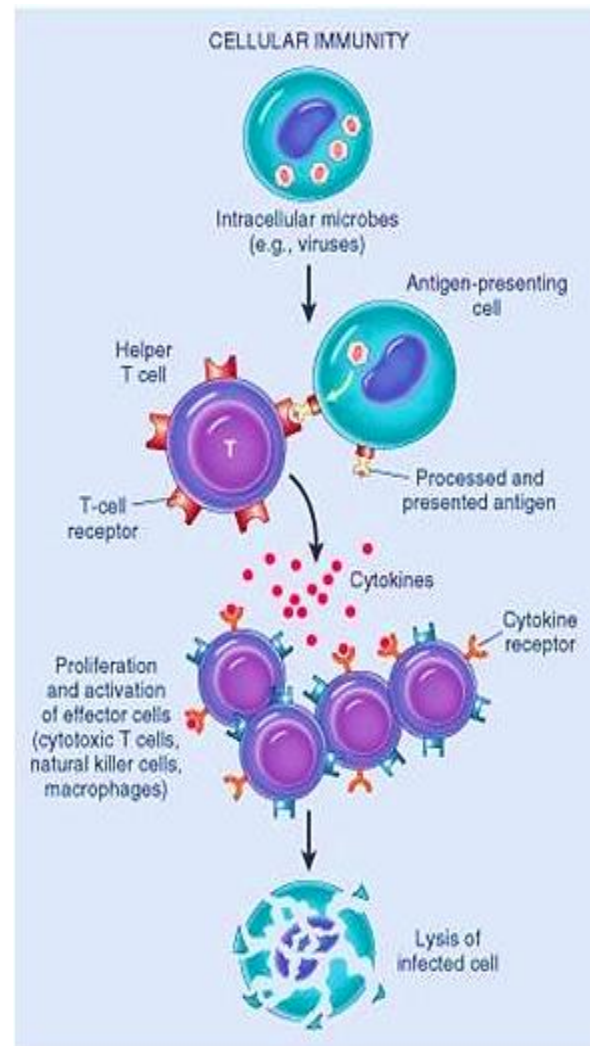


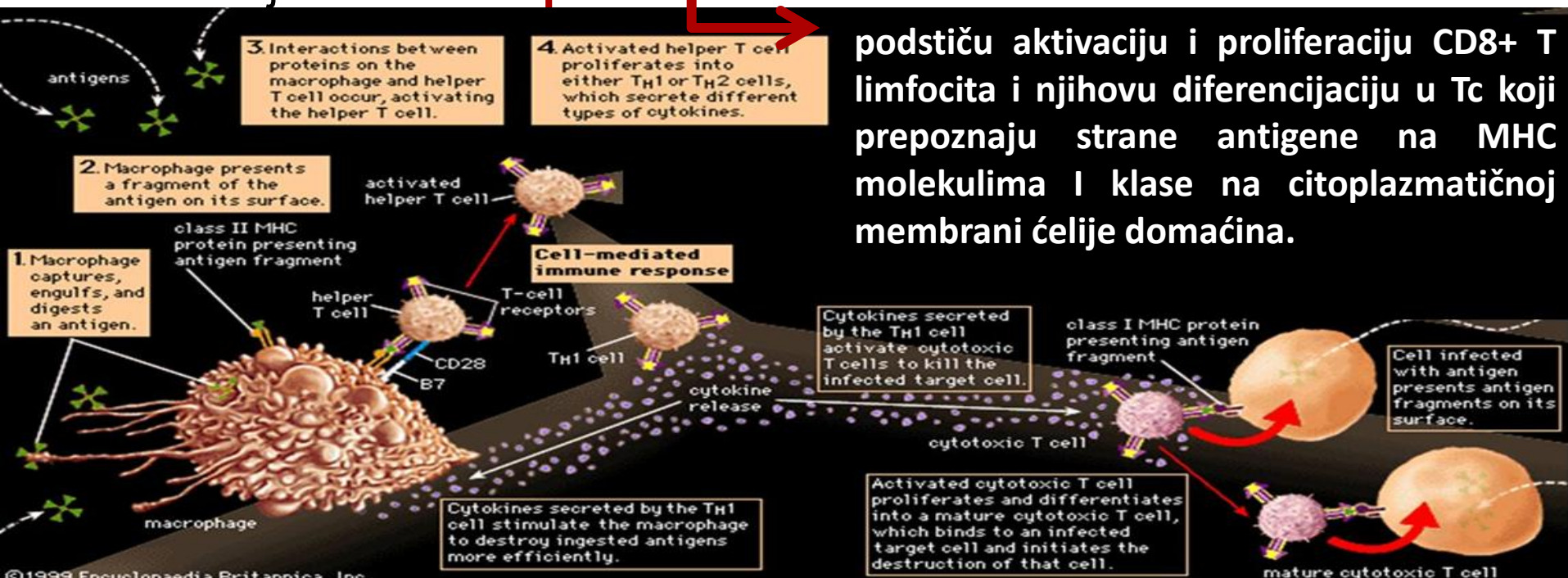
Ćelijski imunološki odgovor

- U odgovoru na antigen ne uključuje antitela, već dolazi do aktivacije makrofaga/dendritičnih ćelija (antigen prezentujuće ćelije - APC) i aktivacije Tc ćelija uz oslobađanje velikog broja citokina.
- Usmeren protiv intracelularnih mikroorganizama koji preživljavaju u fagocitima i/ili ostalim ćelijama organizma domaćina.
- Aktivira se u cilju uništavanja ćelija inficiranih virusima, intracelularnim bakterijama i tumorskih ćelija



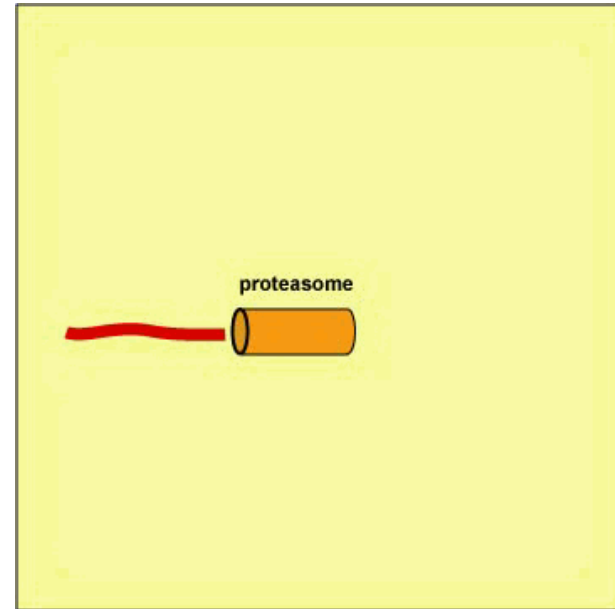
Prodor antigena i aktivacija

- Veliki značaj imaju antigen prezentujuće ćelije (APC) : dendritične ćelije i makrofagi.
- Po prodoru intracel. patogena u organizam – fagocitoza – razgradnja – isticanje Ag na površini u kompleksu sa MHC-II
- CD4+ Th limfociti reaguju sa kompleksom antigena i MHC molekula II klase na površini membrane APC ćelija, aktiviraju se, proliferišu u Th1 i oslobađaju **IL-2** i **IFN-γ**



podstiču aktivaciju i proliferaciju CD8+ T limfocita i njihovu diferencijaciju u Tc koji prepoznaju strane antigene na MHC molekulima I klase na citoplazmatičnoj membrani ćelije domaćina.

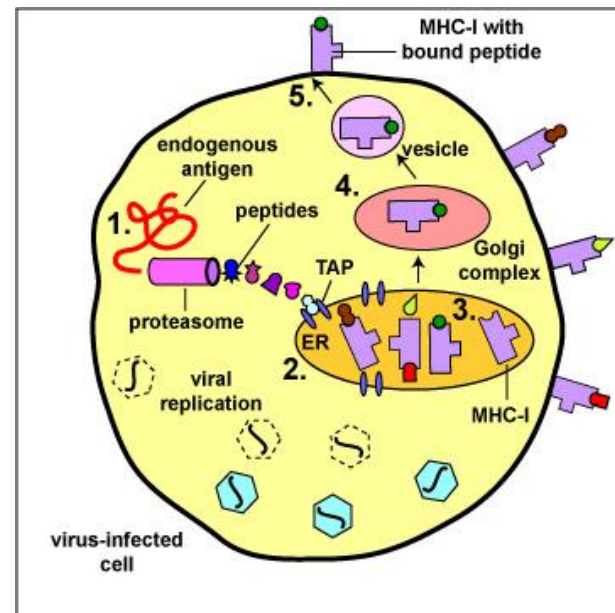
- U isto vreme, patogen inficira druge ćelije organizma
 - Tokom replikacije intracel. patogena u ćeliji domaćina virusni ili bakterijski proteini se razgrađuju u veliki broj peptidnih molekula pomoću proteazoma u citoplazmi.
 - Peptidni molekuli se vezuju za MHC-I molekule u EPR – Goldzijev aparat-citoplazmatska membrana



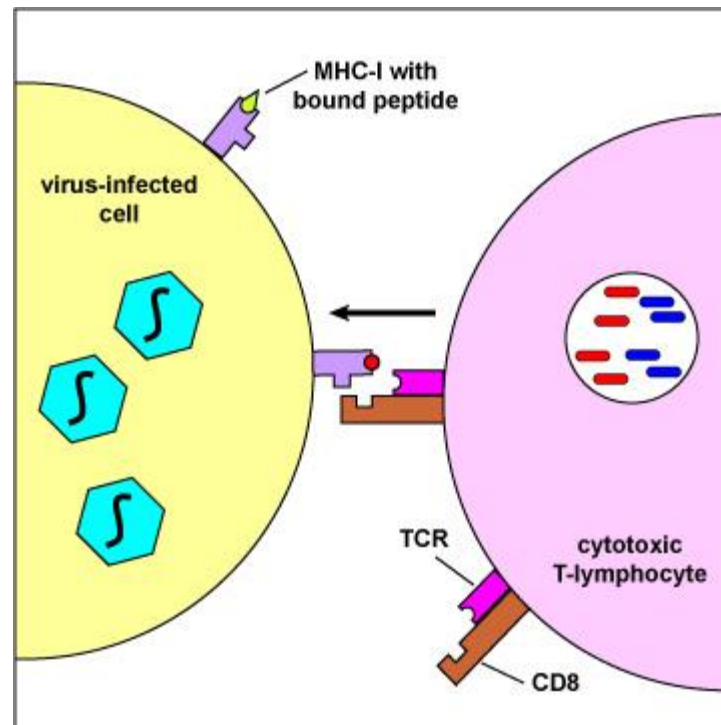
- Tri ključna signala za aktivaciju Tc ćelija:

IL-12 koji izlučuju aktivisane dendritične ćelije
prisustvo kompleksa antigena i MHC molekula I klase

IL-2 i γ interferon (IFN- γ) koje luče aktivisane Th1 ćelije



- MHC-I molekul u kompleksu sa peptidom (antigenom) na površini inficiranih ćelija prepoznaju aktivisani Tc pomoću svojih α/β heterodimernih receptora
- Uloga citotoksičnih T ćelija (CD8+) - liziranje ćelija sa antigenima stranim organizmu ili oštećenih, odnosno izmenjenih ćelija

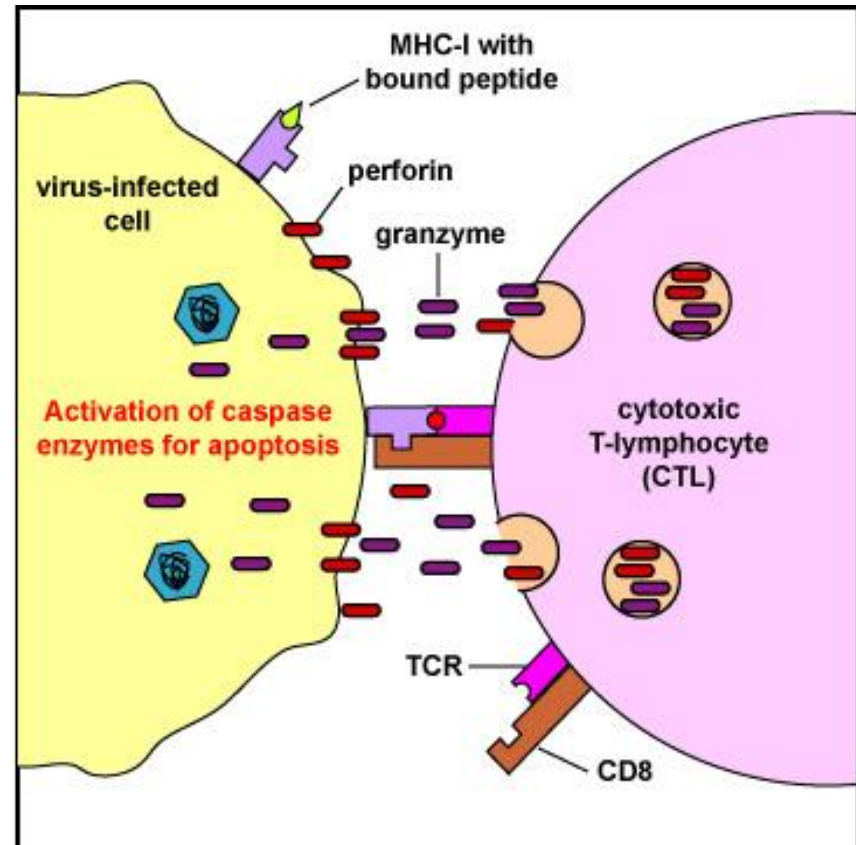


[https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Kaiser\)/Unit_6%3A_Adaptive_Immunity/14%3A_Cell-Mediated_Immunity](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Kaiser)/Unit_6%3A_Adaptive_Immunity/14%3A_Cell-Mediated_Immunity)

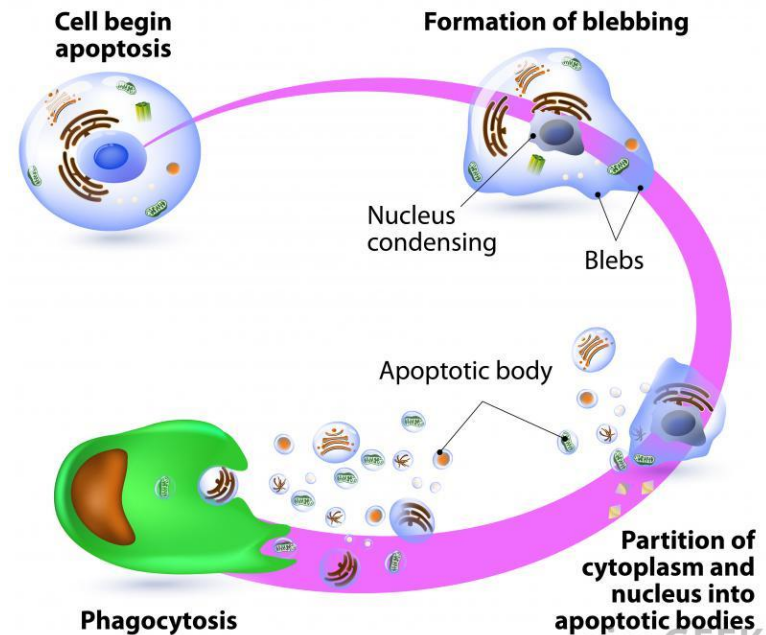
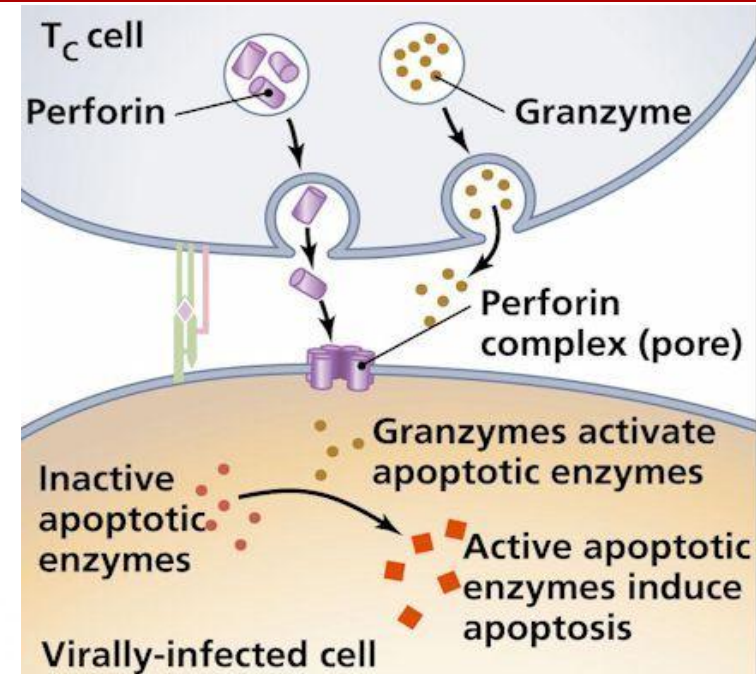
Efektorska faza

- Tc limfociti uništavaju ciljne ćelije indukovanjem apoptoze
- Tc tokom cirkulacije susreću inficirane ćelije i uništavaju ih pomoću **3 mehanizma**:

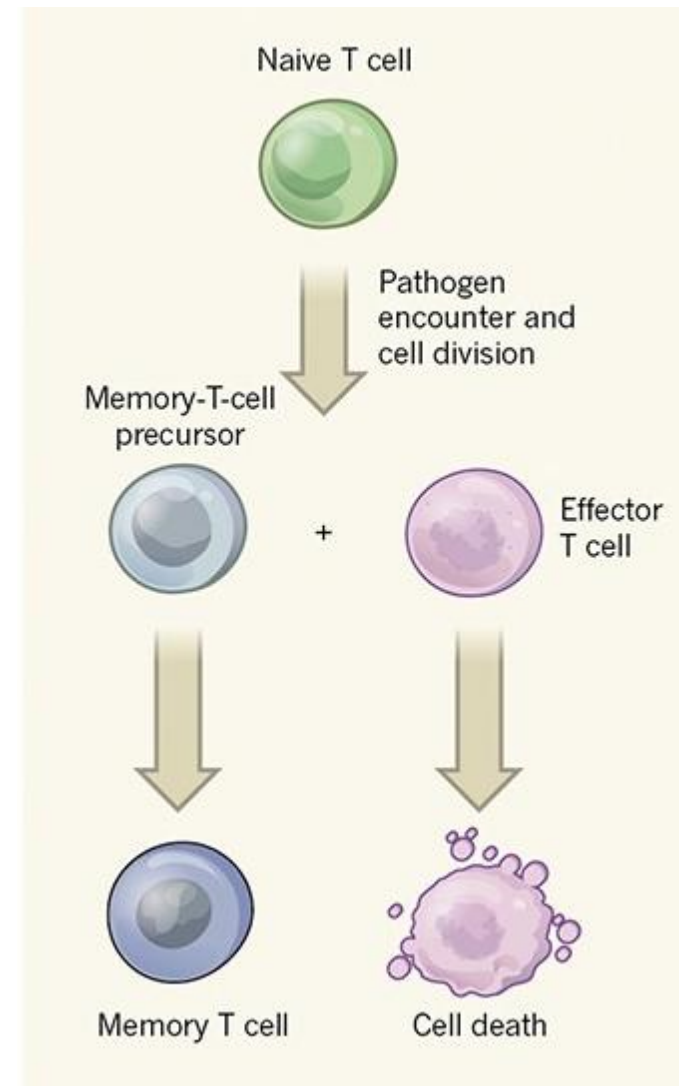
1. Perforini
2. Granzimi
3. Granulizin



- **Perforini** - glikoproteini koji se izlučuju od strane citotoksičnih T ćelija (i NK ćelija) i koji ulaze u ciljnu ćeliju posle vezivanja limfocita za antigene na njenoj citoplazmatskoj membrani.
- Molekuli perforina formiraju transmembranske poliperforinske strukture u vidu kanala kroz membranu ćelija cilja.
- Kao posledica nastanka ovih lezija, dolazi do osmotske lize ćelije.
- Kroz perforinske kanale u ćeliju prolaze **granzimi** – aktiviraju enzime – destrukcija proteina citoskeleta i degradacija DNK – apoptoza
- Apoptotske fragmente uništene ćelije uklanjaju fagociti – sprečava se inflamacija



- Tc se nakon uništavanja ćelija ciljeva preusmeravaju na druge inficirane ćelije
- Posle aktivacije pomagačkih T ćelija (CD4+), njihove proliferacije i diferentovanja u Th1 diferentuju se i:
 Supresorski (Ts) limfociti
 T ćelije pamćenja (Tm)
- Tm limfociti zadržavaju imunogeni stimulus i pri ponovnom susretu sa istim antigenom izazivaju sekundarnu ćelijsku imunološku reakciju koja se brže razvija od primarne imunološke reakcije i većeg je intenziteta.



Regulacija humoralnog i ćelijskog odgovora

CITOKINI

Autokrina, parakrina ili endokrina aktivnost

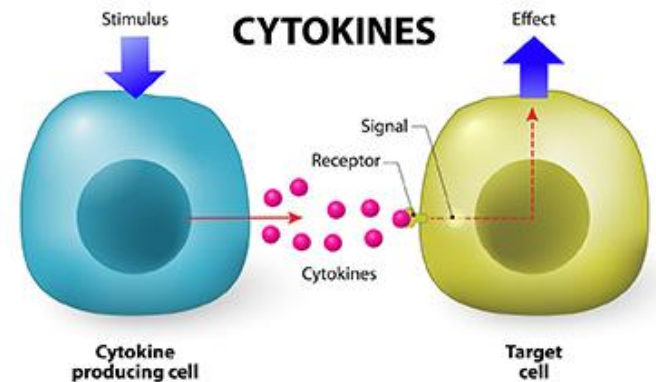
Uglavnom ih proizvode ćelije imunološkog sistema

Imunomodulatorne supstance koje direktno utiču na intenzitet i dužinu trajanja imunološkog odgovora organizma na različite antigene

Interleukini regulišu interakcije između limfocita i drugih leukocita

Interferoni se sintetišu tokom imunološkog odgovora organizma na virusne antigene

Indukuje ih najčešće dvolančana RNK virusa ili njeni prelazni dvolančani replikativni oblici.

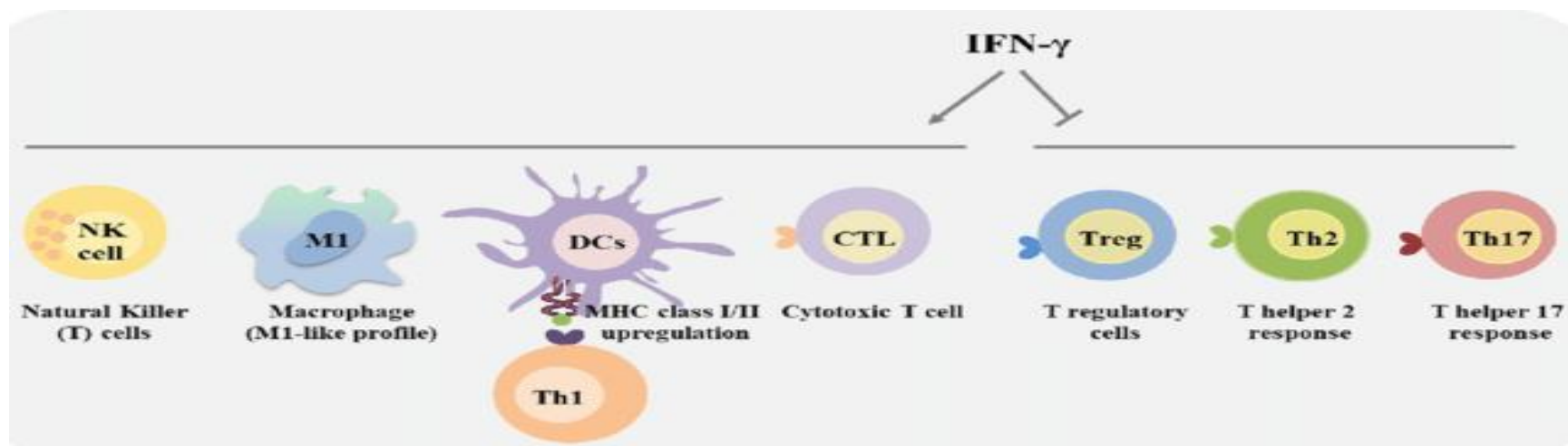


-Interferoni tipa I

2 klase - IFN- α i IFN- β

-Interferoni tipa II

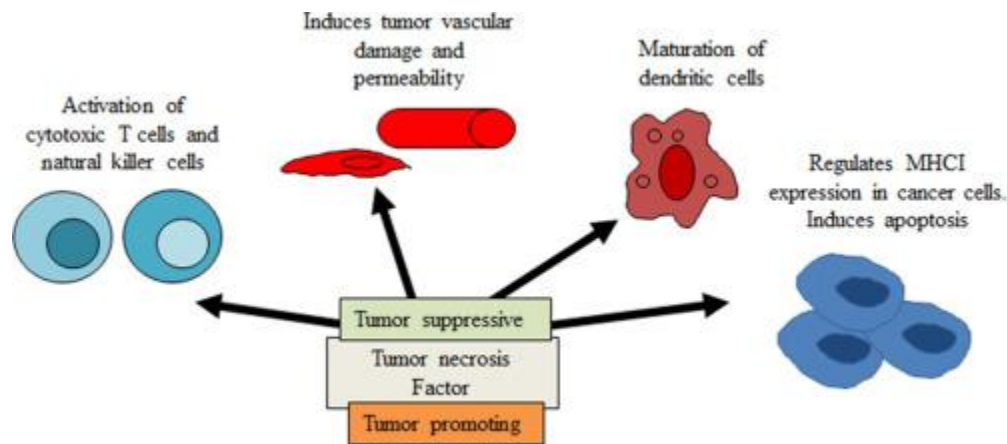
IFN- γ stimuliše ćelijski imunološki odgovor –TC, NK ćelije i pospešuje fagocitozu



Faktori nekroze tumora

-TNF- β i TNF- α sintetišu makrofagi i T limfociti

-Indukovanje apoptoze od strane aktivisanih Tc limfocita i NK ćelija.



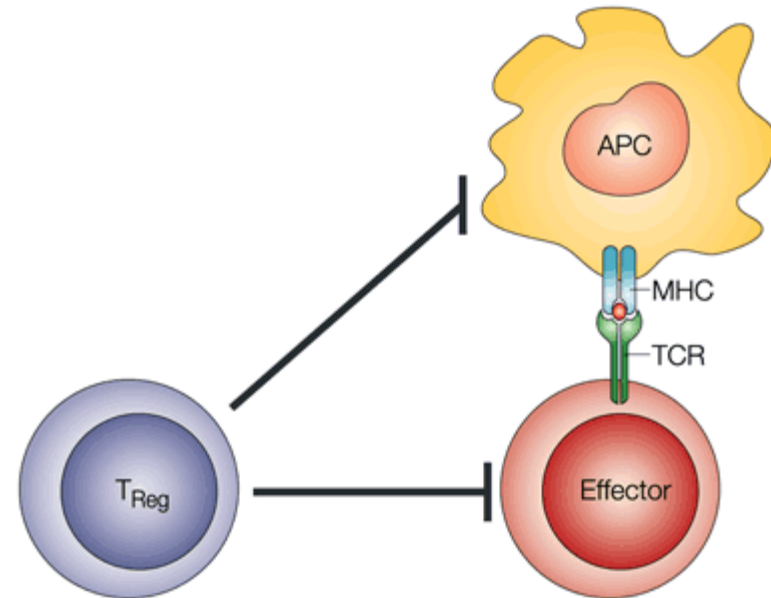
REGULATORNI T LIMFOCITI

Količina antitela koja će se sintetisati kod humoralnog odgovora organizma na antigen zavisi od
broja reaktivnih B limfocita
od broja i tipova T limfocita
subpopulacije Ts limfocita

Antigeni predstavljeni na površini makrofaga stimulišu Th - oni stimulišu B Ly i razvoj regulatornih T limfocita (Tr) koji se razvijaju u Ts

sprečavaju stimulatívno dejstvo Th limfocita na B limfocite i suprimiraju sintezu antitela

Produkuju citokine sa supresivnom funkcijom TGF-beta, IL-10 ...



Benefits:

- T-cell homeostasis
- prevents autoimmune disease
- tolerance after transplantation
- prevents GVHD
- prevents allergy
- prevents hypersensitivity

Detrimental effects:

- down-regulation of tumour immunity
- down-regulation of immunity to infection

ANTIGEN

Primer - vakcine

Ako se Ag dovoljno dugo održi na mestu aplikacije npr. s/c ili i/m - imunološka reakcija najčešće duže traje.

Na mestu inokulacije - depo odakle se Ag sporije oslobađaju i resorbuju

↓
prolongiranje katabolizma Ag u makrofagima

↓
produžava se vreme imunološke stimulacije organizma

↓
povećavanje afiniteta specifičnih receptora aktivisanih Th i B limfocita prema odgovarajućem antigenu.

