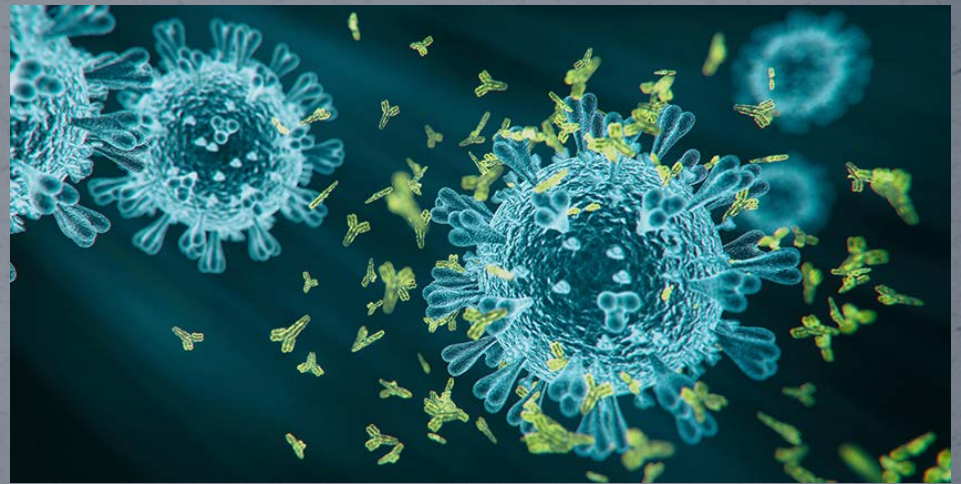


Mehanizmi odbrane organizma od infekcija izazvanih bakterijama i gljivicama

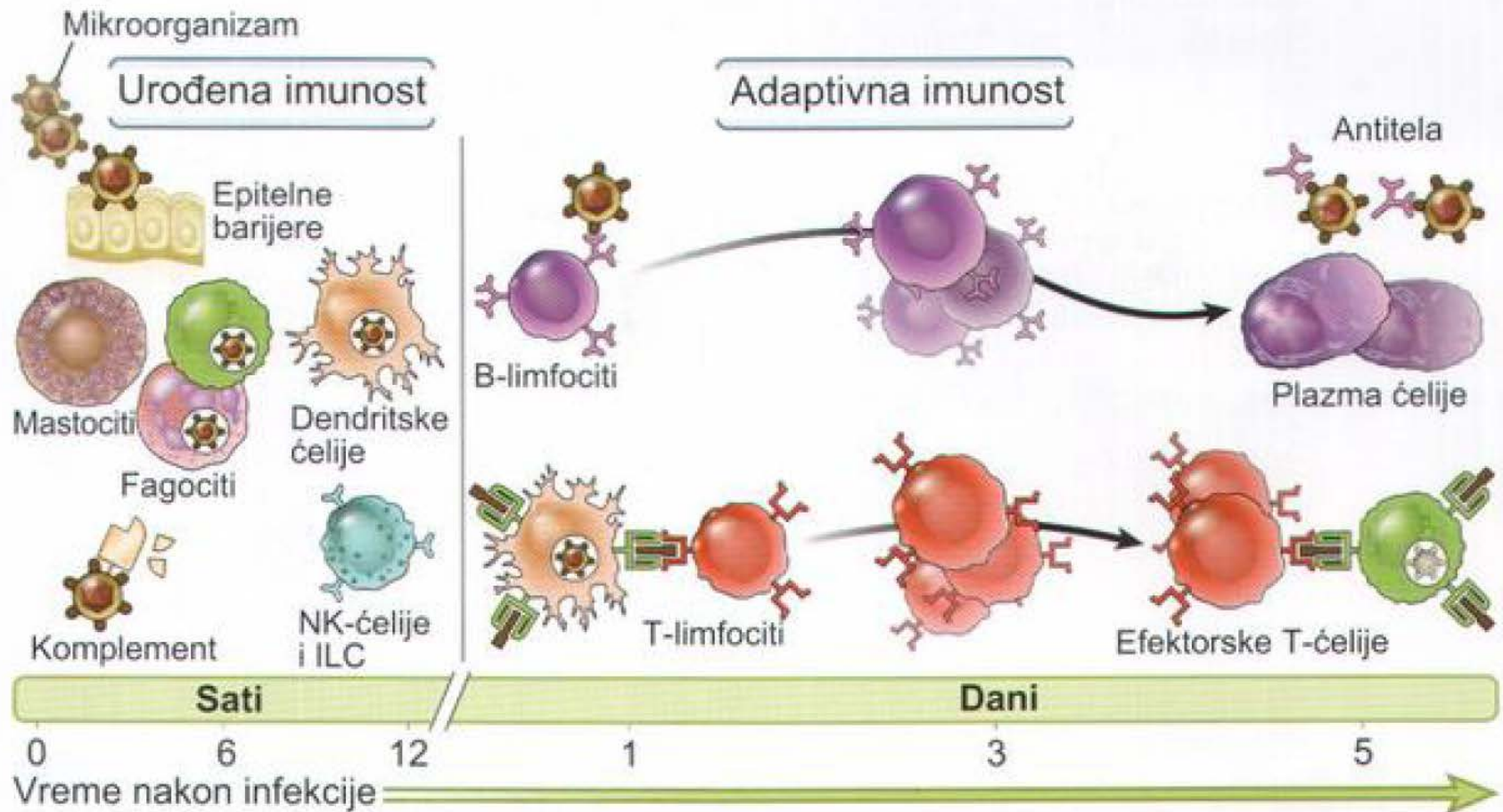
Prof. Dr Dejan Krnjaić



Imunski sistem organizma obuhvata

1. **Urođene odbrambene mehanizme** u koje spadaju:
fagocitne ćelije, komplement, odbrambeni citokini i
ćelije prirodne ubice – NK -natural killer cells;
2. **Stečene, specifične mehanizme odbrane** u koje spadaju:
 - a. **humoralna imunost** koja se zasniva na B limfocitima i antitelima kao efektorima,
 - b. **ćelijska imunost** koja se zasniva na delovanju citokina aktivisanih T limfocita i citotoksičnih efektorskih CD8+ subpopulacija T limfocita.

Osnovni mehanizmi urođene i stečene imunosti

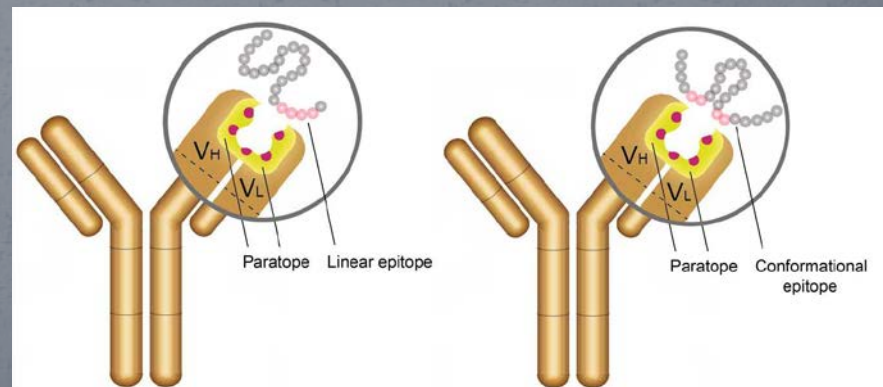
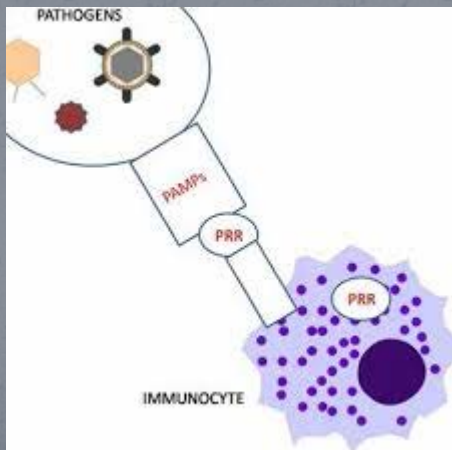


ILC - Innate lymphoid cells

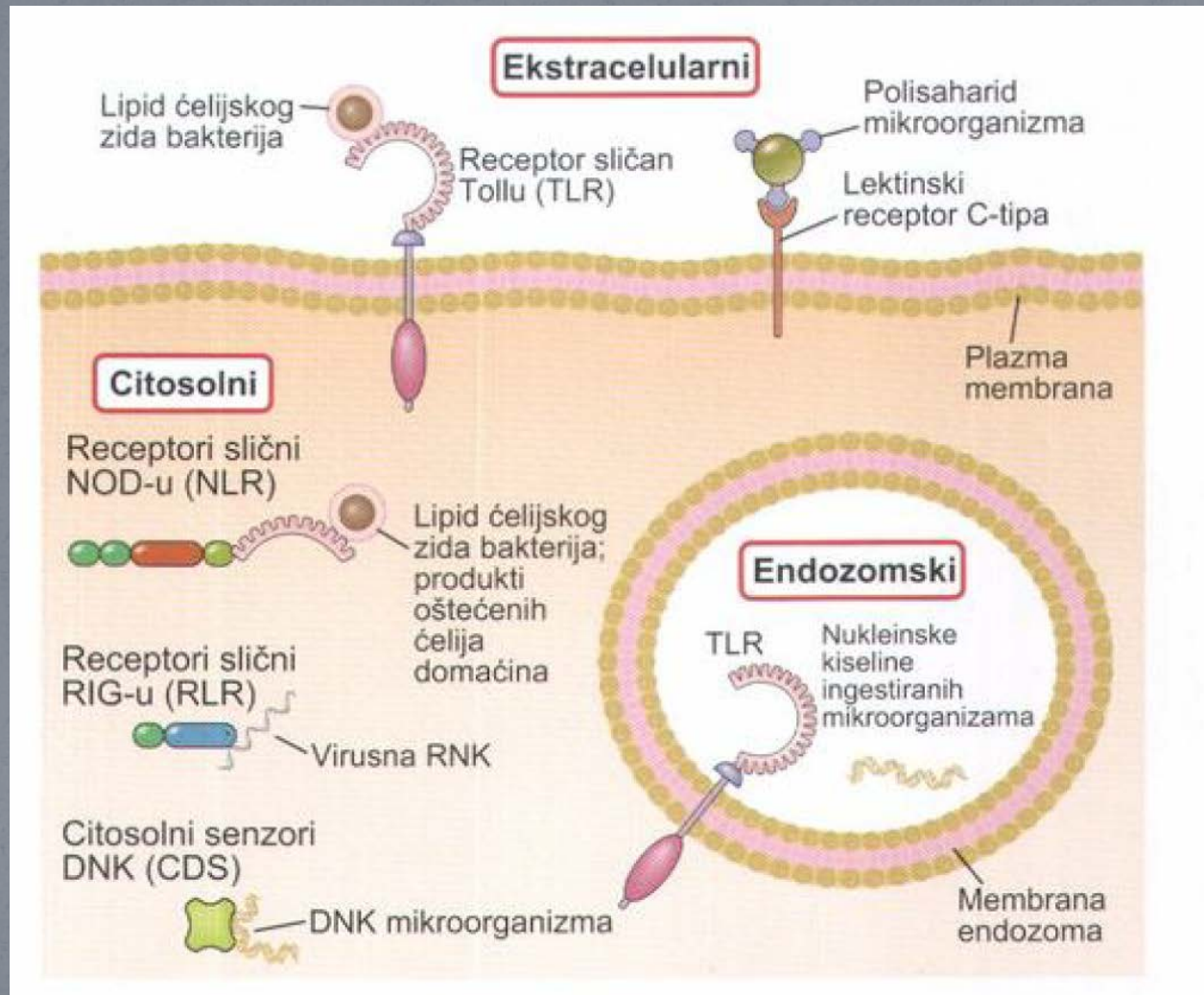
- ILC (Innate Lymphoid Cells) su limfocitima slične ćelije urođene imunosti koje ne poseduju TCR/BCR receptore, ali brzo proizvode citokine i time oblikuju rani imunski odgovor, naročito na sluzokožama.
- Najjednostavnije rečeno: → ILC su ekvivalenti T-pomoćnih ćelija u urođenoj imunosti.
- **ILC1 – odgovor poput Th1** - Citokini: IFN- γ , Funkcija: odbrana od intracelularnih patogena i aktivacija makrofaga. U ovu grupu se često ubrajaju i NK ćelije.
- **ILC2 – odgovor poput Th2** - Citokini: IL-5, IL-13 ($\pm$ IL-4), Funkcija: odgovor na parazite i alergijska inflamacija, reparacija tkiva.
- **ILC3 – odgovor poput Th17/Th22**, Citokini: IL-17, IL-22, Funkcija: odbrana od ekstracelularnih bakterija i gljivica, održavanje integriteta sluzokože. Posebno važne u GALT-u.

Imunski sistem prepoznavanje mikroorganizama

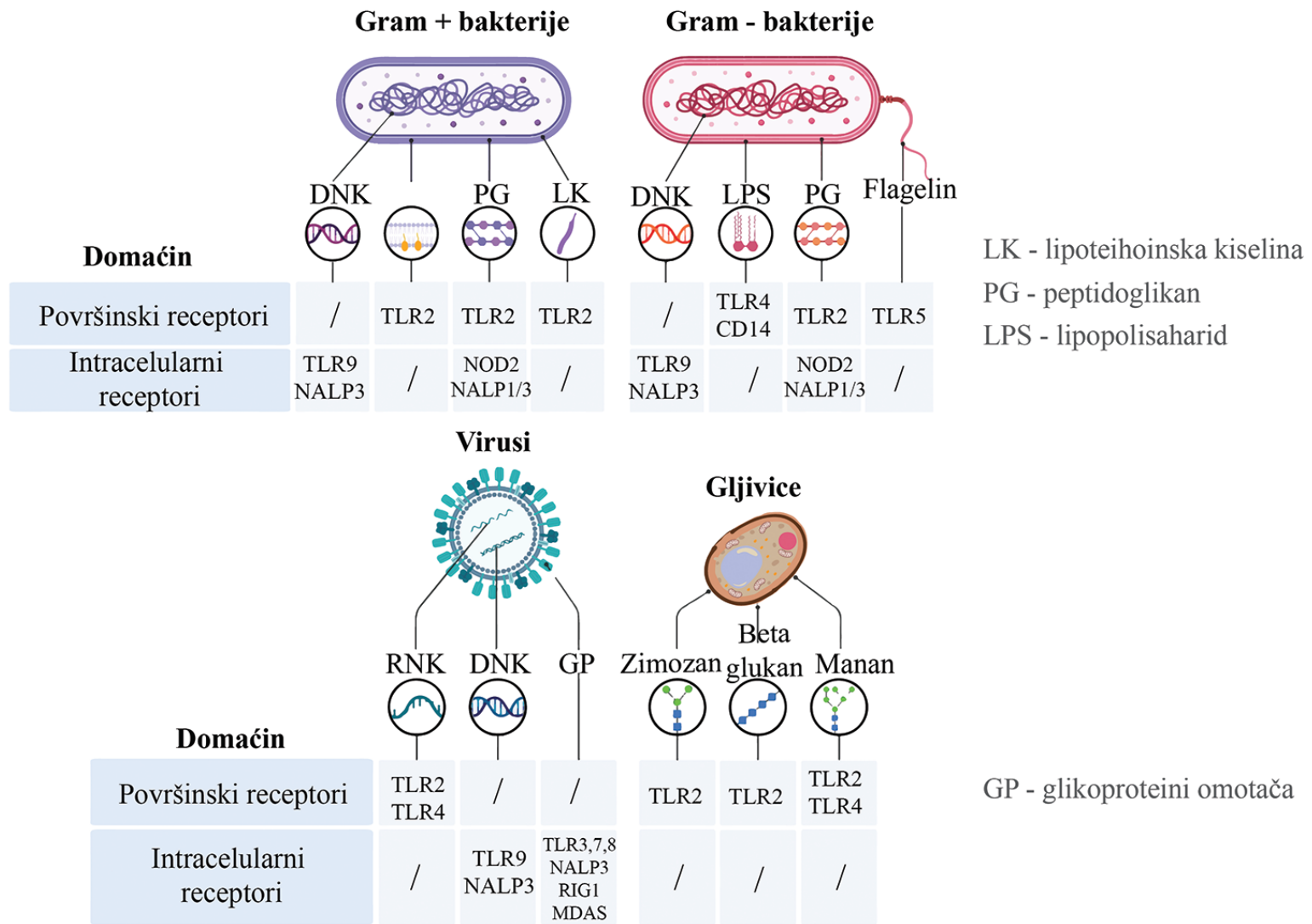
1. **Urođena imunost** molekularni obrasci patogena – PAMPs i receptori za njihovo prepoznavanje – makrofagi, neutrofili, komplement, C-reaktivni protein, manozna vezujući lektin...
2. **Stečena imunost** antigeni vs antitela i receptori T limfocita (CD4+ i CD8+)



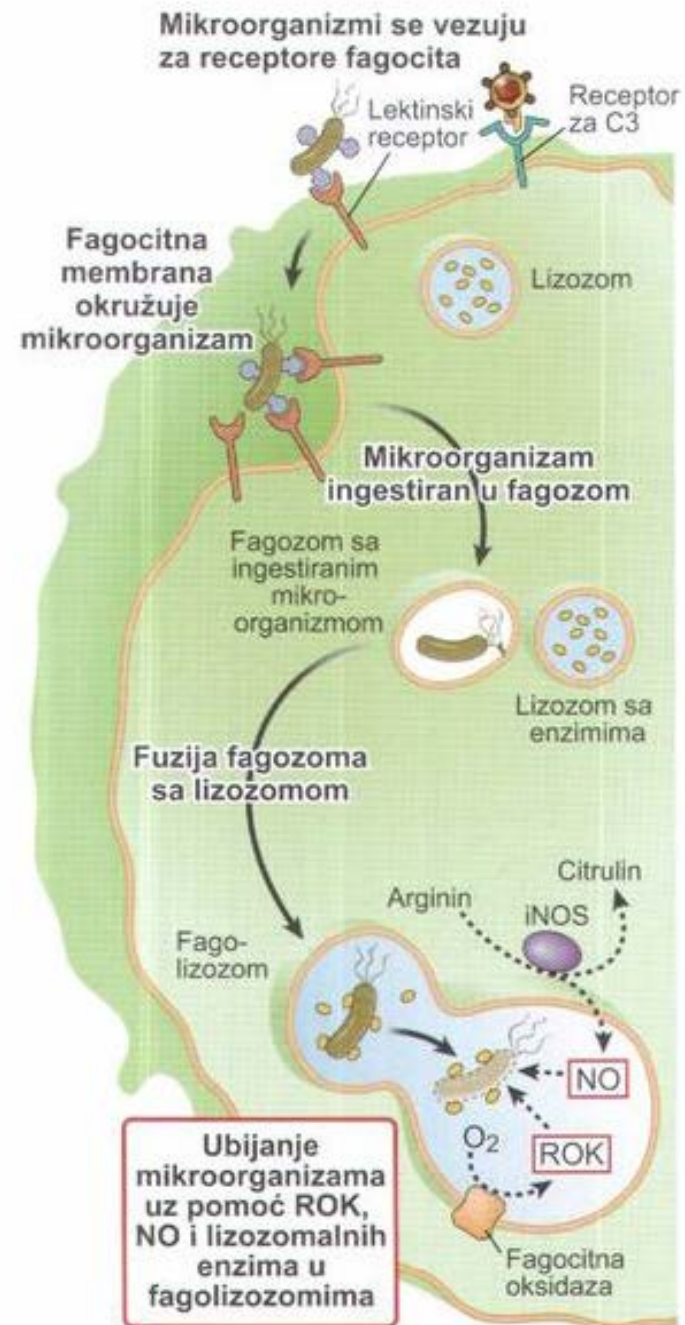
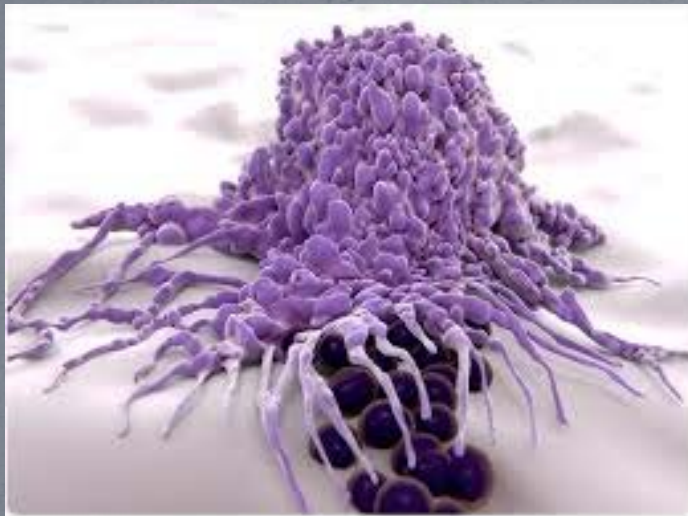
Receptori prepoznavanja molekulskih obrazaca



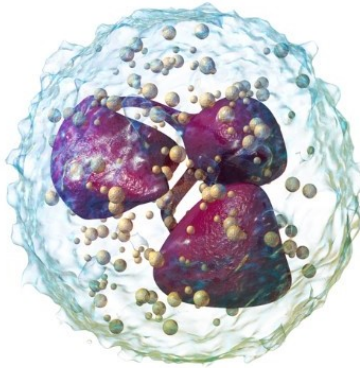
Prepoznavanje molekulski obrazaca mikroorganizama PAMPs



Fagocitoza makrofagi i neutrofilni granulociti



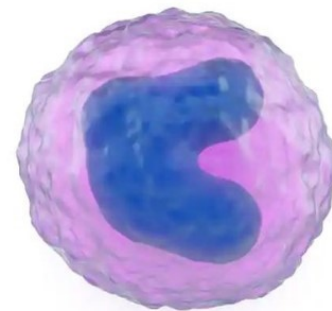
Fagocitoza



Neutrophils

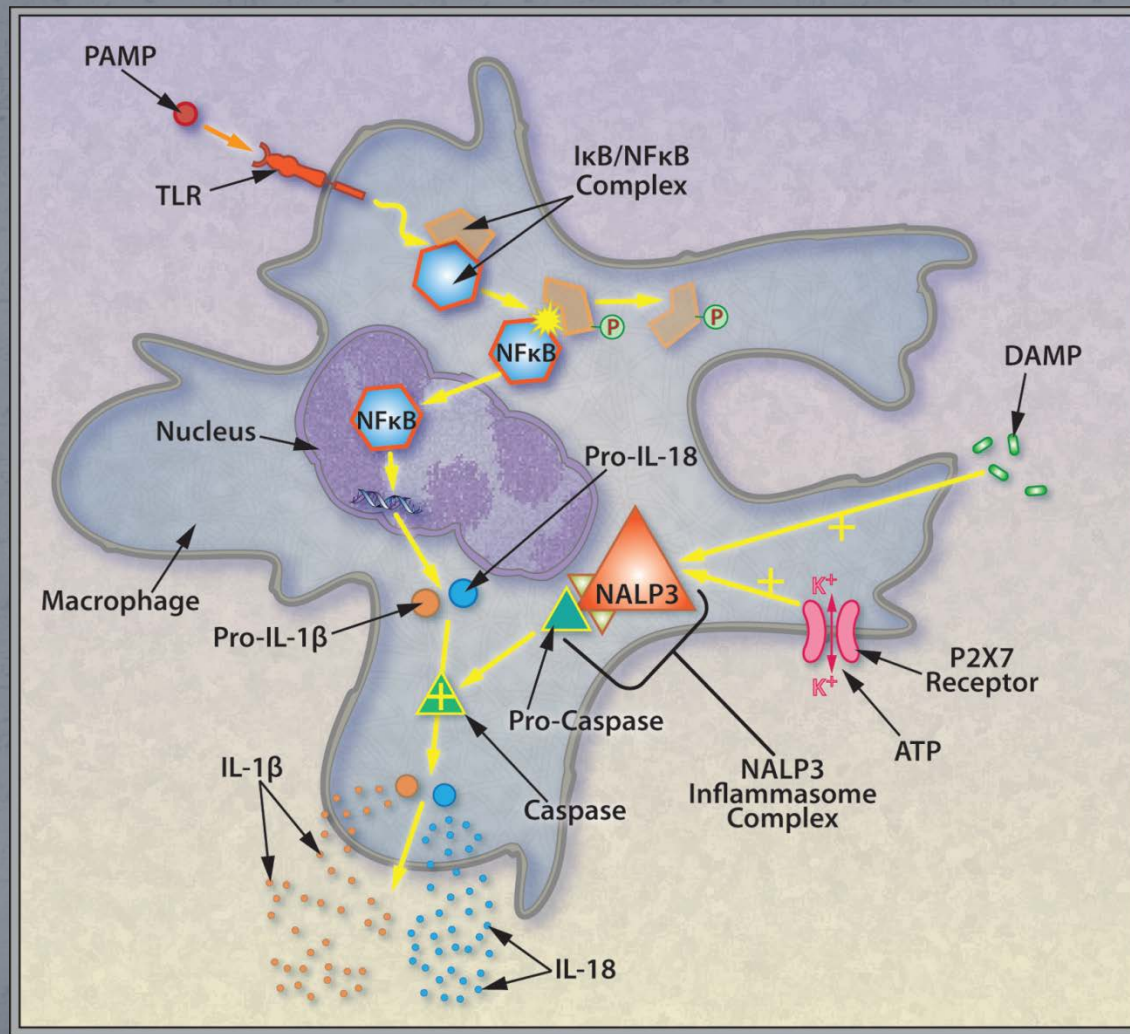


Macrophages

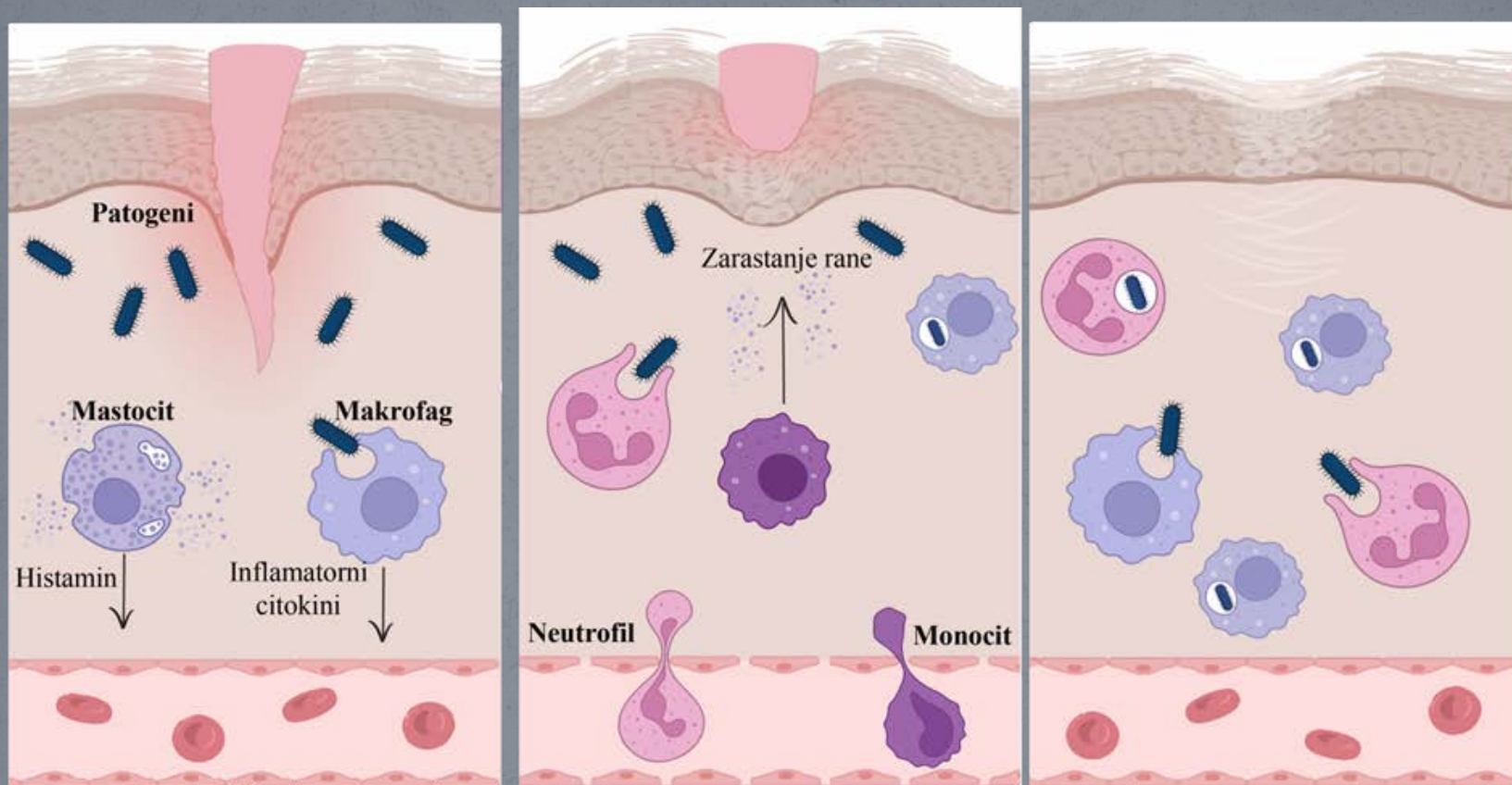


Monocytes

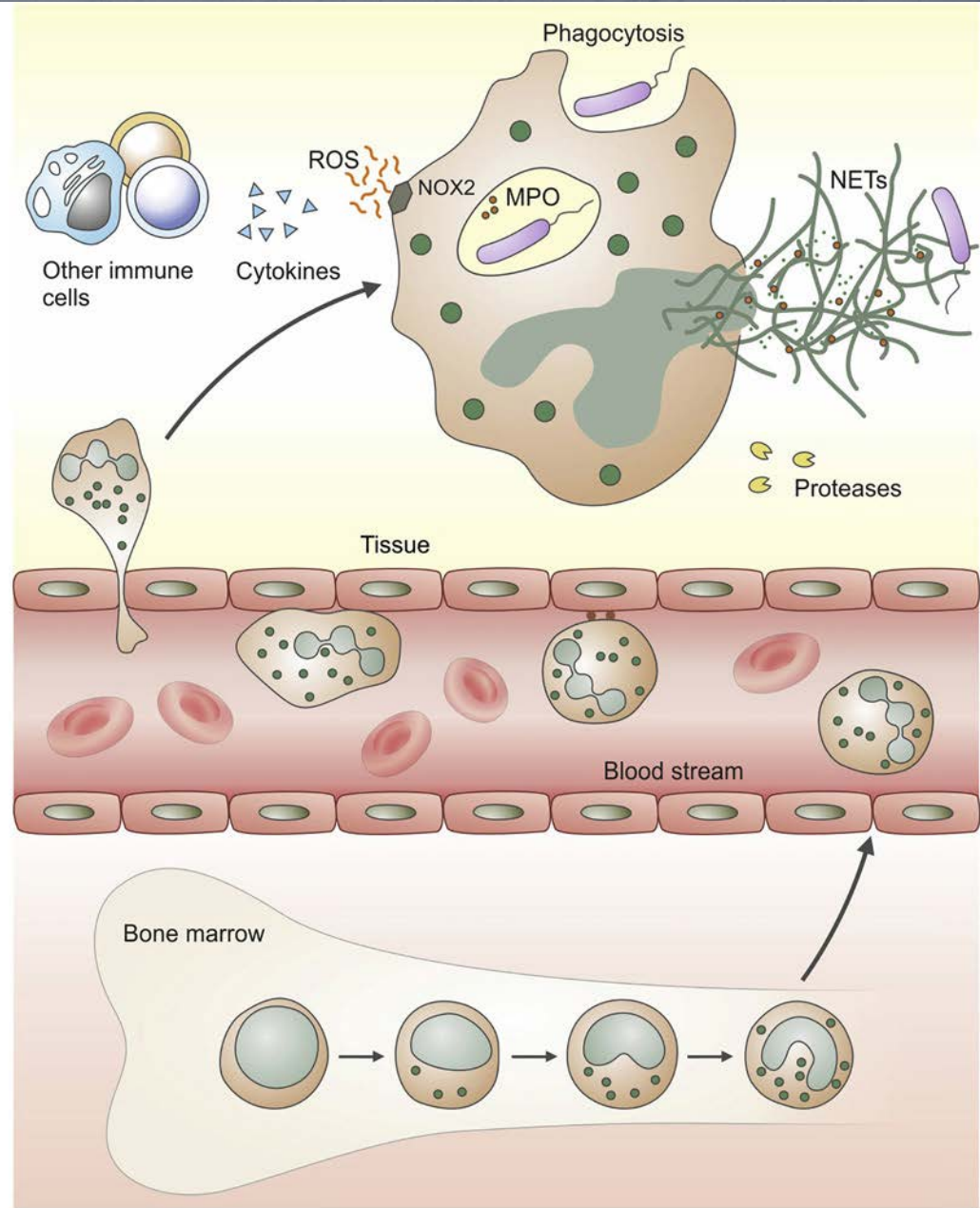
Fagocitoza i aktivacija NALP3 inflazoma – oslobađanje IL-1 β i IL-18 od strane makrofaga



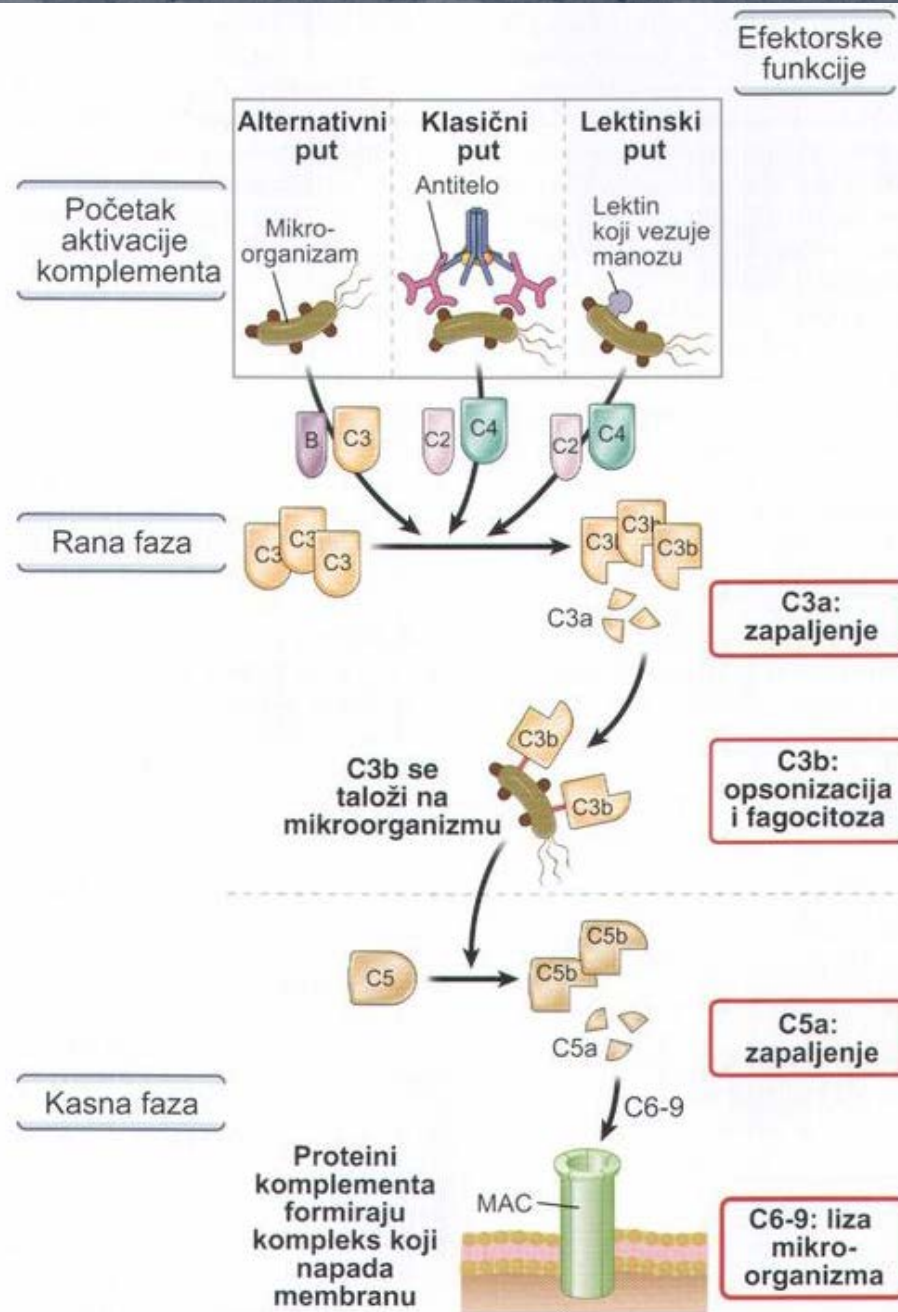
Inflamacija - zapaljenska reakcija



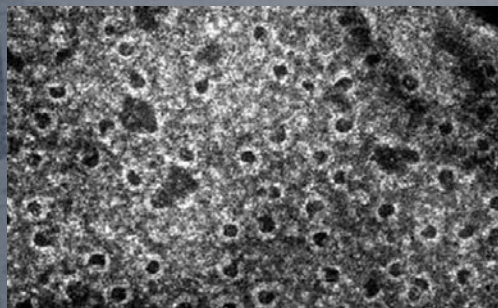
Neutrofilni granulociti - fagocitoza i NET mehanizam - Neutrophil Extracellular Traps



Komplement



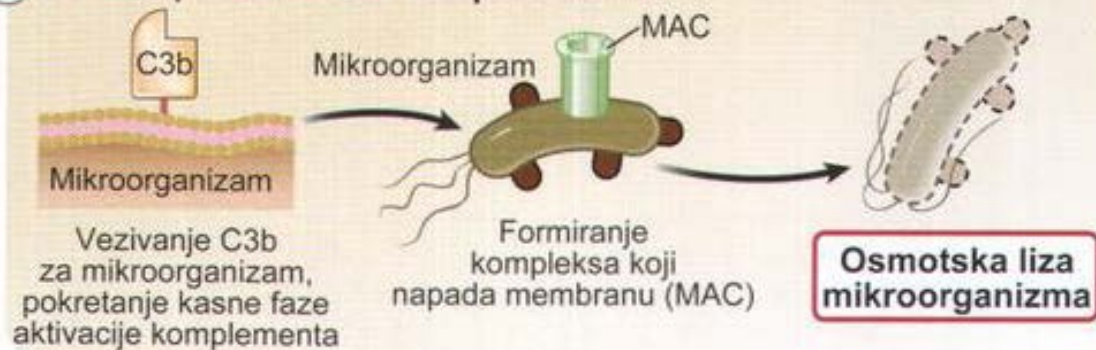
Komplement



A Opsonizacija i fagocitoza



B Citoliza posredovana komplementom



C Stimulacija zapaljenjske reakcije

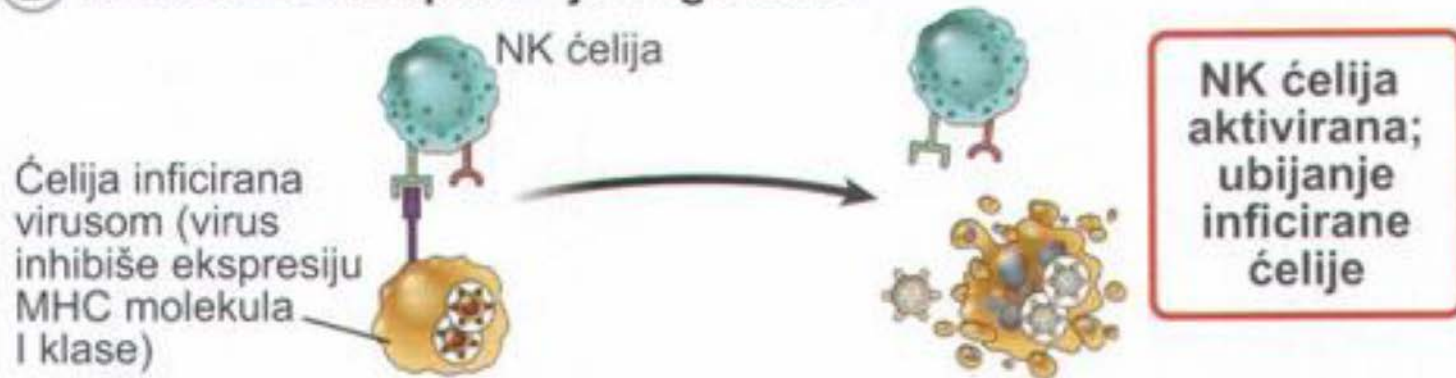


NK ćelije – ćelije prirodne ubice

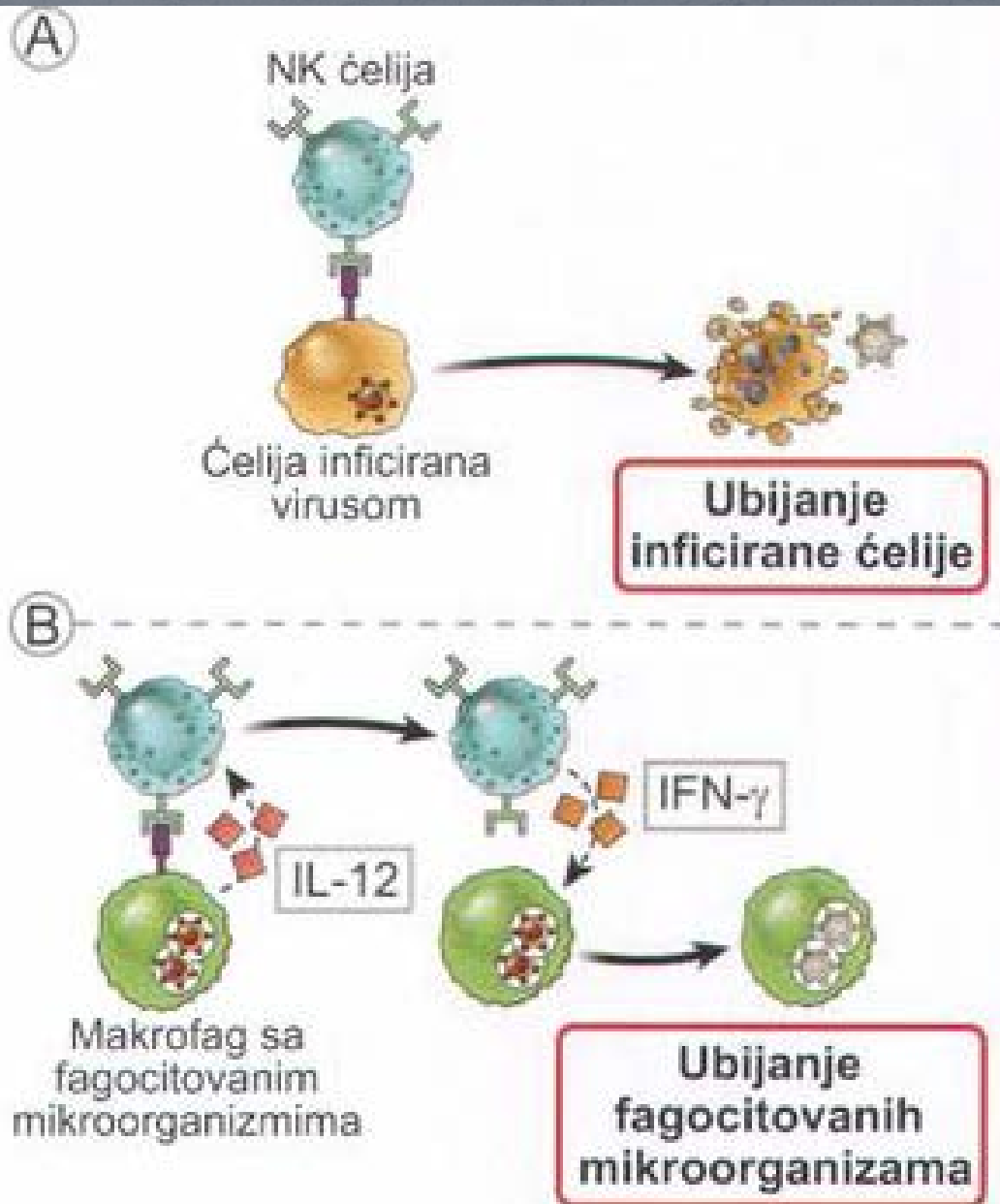
Ⓐ Inhibitorni receptor angažovan



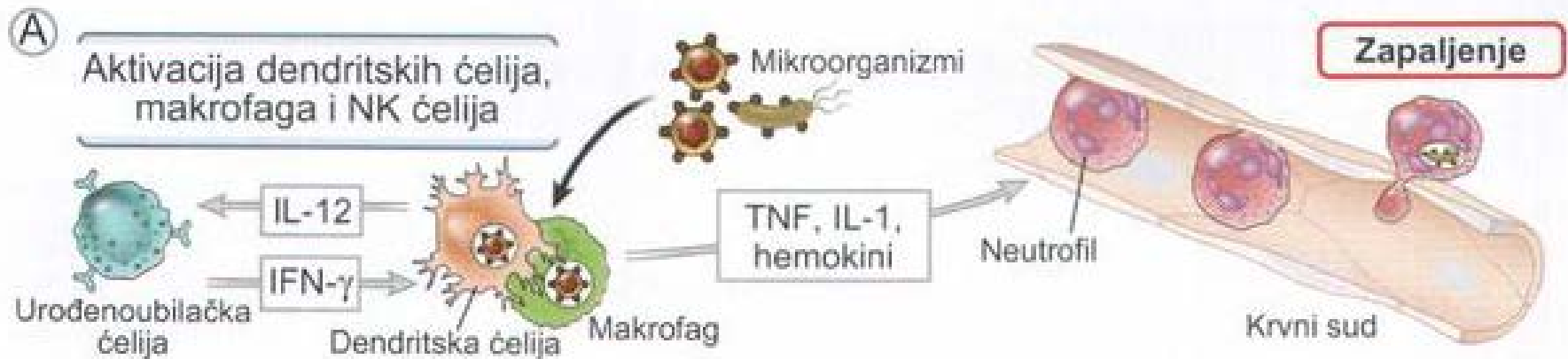
Ⓑ Inhibitorni receptor nije angažovan



NK ćelije



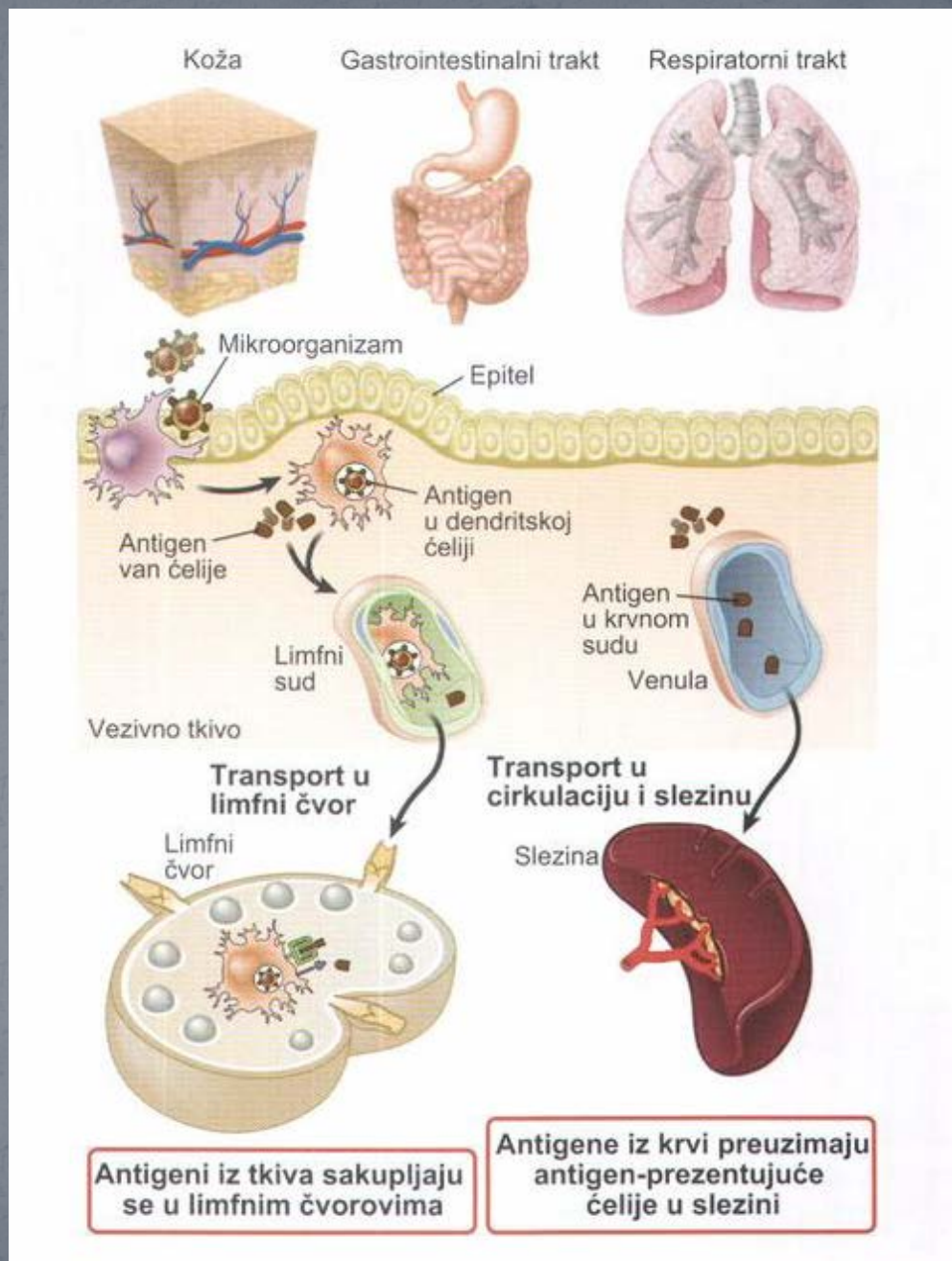
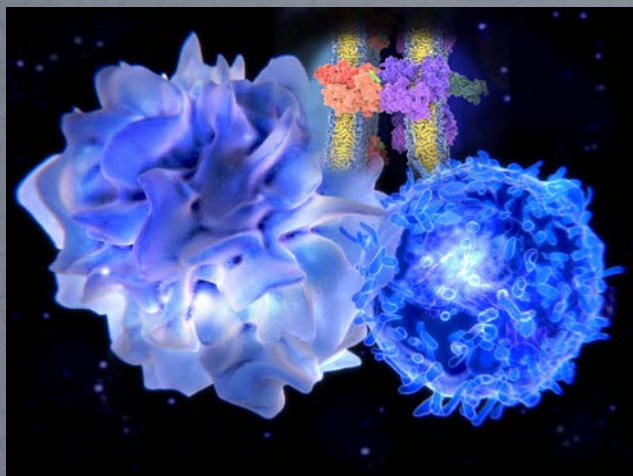
Međusobna aktivacija NK ćelija, denditskih ćelija i makrofaga



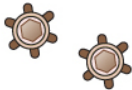
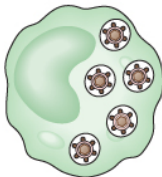
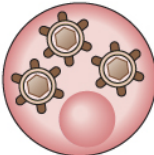
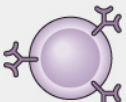
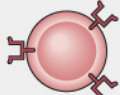
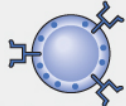
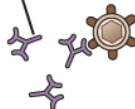
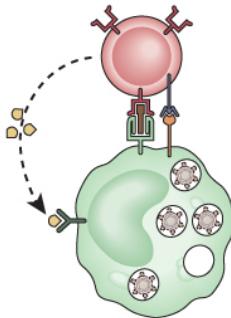
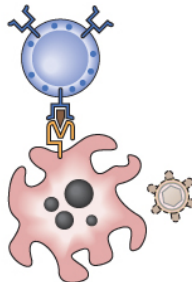
Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi izbegavaju urođenu imunost

Mehanizam izbegavanja imunosti	Organizam (primer)	Mehanizam
Otpornost na fagocitozu	Pneumokoke	Polisaharid kapsule inhibiše 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 inhibiše 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

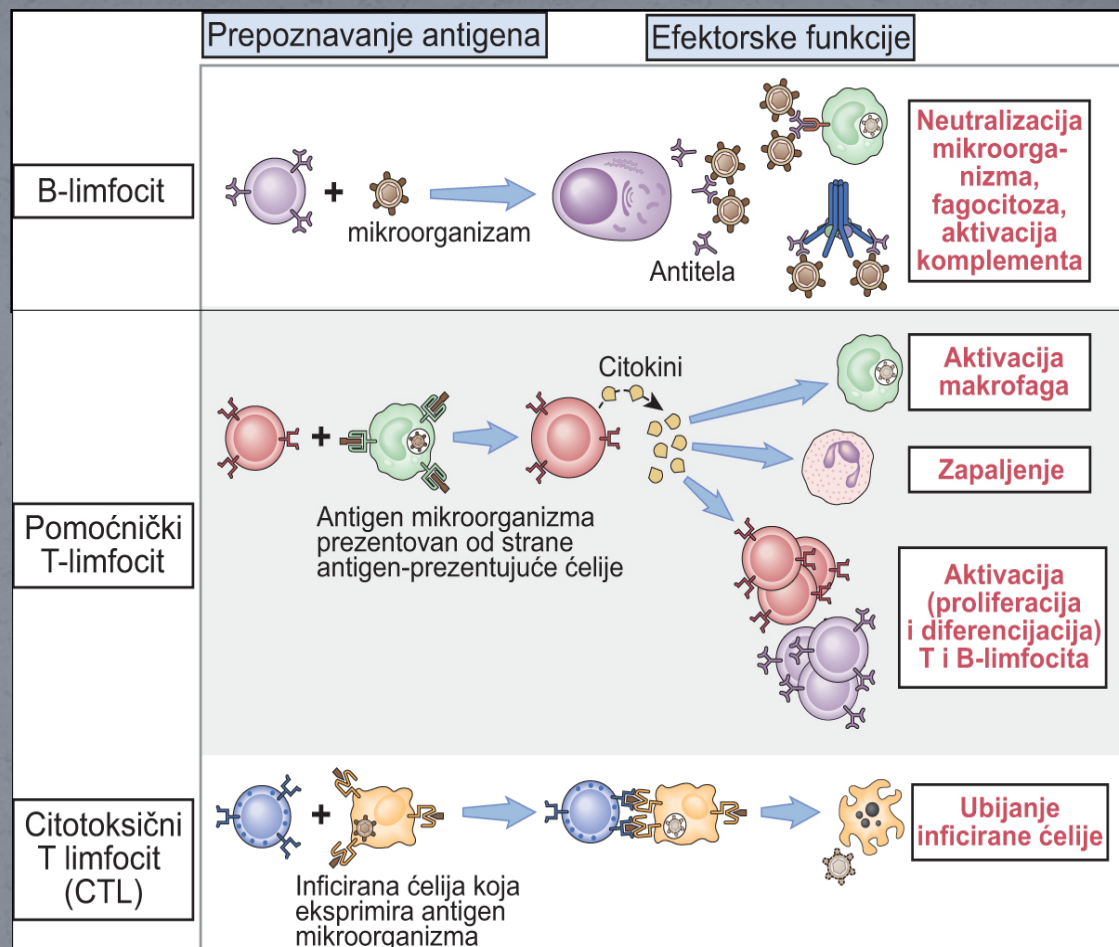
Preuzimanje i prezentacija antigena mikroorganizama



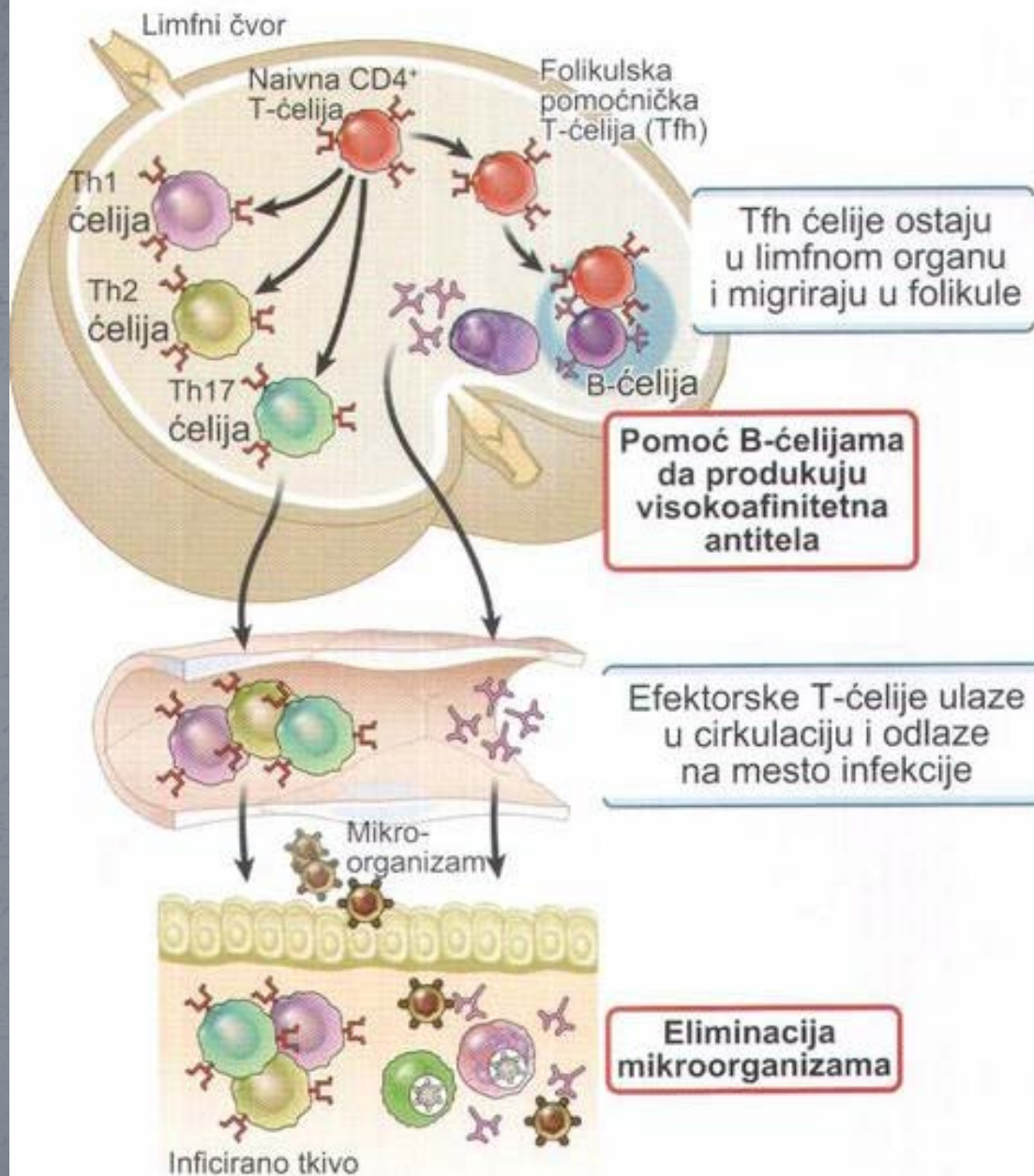
Stečena imunost prema mikroorganizmima

	Humoralna imunost	Ćelijska imunost	
Mikroorganizam	 Ekstracelularni mikroorganizmi	 Fagocitovani mikroorganizmi u makrofagu	 Intracelularni mikroorganizmi (npr. virusi) koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije
Limfociti koji odgovaraju	 B-limfocit	 Pomoćnički T-limfocit	 Citotoksični T-limfocit
Efektorski mehanizam	 Sekretovana antitela		
Funkcije	Blokira infekcije i eliminiše ekstracelularne mikroorganizme	Aktivira makrofage da ubiju fagocitovane mikroorganizme	Ubija inficirane ćelije i eliminiše rezervoare infekcije

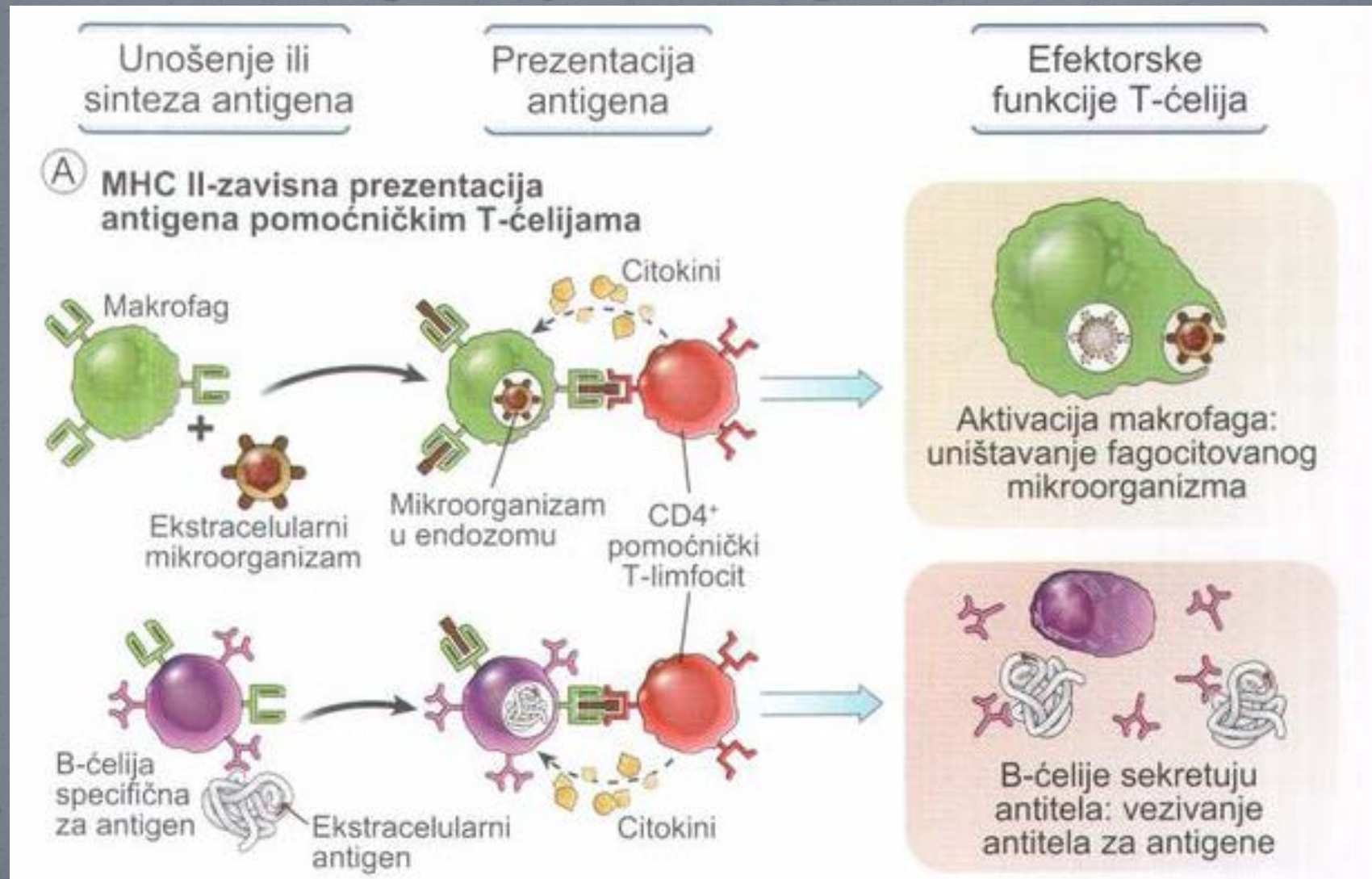
Stečena imunost prema mikroorganizmima



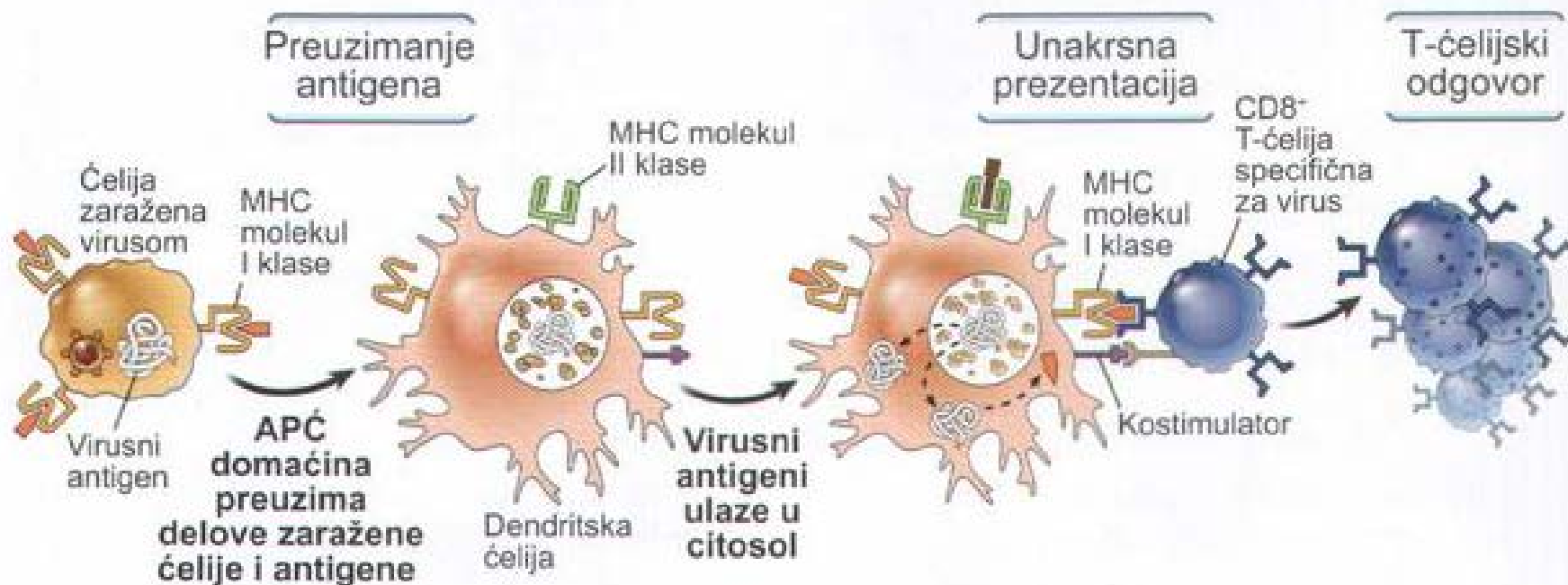
Nastanak efektorskih T CD4 + ćelija



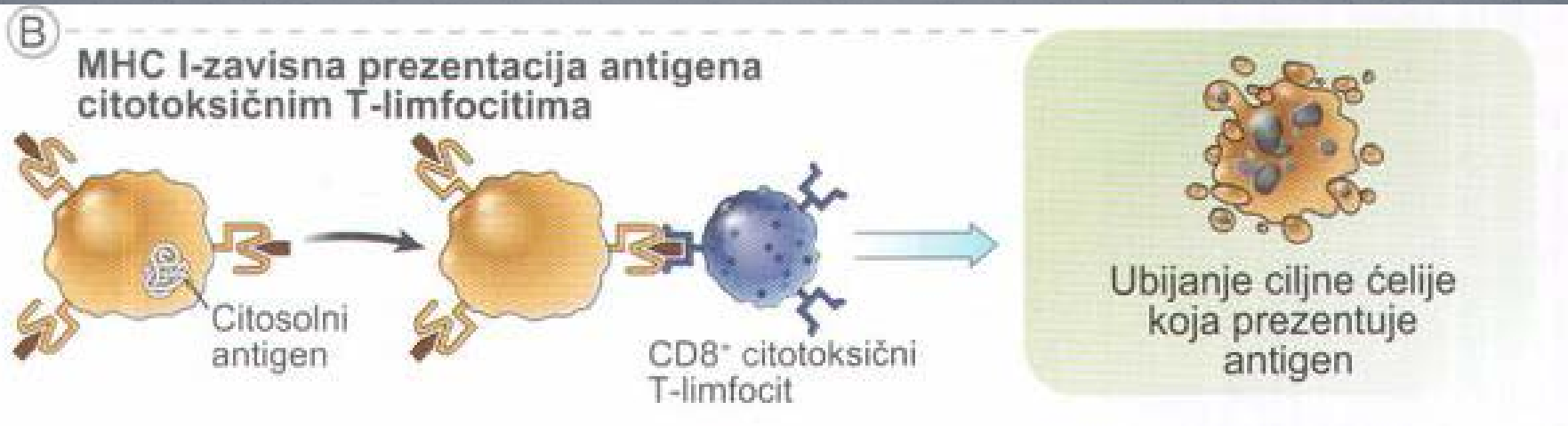
Važne uloge T helper CD 4+ ćelija u aktivaciji drugih ćelija imunskog sistema



Prezentacija antigena uz učešće dendritskih ćelija



Prezentacija antigena u sklopu MHC I molekula – T ćelije CD 8+

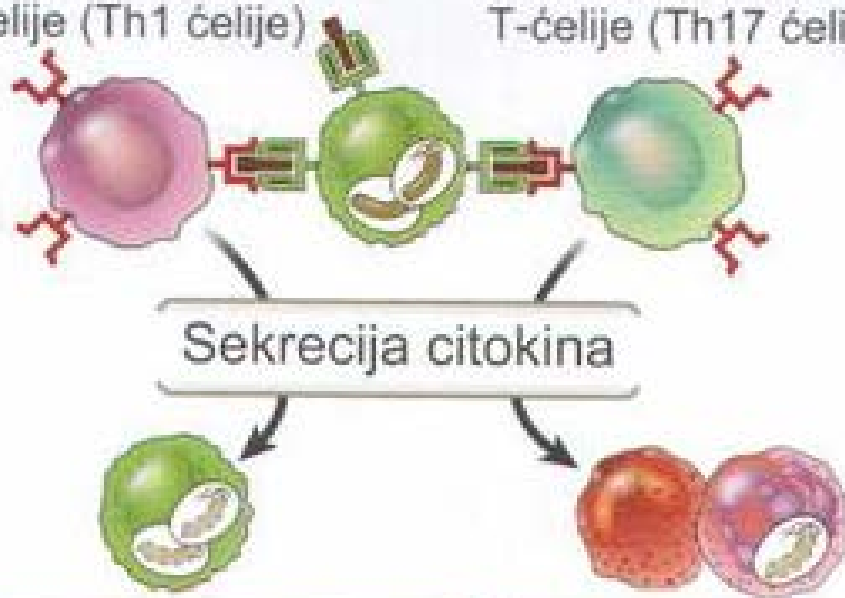


Celularna imunost

A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama

CD4⁺ efektorske
T-ćelije (Th1 ćelije)

CD4⁺ efektorske
T-ćelije (Th17 ćelije)

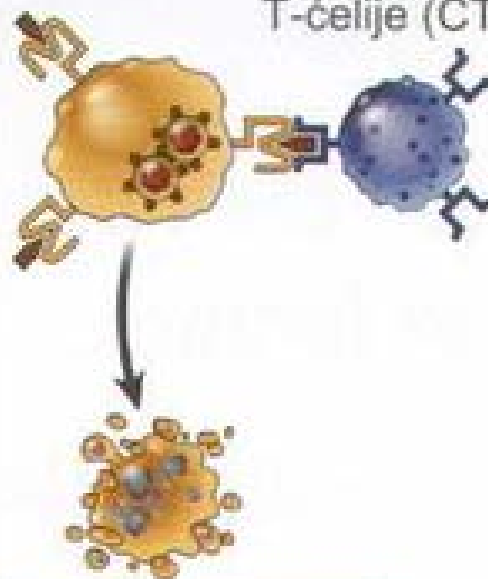


Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih
mikroorganizama

Zapaljenje,
ubijanje
mikroorganizama

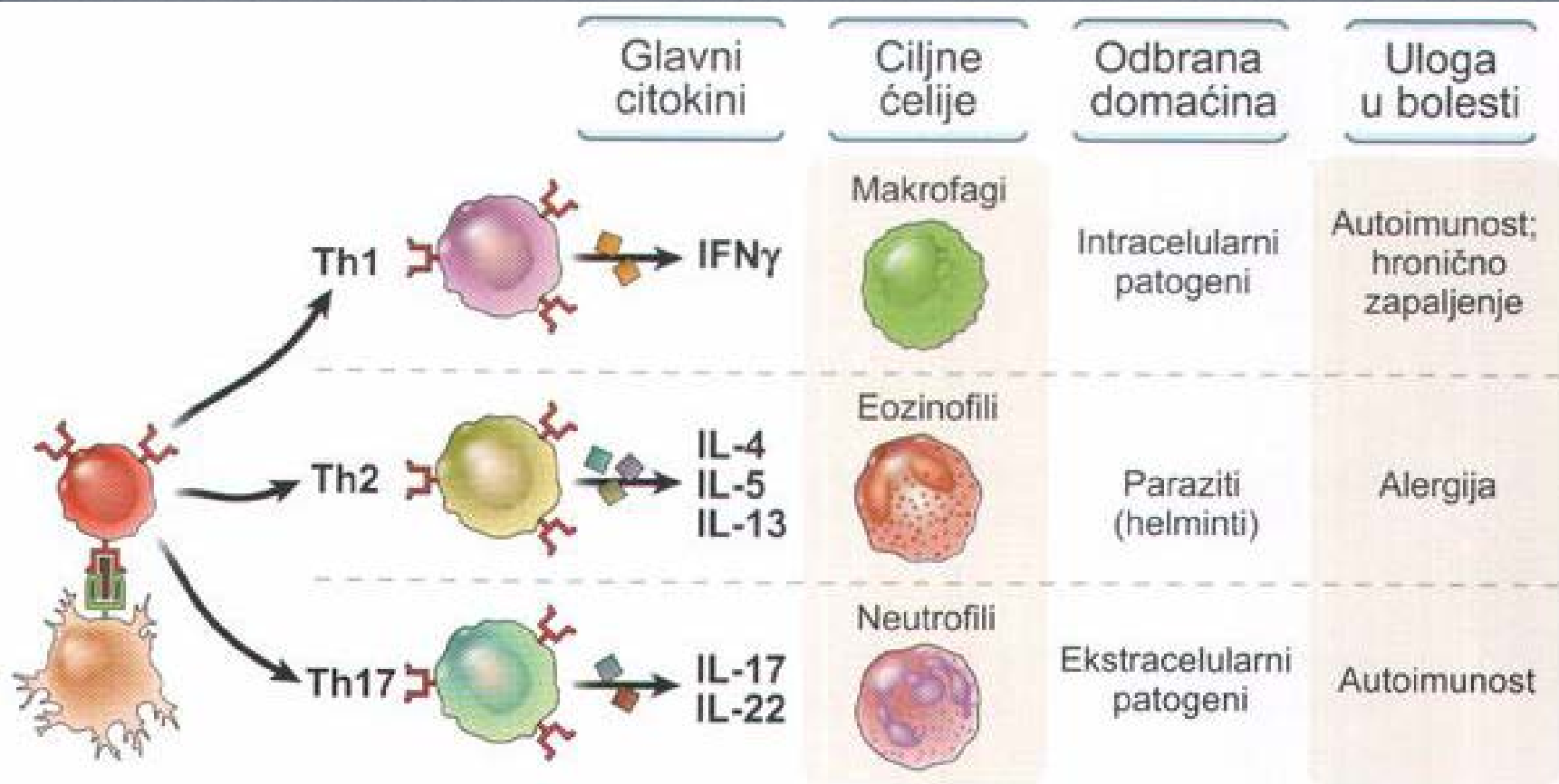
B Zaražena ćelija sa mikroorganizmima u citoplazmi

CD8⁺
T-ćelije (CTL)

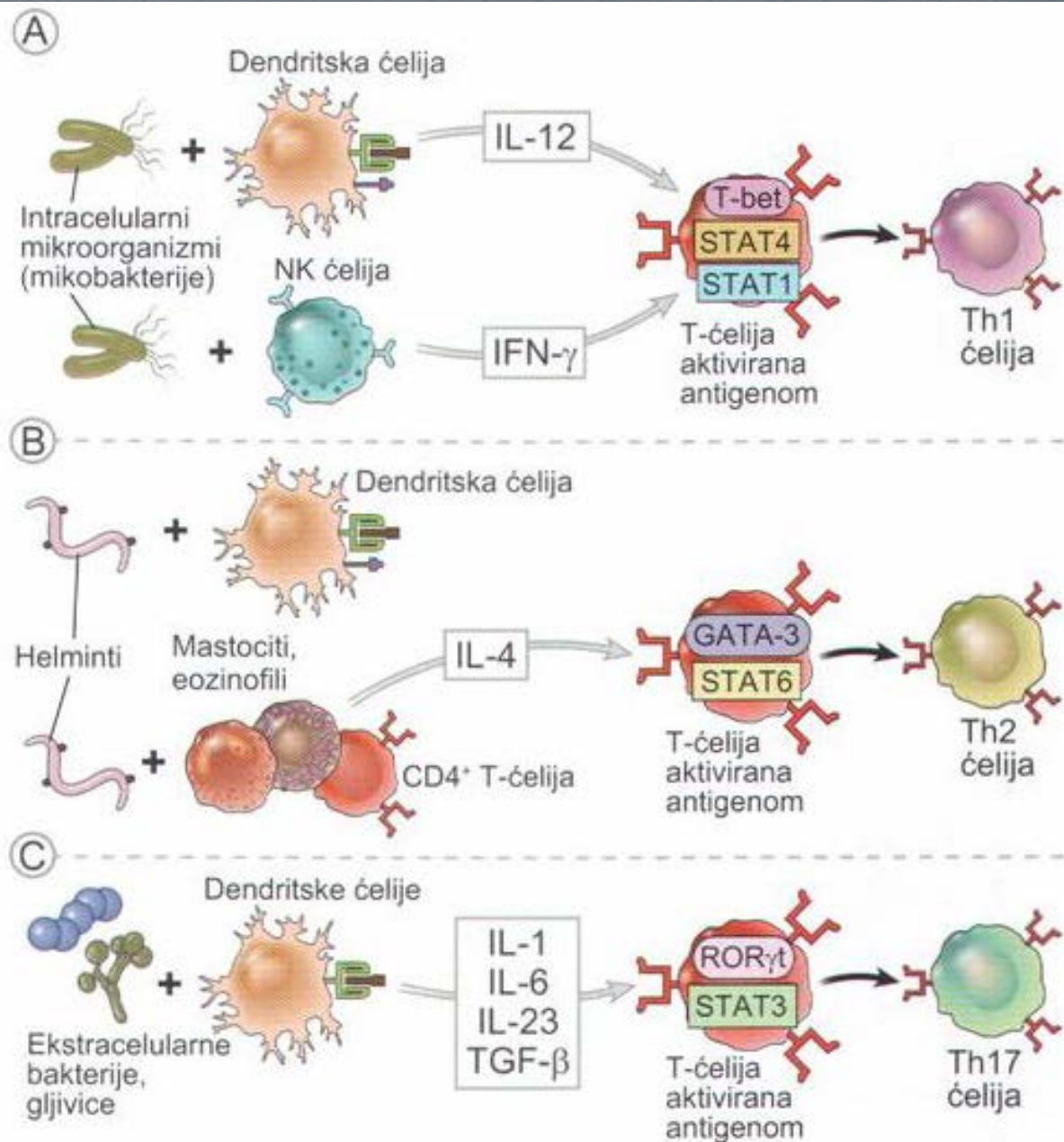


Ubijanje
zaraženih ćelija

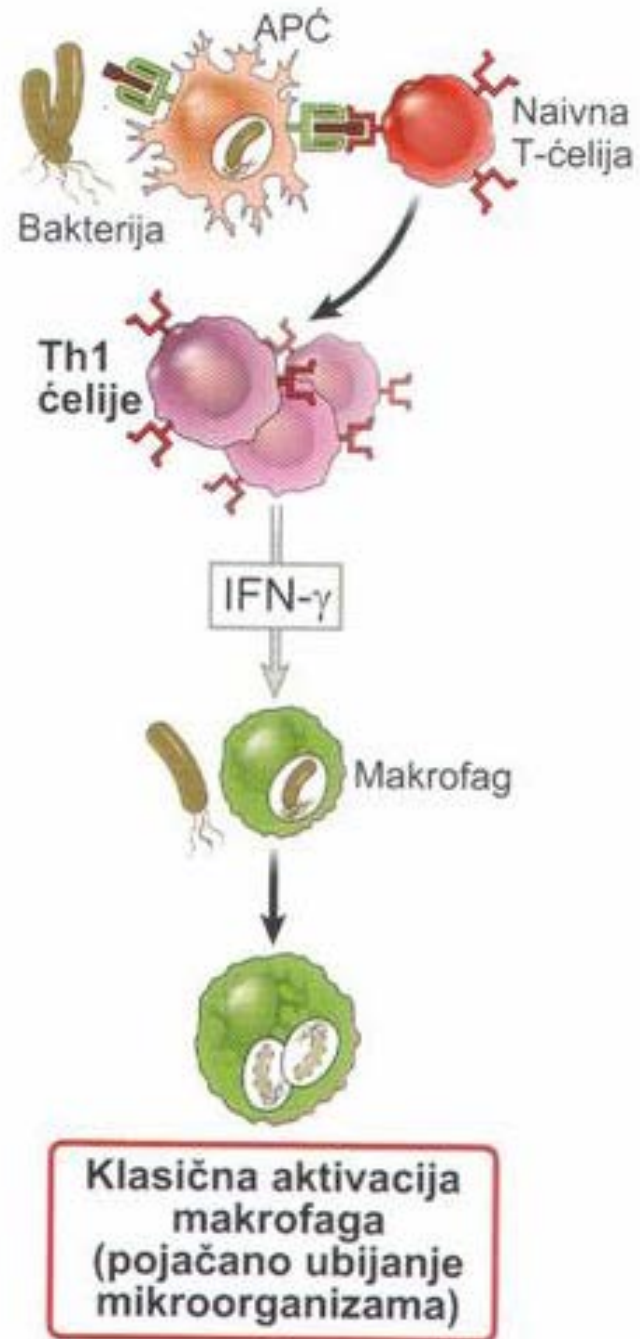
Osobine subpopulacija CD4 + ćelija



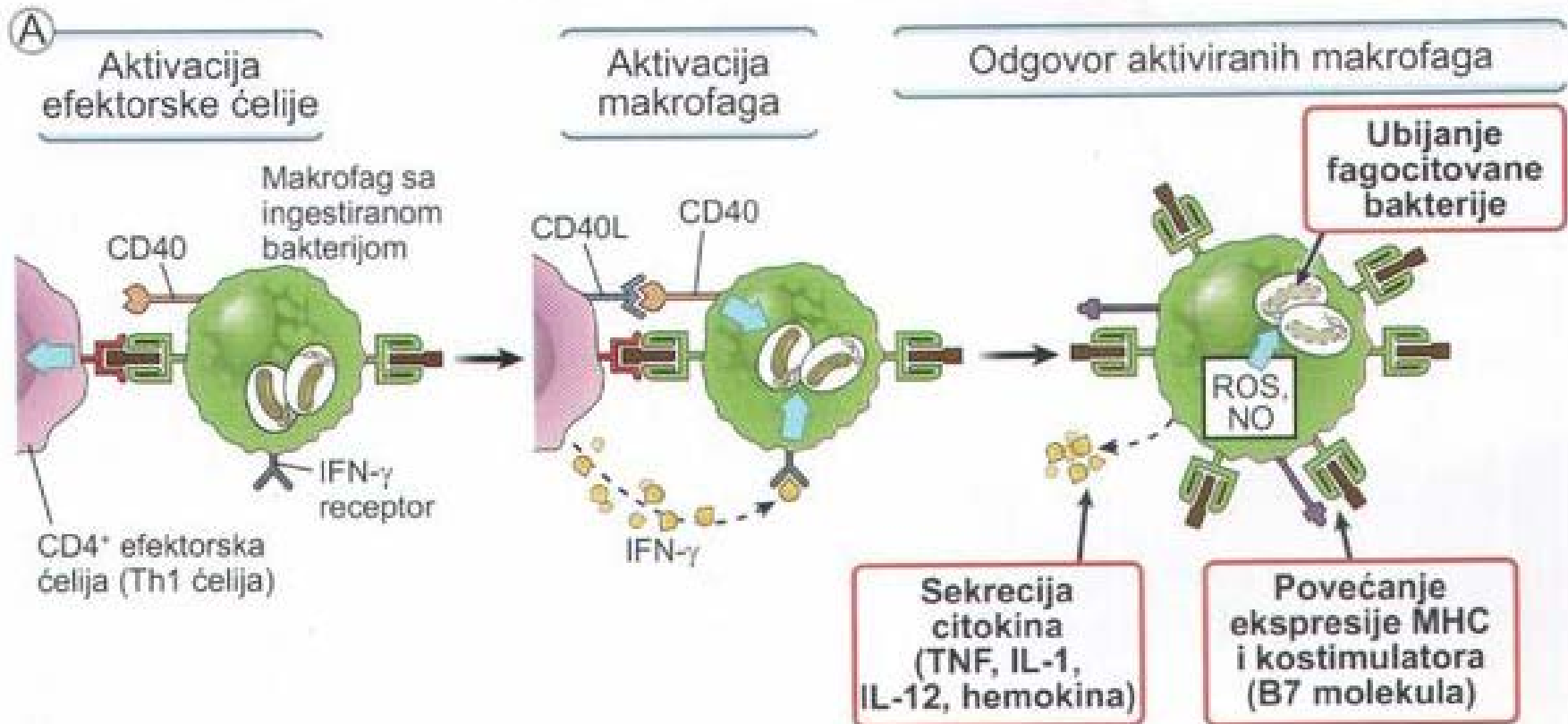
Th1, Th2 i Th 17 CD4 + ćelije



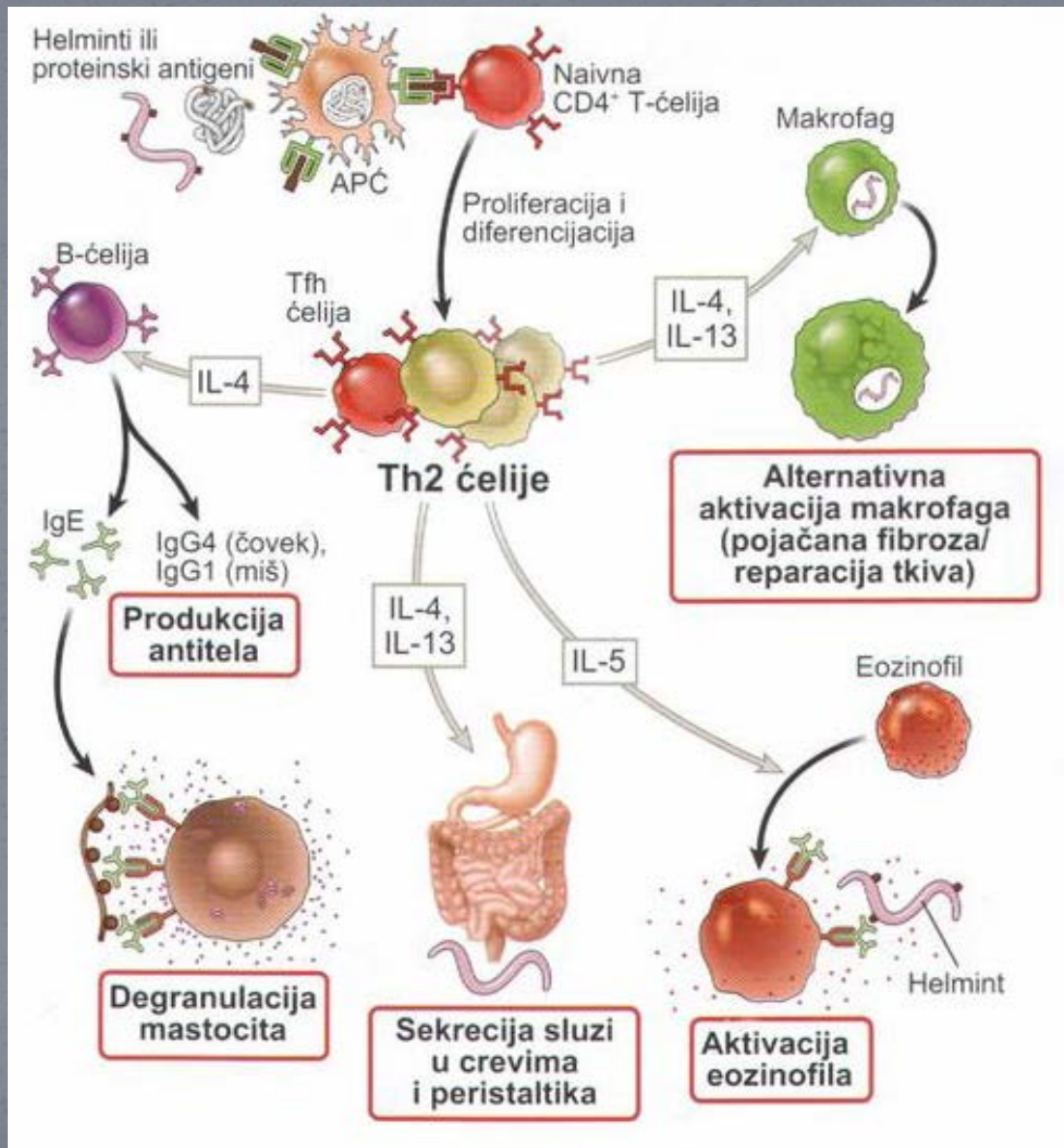
Klasična aktivacija makrofaga – Th 1 ćelija



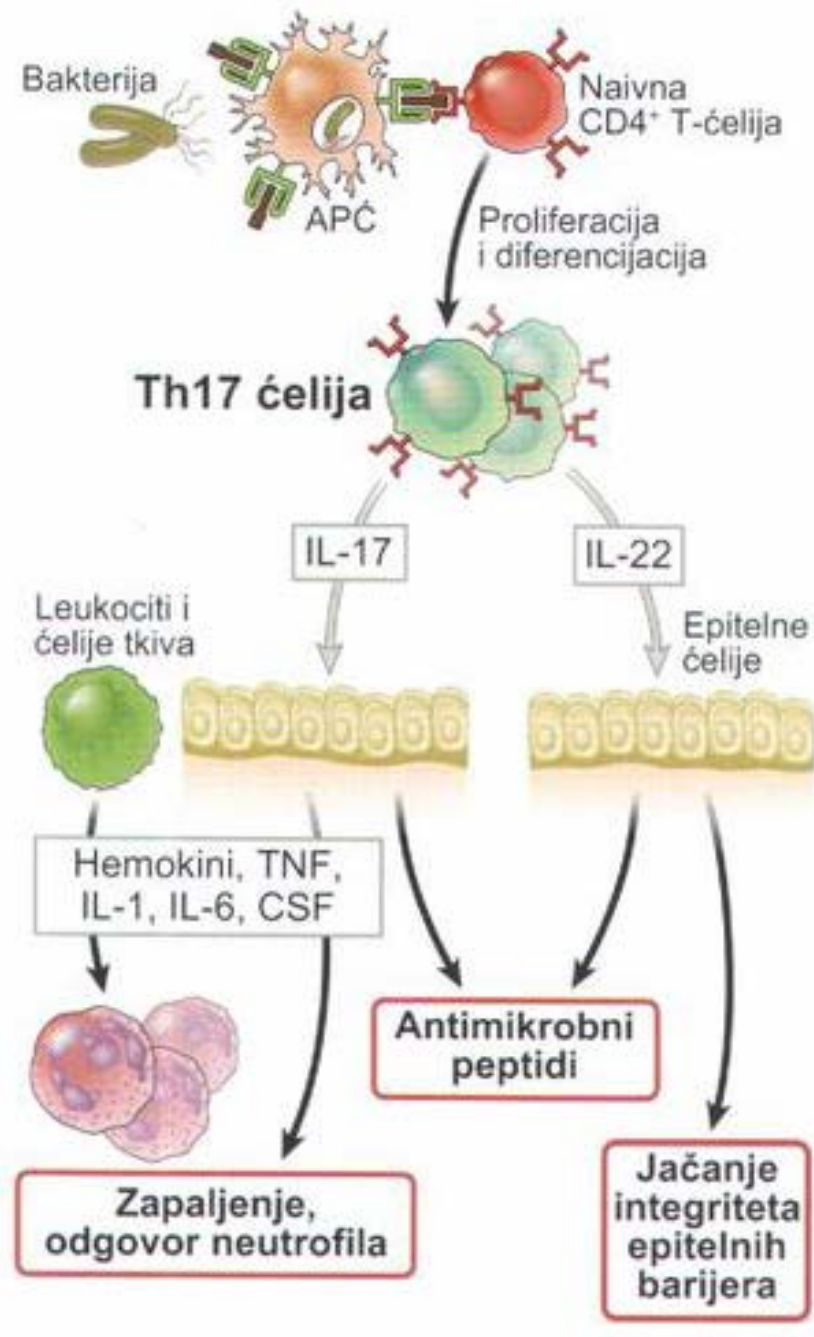
Aktivacija makrofaga Th1 CD4 + ćelijom



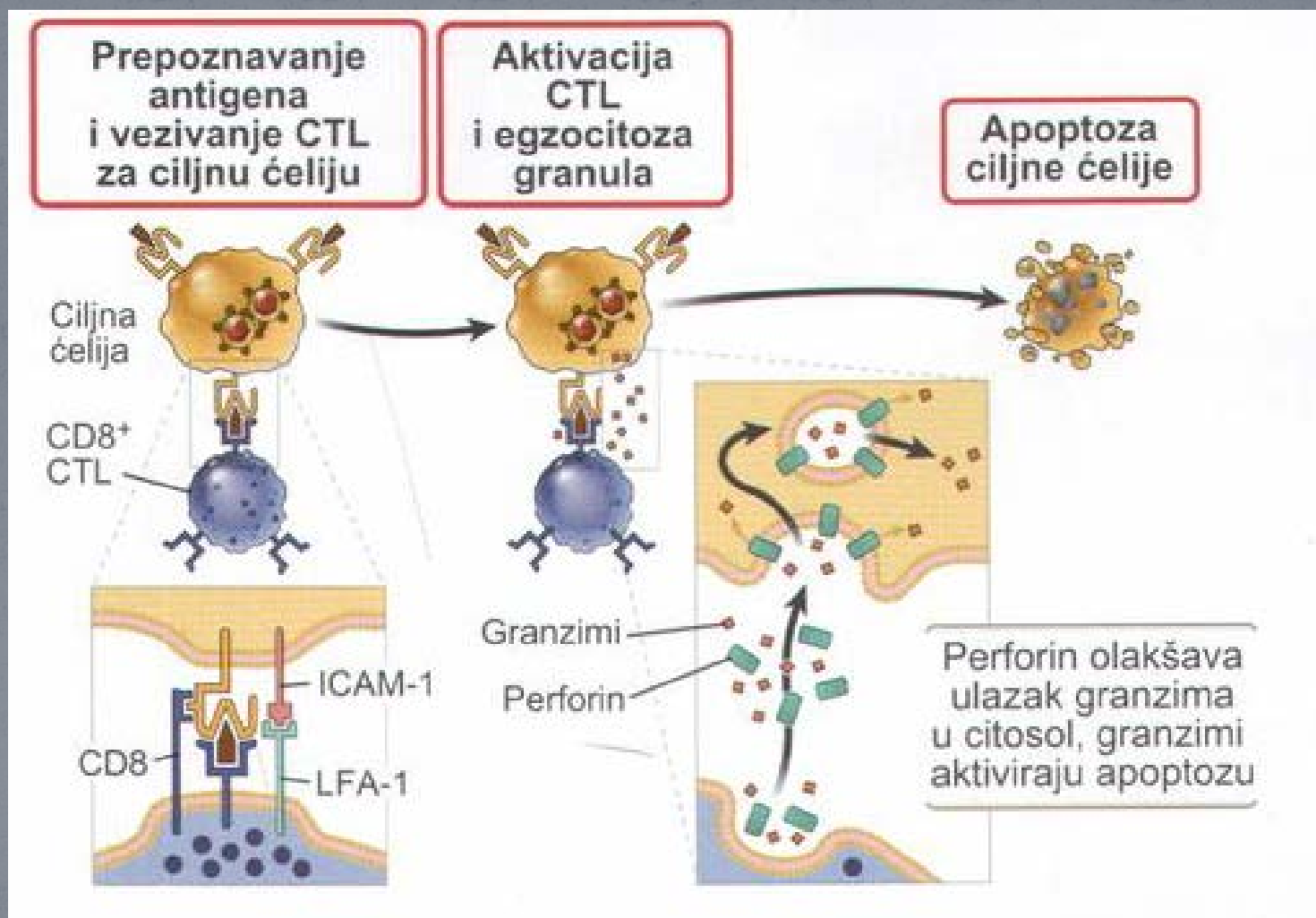
Funkcije Th2 CD4 + ćelija



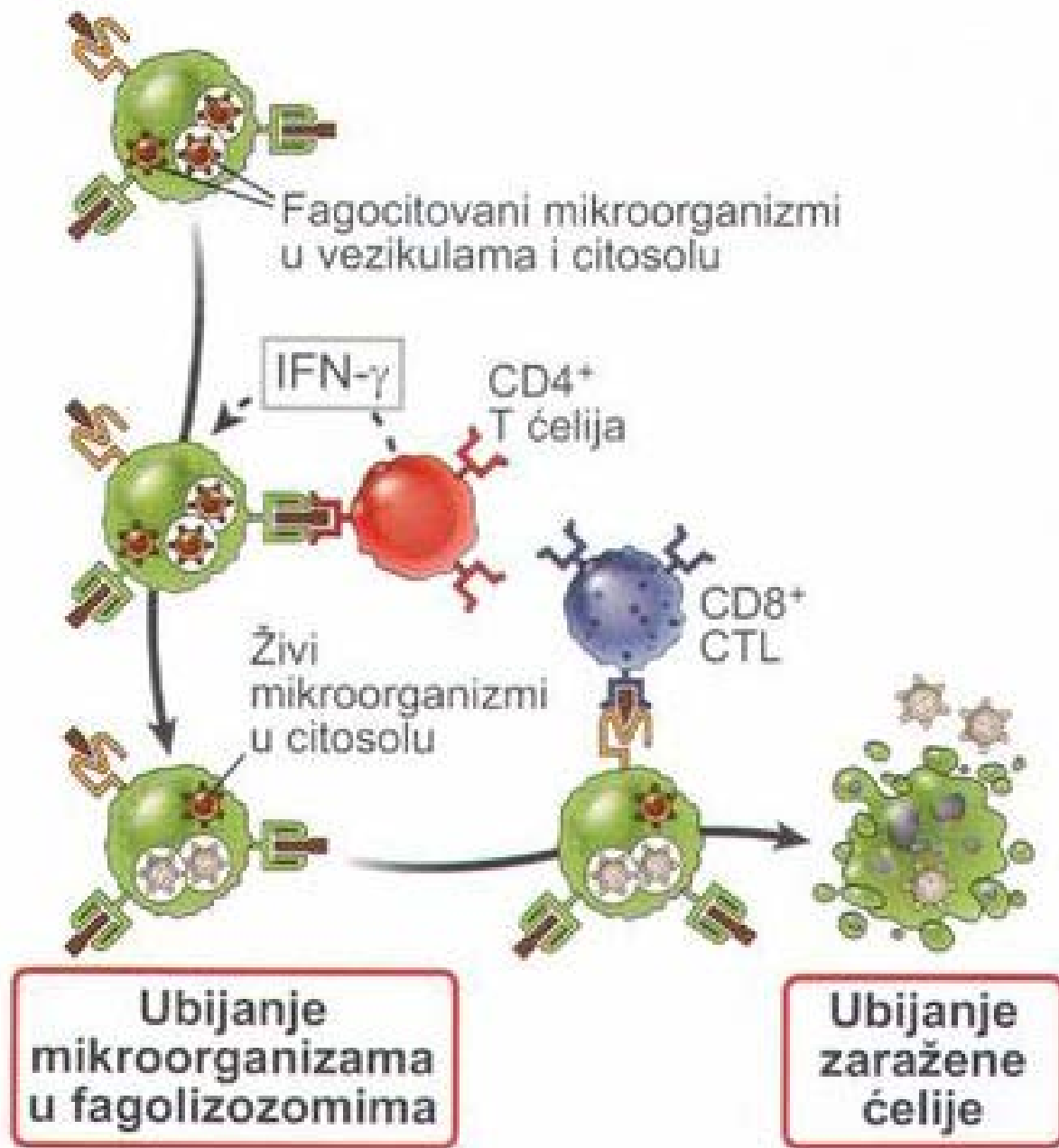
Funkcije Th17 CD4 + ćelija



Mehanizmi kojima citotoksične T ćelije – CTL ubijaju inficiranu ćeliju



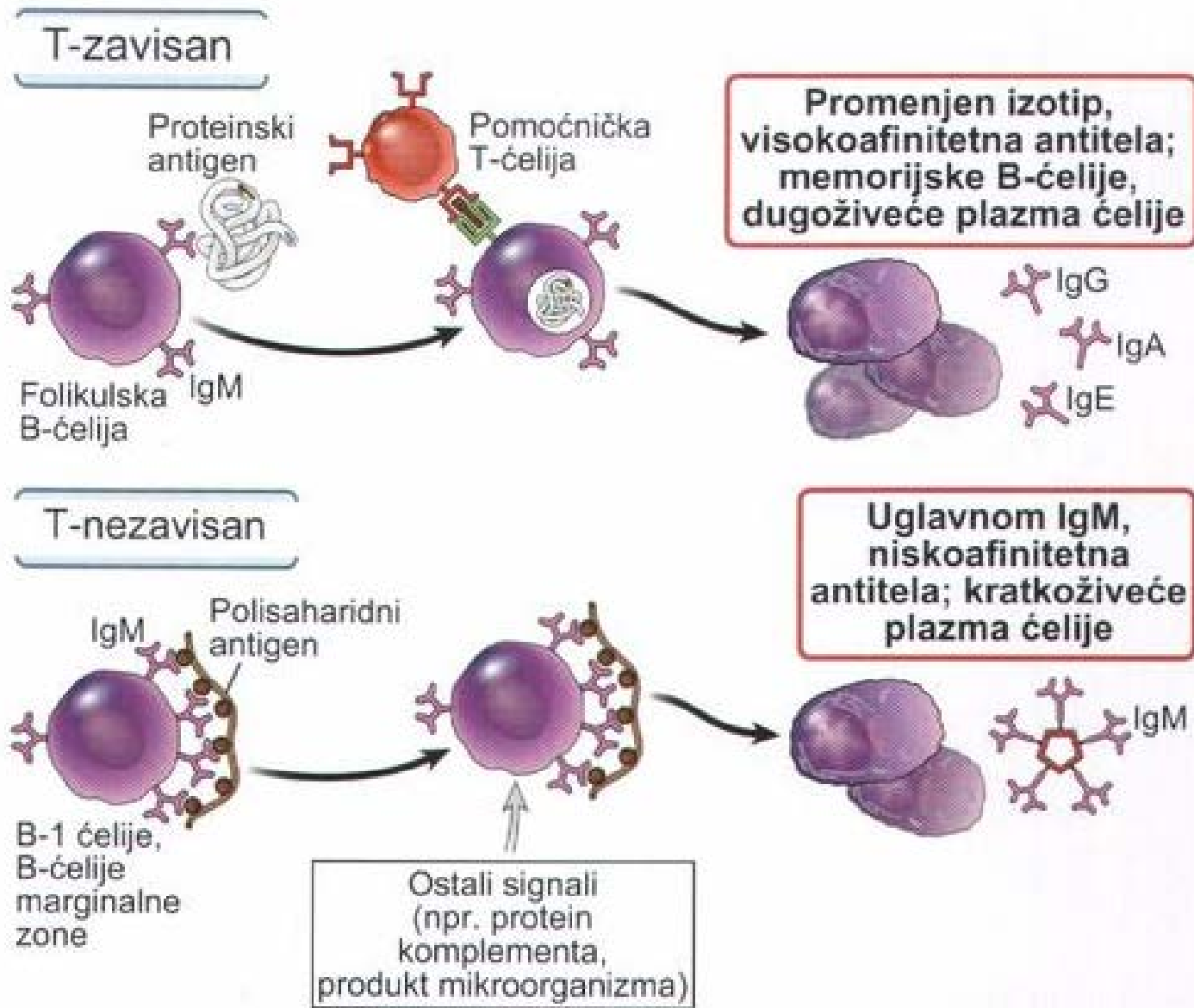
Saradnja
CD4+ ćelija i T
ćelija – CTL u
eliminaciji
intracelularnih
infekcija



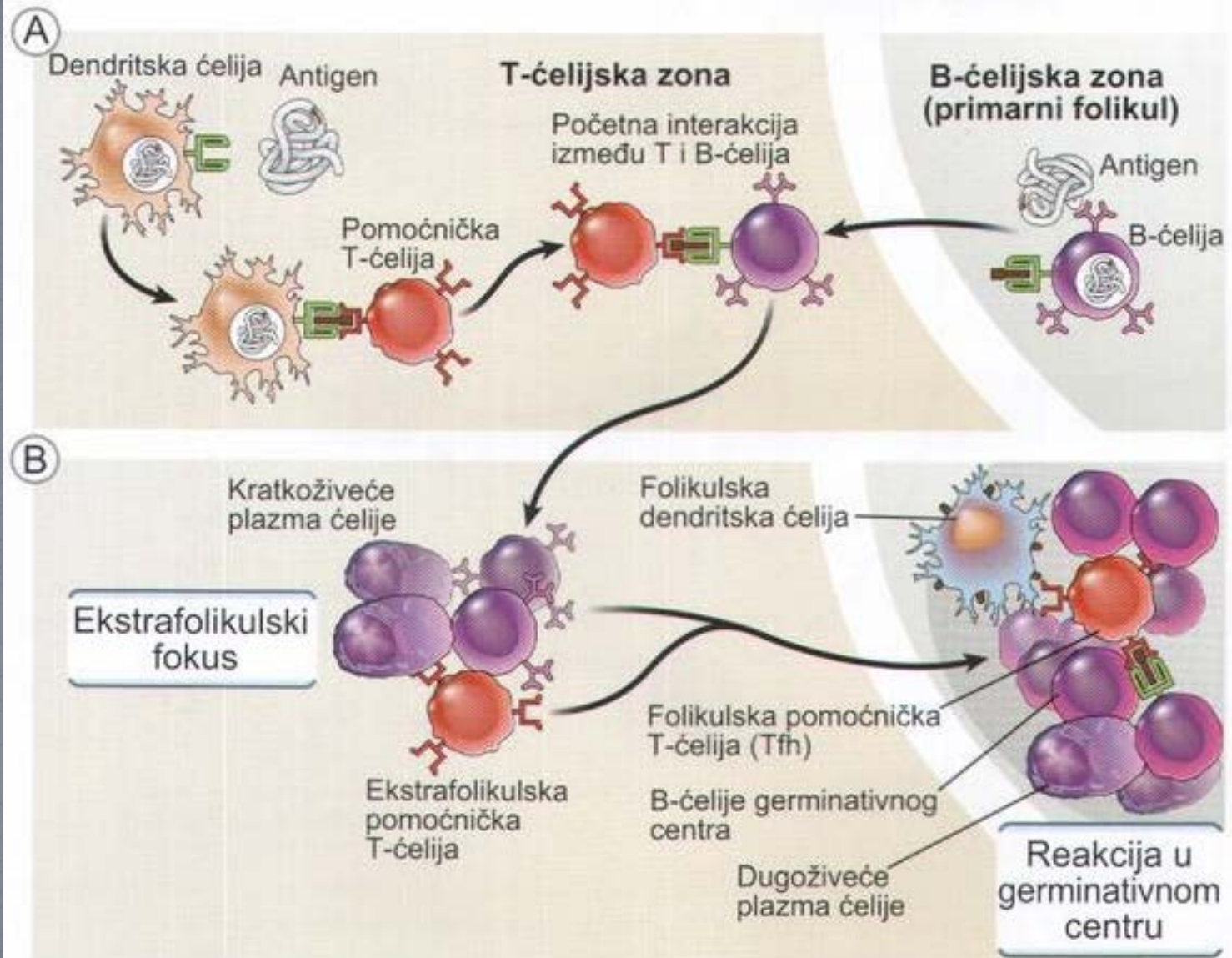
Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi izbegavaju celularnu imunost

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

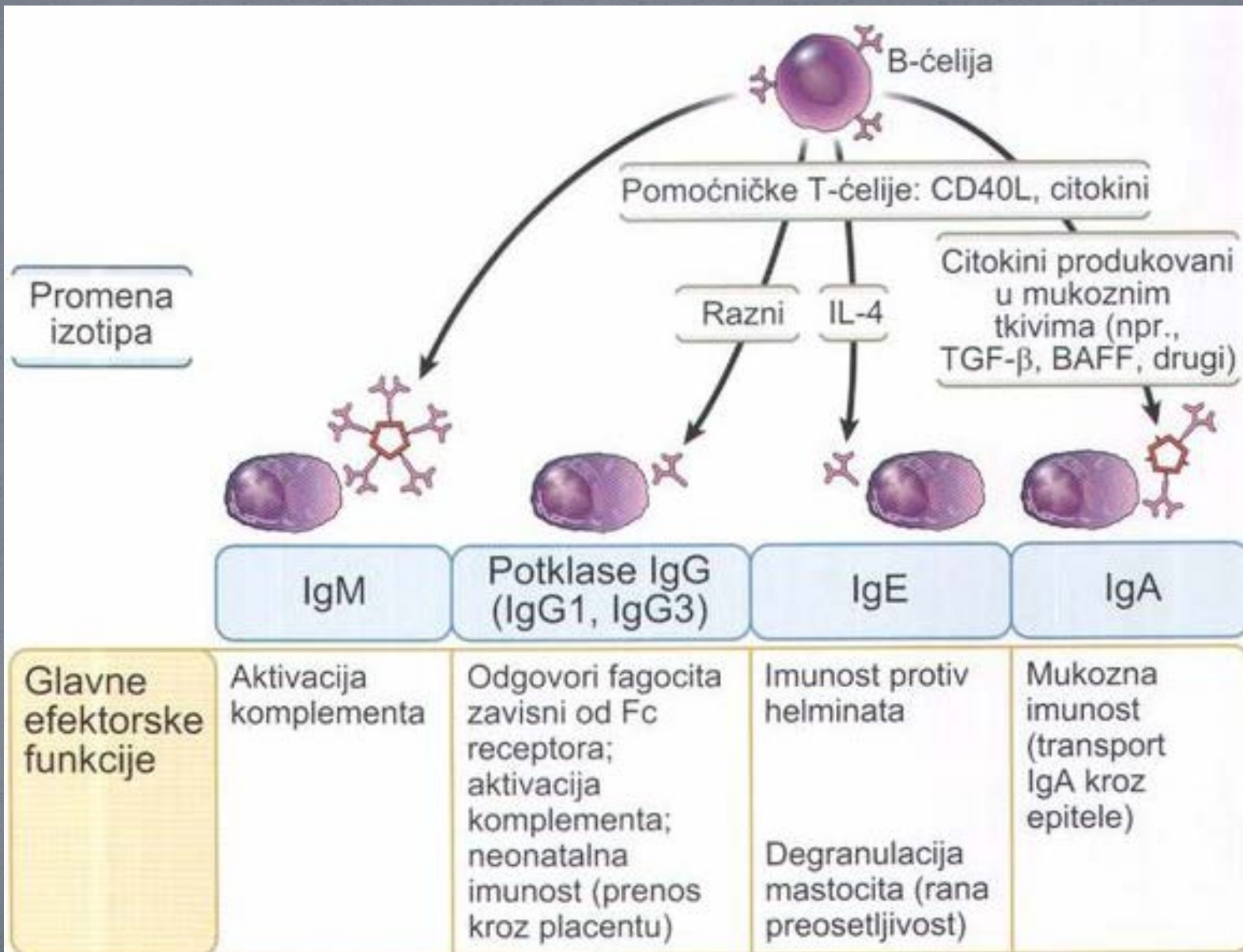
T-zavisna i T- nezavisna humoralna stečena imunost



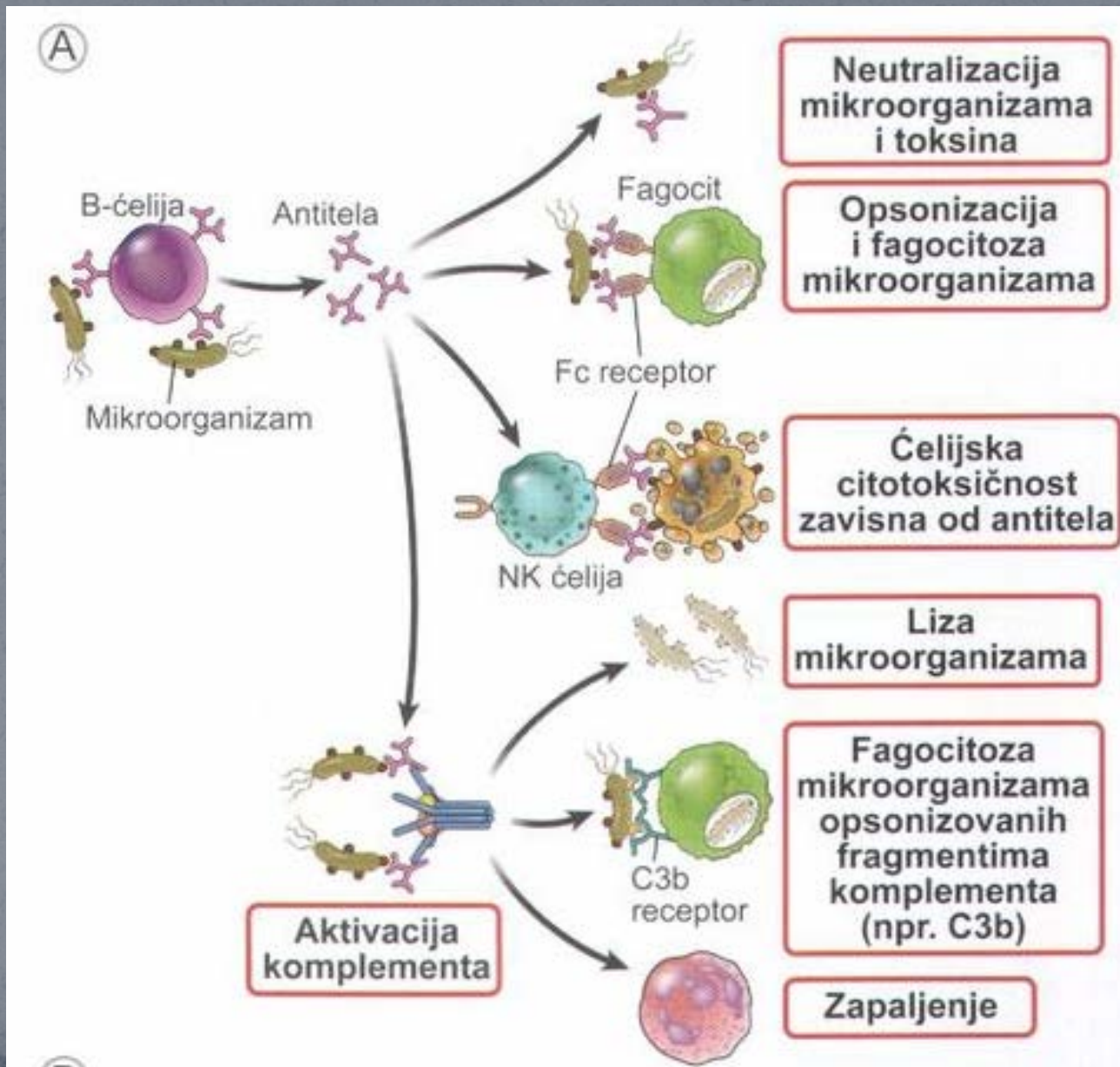
T-zavisna humoralna stečena imunost



Različiti izotipovi (klase) antitela



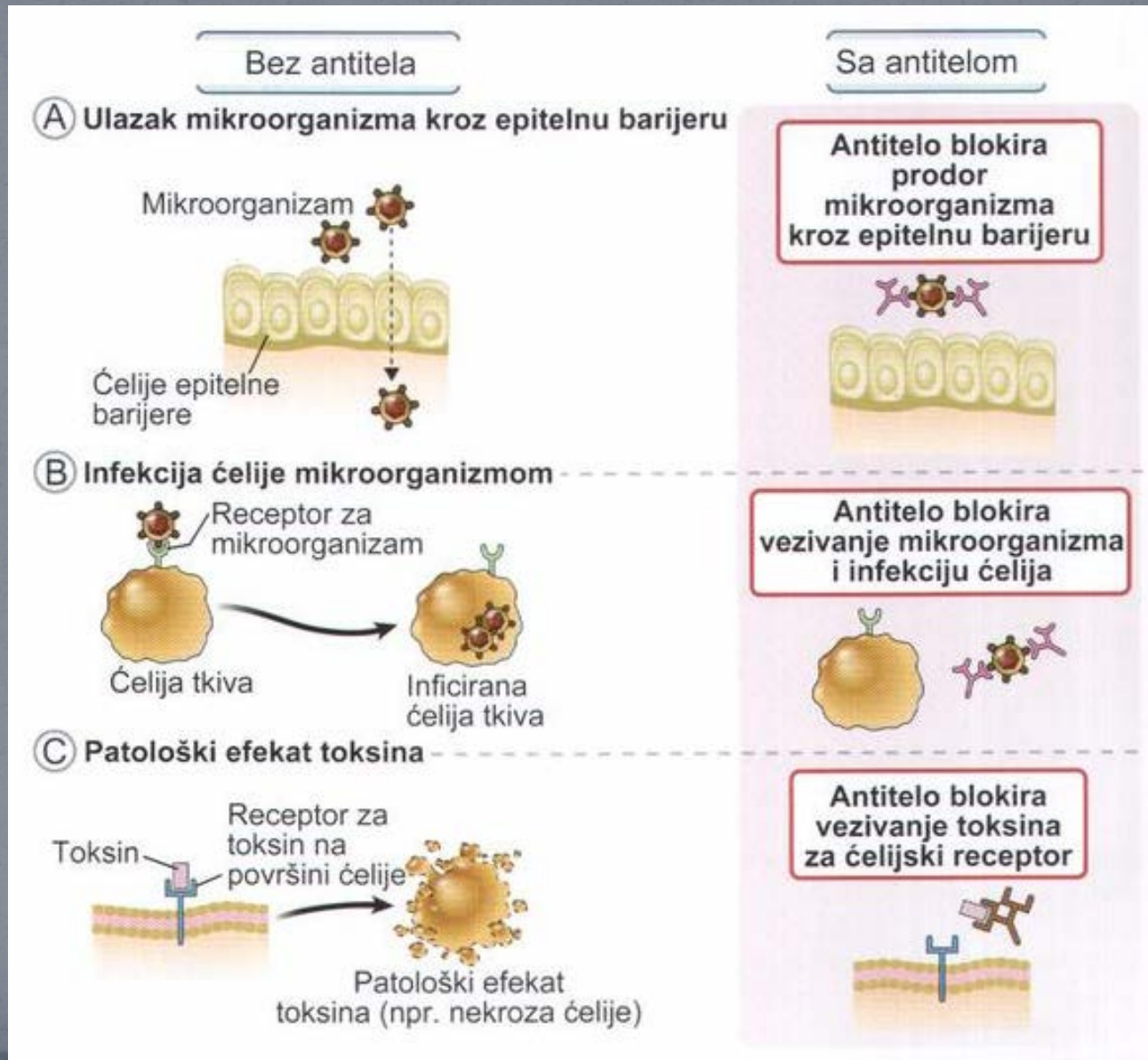
Efektorske funkcije antitela



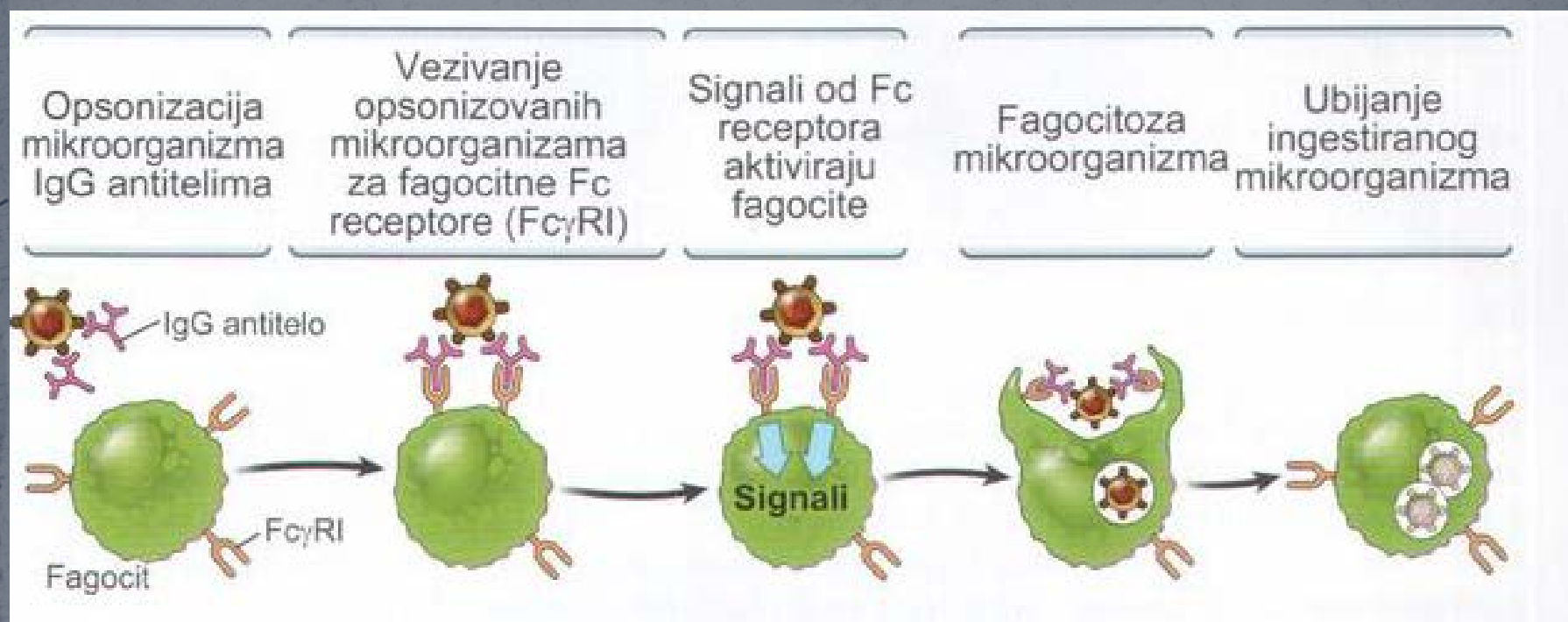
Efektorske funkcije antitela

B Izotip antitela	Efektorske funkcije
IgG	Neutralizacija mikroorganizama i toksina Opsonizacija antigena za fagocitozu pomoću makrofaga i neutrofila Aktivacija klasičnog puta komplementa Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela, posredovana NK ćelijama Neonatalna imunost: prenos majčinih antitela kroz placentu i creva Inhibicija B-ćelijske aktivacije povratnom spregom
IgM	Aktivacija klasičnog puta komplementa
IgA	Mukozna imunost: sekrecija IgA u lumene gastrointestinalnog i respiratornog trakta, neutralizacija mikroorganizama i toksina
IgE	Odbrana od helminata posredstvom eozinofila i mastocita

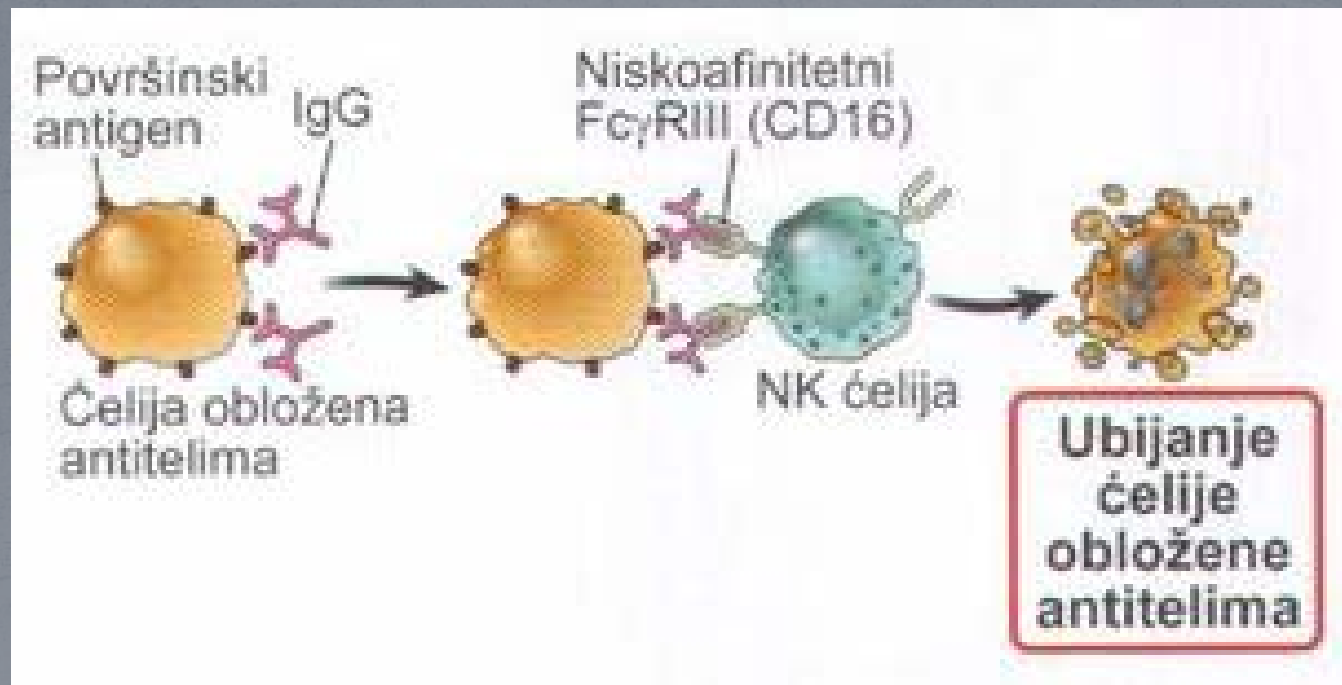
Neutralizacija mikroorganizama i toksina od strane antitela



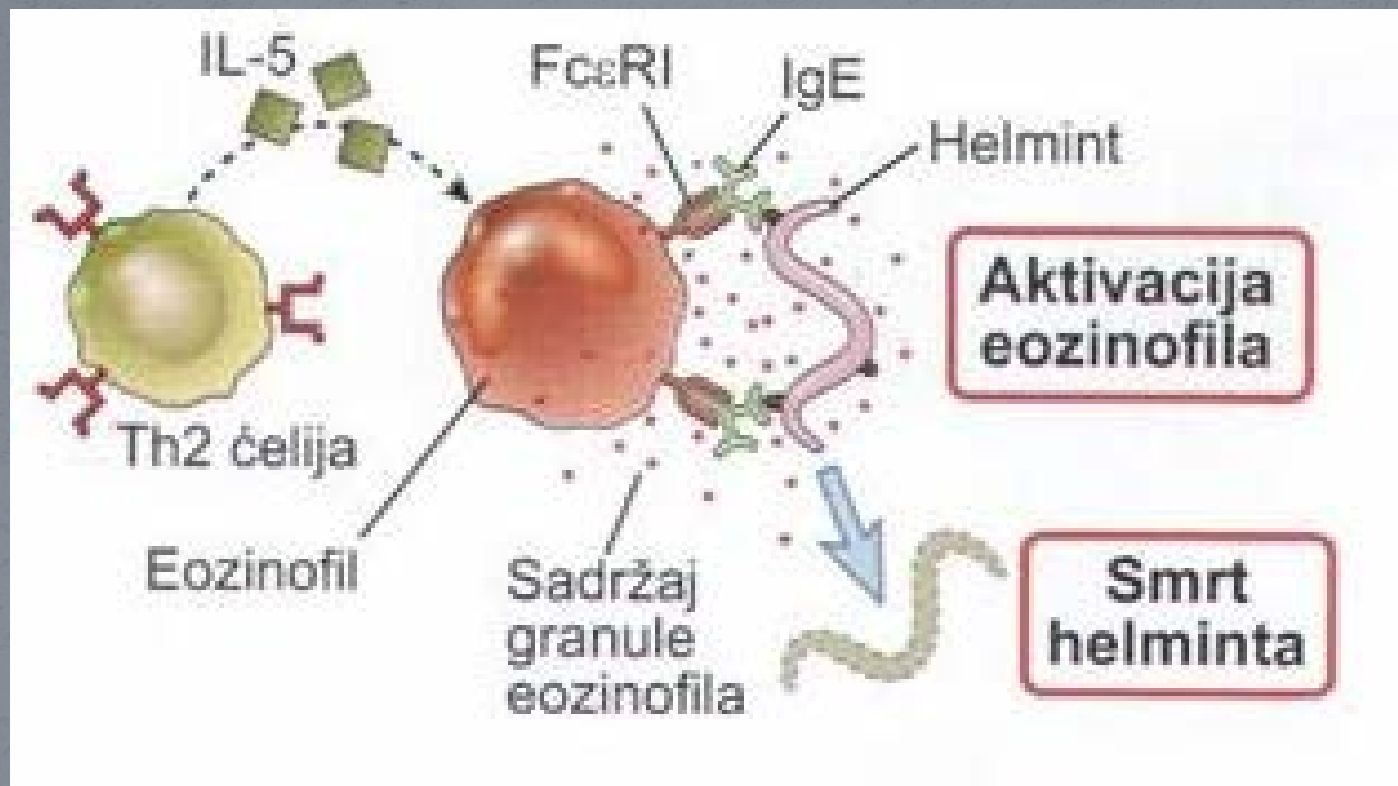
Opsonizacija posredovana antitelima i fagocitoza mikroorganizama



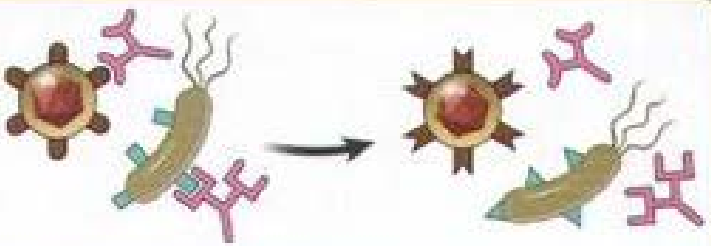
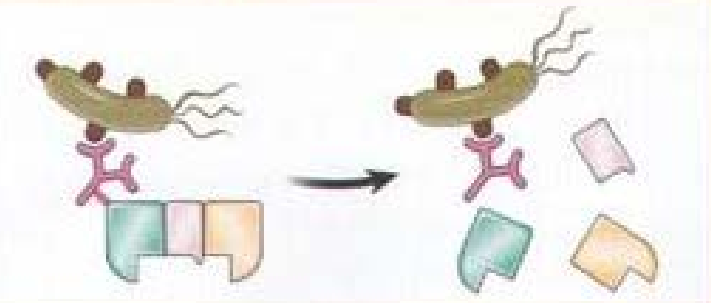
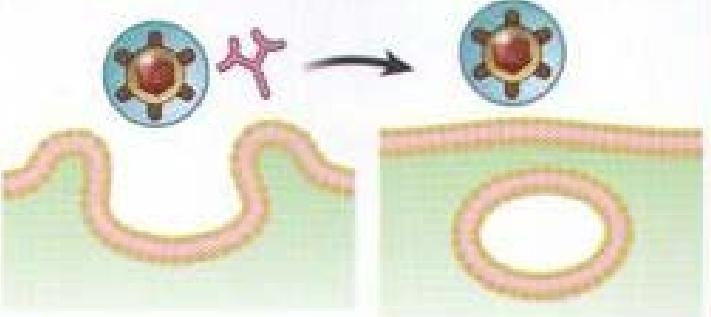
Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela



Ubijanja helminata posredovano IgE antitelima i eozinofilima



Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi izbegavaju humoralnu imunost

Mehanizam izbegavanja imunosti	Primer	
Antigenska varijacija	Mnogi virusi (npr. virus influence, HIV) Bakterije (npr. <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i>)	
Inhibicija aktivacije komplementa	Mnoge bakterije	
Blokiranje kapsulom od hijaluronske kiseline	Streptococcus	

Mehanizmi odbrane organizma

- Zavise od osobina patogenog mikroorganizma koji je izazvao infekciju, uključujući i njegov odnos prema ćeliji domaćina, odnosno **mestu replikacije u organizmu - izvan ili unutar ćelije.**
- **Broj mikroorganizama** koji je uspeo da proдре u organizam i **stepen njegove patogenosti – virulencija** određuju mehanizme odbrane domaćina.
- Kada u organizam proдре mali broj mikroorganizama ili su oni male virulencije, mehanizmi urođene imunosti su često dovoljni da blokiraju infekciju, dok je u slučaju većeg broja ili veće virulencije patogena obično potrebno uključivanje i mehanizama stečene imunosti.
- **Virulencija mikroorganizama uslovljena je, pored ostalog i njihovom sposobnošću da izbegnu ili nadjačaju mehanizme odbrane domaćina.**

Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija

- Imunska odbrana od ekstracelularnih bakterija zasniva se pre svega na urođenoj imunosti i humoralnom (antitelima posredovanom) odgovoru, uz važnu pomoć Th17 i Th2.
- Cilj je neutralizacija, opsonizacija i eliminacija bakterija koje borave izvan ćelija.

Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija

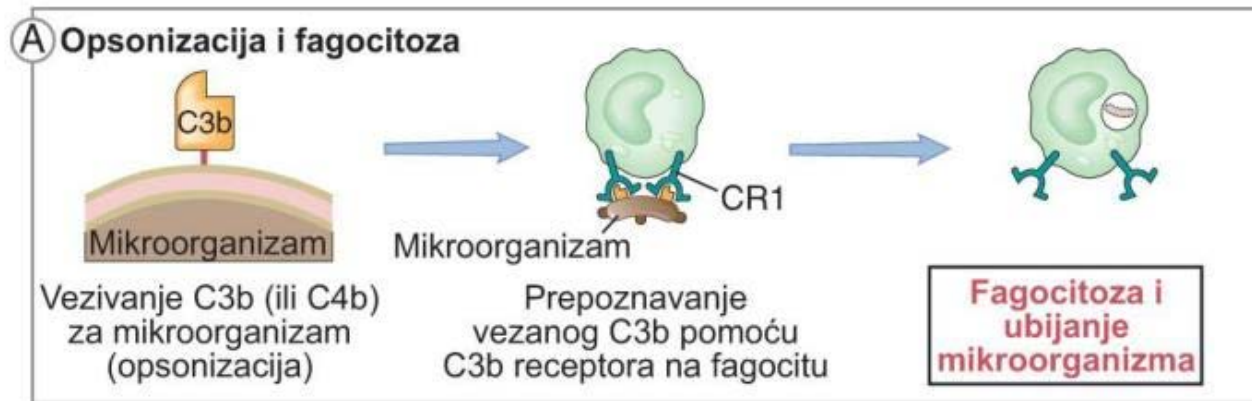
- Različite strukture ćelijskog zida bakterija - LPS kod Gram negativnih i **peptidoglikan**, prevashodno kod Gram pozitivnih bakterija mogu da **aktiviraju komplement alternativnim putem**, dok **manoz**a prisutna na površini mnogih bakterija reaguje sa lektinom koji vezuje manozu (MBL) i pokreće **lektinski put**.
- Kao posledice aktivacije komplementa, **dolazi do opsonizacije bakterija** posredovanog prevashodno C3b fragmentom i **olakšane fagocitoze, stimulacije procesa zapaljenja** preko C3a, C4a i C5a i **direktnog ubijanja bakterija lizom**, posredovanom kompleksom koji oštećuje membranu (MAC). MAC je, na primer, efikasan u eliminaciji pojedinih Gram negativnih bakterija sa tankim ćelijskim zidom.

Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija

- **Fagociti - neutrofili i makrofagi** imaju sposobnost da prepoznaju različite molekulske obrasce na bakterijama (i drugim patogenima) putem odgovarajućih receptora na svojoj površini (npr. receptora sličnih Tollu, TLR), aktiviraju se, **fagocituju i ubiju ingestirane bakterije**.
- **Fagociti imaju i receptore za opsonine** (uključujući i C3b fragment komplementa), čime je omogućena fagocitoza i ubijanje inkapsuliranih bakterija, čija polisaharidna kapsula sprečava prepoznavanje obrazaca i fagocitozu u odsustvu opsonizacije.

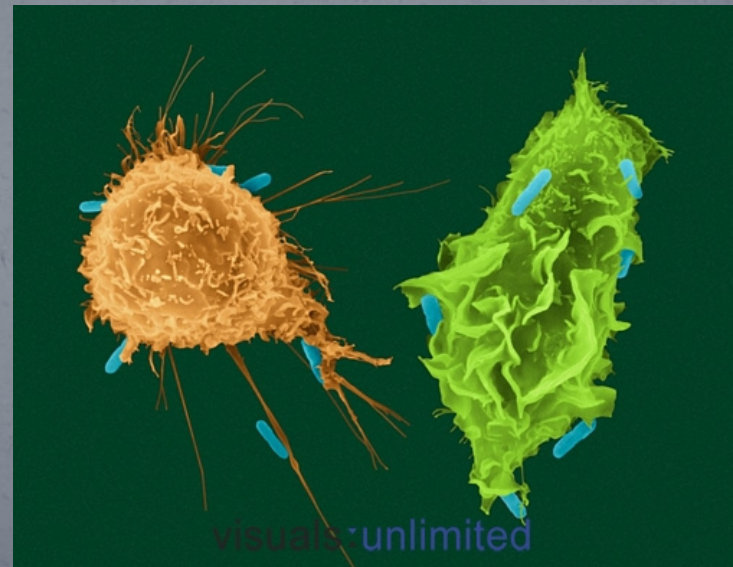
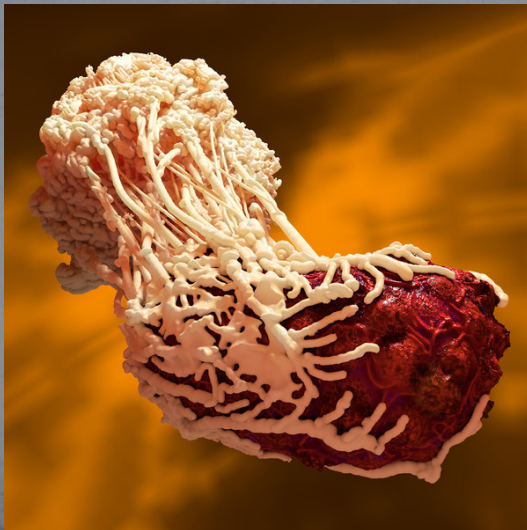
Opsonizacija bakterija uz pomoć komplementa

Opsonizacija (C3b, C4b)



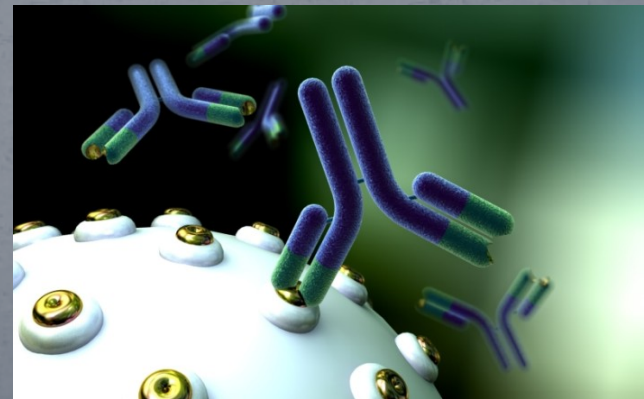
Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija i gljivica

Nakon prepoznavanja patogena fagociti luče TNF, IL-1 i druge citokine koji indukuju zapaljenje - **inflamaciju** i dovode do nakupljanja novih leukocita i proteina iz krvi (npr. proteina komplementa) na mestu infekcije i na taj način doprinose njenom ograničavanju i eliminaciji patogena iz organizma.



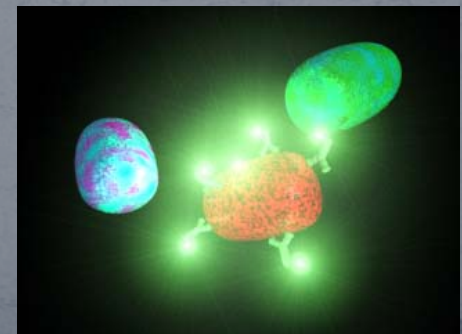
Mehanizmi stečene odbrane od ekstracelularnih bakterija i gljivica

- Glavni mehanizam stečene imunosti u odbrani od ekstracelularnih mikroorganizama je **humoralna imunost posredovana antitelima** koje stvaraju B-limfociti nakon što su prepoznali antigen, aktivirali se i diferentovali u plazma ćelije.
- Antitela su po pravilu usmerena na antigene na površini bakterija (koji su obično proteinske ili polisaharidne prirode) ili toksine (koji su najčešće proteini).



Mehanizmi stečene odbrane od ekstracelularnih bakterija

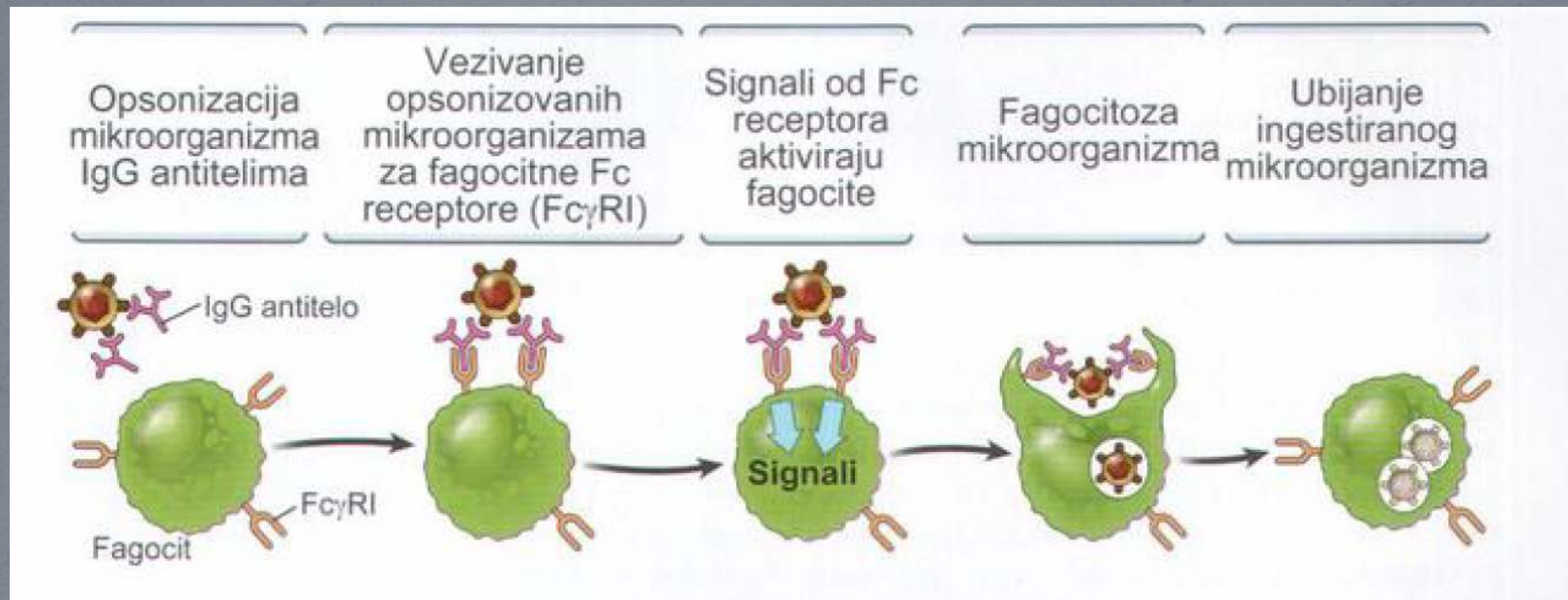
- Ona tu funkciju obavljaju putem neutralizacije, opsonizacije i aktivacije komplementa klasičnim putem.
- **Neutralizacija** je praktično jedini efikasan mehanizam u borbi protiv bakterijskih toksina, zasnovan na produkciji neutrališućih antitela (najčešće IgG i IgA klase) koja se vezuju visokim afinitetom za toksine i sprečavaju da se oni vežu za receptore na ćelijama domaćina, blokirajući na taj način njihov toksičan efekat.



Mehanizmi stečene odbrane od ekstracelularnih bakterija

- **Opsonizacija** je posredovana antitelima IgG klase koja prepoznaju antigene ćelijskog zida ili kapsule bakterija i oblože ih (opsonizuju). Fagociti, koji imaju receptor za Fc fragment IgG antitela, mogu potom da prepoznaju vezana IgG antitela, aktiviraju se i efikasnije fagocituju i ubijaju opsonizovane bakterije.
- **Klasični put aktivacije komplementa** se dešava kada se za nastali kompleks antigena i antitela IgM ili IgG klase veže C1 komponenta, aktivira i pokrene enzimsku kaskadu koja na kraju može da dovede do lize ili opsonizacije bakterije i indukcije zapaljenja.

Opsonizacija bakterija uz pomoć antitela

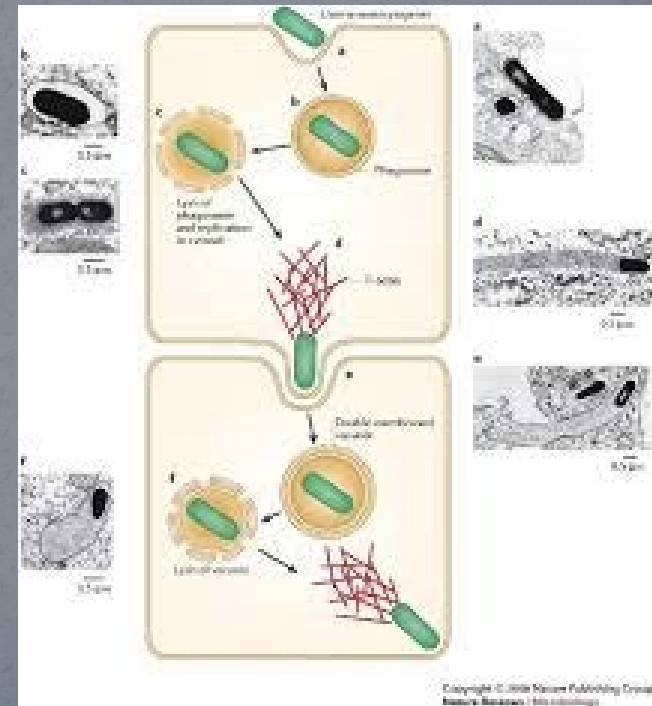
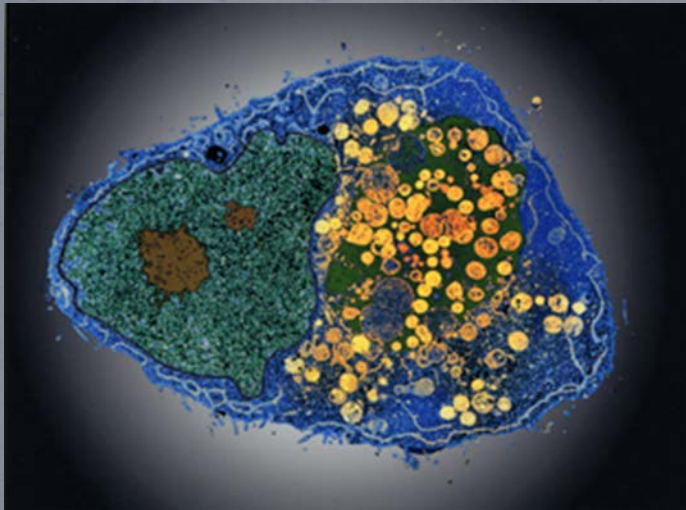


Mehanizmi stečene odbrane od ekstracelularnih bakterija

- **Pomoćnički / helper CD4+ T-limfociti** imaju važnu ulogu u odbrani od ekstracelularnih bakterija
 - obezbeđuju **pomoć B-limfocitima** u odgovoru na proteinske antigene i određuju koju će klasu antitela plazma ćelije da proizvode,
 - **stimulišu fagocite citokinima**, kao što su IFN- γ , kojeg proizvode Th1 ćelije i koji stimuliše fagocitnu i mikrobicidnu aktivnost makrofaga, odnosno IL-17 kojeg stvaraju TH17 ćelije i koji **stimuliše neutrofilne granulocite – mikrofage**,
 - luče i pro-inflamatorne citokine (npr. TNF) i **indukuju inflamaciju** (ili pojačavaju već postojeću).

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

- Odbrana od intracelularnih bakterija (npr. *Mycobacterium*, *Brucella*, *Listeria*, *Salmonella* ...) zasniva se pre svega na celularnom (Th1-orijentisanom) imunskom odgovoru, jer su ovi patogeni nedostupni antitelima dok se nalaze unutar ćelija domaćina.



Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

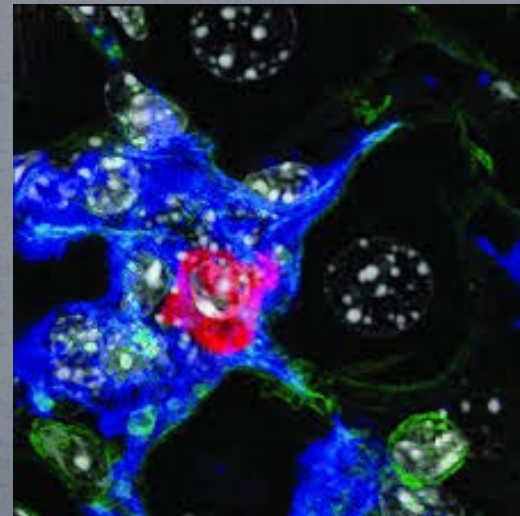
- Intracelularne bakterije imaju sposobnost da prežive i da se replikuju unutar ćelija domaćina.
- Većina tih bakterija mogu da se replikuju i izvan ćelije i nazivaju se **fakultativno intracelularne bakterije** (npr. izazivač tuberkuloze i druge bakterije iz roda *Mycobacterium*), dok neke mogu da prežive isključivo u ćeliji, te su nazvane **striktно intracelularne bakterije** (npr. bakterije iz roda *Chlamydia*).

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

- Intracelularne bakterije inficiraju fagocite i druge ćelije u organizmu (npr. epitelne) i u njih prodiru endocitozom (najčešće fagocitozom, a ponekad i posredstvom određenog receptora na površini ćelije).
- Ove bakterije su tokom evolucije razvile različite mehanizme kojima izbegavaju intracelularno ubijanje što im omogućava da prežive unutar fagocita.

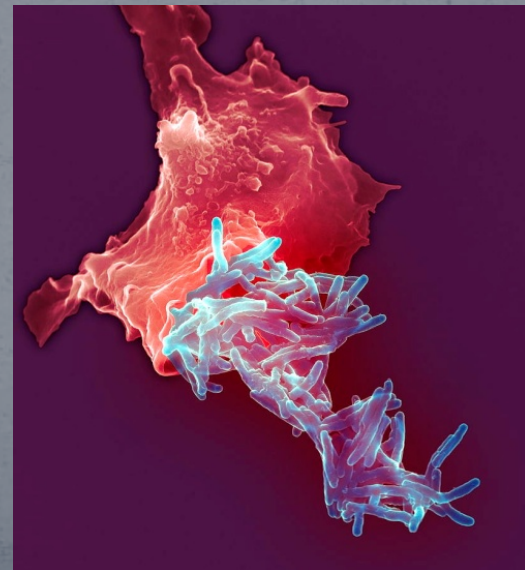
Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

- Takođe, zbog njihove lokalizacije u ćeliji, nedostupne su dejstvu humoralnih faktora, kao što su antitela i komplement.
- Zbog svega toga, imunski odgovor na intracelularne bakterije često nije dovoljno efikasan da ih u potpunosti eliminiše iz organizma, tako da one imaju tendenciju da perzistiraju i izazivaju hronične infekcije.

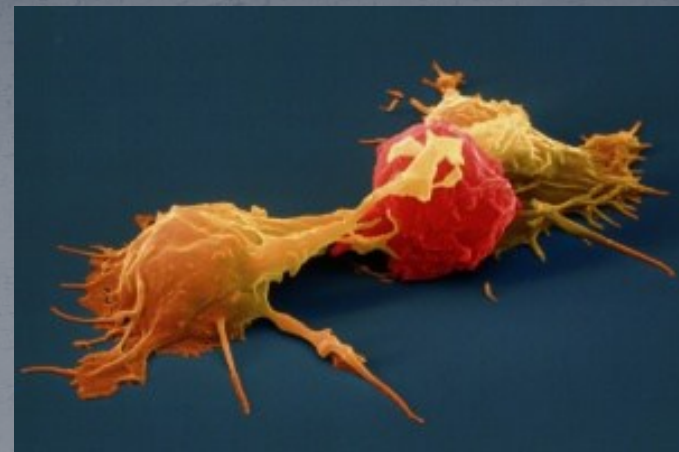


Mehanizmi urođene odbrane od intracelularnih bakterija

- Glavne ćelije urođene imunosti u odbrani od intracelularnih bakterija su fagociti i urođenoubilačke ćelije (NK ćelije).
- Fagocitoza, u odusustvu stimulacije, praktično je neefikasna u borbi protiv intracelularnih bakterija. Stoga je za njihovo uspešno ubijanje i eliminaciju, neophodno da se fagociti stimulišu.

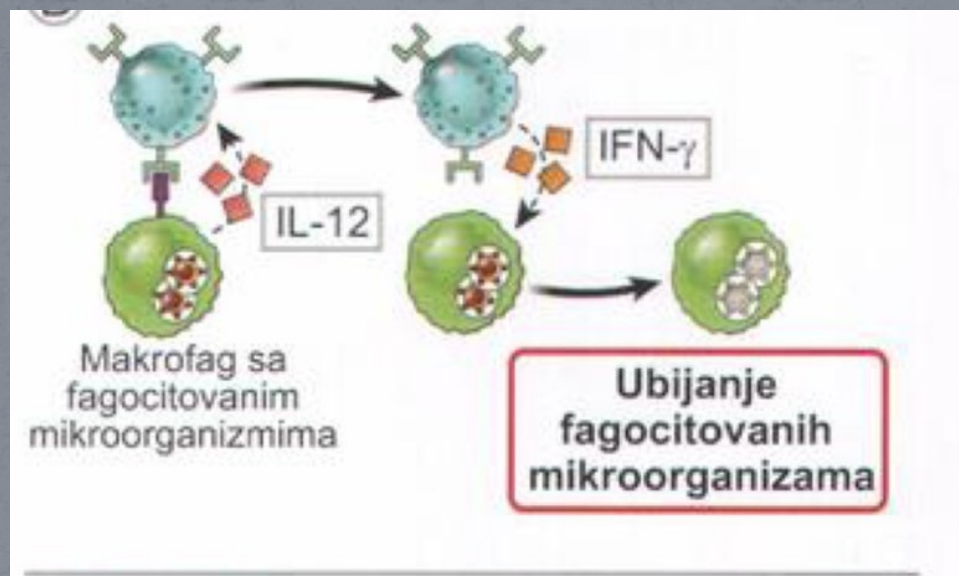


Mehanizmi urođene odbrane od intracelularnih bakterija



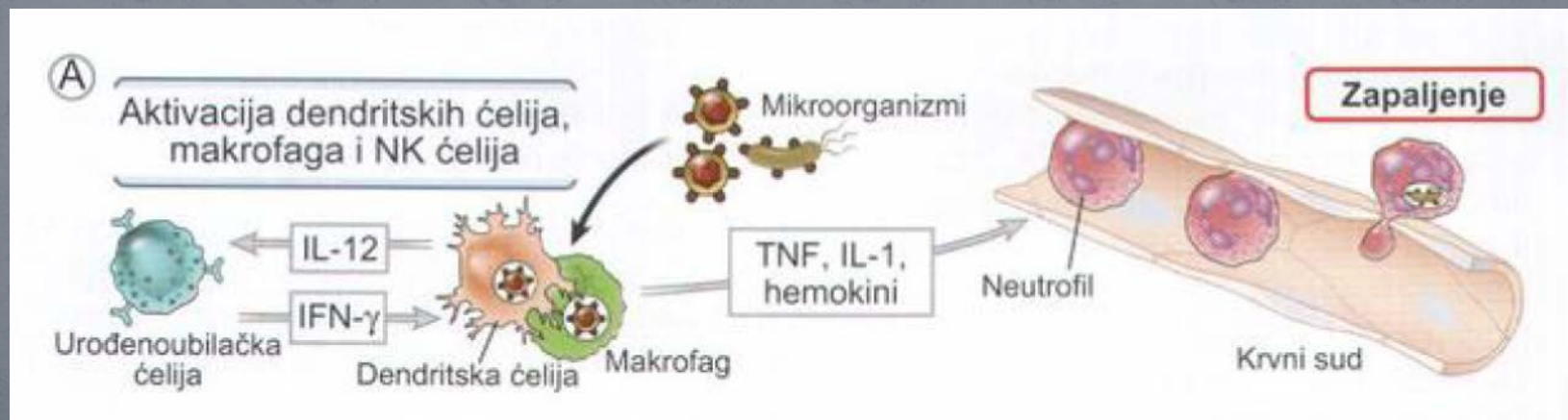
U okviru urođene imunosti, taj posao obavljaju **NK ćelije**. Naime, intracelularne bakterije stimulišu NK ćelije tako što na ćelijama koje inficiraju indukuju ekspresiju aktivacionih liganada za NK ćelije, ili stimulišu makrofage (i dendritske ćelije) da produkuju **IL-12**, koji potom deluje na NK ćelije i aktivira ih. NK ćelije, sa druge strane, produkuju **IFN- γ** koji aktivira makrofage i stimuliše njihove ubilačke mehanizame.

Aktivacija makrofaga od strane NK ćelije

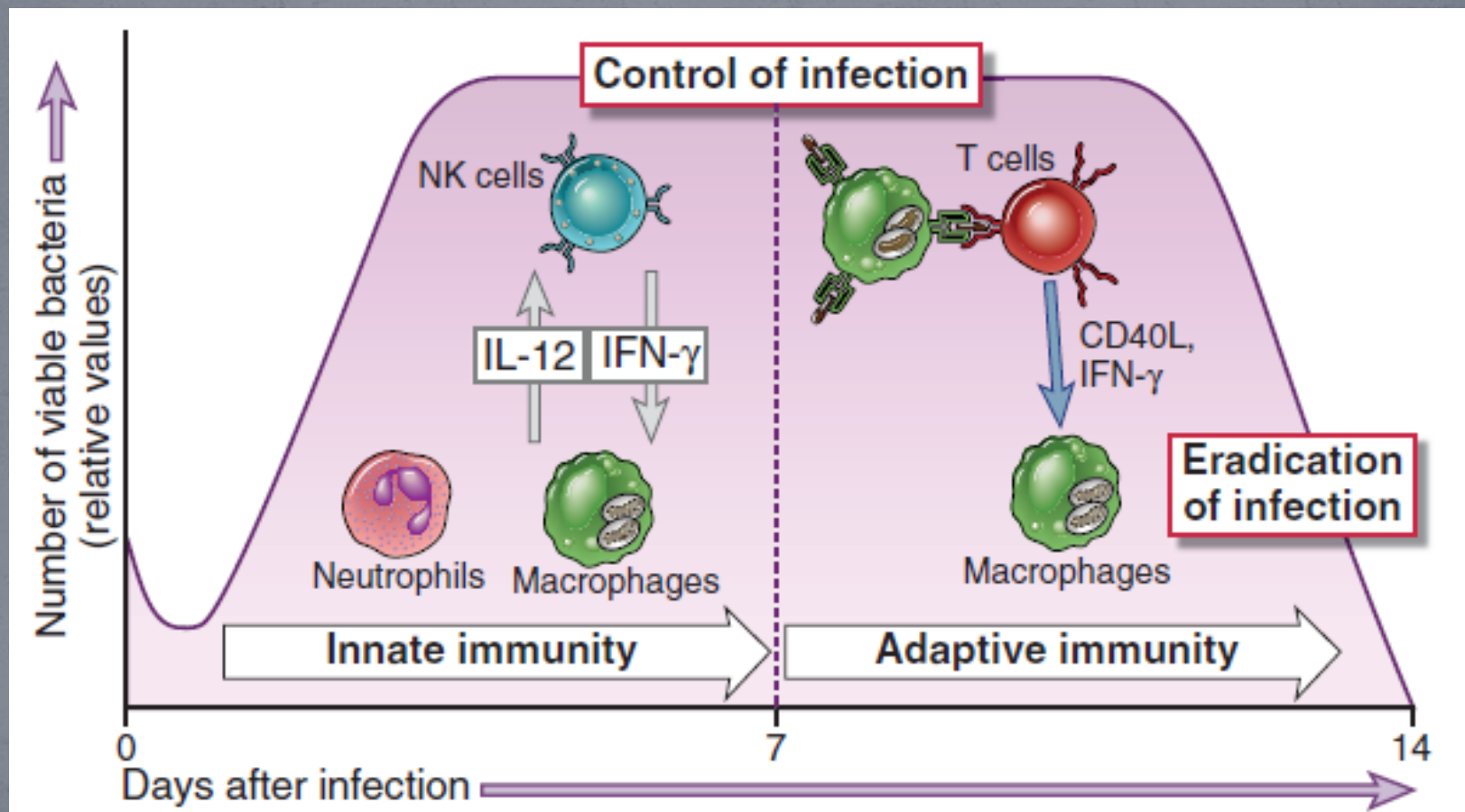


Mehanizmi urođene odbrane od intracelularnih bakterija

Iako važni u ranoj odbrani od intracelularnih bakterija, fagociti i NK ćelije obično nisu sposobni da ih eliminišu iz organizma, tako da je u infekciji ovim bakterijama, prevashodni zadatak urođene imunosti da ih drži pod kontrolom i sprečava njihovo širenje sve dok se ne razvije stečeni imunski odgovor.



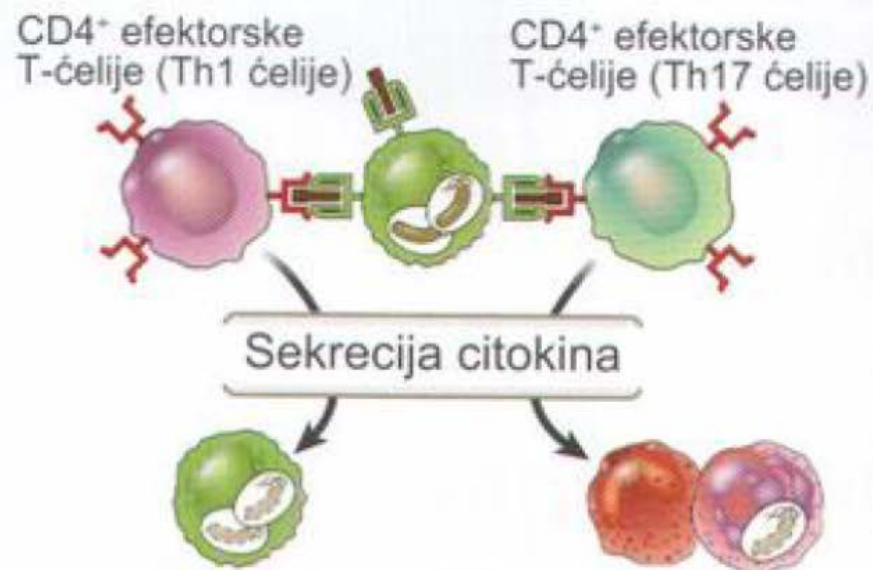
Mehanizmi urođene i stečene odbrane od intracelularnih bakterija



Mehanizmi stečene odbrane od intracelularnih bakterija

- Celularna imunost posredovana T-limfocitima predstavlja najvažniji mehanizam stečene imunosti u odbrani od intracelularnih bakterija.
- Ona obuhvata aktivnost **CD4+T-ćelija** (prevashodno Th1 subpopulacije) i **CD8+ T-ćelija**.
- **CD4+Th1** ćelije nastaju diferencijacijom naivnih T-ćelija pod uticajem **IL-12** koga makrofagi i dendritske ćelije proizvode u odgovoru na intracelularne bakterije (i druge patogene).
- **Th1** ćelije potom aktiviraju makrofage i stimulišu mikrobicidne mehanizme kod njih kontaktom preko **CD40L** (koji reaguje sa **CD40** na površini makrofaga) i posredstvom **IFN- γ** koga sekretuju.

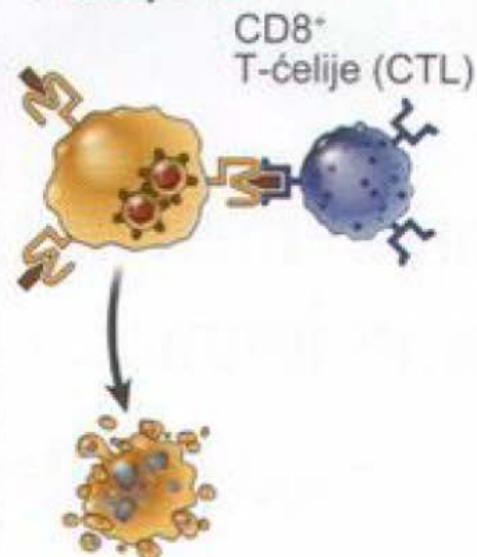
A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama



Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih mikroorganizama

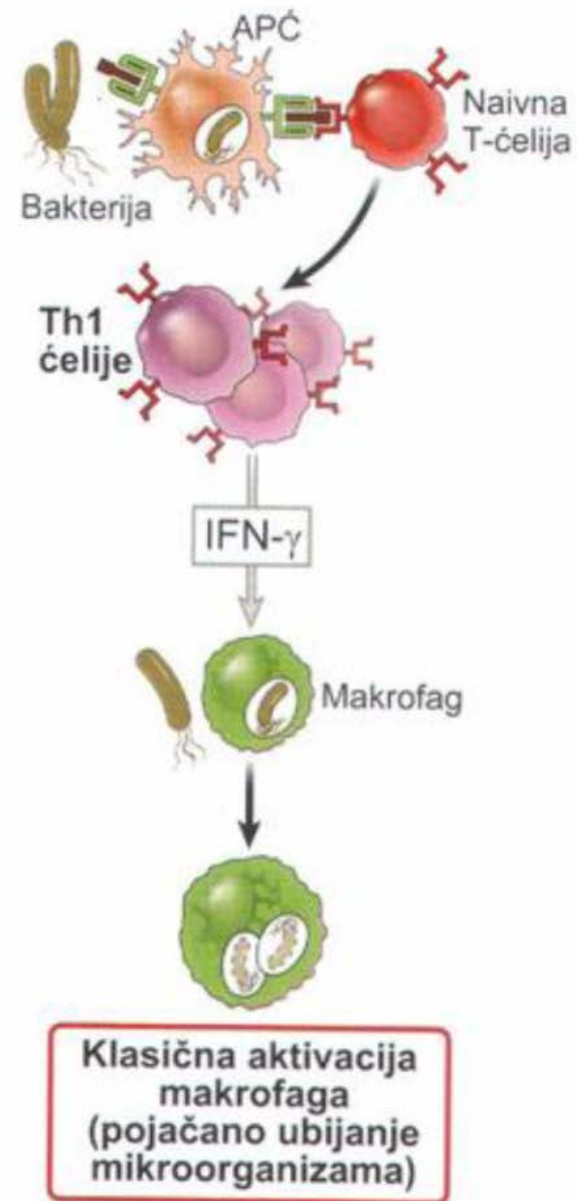
Zapaljenje,
ubijanje mikroorganizama

B Zaražena ćelija sa mikroorganizmima u citoplazmi

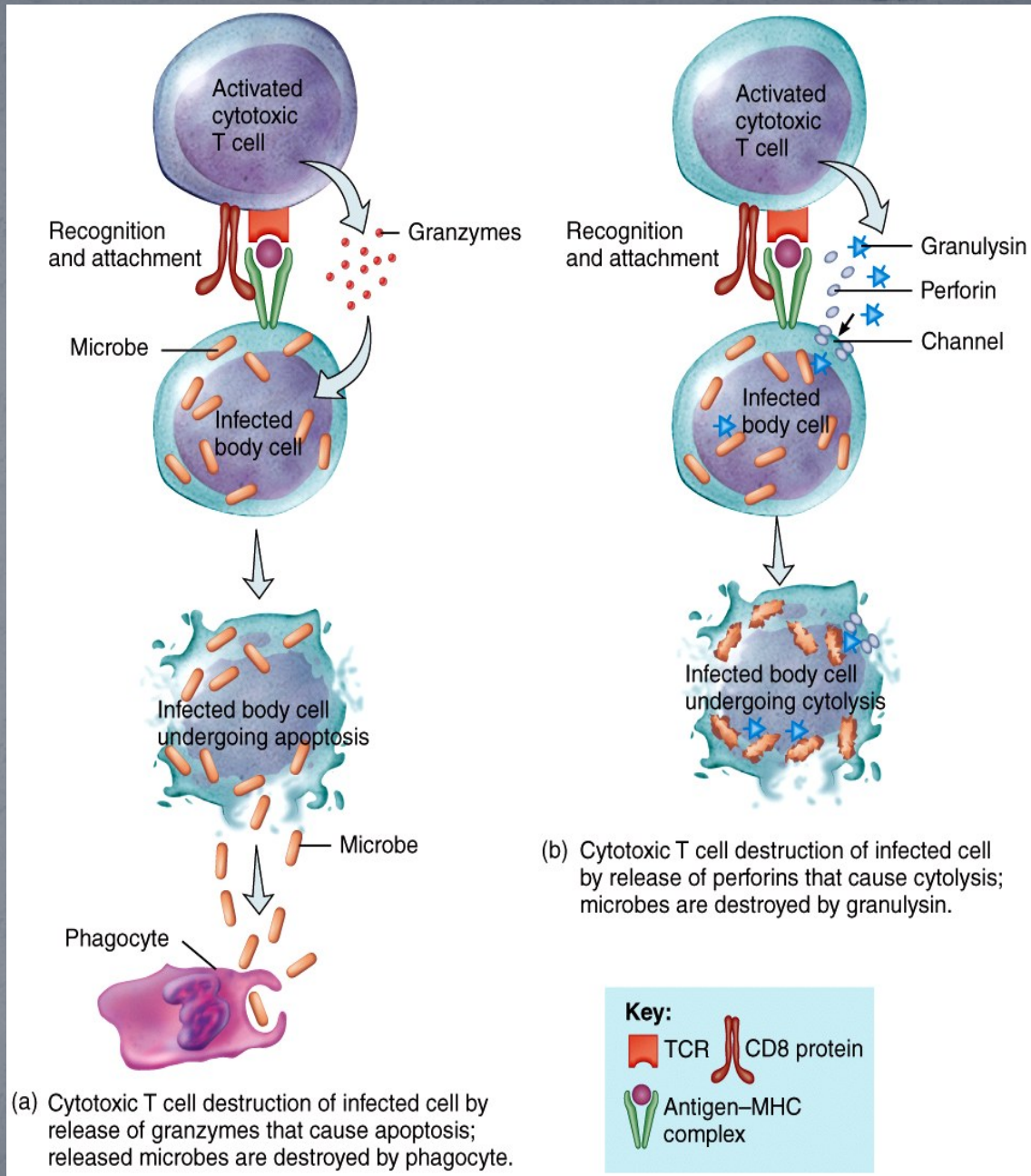


Ubijanje zaraženih ćelija

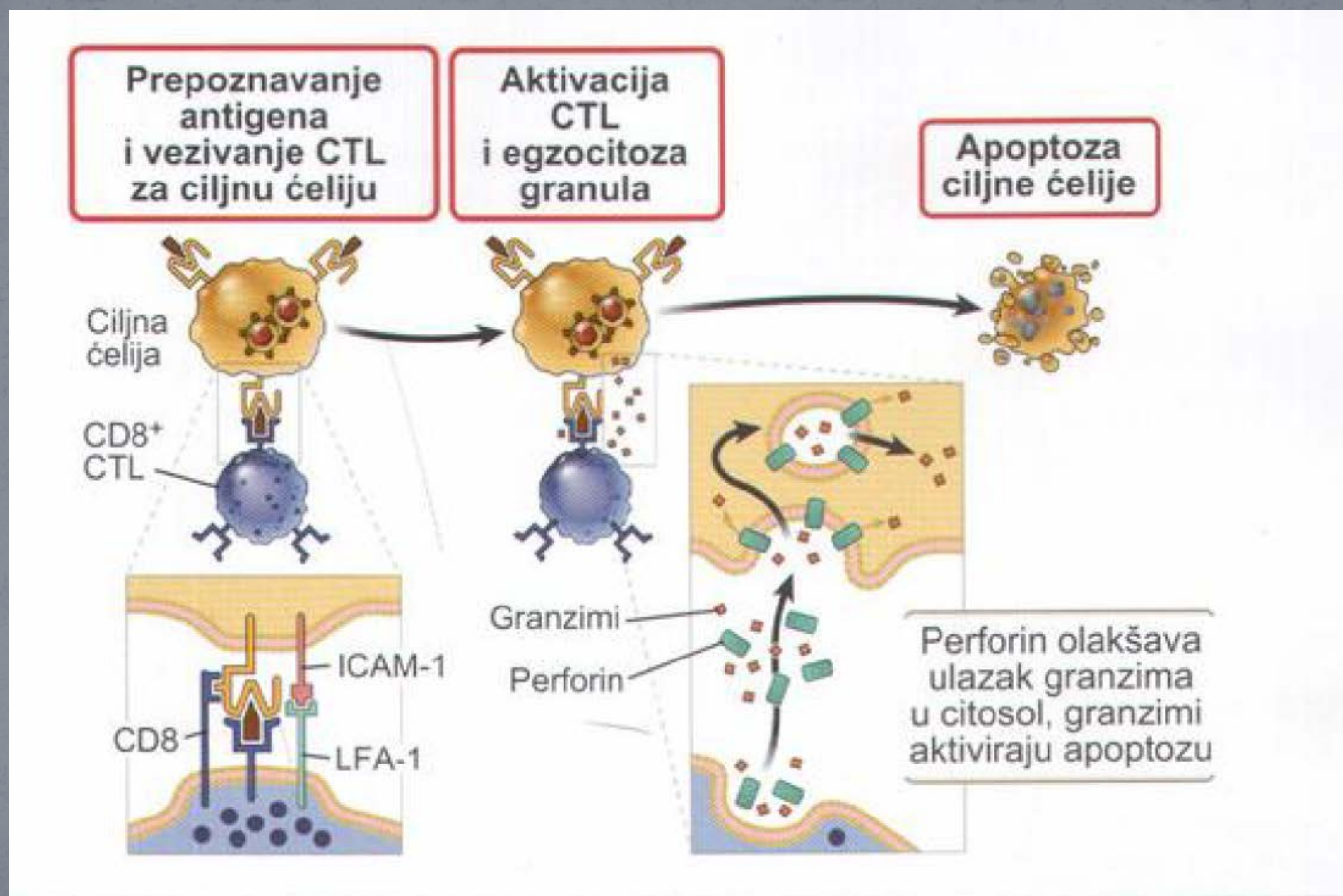
Stečena imunost prema
intracelularnim
bakterijama —
aktivacija makrofaga
od strane Th1 CD4 +
ćelija



Stečena imunost
prema
intracelularnim
bakterijama –
aktivisane
citotoksične ćelije
CD8+ T-ćelije



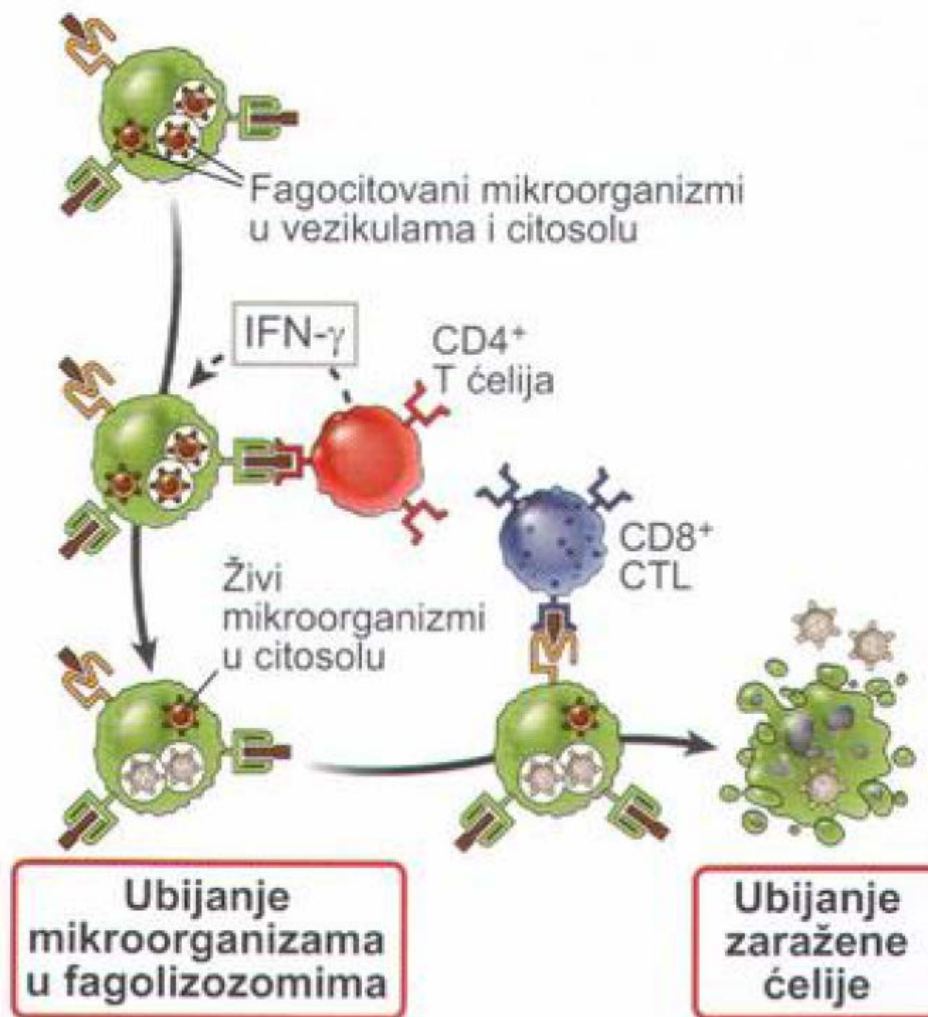
Stečena imunost prema intracelularnim bakterijama – aktivisane citotoksične ćelije CD8+ T-ćelije



Mehanizmi stečene odbrane od intracelularnih bakterija

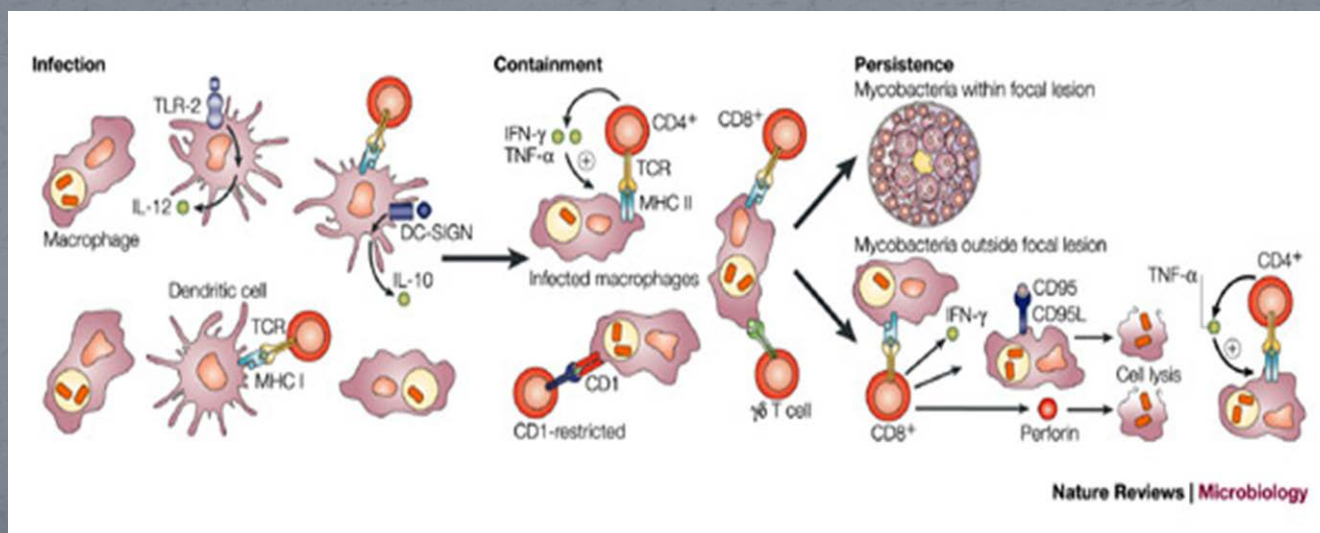
- Neke intracelularne bakterije imaju sposobnost da prežive unutar fagolizozoma odnosno da napuste fagolizozom i da pređu u citoplazmu izbegavajući na taj način lizu u fagocitnoj ćeliji - makrofagu.
- Za efikasnu borbu protiv datih bakterija neophodna je saradnja između CD4+ T-limfocita i CD8+ T-limfocita.
- Naime, CD4+ T-limfociti stimulišu fagocitozu makrofaga i ubijanje bakterija u fagolizozomu, ali za eliminaciju onih bakterija koje su prešle u citoplazmu potrebno je i učešće citotoksičnih CD8+ T-limfocita koje prepoznaju bakterijske antigene prezentovane u sklopu MHC molekula I klase na površini inficiranih ćelija (pošto se antigeni poreklom iz citoplazme prezentuju ovim putem) i ubijaju te ćelije indukcijom apoptoze.

Stečena imunost prema intracelularnim bakterijama – CD4+ Th1 ćelije i CTL ćelije



Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

- **Tuberkulum (tuberkulozni granulom)** je organizovana imunološka struktura koja nastaje kao pokušaj organizma da ograniči i „zazida“ *Mycobacterium tuberculosis* ili srodne mikobakterije.
- Njegov sastav odražava dominantno Th1–celularni imunski odgovor.



Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija - tuberkulum

Glavne ćelije tuberkuluma od centra ka periferiji:

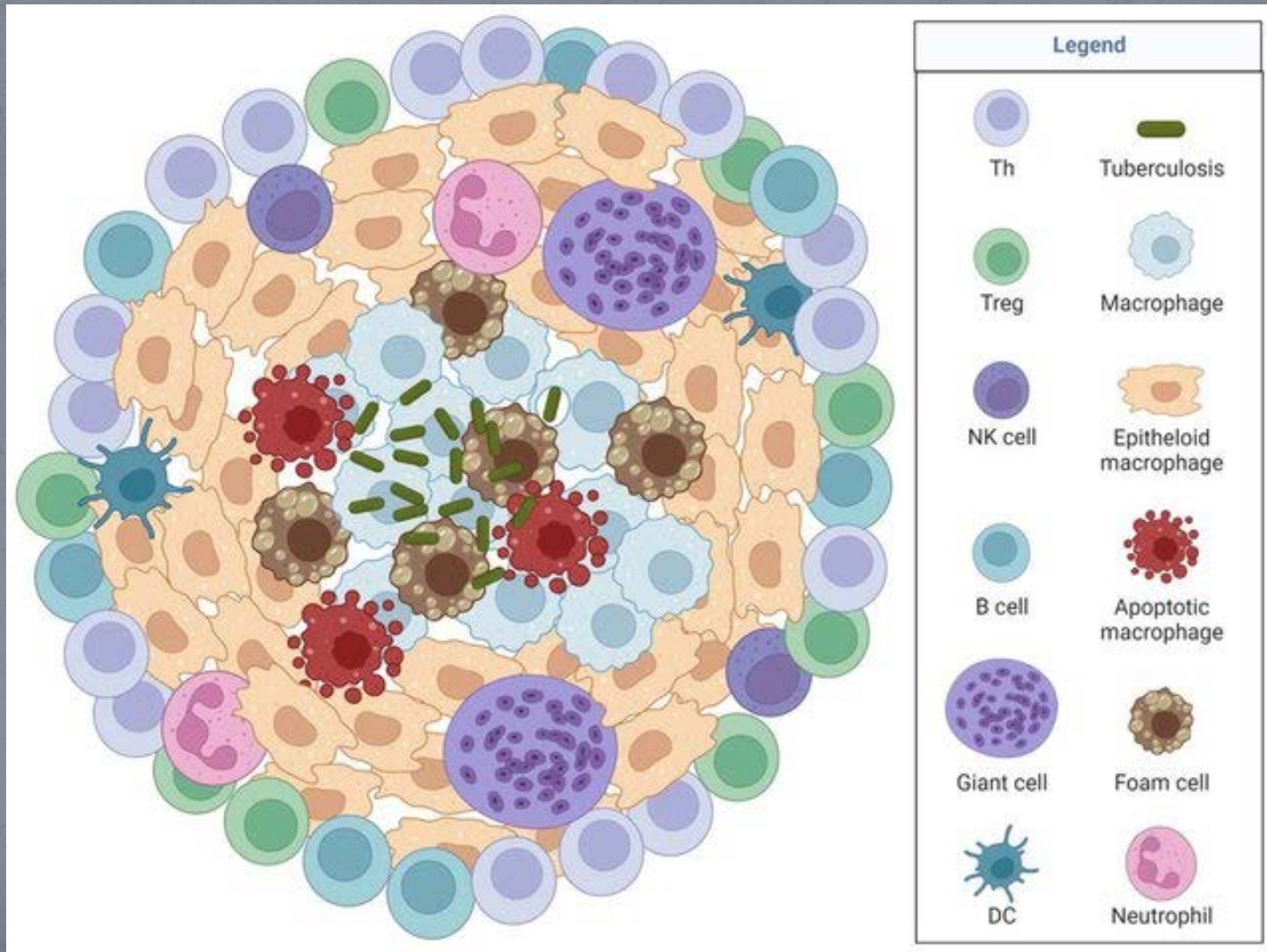
- Inficirani makrofagi - prve ćelije koje fagocituju mikobakterije koje često ne uspevaju da ih eliminišu i postaju rezervoar bakterija
- Epitelioidne ćelije - Diferencirani, aktivirani makrofagi koji imaju povećanu sekretornu i smanjenu fagocitnu aktivnost - čine strukturnu osnovu granulom
- Multinuklearne džinovske ćelije - najčešće Langhansove džinovske ćelije - nastaju fuzijom makrofaga i Imaju periferno služe za „zadržavanje“ patogena

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija - tuberkulum

Glavne ćelije tuberkuluma od centra ka periferiji:

- T limfociti - pretežno $CD4^+$ Th1 - okružuju centralni deo granuloma luče: $IFN-\gamma$ i IL-2 čime održavaju aktivaciju makrofaga -bez Th1 odgovora granulom se ne održava
- $CD8^+$ T limfociti i NK ćelije - manje zastupljeni i doprinose citotoksičnosti, ubijaju inficirane ćelije i Imaju pomoćnu ulogu
- Fibroblasti i kolagen u hroničnoj fazi)Nalaze se na periferiji granuloma - dovode do: fibroze i kapsulacije lezije, a time i ograničavaju širenje infekcije, ali mogu narušiti funkciju tkiva
- Centralna kazeozna nekroza - nekrotični detritus, nizak pH, hipoksija, nepovoljna sredina za bakterije i za ćelije domaćina

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija - tuberkulum



Mehanizmi urođene odbrane od gljivica

- **Fagociti** su ključne ćelije urođene imunosti u odbrani od **gljivica**. Oni svojim receptorima prepoznaju mnoge strukture na površini gljivica (npr. polimere glukoze i manoze) i uspešno ih fagocituju i ubijaju.
- Naročito **neutrofili** imaju važnu ulogu u tome i osobe sa neutropenijom (smanjenim brojem neutrofila u krvi) su veoma osetljive na infekcije izazvane gljivama.
- Pored fagocitoze, neutrofili i makrofagi mogu direktno da ubijaju gljive, oslobađanjem mikrobicidnih susptanci (npr. reaktivnih oblika kiseonika). I **sistem komplementa** može da doprinese odbrani, s obzirom da mnoge gljive aktiviraju alternativni i lektinski put komplementa.

Mehanizmi stečene odbrane od gljivica

- Celularna imunost, posredovana CD4+ T-ćelijima, glavni je mehanizam stečene imunosti u gljivičnim infekcijama.
- Citokini CD4+ T-ćelija su važni za održavanje optimalnog imunskog odgovora na gljive i glavnu ulogu u tome imaju IFN- γ (koga proizvode Th1 ćelije) koji stimulira makrofage i IL-17 (produkt Th17 subpopulacije), koji je moćan aktivator neutrofila.
- U odbrani od nekih gljiva (npr. *Cryptococcus neoformans*) i CD8+ T-ćelije mogu da imaju značajnu ulogu. Mada gljivice obično indukuju humoralni odgovor, u većini infekcija nije jasno da li antitela imaju protektivnu ulogu.

Stečena imunosti prema gljivicama

