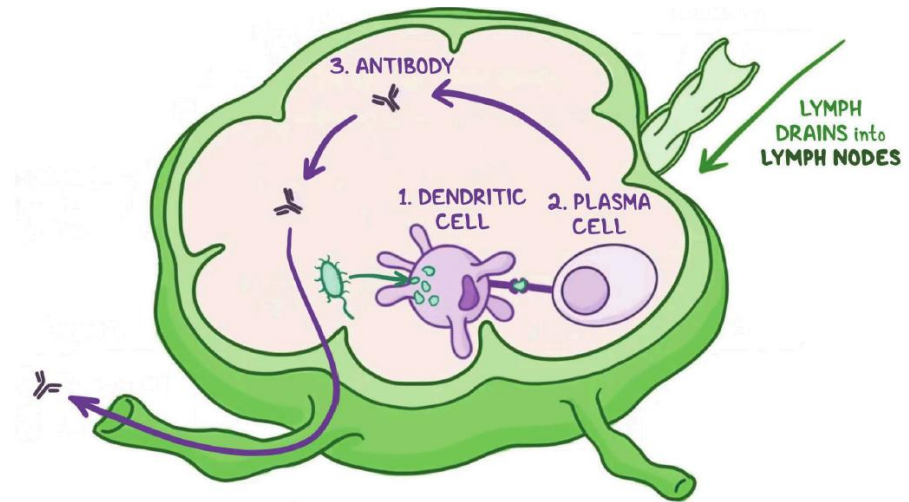
SEKUNDARNI (PERIFERNI) LIMFOIDNI ORGANI

- Razvijaju u kasnom fetalnom stadijumu razvoja
- Perzistiraju celog života jedinke
- Limfociti i dendritične ćelije (hvataju Ag)
- Limfociti se tu **susreću** sa antigenima - tada se uvećavaju
- Antigen zavisna faza sazrevanja limfocita u plazmocite - antitela

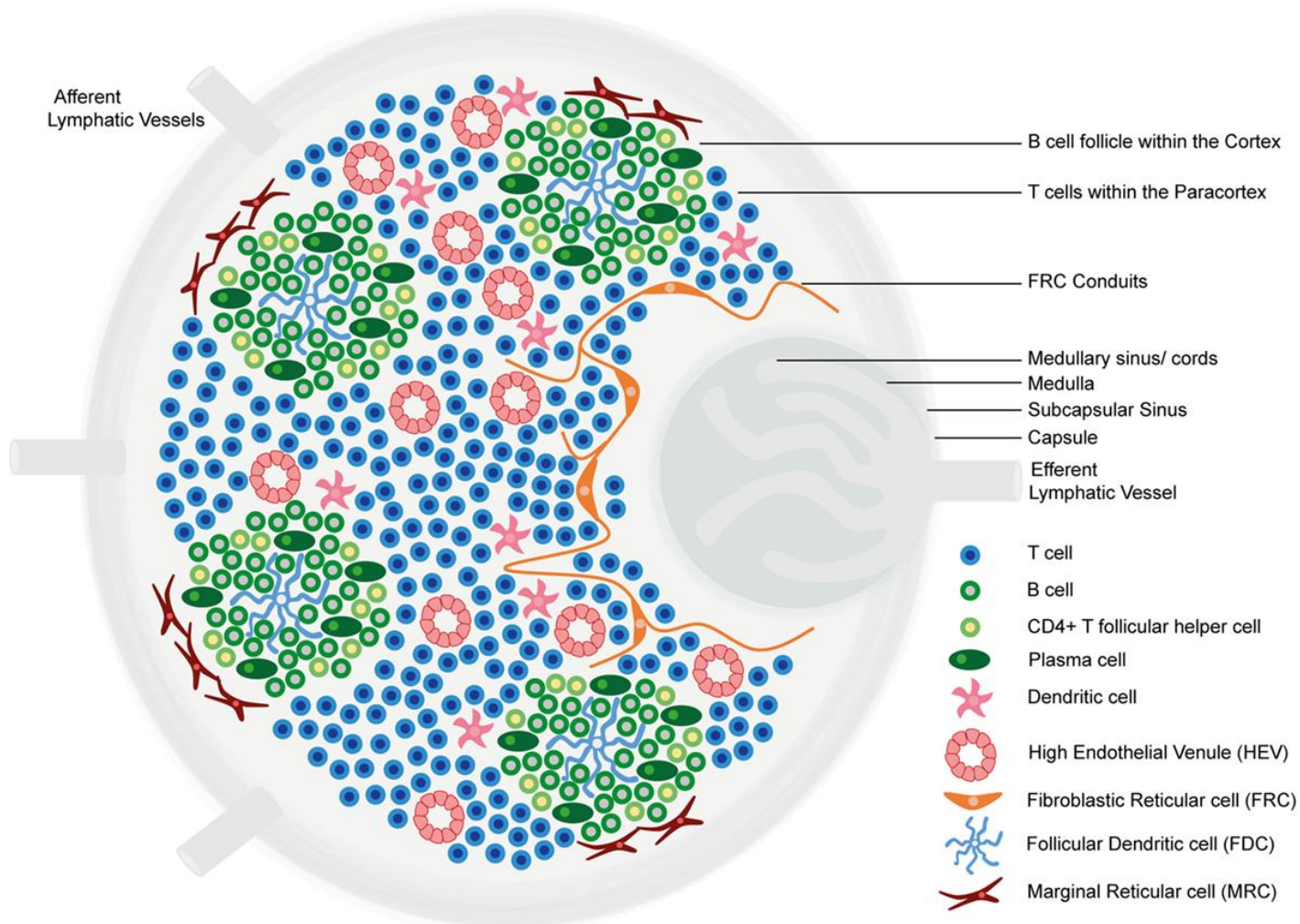
LIMFNI ČVOROVİ

TONZILE

LIMFOIDNO TKIVO U GIT, RT, UGT



LIMFNI ČVOROVI



Strateški raspoređeni duž limfnih sudova

Prihvataju antigene nošene limfotokom

Stroma ispunjene limfocitima, makrofagima i dendritičnim ćelijama

Aferentni limfni sudovi ulaze u limfni čvor sa spoljašnje strane

Eferentni sudovi napuštaju limfni čvor u predelu hilusa

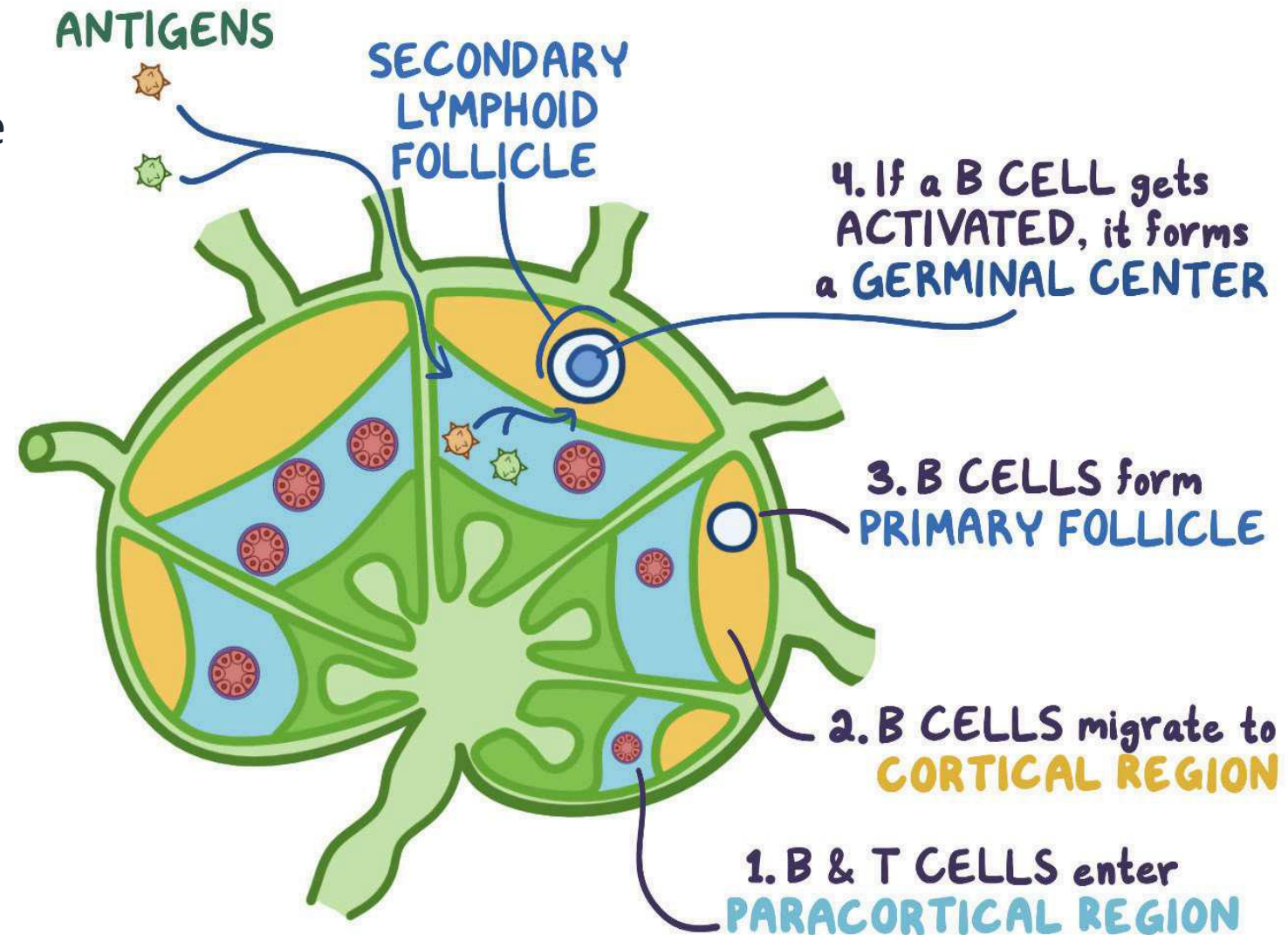
-Cortex (B limfociti u folikulima; T limfociti, dendritične ćelije)

– paracortex (T limfociti, dendritične ćelije)

- medulla (retikularne ćelije koje grade stromu)

SEKUNDARNI LIMFOIDNI ORGANI – LIMFNI ČVOROV

- Limfa se drenira kroz aferentne limfne sudove u regionalni limfni čvor
 - Patogene (antigene patogena) prepoznaju (dendritične ćelije, T limfociti, B limfociti)
 - Immunološka reakcija
- B limfociti se aktiviraju, imunološki sazrevavaju i diferentuju u plazmocyte – luče antitela



AKTIVACIJA B LIMFOCITA

AKTIVACIJA B LIMFOCITA – 2 OPCIJE

1. Zavisna od T limfocita (T zavisna)

Proteinski antigeni i CD4+ T limfociti

- BCR se veže za proteinski Ag – endocitoza
- Unutar B limfocita – procesiranje antigena
- Na površini B limfocita (MHC II) se prezentuje fragment antigena
- T limfocit (CD4+) preko TCR koji prepoznaje isti antigen se vezuje za B limfocit
- **Kostimulacija** – oslobađaju se citokini iz T limfocita – proliferacija B limfocita u **plazmocyte**
- Mutacija gena – promena afiniteta i klase antitela
Nastaju **memorijski B limfociti**

2. Nezavisna od T limfocita (T nezavisna)

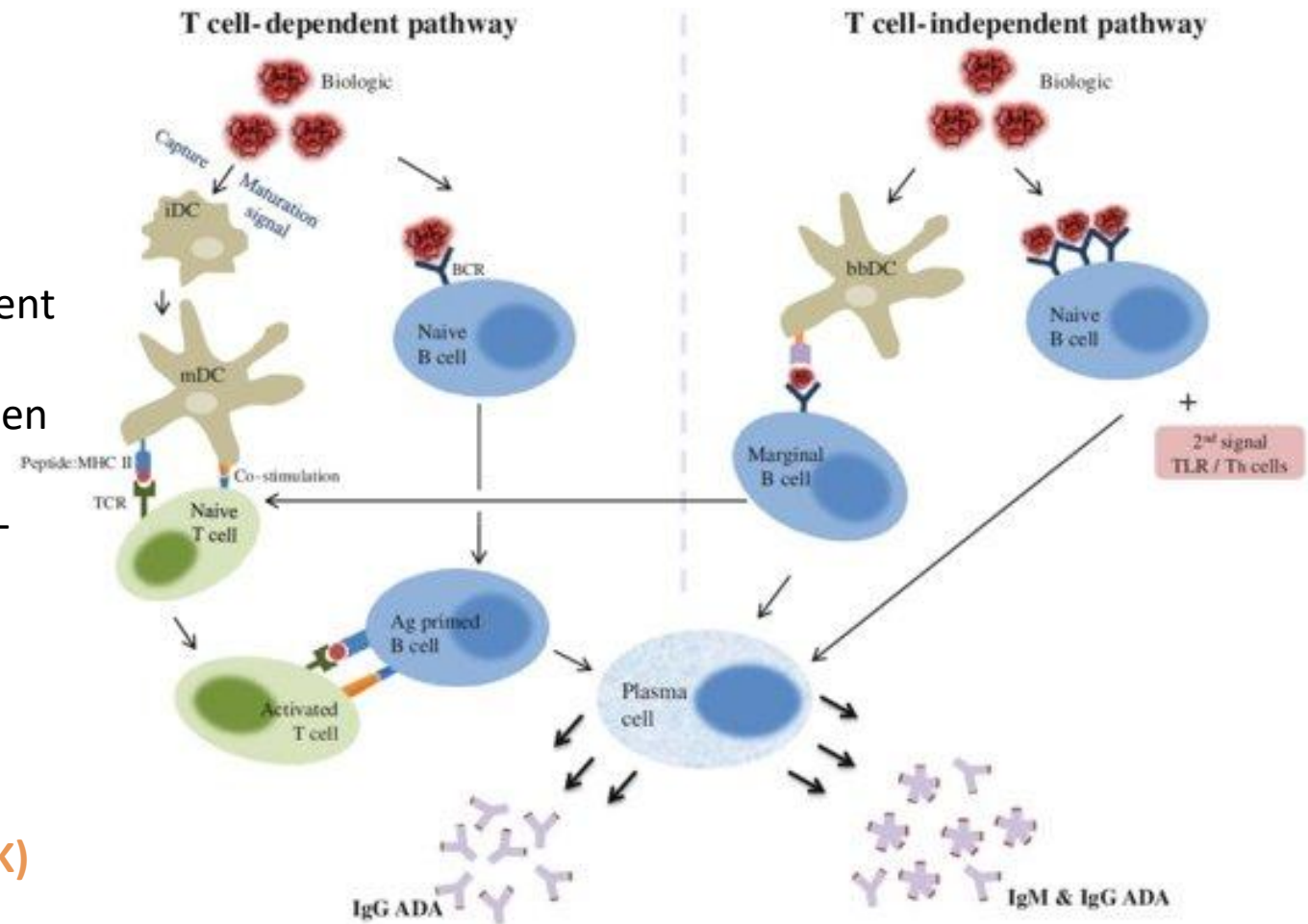
Veliki, repetitivni molekuli (LPS, kapsula bakterija, DNK)

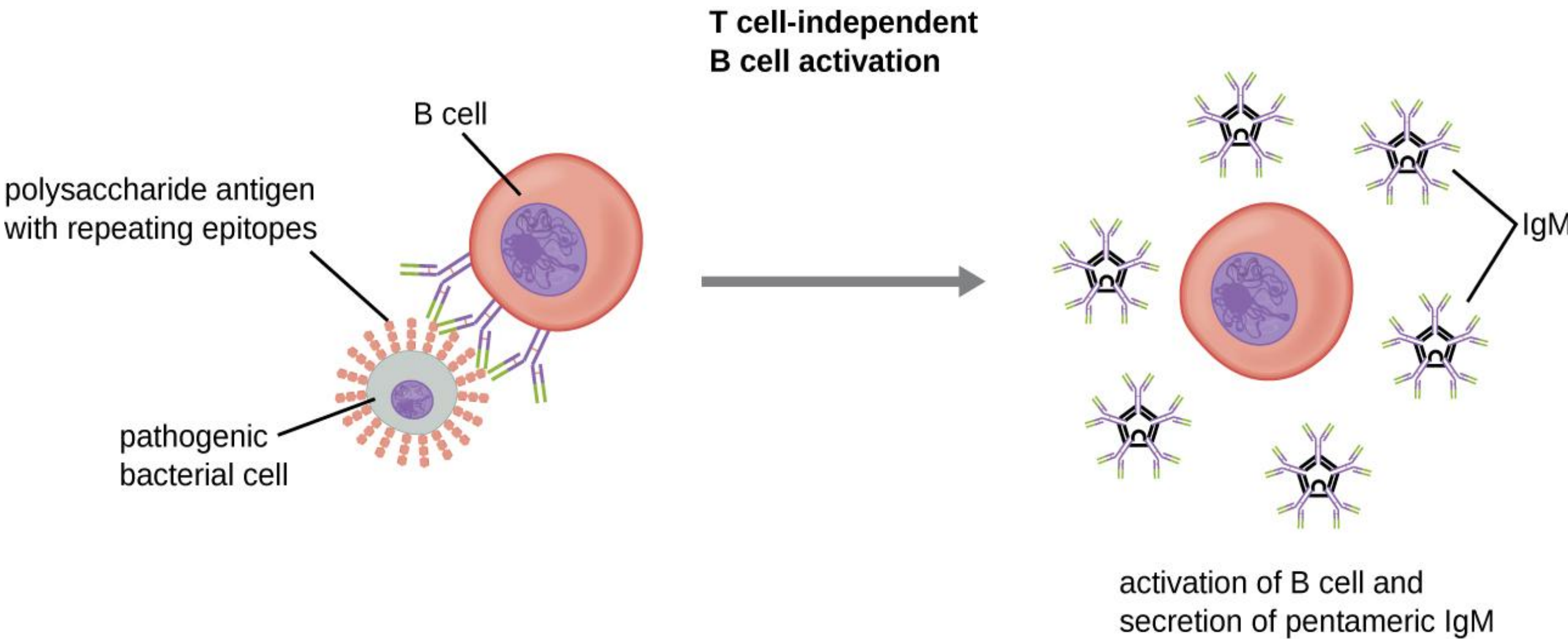
Jak signal – vezuje se veći broj BCR

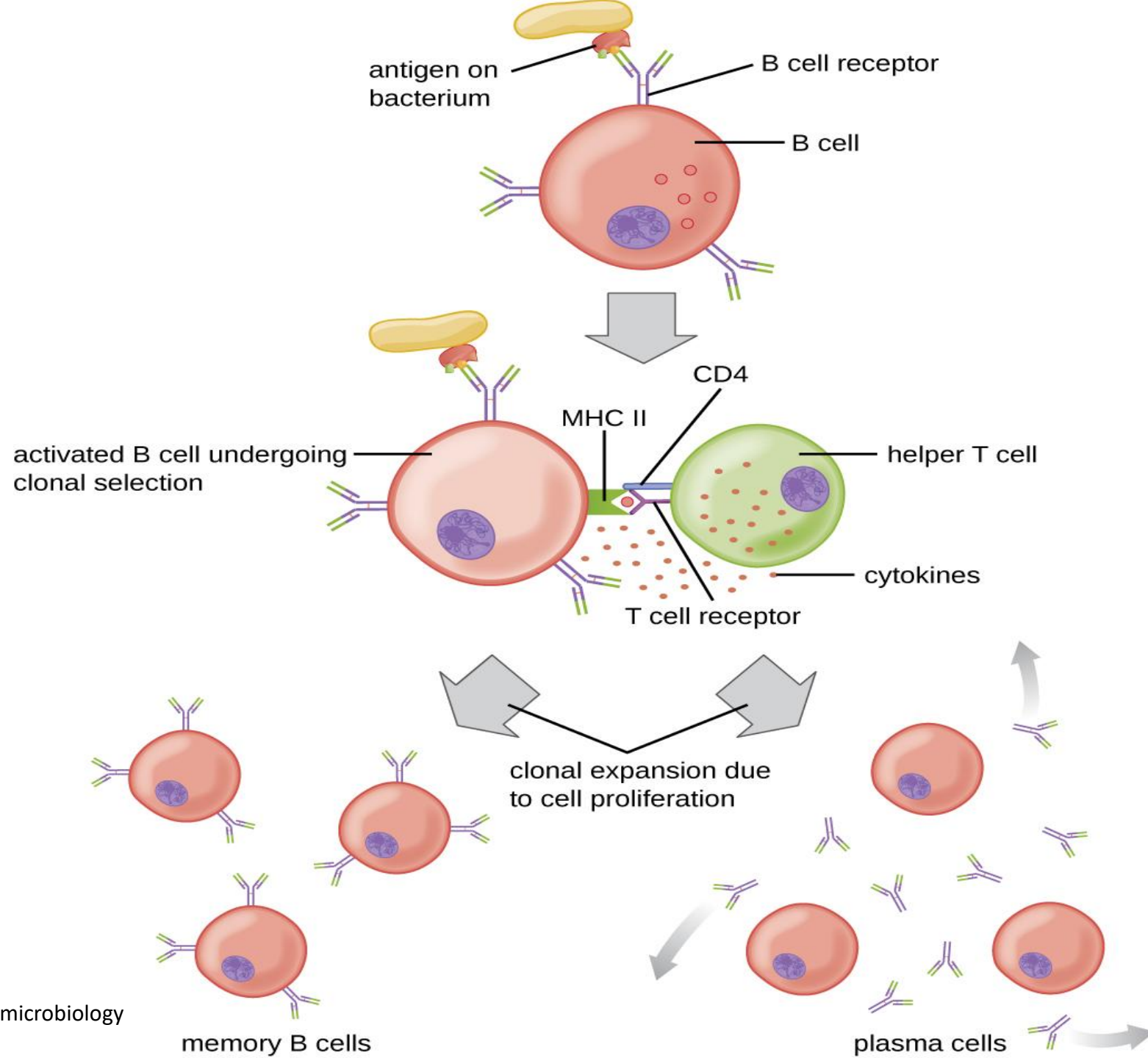
Brza proloferacija plazmocyte i sinteza antitela

Nema (ima jako malo) memorijskih B limfocita

Brz odgovor, antitela nižeg afiniteta







SAZREVANJE I DIFERENCIJACIJA B LIMFOCITA

- Aktivisani B limfociti proliferišu u **GERMINATIVNIM CENTRIMA** (sekundarni limfni folikuli)
- Germinativni centri su strukture u sekundarnim limfoidnim organima u kojima se B limfociti brzo dele uz mutacije gena za sintezu BCR (budućih antitela)
- Tamna zona i svetla zona GC

POVEĆAVANJE AFINITETA ANTITELA ZA ANTIGEN (POVEĆANJE SPECIFIČNOSTI)

- **Tamna zona** – proliferacija i mutacija gena – diverzifikacija BCR
- **Svetla zona** – B limfociti testiraju različite BCR– selekcija i povećavanje afiniteta

ZAMENA KLASA ANTITELA

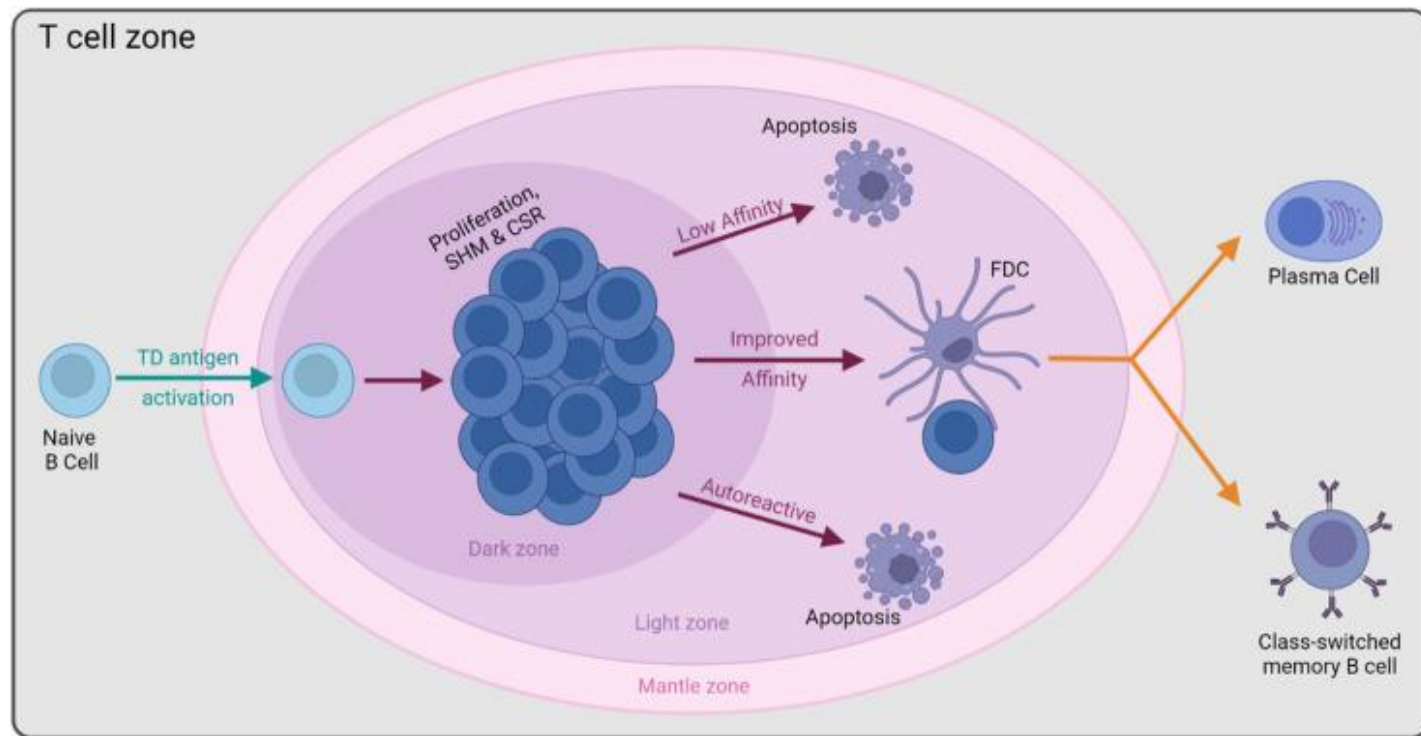
Preživeli B limfociti sa BCR VISOKOG AFINITETA

Dejstvo citokina – rekombinacija gena H lanca imunoglobulina

Ostaje ista specifičnost antitela, menja se samo klasa (izotip): IgA, IgG, IgE..

B LIMFOCITI NAPUŠTAJU GC – DIFERENCIJACIJA U PLAZMOCITE

Prva antitela u cirkulaciji nakon 6-10 dana



SLEZINA

Diferentovanje limfocita i hematopoeznih matičnih ćelija

Filtracija stranih materija (antigena) i „istrošenih“ ćelija

Razvoj imunološke reakcije (kod ptica je glavni organ)

Depo eritrocita i trombocita

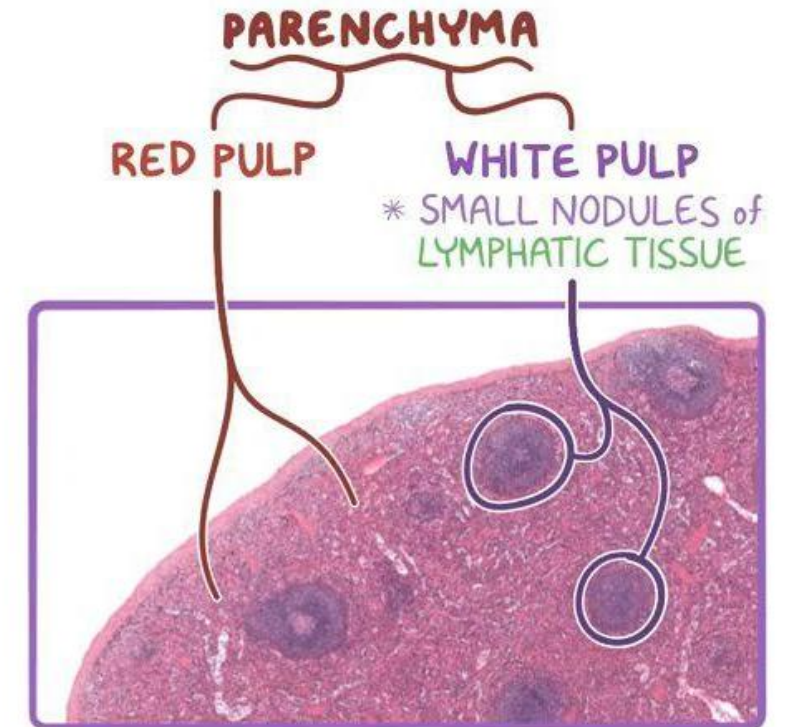
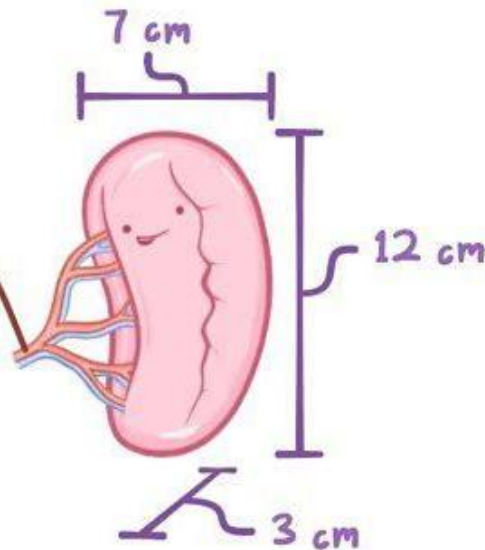
Razlaganje eritrocita

- * **LARGEST LYMPHOID ORGAN**

- * **RECEIVES BLOOD from the SPLENIC ARTERY**

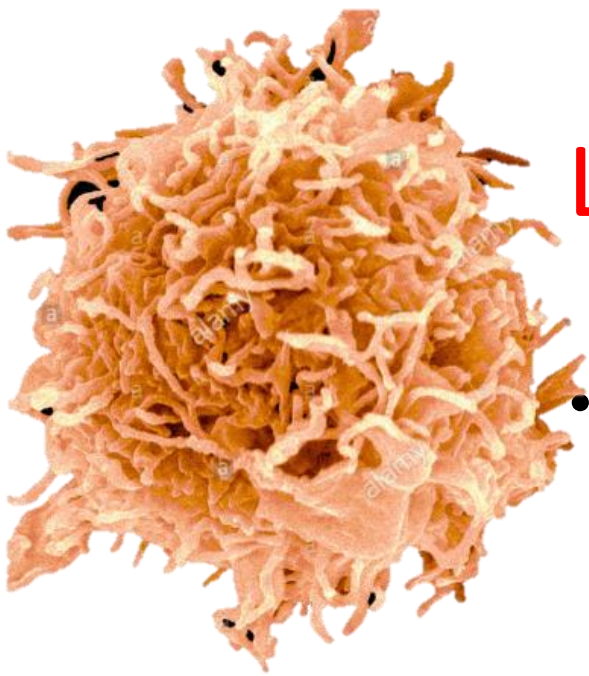
- * **ONLY LYMPHOID ORGAN that PRIMARILY FILTERS BLOOD**

- * **ENCAPSULATED ORGAN**



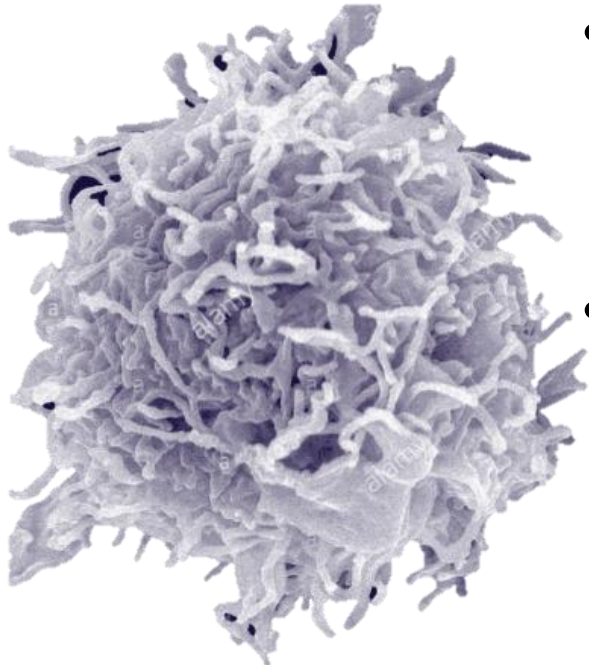
B I T LIMFOCITI

Osobine	B limfociti	T limfociti
Mesto sazrevanja	Kostna srž i Bursa Fabricii	Timus
Receptori	Imunoglobulinski receptori	TCR - heterodimerni receptori
Vezuju	Ekstracelularne antigene - bakterije, slobodne viruse i dr.	Intracelularne antigene vezane za MHC I - molecule inficiranih ćelija
Markeri na površini	CD19 , CD20	CD3 , CD4, CD8
Način vezivanja	Direktno za spoljašnje antigene bakterija i virusa (neobrađeni)	Antigeni istaknuti na površini inficiranih ćelija (obrađeni)
Posle aktivacije	Diferencijacija u plazmocyte i B ćelije memorije	Subsetovi T ćelija: citotoksične CD8+, pomoćničke CD4+, regulatorne tj. supresorske i T memorijske ćelije
Sekretuju	Antitela	Citokini
Tip imuniteta	Humoralni	Ćelijski
Međusobni odnos	B limfociti deluju i kao APC tako da pored makrofaga i dendritičnih ćelija prezentuju antigene T limfocitima	Th (Th2) pomažu aktivaciju B limfocita i sekreciju antitela



Limfociti

- **B limfociti** - nosioci humoralnog imunološkog odgovora
- efektori antitela



- **T limfociti** - pojedine subpopulacije nosioci i efektori ćelijskog imunološkog odgovora.
- Najznačajnije razlike među limfocitima su **funkcionalne**, dok su morfološke razlike vidljive samo pod elektronskim mikroskopom.

MOLEKULARNE STRUKTURE NA POVRŠINI B I T LIMFOCITA (BELEZI I RECEPTORI)

1. Antigeni diferentovanja (površinski belezi)

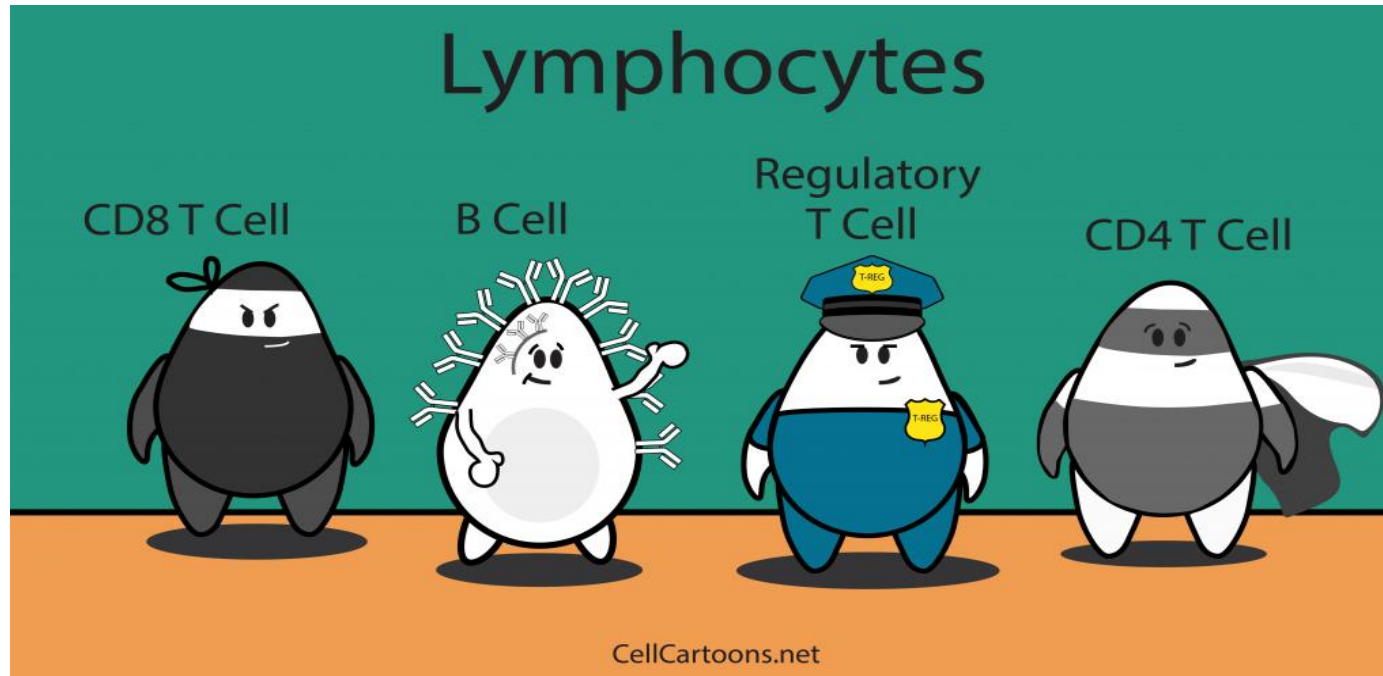
Na osnovu njih možemo razlikovati pojedine populacije limfocita

CD molekuli (*eng.* **c**luster of **d**ifferentiation)

Na T limfocitima CD2, **CD3**, **CD4**, **CD8** i CD5

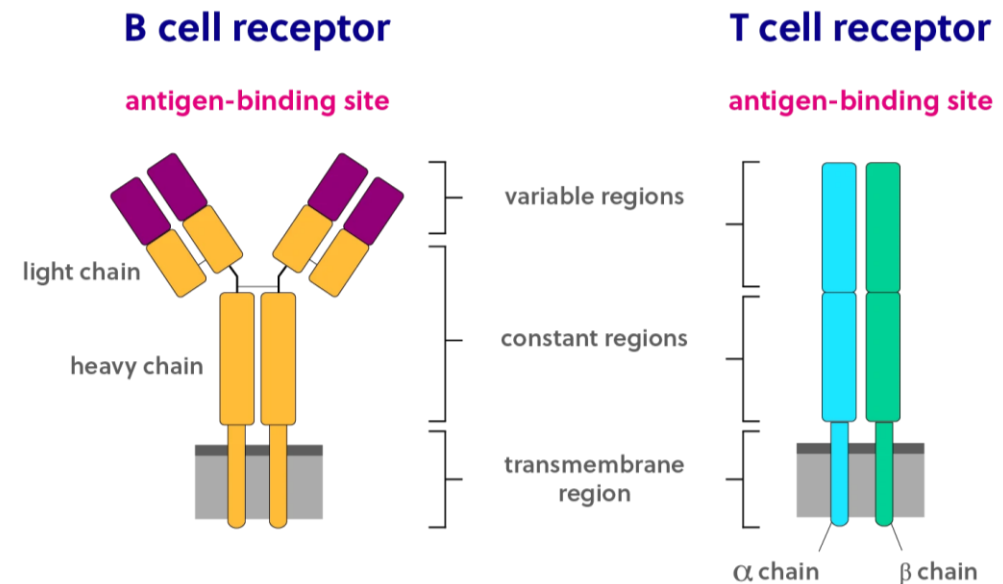
NK ćelije (*Natural killer cells*), odgovorne za razaranje tumorskih ćelija **CD16+**

B limfociti – **CD19** i **CD20**

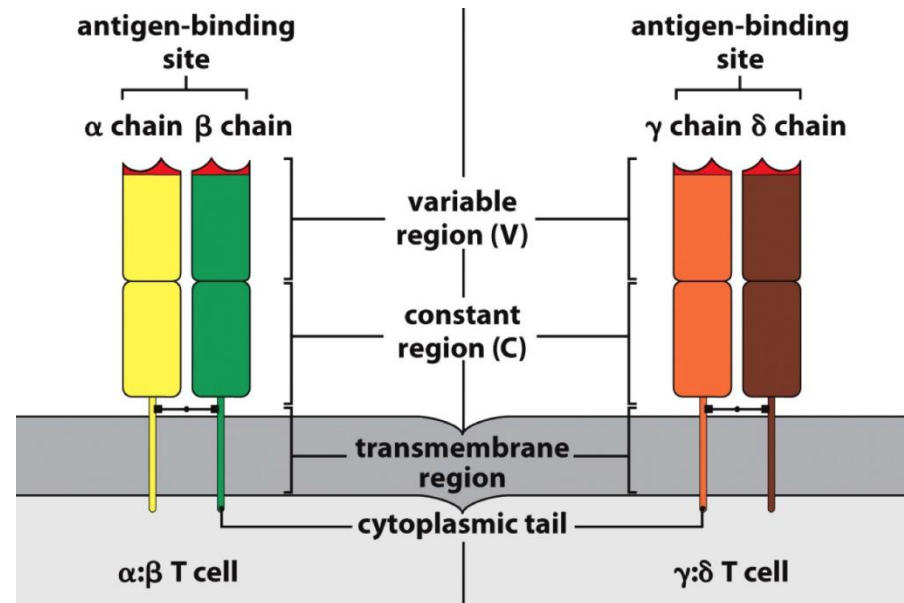
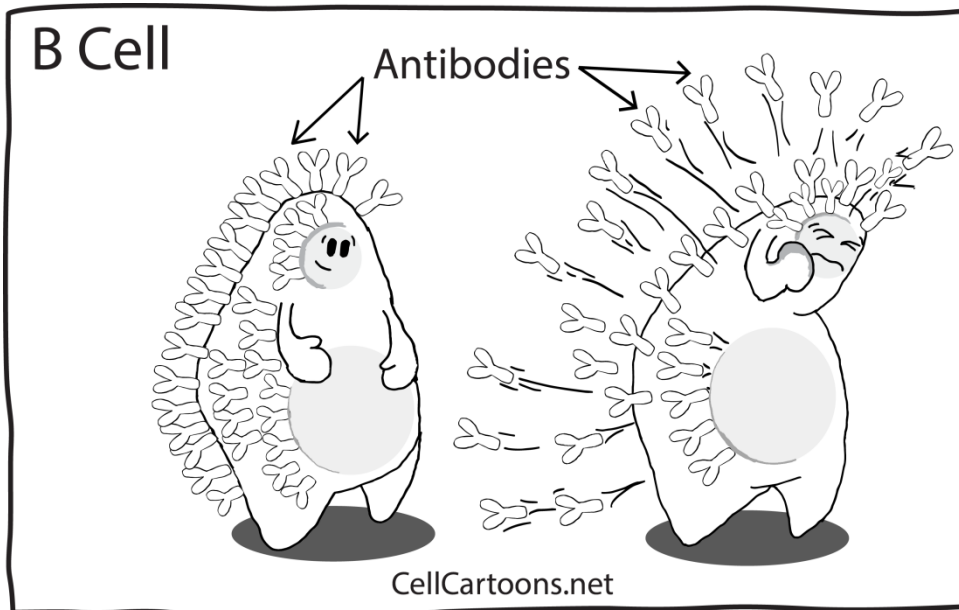


2. Površinski receptori

- a) Rc za prepoznavanje antigena (TCR - α/β i γ/δ heterodimeri / BCR - antitela)
- b) Rc za delove imunoglobulina (za Fc fragmente)
- c) Rc za eritrocite;
- d) Rc za komponente komplementa
- e) Rc za određene citokine



- Humoralni imunološki odgovor - imunoglobulinski receptori na B ly (BCR)
- Ćelijski imunološki odgovor - α/β i γ/δ heterodimerni receptori na T ly (TCR)
- Ostvaruju specifičnu vezu sa determinantnim grupama određenog antigena



Receptori B limfocita

- Svi receptori na jednom B limfocitu su imunoglobulini

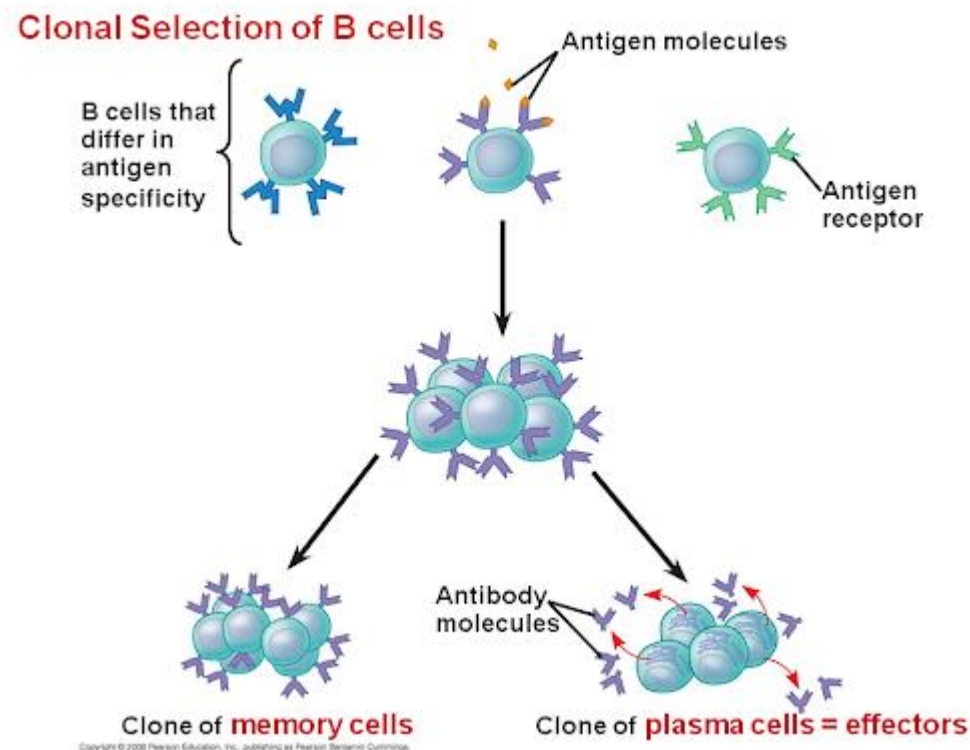
Jedan izotip (jedna vrsta Ig receptora) - **IgM**

Jedan idiotip (iste specifičnosti!!)

B limfociti se granaju u “klonove” (loze) specifične za pojedine antigene.

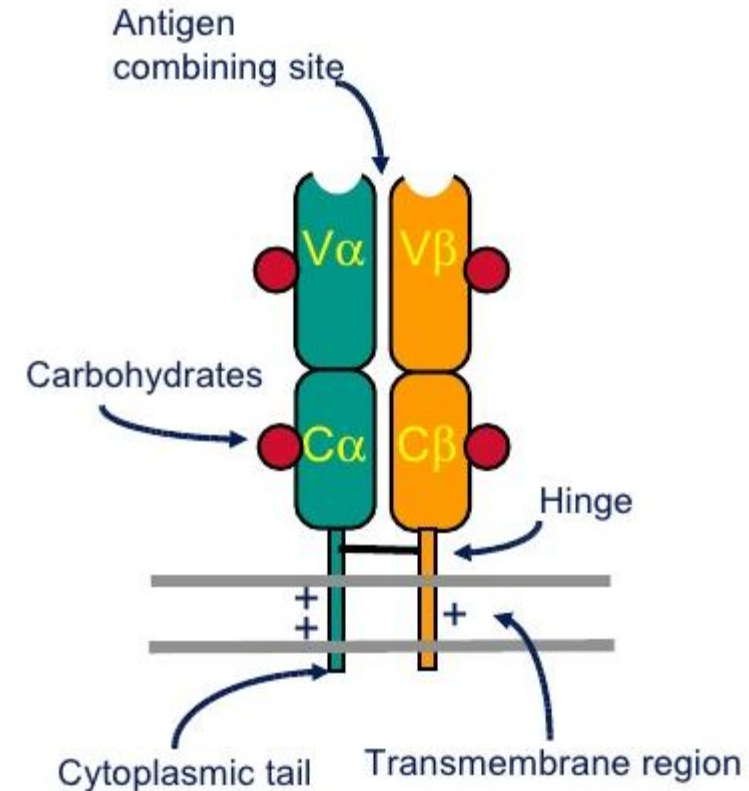
Skup B limfocita istog idiotipa = jedan klon

Br. antigena uslovljava broj potencijalnih klonova B limfocita



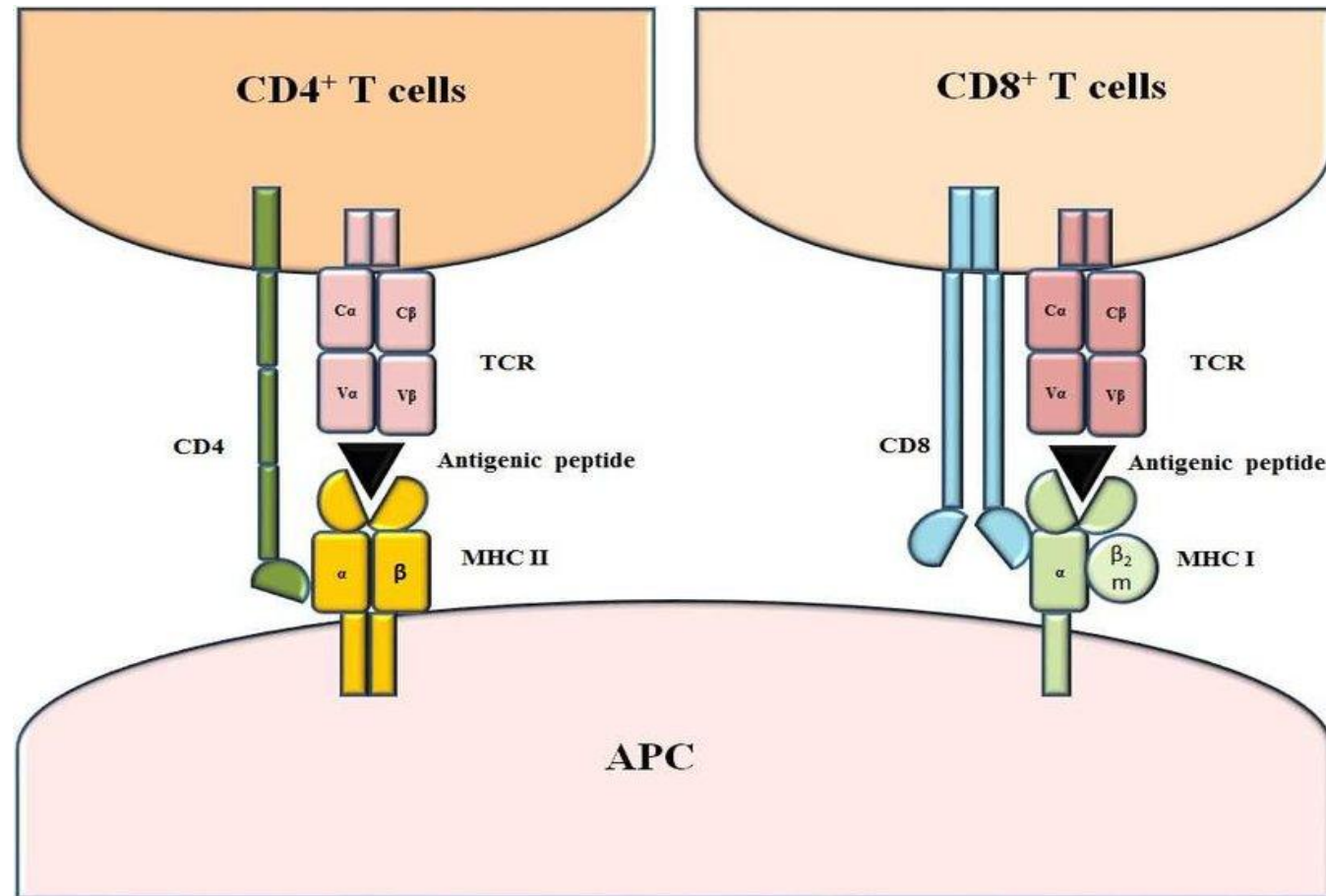
Receptori T limfocita

- Molekularne strukture - dva polipeptidna lanca α i β ili γ i δ u vidu heterodimera koji se svojim varijabilnim domenima specifično vezuju za determinantne grupe određenih antigena.
- Varijabilne regije ovih receptora – CDR (*eng.* **C**omplementarity **D**eterminating **R**egion) poseduju antigensku specifičnost (idiotip).

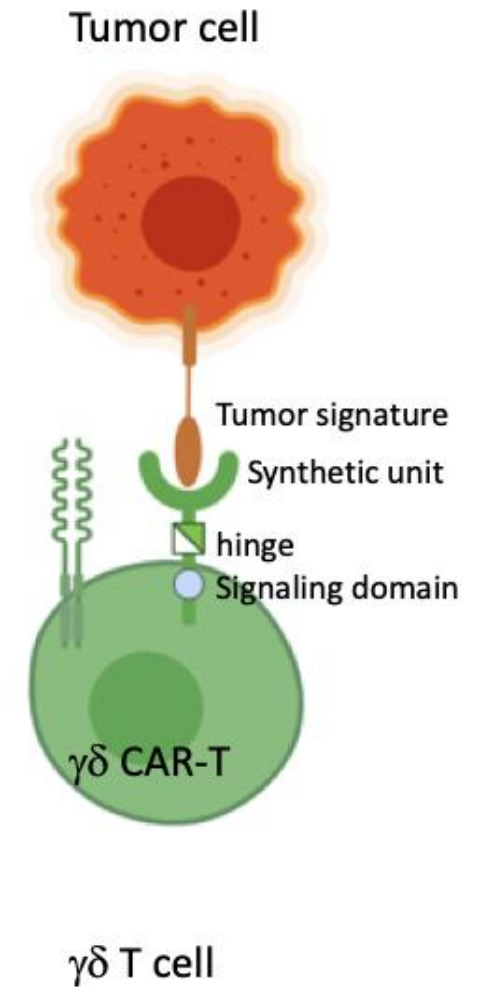
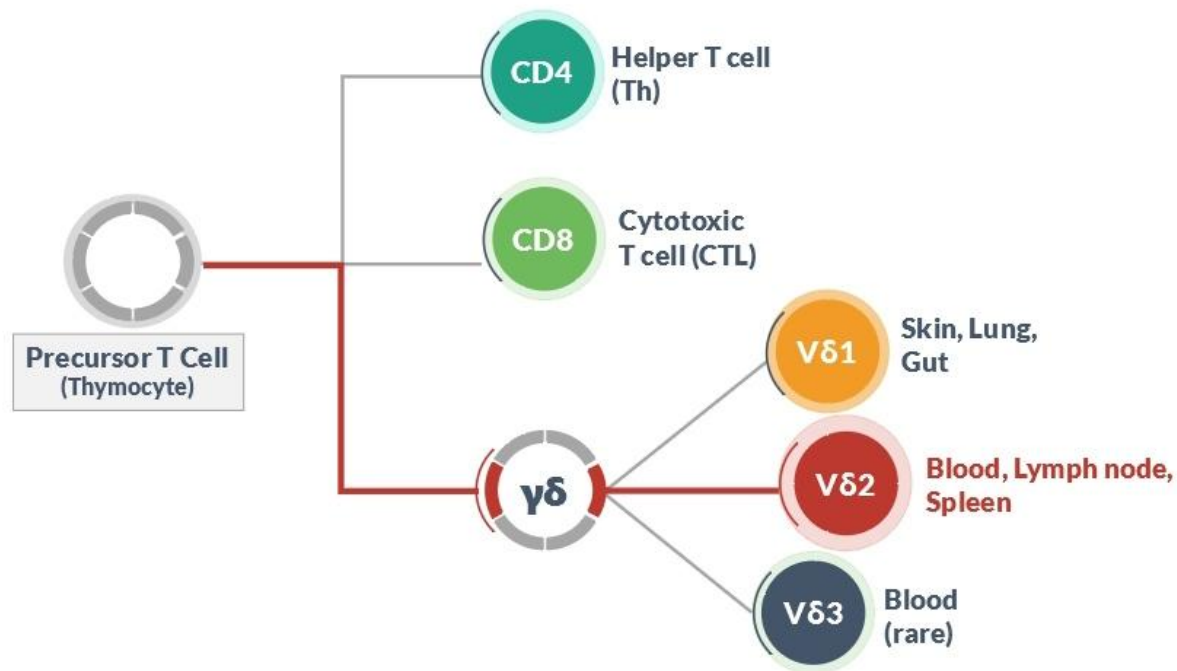


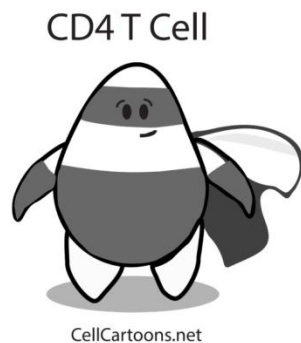
α i β lanci stupaju u reakciju sa kompleksom određenih antigena predstavljenih na molekulima MHC I ili II klase na površini antigen prezentujućih ćelija.

CD4+ T Ly (pomoćnički T Ly) i CD8+ Tly (cititoksični T Ly)



- T limfociti sa γ/δ receptorima (malobrojniji) - nije potrebna pomoć MHC molekula u prepoznavanju antigena i vezivanju
- Neki $\gamma\delta$ T Ly prepoznaju markere koji se vezuju za patološke promene ćelija – infekcija, tumori..
- $\gamma\delta$ T Ly prepoznaju i liziraju tumorske ćelije nezavisno od MHC molekula – potencijal za imunoterapiju





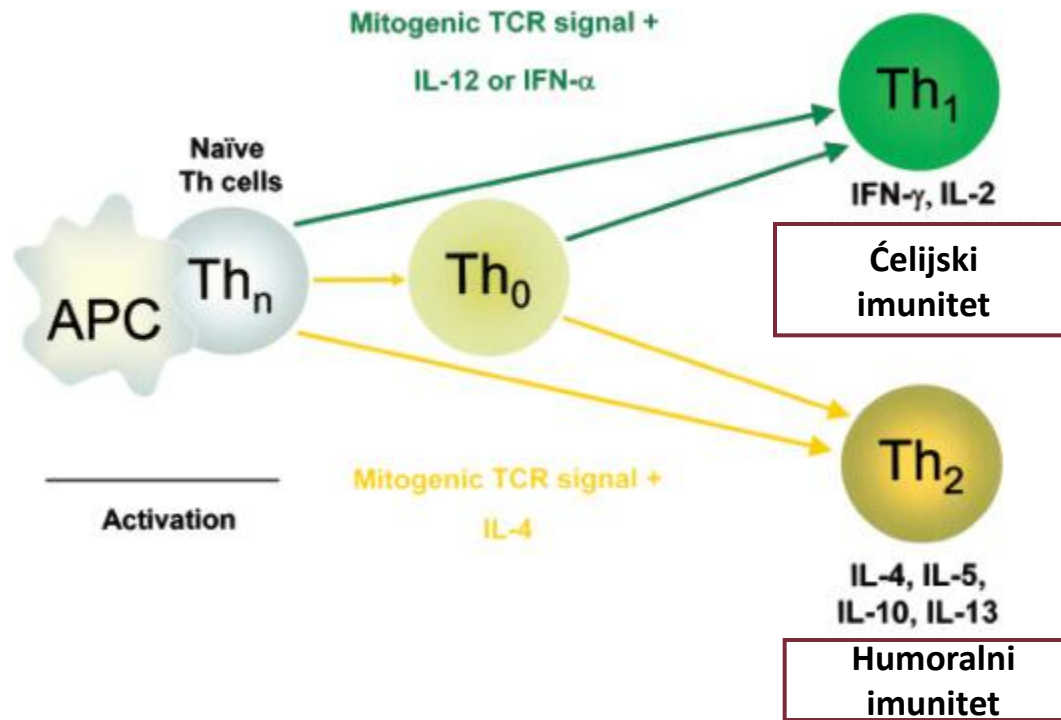
SUBPOPULACIJE T LIMFOCITA

Regulatorni T limfociti

T pomagačke ćelije - Th (T helper) - Th1 i Th2 (CD4+)

Pomažu -razvoj aktivisanih B Ly i diferencijaciju u plazmocyte

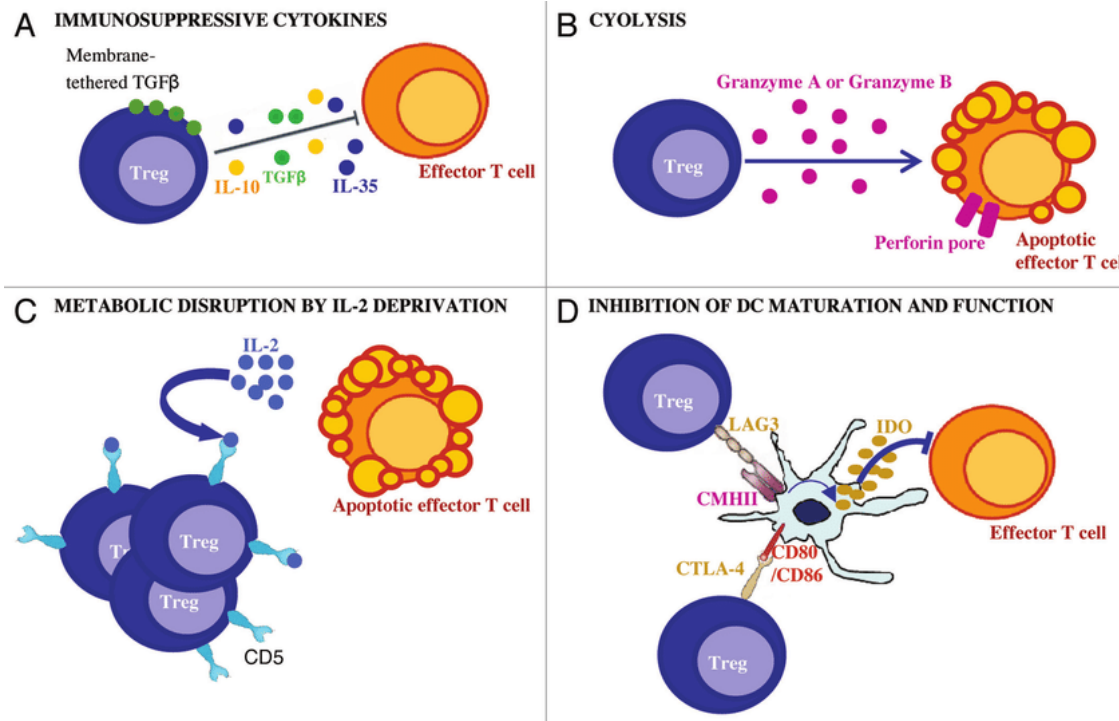
-razvoj efektorskih T Ly koji luče određene citokine važne za humoralni i ćelijski imunološki odgovor.



Th1 limfociti svojim citokinima stimulišu citotoksičnost Tc ćelija, aktivišu makrofage i stimulišu sintezu opsonizirajućeg izotipa imunoglobulina.

Th2 limfociti luče citokine koje stimulišu humoralni imunološki odgovor, aktivišu makrofage i podstiču sintezu imunoglobulina IgG1, IgA i IgE klase.

- **T supresorske ćelije (Ts)** - regulacija ćelijskog i humoralnog imunološkog odgovora organizma na antigene – kontrola imunološkog sistema, sprečavanje pojave autoimunih bolesti
- Suprimiraju aktivaciju, proliferaciju i produkciju citokina CD4+ i CD8+ T Ly, B Ly i dendritične ćelije



Efektorski T limfociti

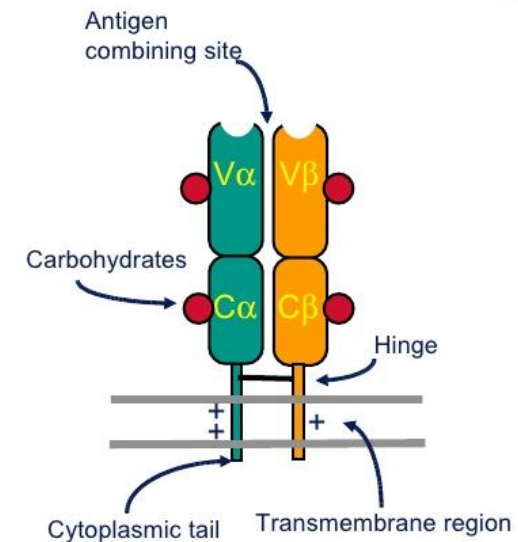
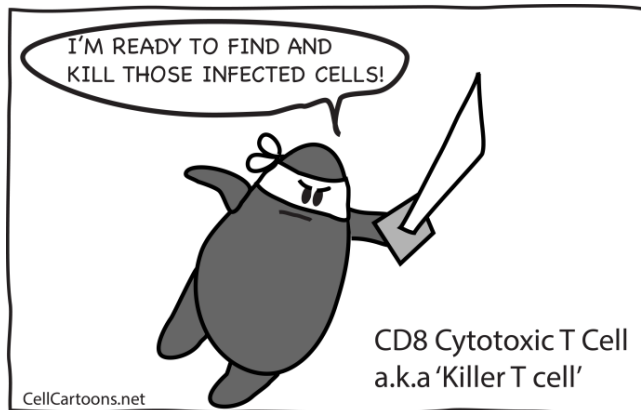
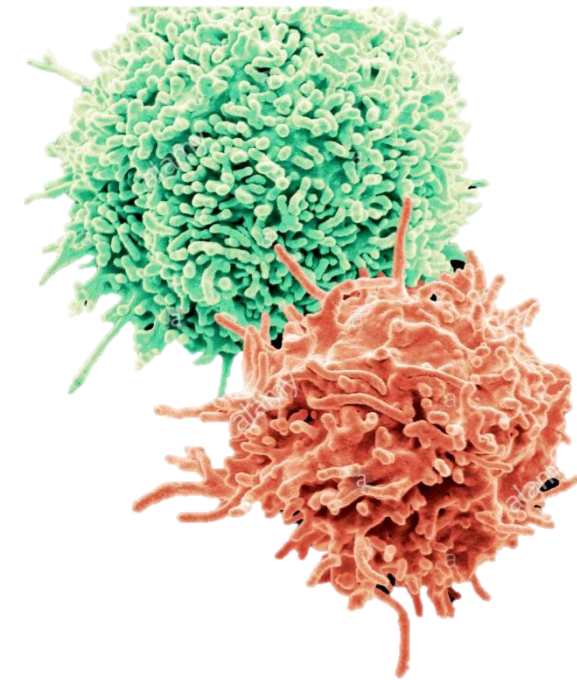
Tc (citotoksični) limfociti CD8+

učestvuju u liziranju ćelija ciljeva ("meta") sa antigenima stranim organizmu na njihovoj površini (npr. ćelije inficirane virusima i intracel. bakterijama)

Prepoznaju peptide (antigene) prezentovane **MHC I molekulima** (imaju ih sve ćelije sa jedrom)

Odbrana od intracelularnih patogena i tumora

Posle prepoznavanja antigena CD8+ limfociti se aktiviraju i uništavaju ciljnu ćeliju (ćelijski imunitet)



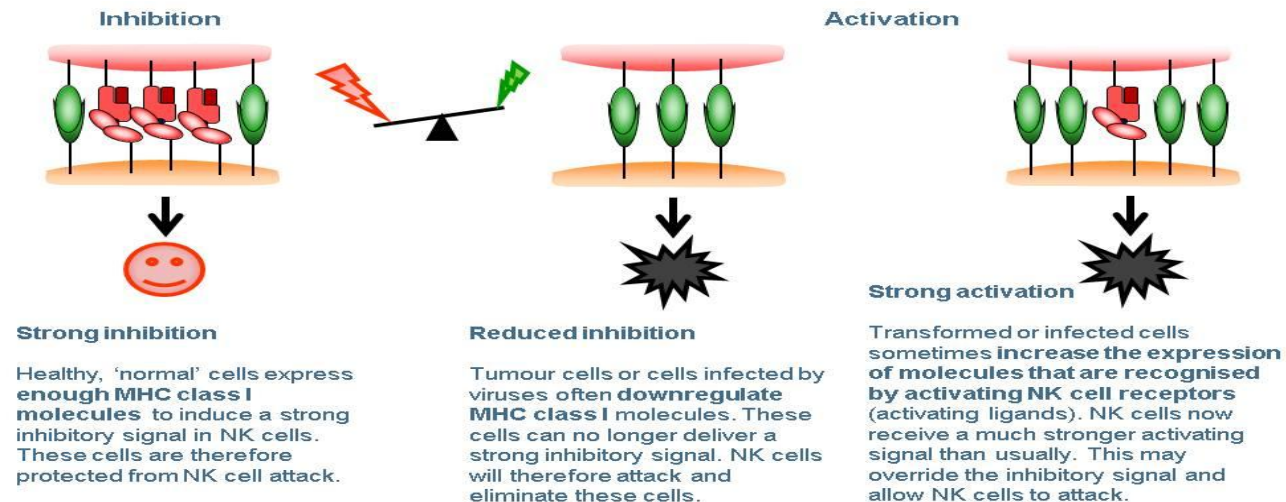
NK ćelije (natural killer) – razaraju ćelije različitih tumora, a u organizmu se nalaze u manjem broju u odnosu na ostale subpopulacije T ćelija

Potiču od zajedničkog progenitora kao B i T Ly, ali spadaju u efektore urođenog (nespecifičnog) imuniteta

Ubijaju ćelije inficirane virusima/tumorske ćelije bez prethodne aktivacije (za razliku od CD8+Tc)

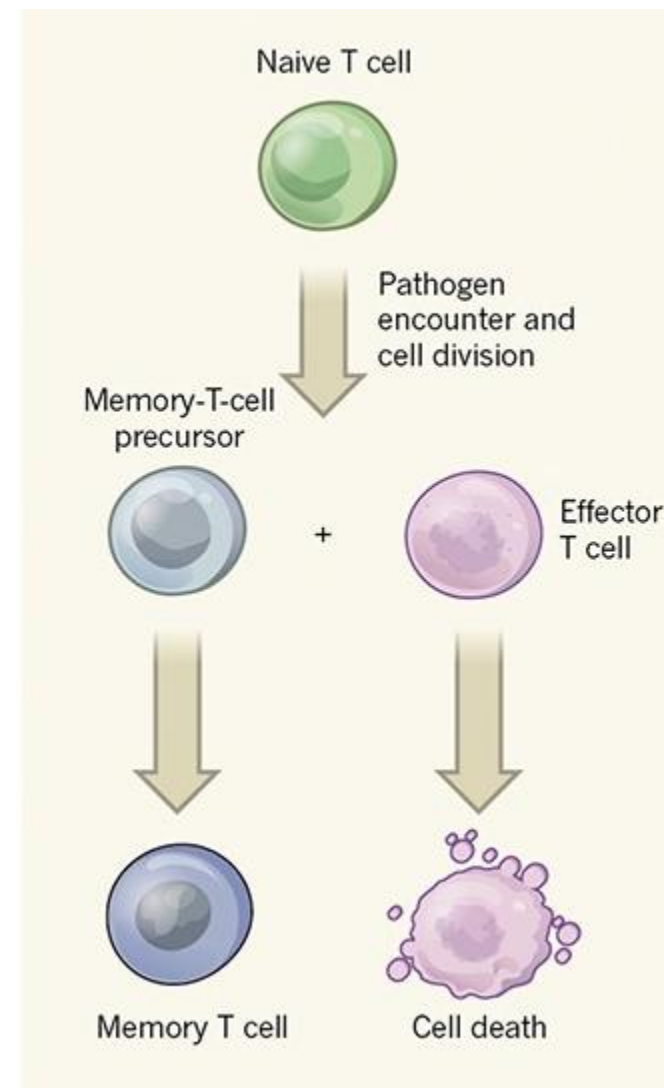
Stalno proveravaju ćelije organizma na prisustvo signala koji ukazuju na neki patološki proces

Oslobađaju citotoksične granule koje liziraju ciljnu ćeliju



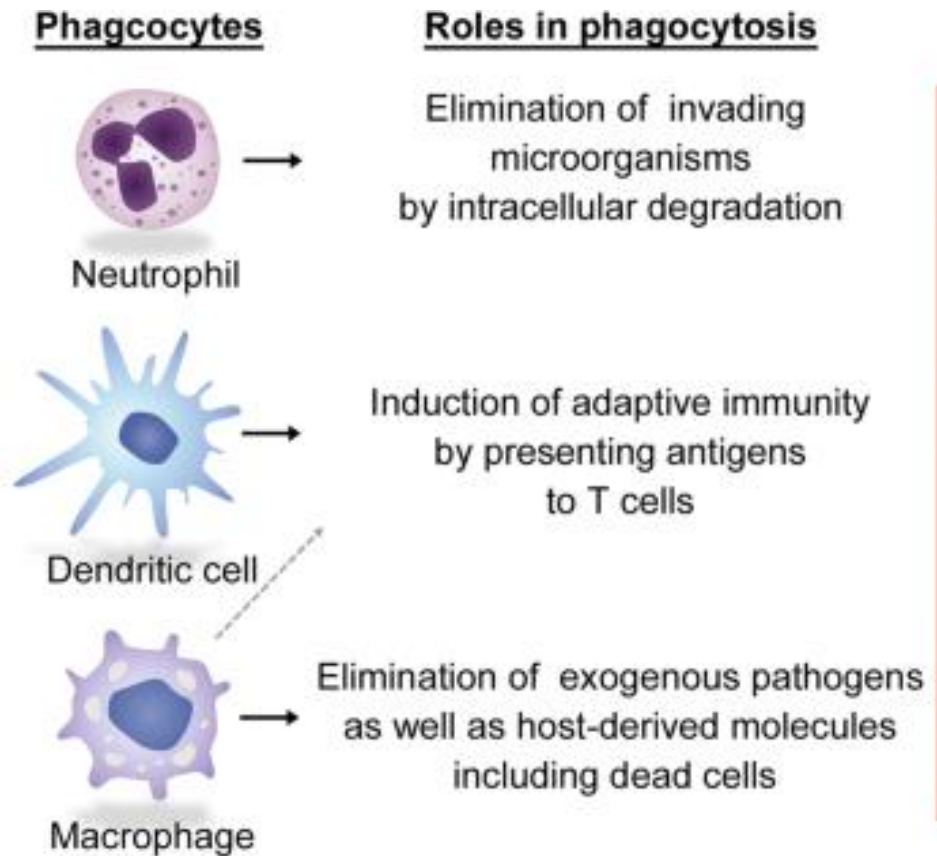
Tdth (*eng.* delayed type of hypersensitivity)
limfociti odgovorni za kasni tip preosetljivosti

Subpopulacija **T ćelija pamćenja-Tm** (T memory cells) razvijaju se posle prvog kontakta organizma sa nekim antigenom i pamte antigenski stimulus da bi posle ponovnog kontakta sa istim došlo do njihove intenzivnije proliferacije i diferentovanja.



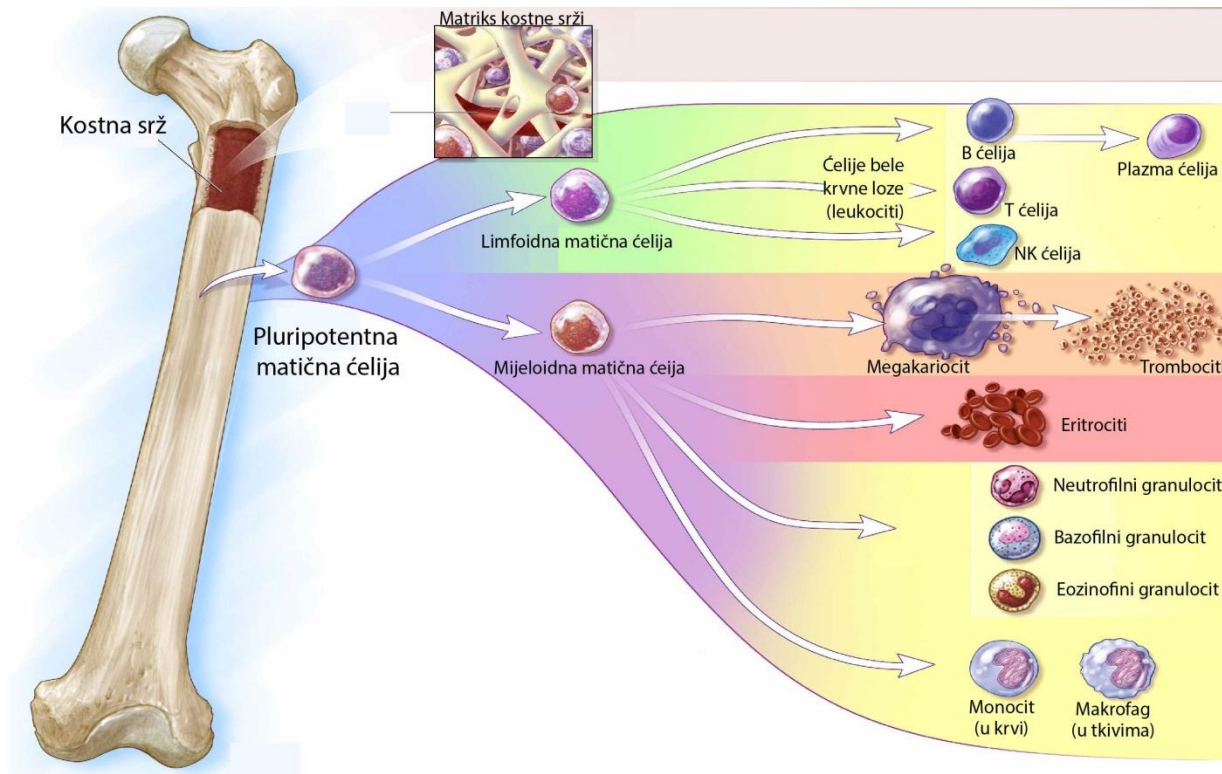
FAGOCITNE I ANTIGEN PREZENTUJUĆE ČELIJE (APC)

- Makrofagi
- Dendritične ćelije - APC
- Neutrofilni granulociti (mikrofagi)



FAGOCITNE ČELIJE

- **Poreklo:** iz koštane srži od pluripotentnih matičnih „stem“ ćelija – hemocitoblasta (zajedničkih prekursora svih krvnih loza).
- Iz njih u koštanoj srži nastaju preko promonocita – monociti koji prelaze u krvotok (i kao takvi se kreću u njemu), a kada napuste krvne sudove i pređu u tkiva nastaju **makrofagi**.



MAKROFAGI

- **Makrofagi** su raspoređeni svuda po organizmu:

- Limfni čvorovi;
- Slezina;
- Sinusi jetre (Kupferove ćelije);
- Pluća (alveolarni makrofagi);
- Pleura i peritoneum;
- Vezivno tkivo (histiociti);
- Nervno tkivo (mikroglialne ćel.);
- Koštana srž (makrofagi)



MFS
(monojedarni fagocitni sistem)

- Alveolarni makrofagi i makrofagi pleure kao i peritonealni makrofagi su pokretni
- Makrofagi se kreću kroz tkiva, dok su ćelije krvnih sudova i sinusa nepokretne