

Pojam, podela i funkcije imunosti

Urođena i stečena imunost

Urođena imunosti

Fagocitoza

Zapaljenska reakcija

Značaj ćelija monojedarnog fagocitnog sistema

Komplement



Pojam, podela i funkcije imunosti

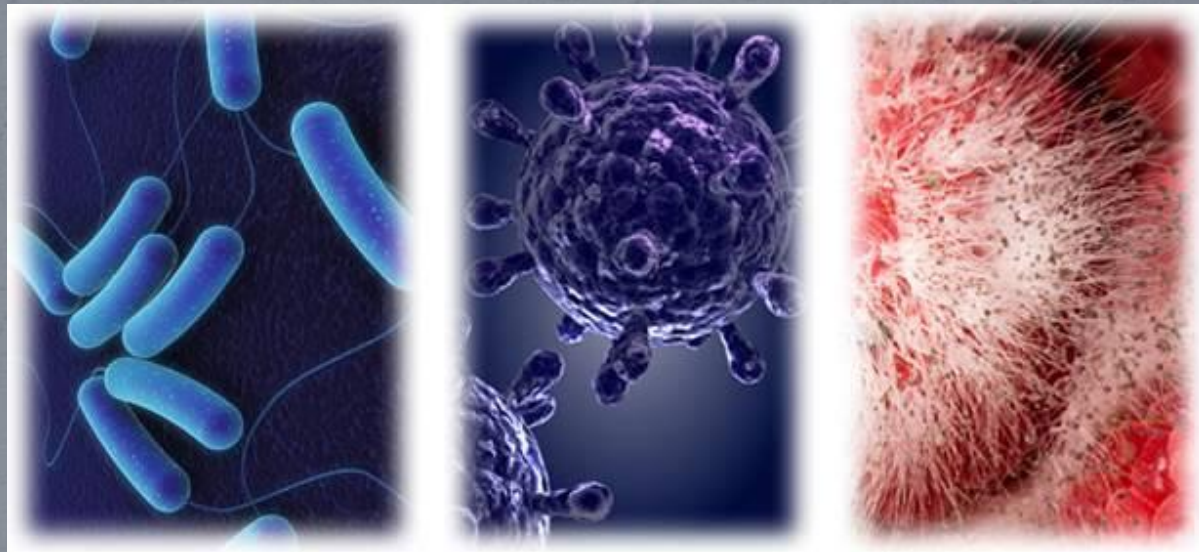
- Imunost predstavlja otpornost na bolest, naročito na infektivnu bolest.
- Imunski sistem je veoma kompleksan odbrambeni sistem organizma koga sačinjavaju različite ćelije, tkiva i molekuli, čije koordinisane aktivnosti štite od napada mikroorganizama (bakterija, gljivica, virusa i parazita), njihovih toksina, kao i od sopstvenih izmenjenih tumorskih i istrošenih ćelija.

Pojam, podela i funkcije imunosti

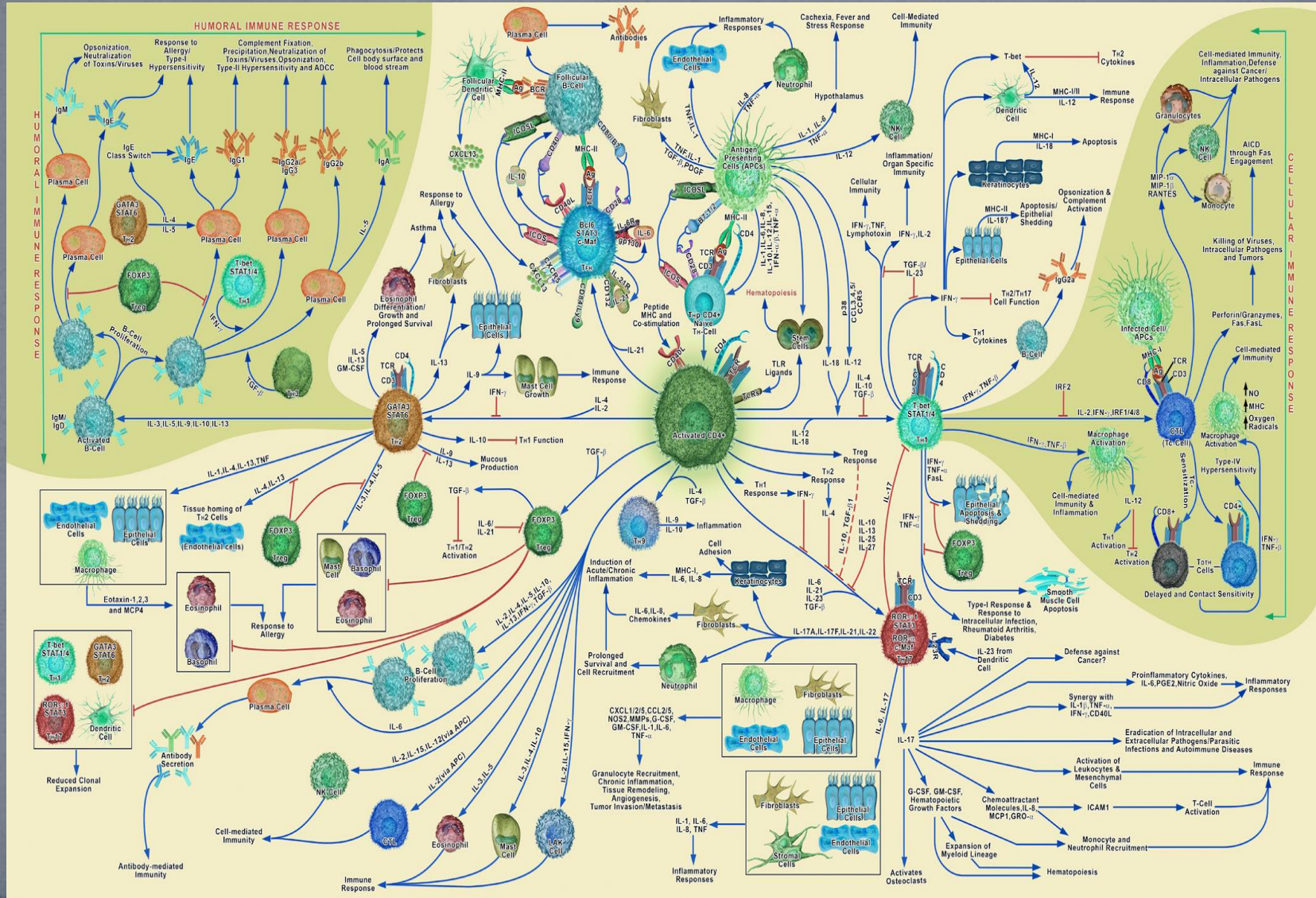
- **Imunski sistem** - kompleksni i međusobno povezani mehanizmi odbrane organizma čiji je cilj sprečavanje pojave oboljenja.
- **Ovaj sistem koji predstavlja osnovu života zasniva se na univerzalnom principu prepoznavanju svojih od stranih materija, što u kompetitivnom i smrtonosnom svetu znači i prepoznavanje dobrog od lošeg.**
- Kako uspešno eliminisanje infektivnih agenasa je neophodno za opstanak, organizam ima više različitih nivoa i mehanizama odbrane.

Glavna fiziološka uloga imunskog sistema – Odbrana od infekcije

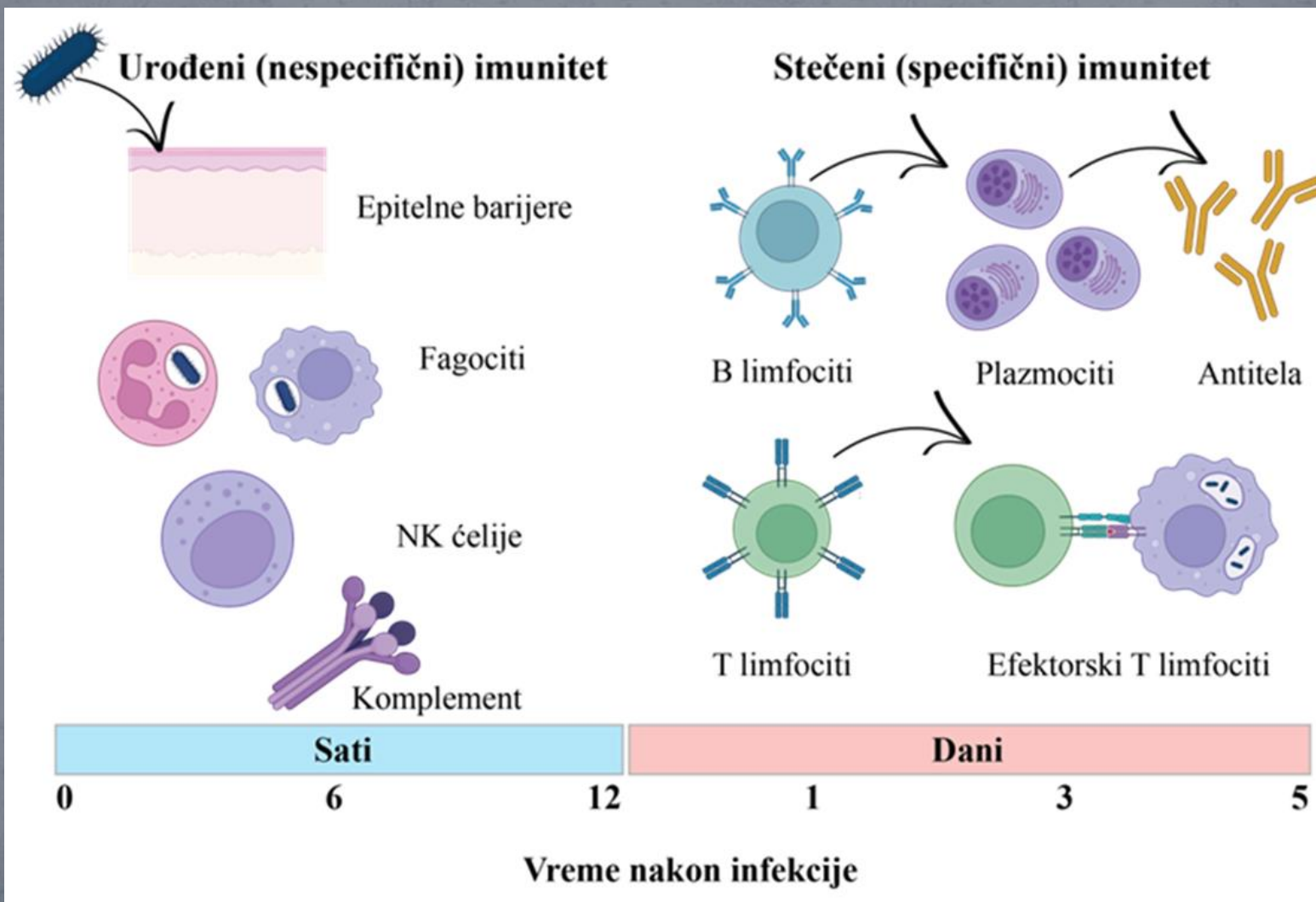
Infektivni agensi su veoma heterogeni po svojoj građi i biološkim osobinama



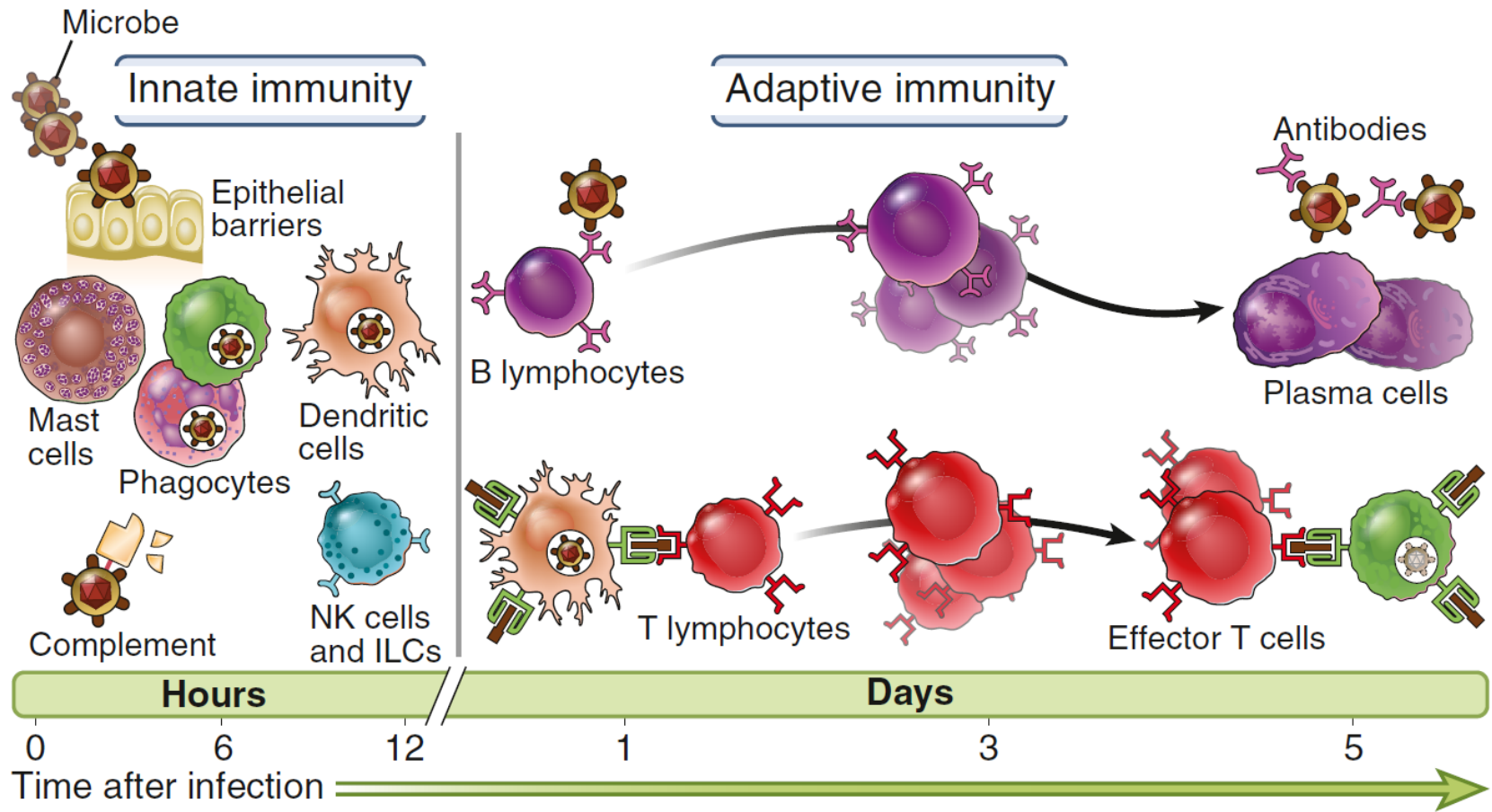
Imunski sistem specijalizovao se i razvio veliki broj različitih mehanizama odbrane



Osnovni mehanizmi urođene i stečene imunosti



Osnovni mehanizmi urođene i stečene imunosti



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.**

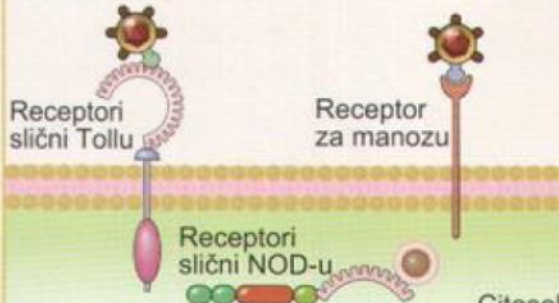
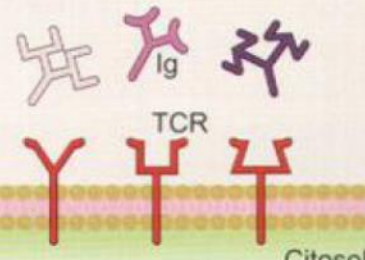
Imunološki sistem organizma obuhvata

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. **humoralni imunitet** koji se zasniva na antitelima kao
efektorima,
 - b. **ćelijski imunitet** koji se zasniva na delovanju citokina
aktivisanih T limfocita i citotoksičnih efektorskih CD8+
subpopulacija T limfocita.

Urođena i stečena imunost

Urođena imunost	Stečena imunost
Filogenetski starija	Javlja se kod kičmenjaka
Deluje odmah	Punu funkciju stiće posle određenog vremena
Ne menja se tokom života	Pojačava se posle izlaganja istom patogenu
Reaguje prevashodno na infektivne agense	Reaguje i na neinfektivne supstance
Rana linija odbrane	Deluje kasnije
Međusobno se stimulišu	

Karakteristike urođene i stečene imunosti

	Urođena imunost	Adaptivna imunost
Specifičnost	Za strukture zajedničke za klase mikroorganizama (molekulske obrasce patogena) ili oštećene ćelije (molekulske obrasce oštećenja) Različiti mikroorganizmi Identični receptori slični Tollu 	Za strukturne detalje molekula mikroorganizama (antigene); mogu da prepoznaju neinfektivne antigene Različiti mikroorganizmi Različiti molekuli antitela 
Receptori	Kodirani nasleđenom DNK; ograničene raznolikosti (receptori za prepoznavanje obrazaca) Receptori slični Tollu Receptor za manozu Receptori slični NOD-u Citosol 	Kodirani genima nastalim somatskom rekombinacijom genskih segmenata; veća raznolikost Ig TCR Citosol 
Distribucija receptora	Neklonska: identični receptori na svim ćelijama jedne linije	Klonska: klonovi limfocita različite specifičnosti ekspimiraju različite receptore
Razlikovanje normalnog sopstvenog od stranog	Da; zdrave ćelije domaćina nisu prepoznate, ili mogu da ekspimiraju molekule koji sprečavaju reakcije urođene imunosti	Da; na osnovu eliminacije autoreaktivnih limfocita; može da bude nepotpuno (i da izazove autoimunost)

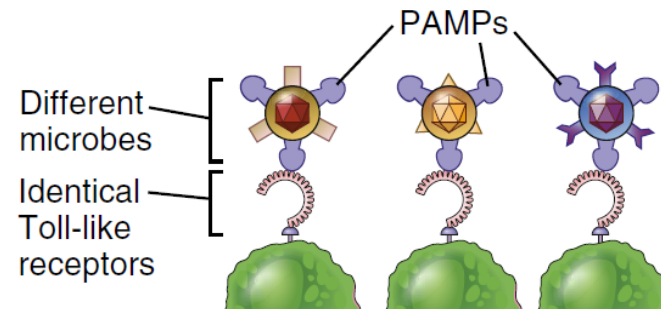
Feature

Innate immunity

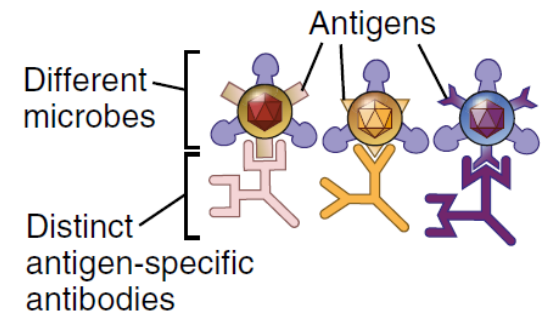
Adaptive immunity

Specificity

For structures shared by classes of microbes (pathogen-associated molecular patterns)



For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize nonmicrobial antigens



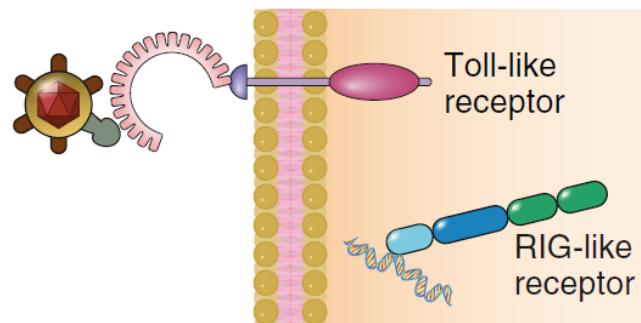
Microbial molecules recognized

About 1000 molecular patterns (estimated); essential for survival of microbes; usually cannot be mutated

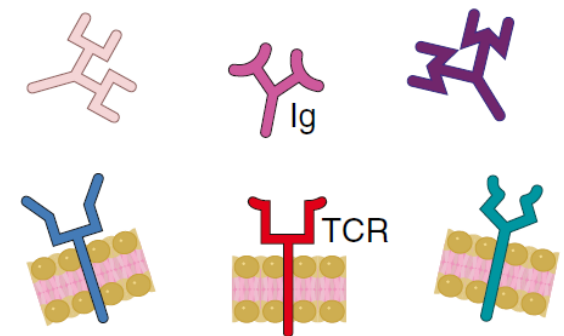
>10⁷ antigens; most are nonessential and can be mutated to evade immunity

Receptors

Located in plasma membrane, endosomal membrane, cytosol



Located only in plasma membrane



Tri nivoa odbrane organizma

Prvi nivo

Koža i sluzokoža

Drugi nivo

Komplement, makrofagi, neutrofili...

Treći nivo

Stečena – specifična imunost

Antitela i senzibilisani T limfociti

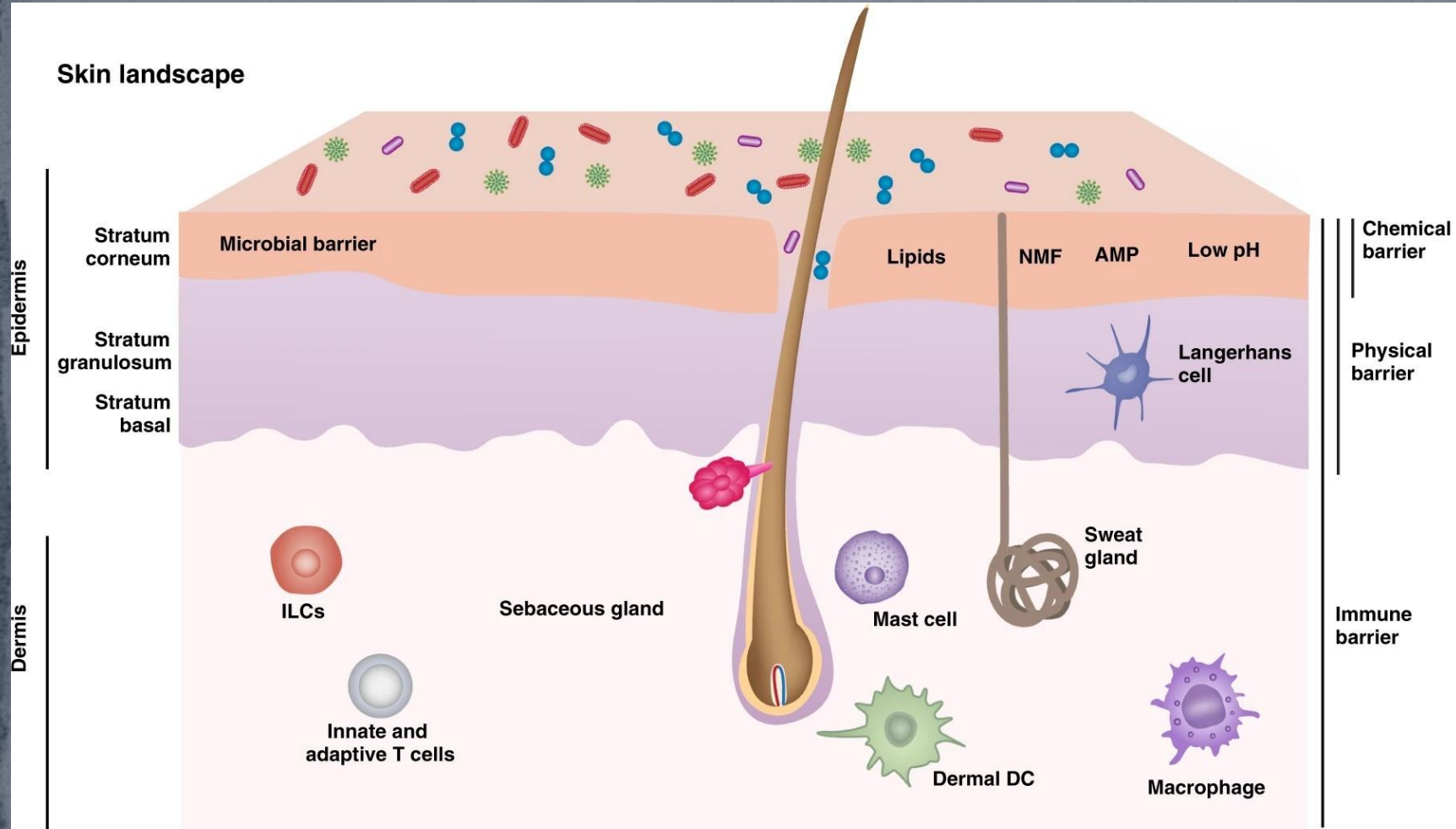
**Urođena -
nespecifična imunost**

Urođena imunost - prvi nivo

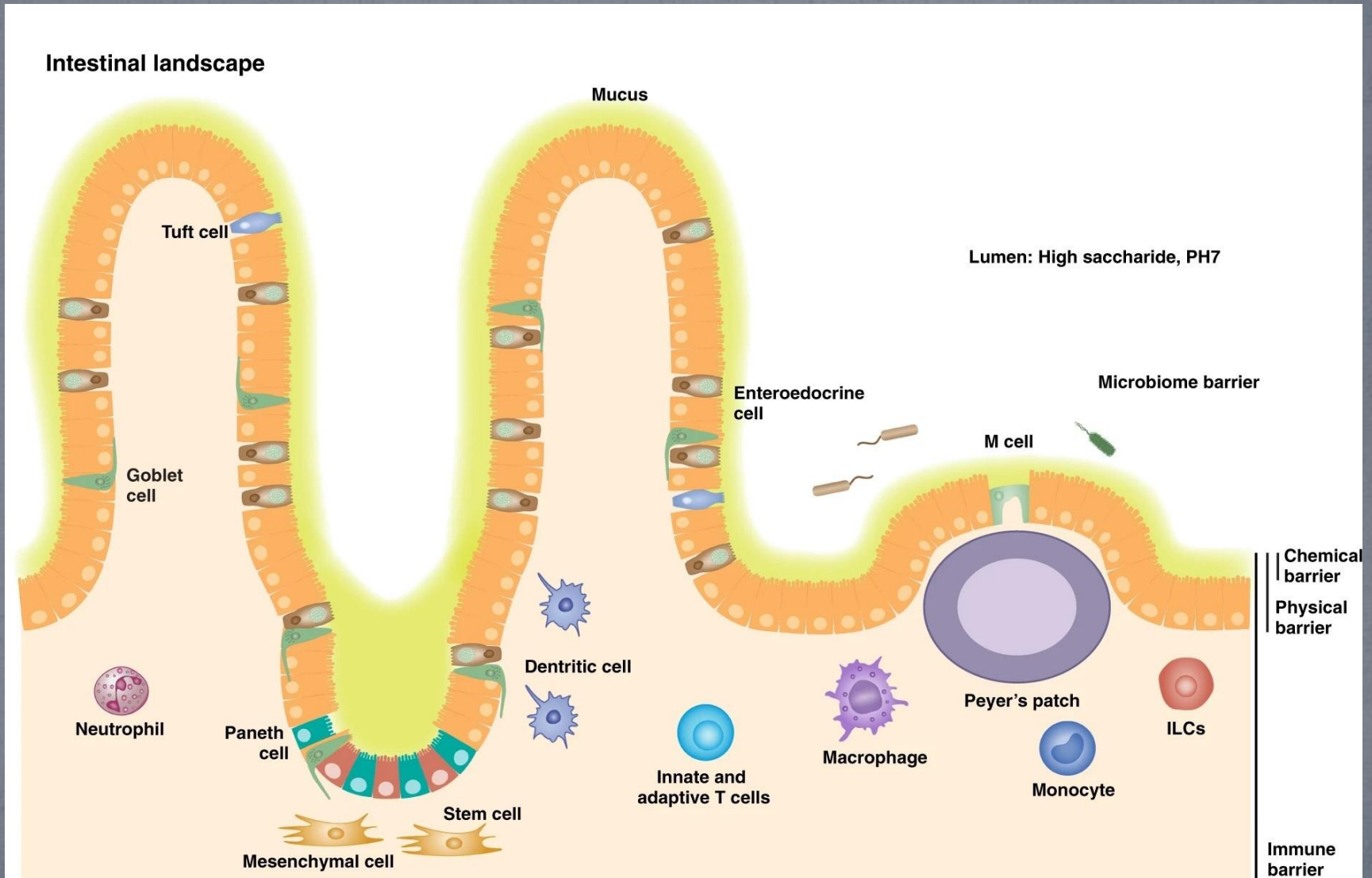
- **fizička barijera organizma** – koža i sluzokože
- **mehanički faktori** – odstranjivanje mikroorganizama čišćenjem svoje površine putem kašlja, nosnog iscetka ili mucina u respiratornom traktu, povraćanja i proliva u digestivnom traktu ili mokraće u urinarnom sistemu
- **hemijski faktori**
 - masne kiseline – koža
 - enzimi – lizozim – pljuvačka, suze, znoj, fosfolipaza
 - niska pH – želudac
 - antimikrobni peptidi – do sada opisano preko 1700 različitih - katelicidin – LL-37, defenzini, dermicid, psoriazin...
- **mikrobiološki faktor** – mikrobiom organizma – kompeticija za hranljive materije, adherencija za receptore epitelnih ćelija

Prvi nivo imunosti – koža

Skin landscape

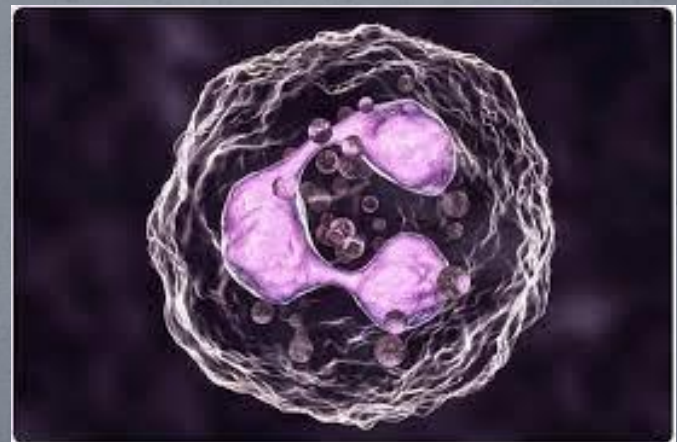
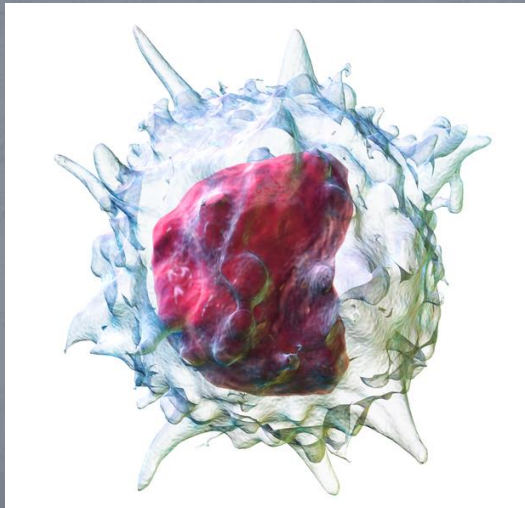


Prvi nivo imunosti - sluzokoža creva



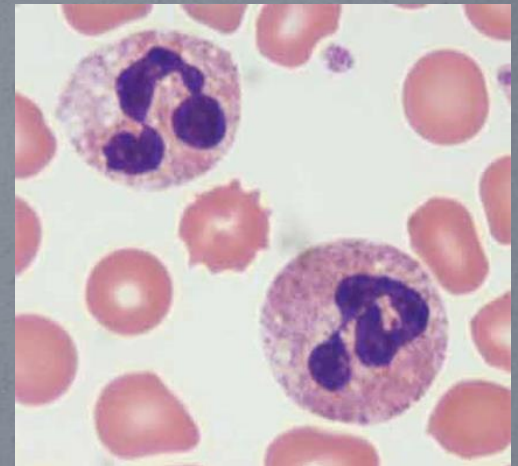
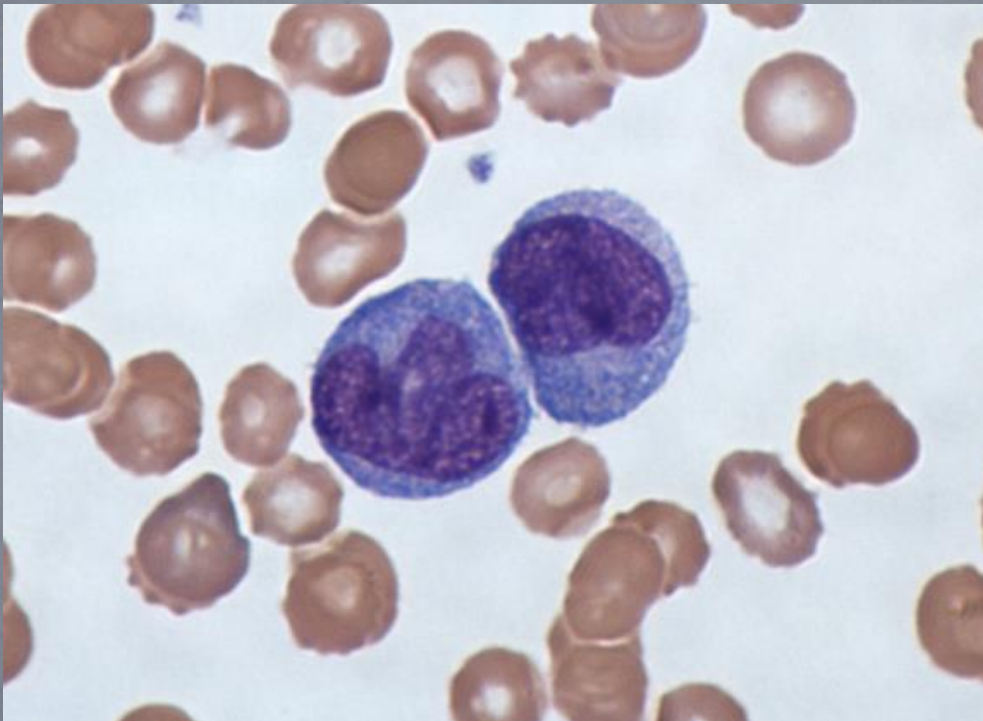
Urođena imunost - drugi nivo

- Predstavlja deo urođenog imunskog sistema koji obuhvata različite hemijske i ćelijske mehanizme odbrane.
- Ovaj sistem se zasniva na činjenici da se mikroorganizmi hemijski razlikuju od ćelija organizma.



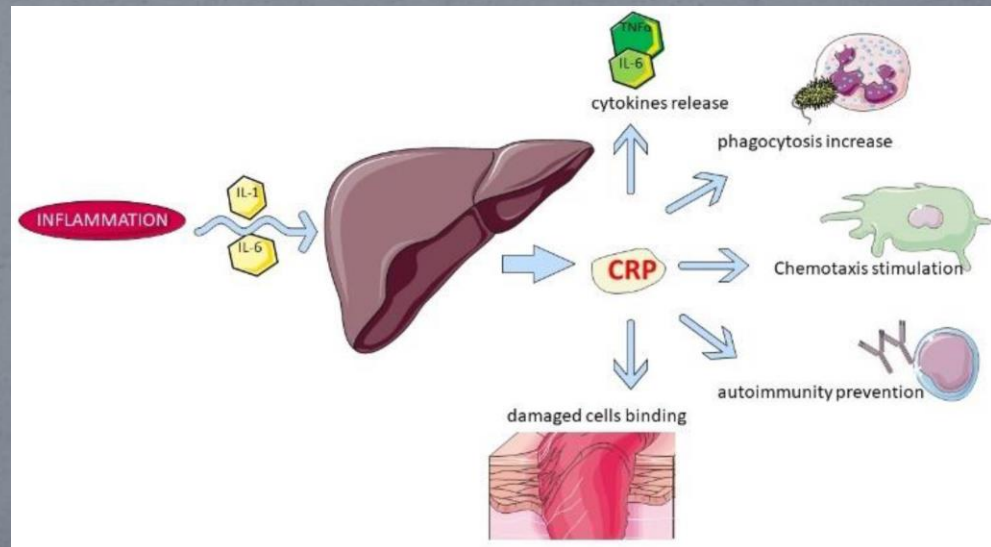
Drugi nivo imunosti uključuje i fagocitozu

- U organizmu se nalaze ćelije - **neutrofilni granulociti** i **monociti** koje su sposobne da otkriju molekularne strukture mikroorganizama i izazovu njihovu destrukciju.



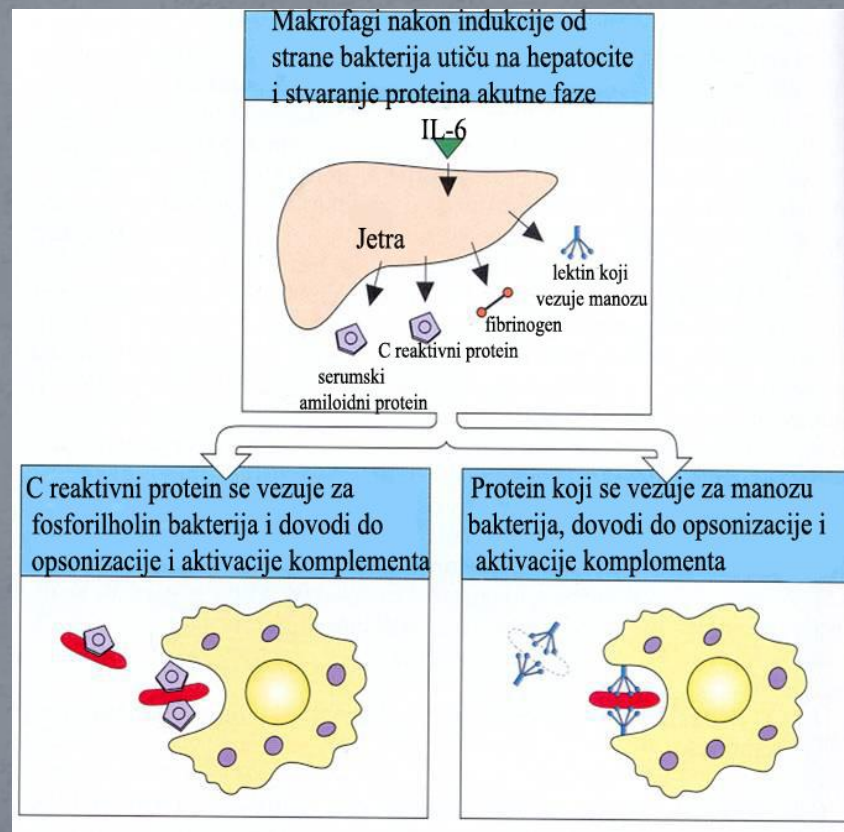
Drugi nivo imunosti

- Istu ulogu imaju i razni enzimi i proteini koji se vezuju i razlažu određene komponente mikroorganizma poput ćelijskog zida bakterija, a na taj način doprinose ili dovode do njihovog uništavanja.
- CRP (C reaktivni protein), SAA (serumski amiloid A), metal vezujući proteini (ceruloplazmin, transferin), **manoza vezujući lektin...**



Proteini akutne faze – neposredno posle infekcije
povećanje u serumu – opsonini i antiproteaze

**C reaktivni protein, serumski amiloidni protein A,
manoza vezujući lektin ...**

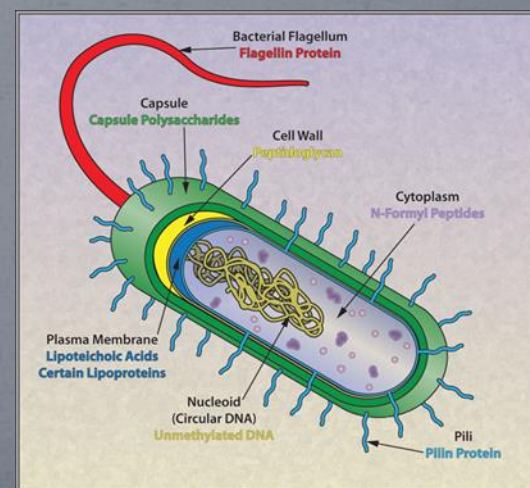


Centralna uloga urođenog imunskog sistema u prepoznavanju i uklanjanju stranih materija

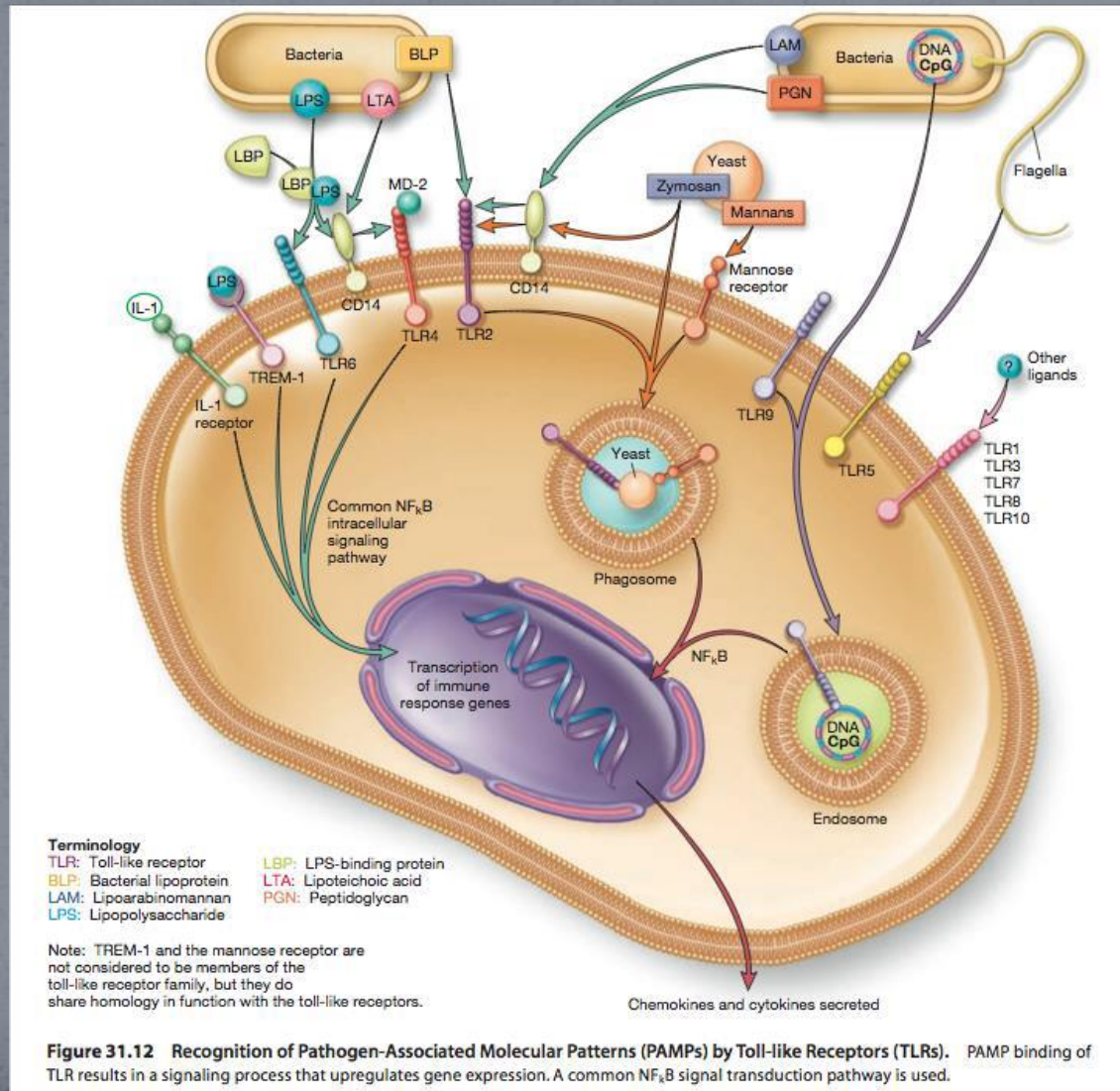
- **Molekulski obrasci patogena** - pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) - prepoznavanje molekula mikroorganizama.
- **Receptori prepoznavanja obrasaca** - pattern recognition receptors (PRRs) prepoznaju neinfektivne sopstvene od infektivnih stranih komponenti.
- **Signali opasnosti** - danger - associated molecular patterns (DAMPs) ili alarmini — proteini toplotnog šoka — HSPs, HMGB1, protein vezan za hromatin, interleukini 1α (IL - 1α) i IL - 33 - oštećenje tkiva, smrt ćelija.

Molekulski obrasci patogena

- 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..
- Proteini – inicijacija sa N-formilmetioninom
- Strukture ćelijskog zida bakterija LPS, peptidoglikan, flagelin, pili...
- Oligosaharidi bogati manozom



Prepoznavanje molekula mikroorganizama – molekulski obrasci mikroorganizama PAMPs



Prepoznavanje patogenov kod urođene imunosti

RECEPTORI ZA PREPOZNAVANJE OBRAZACA

(PRR, *pattern recognition receptors*)

prepoznaju

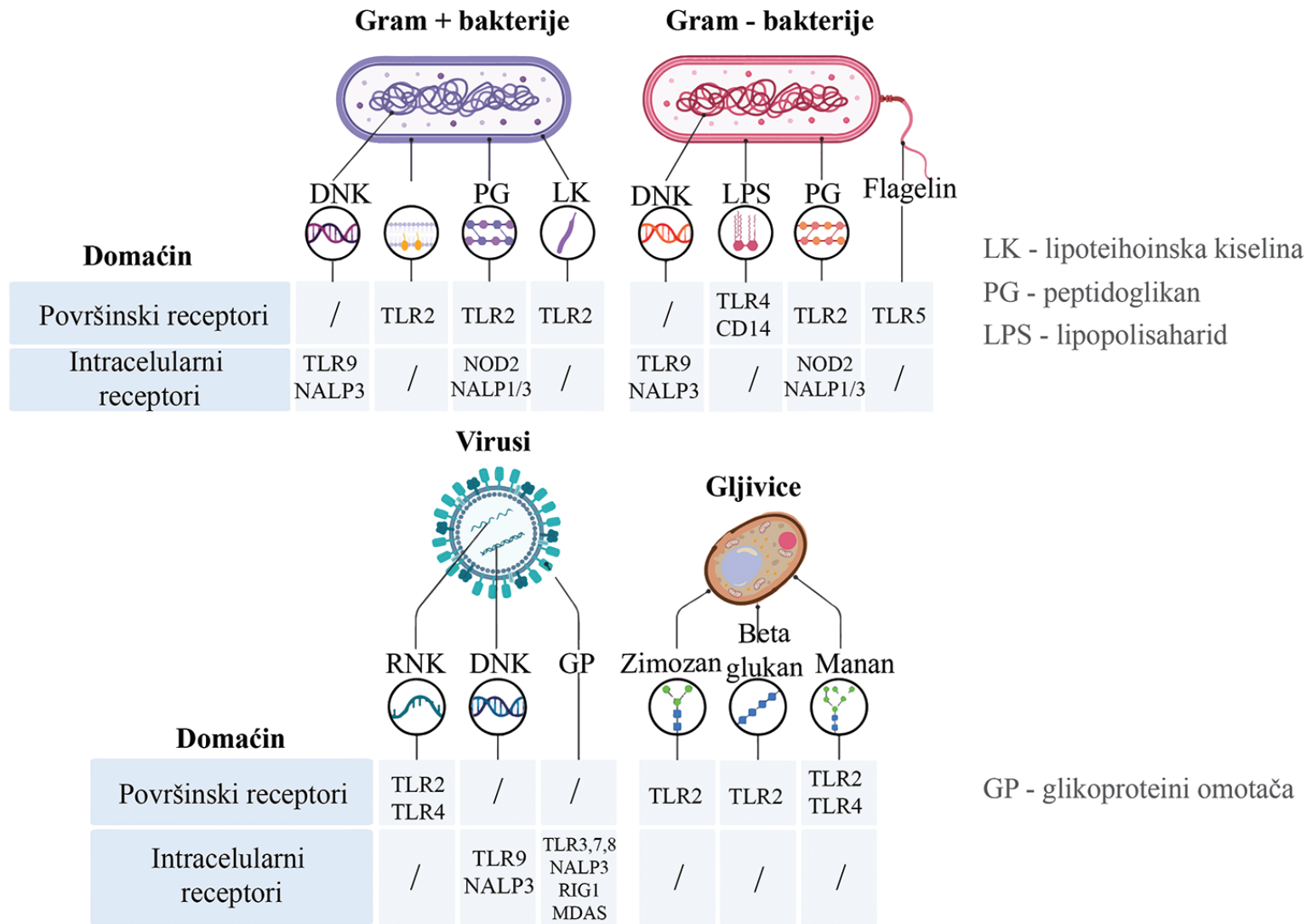
MOLEKULSKE OBRASCE PATOGENA

(PAMP, *pathogen associated molecular pattern*)

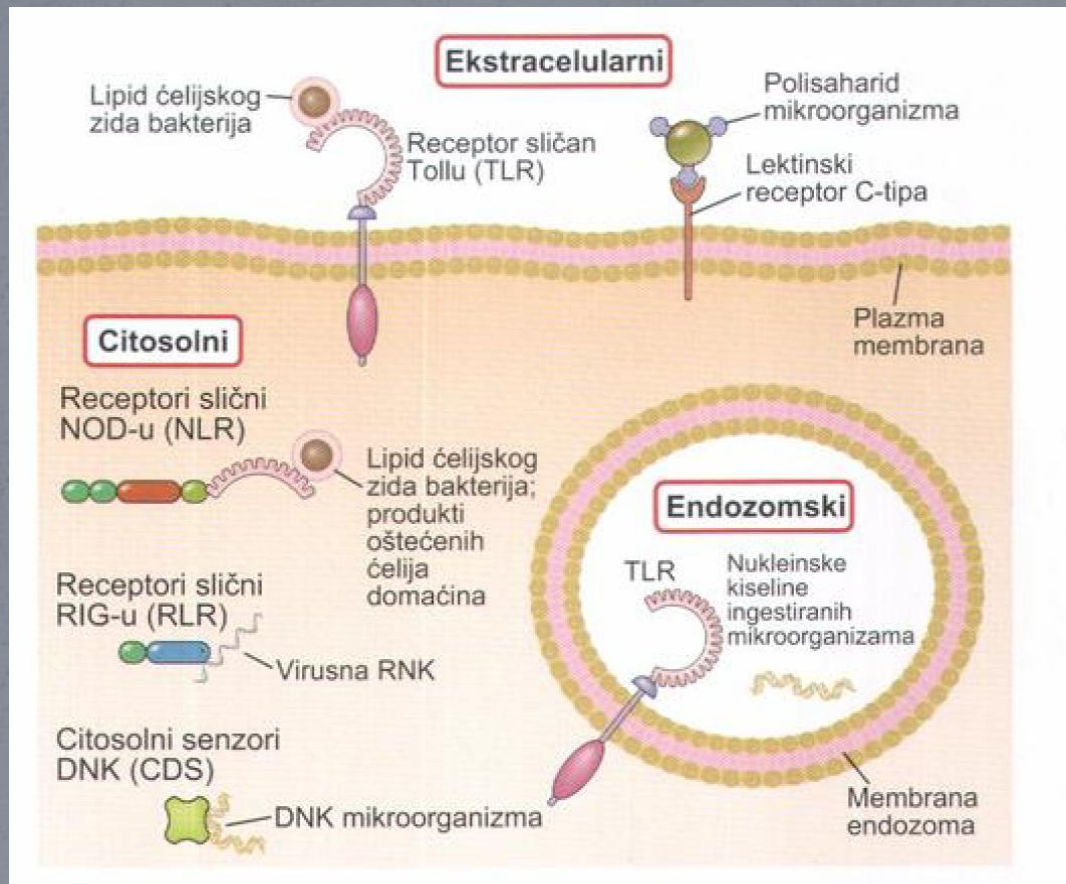
Receptori za prepoznavanje obrazaca

- **Membranski TLR receptori (Toll like receptors)** koji mogu da budu na citoplazmatskoj ili endozomalnoj membrani,
- **Membranski C tip receptora** koji prepoznaju lektine gljivice,
- **Citoplazmatski NOD receptori** koji prepoznaju peptidoglikan bakterija unutar ćelije,
- **RIG 1 slični receptori** koji prepoznaju virusnu RNK u citoplazmi inficirane ćelije domaćina.

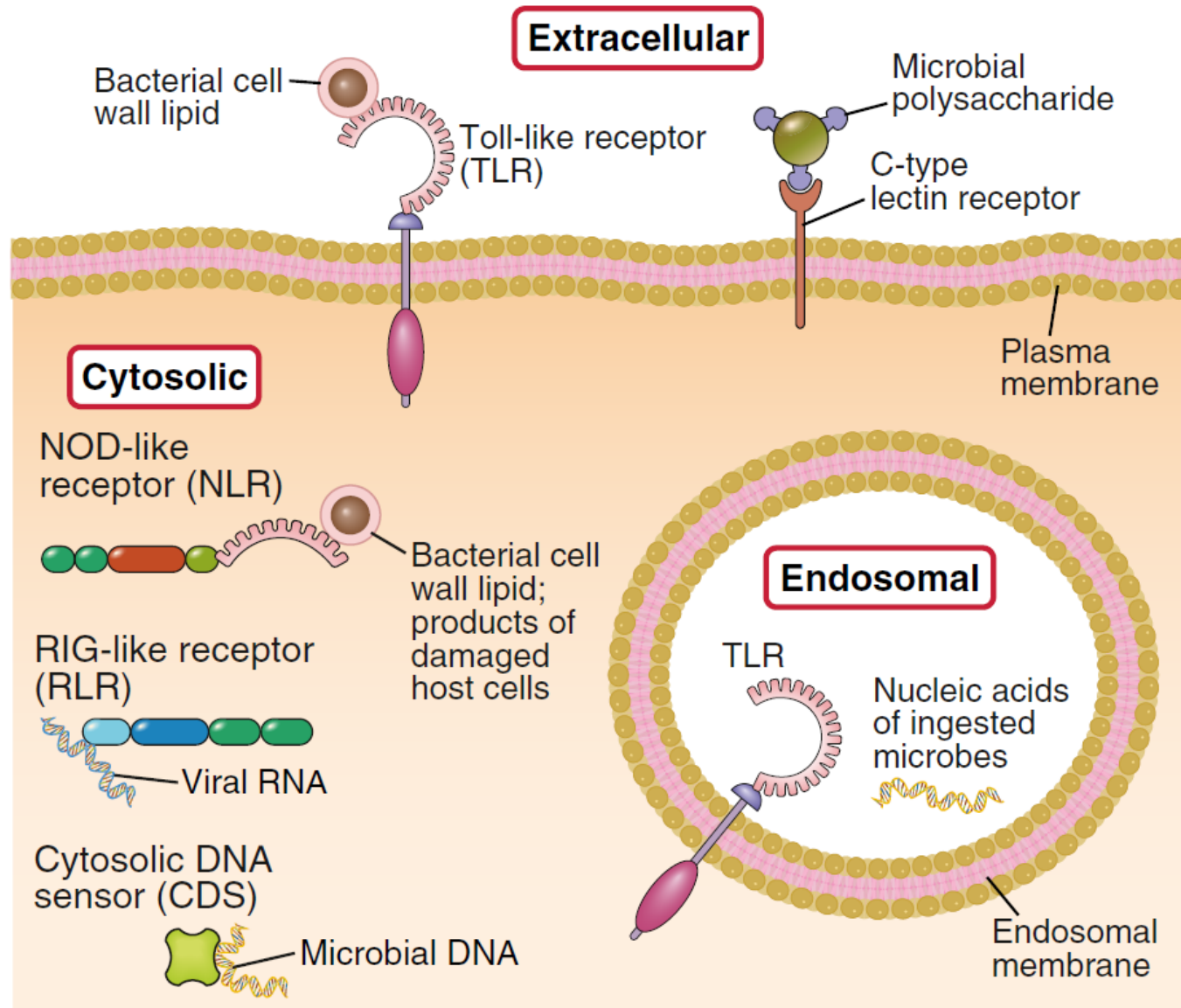
Prepoznavanje molekularni obrazca mikroorganizama PAMPs



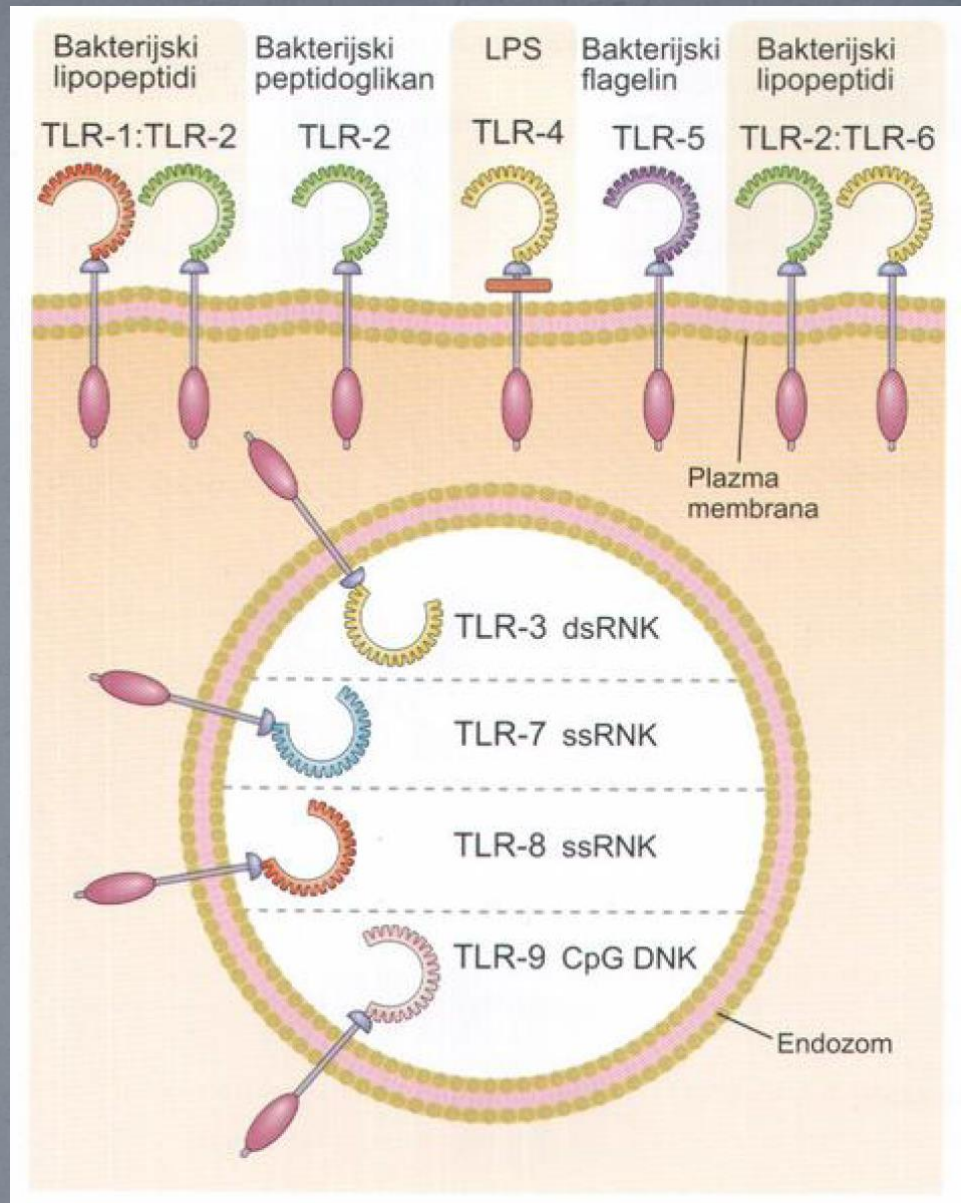
Receptori prepoznavanja molekulskih obrazaca



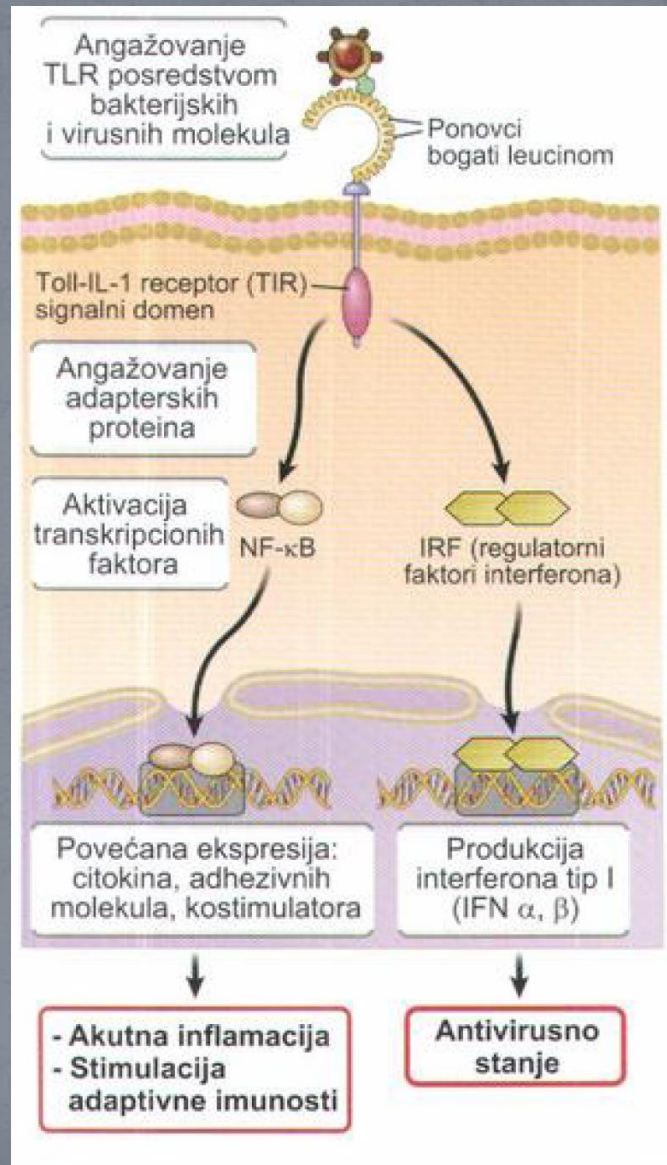
Receptori prepoznavanja molekulskih obrazaca



Toll-like receptori



Ligand - molekularni obrazac



Deo odgovoran za
prepoznavanje

Receptor

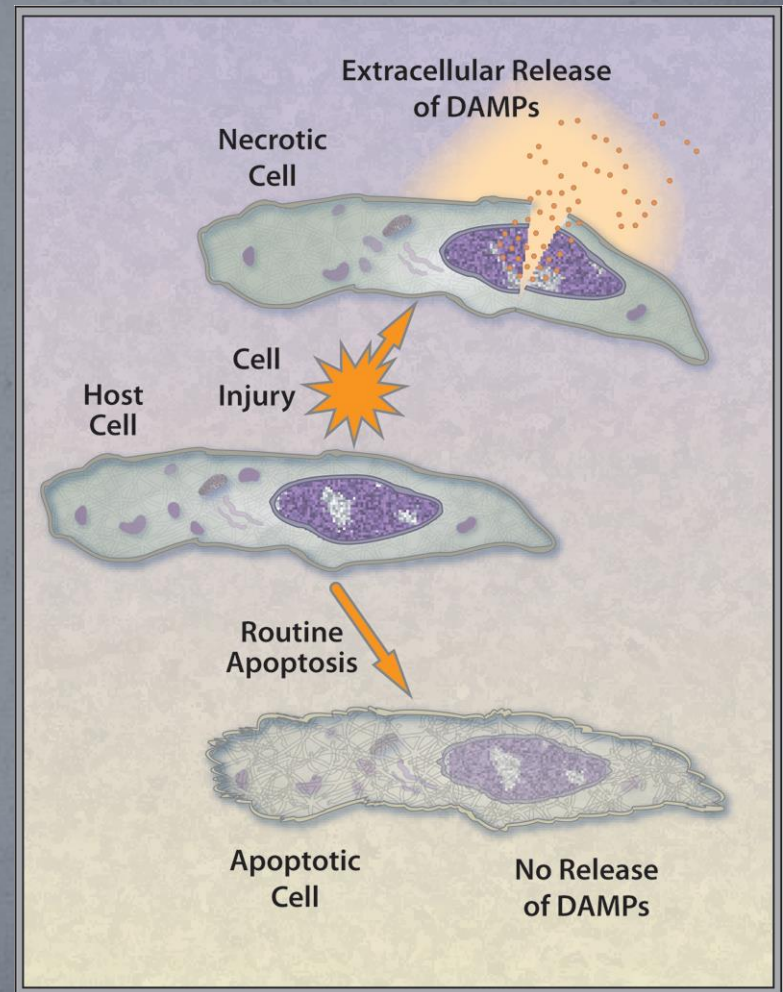
Deo odgovoran za
prenošenje signala

Prenošenje signala

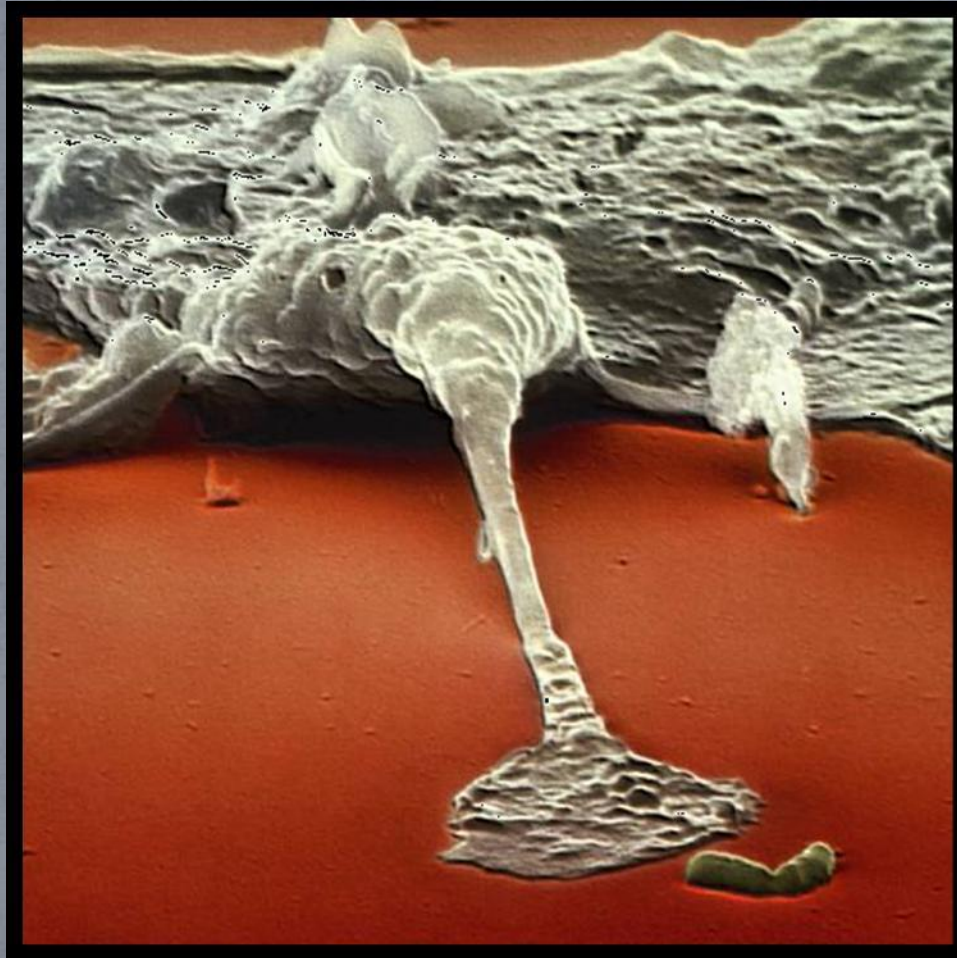
Ekspresija gena

Signali opasnosti – alarmi – prepoznavanje oštećenja tkiva

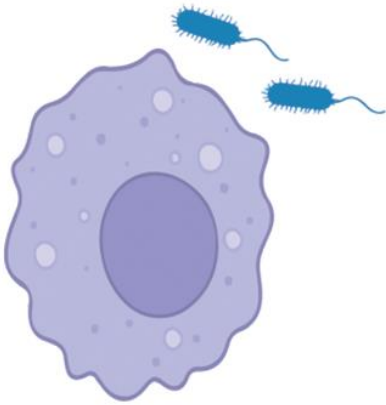
- Postojanje posebnih receptora za prepoznavanje signala opasnosti
- Protein HMGB1 i S100 proteina – **RAGE receptor makrofaga** i određenih endotelnih ćelija, **TLR2 i TLR4**
- DNK – TLR9 receptor
- ATP – P2X7 receptor
- Mokraćna kiselina – NALP3
- Ekstracelularni ATP



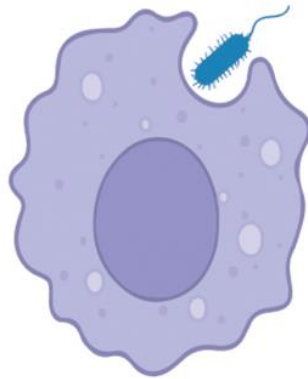
Fagocitoza



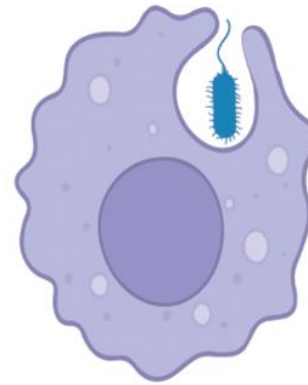
Fagocitoza



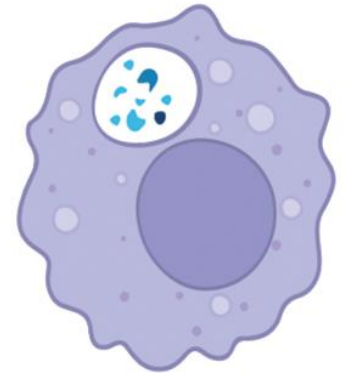
**Faza privlačenja
(hemotaksija)**



**Faza prihvatanja
(adherencija i opsonizacija)**

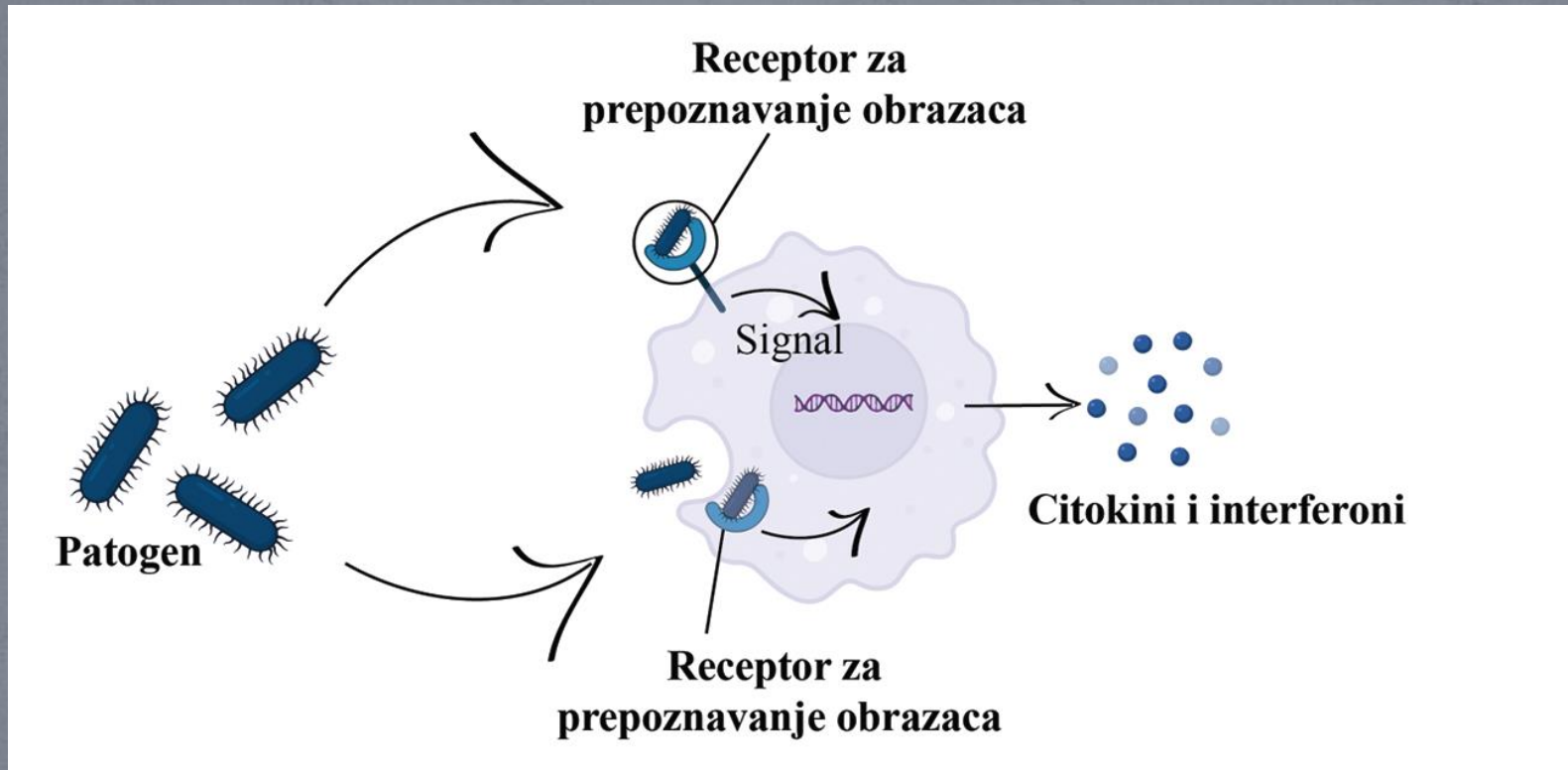


**Faza uvlačenja
(ingestija)**

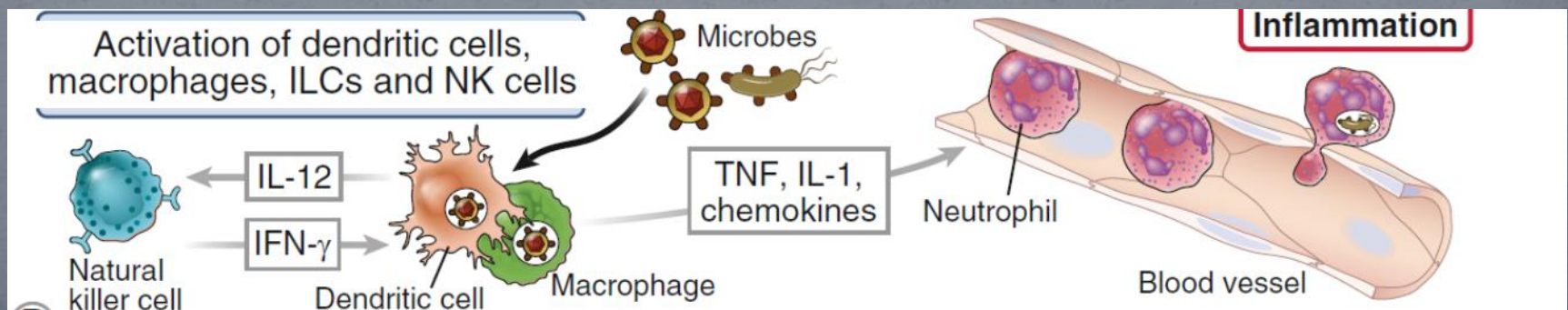
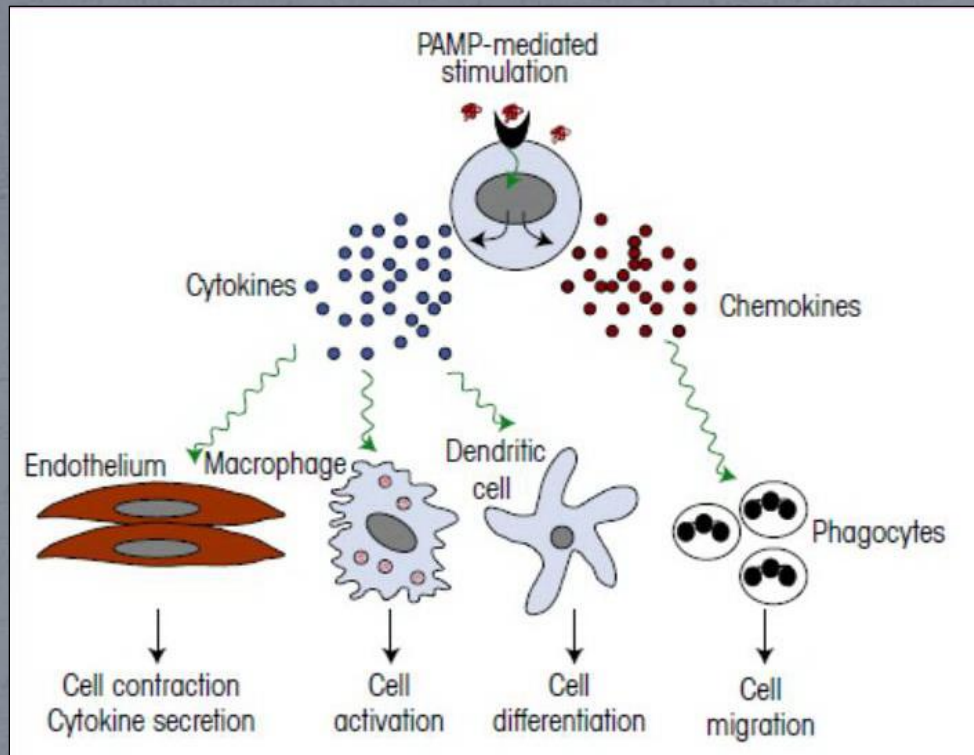


**Faza razgradnje
(digestija/destrukcija)**

Fagocitoza – oslobađanje citokina, interferona i hemokina



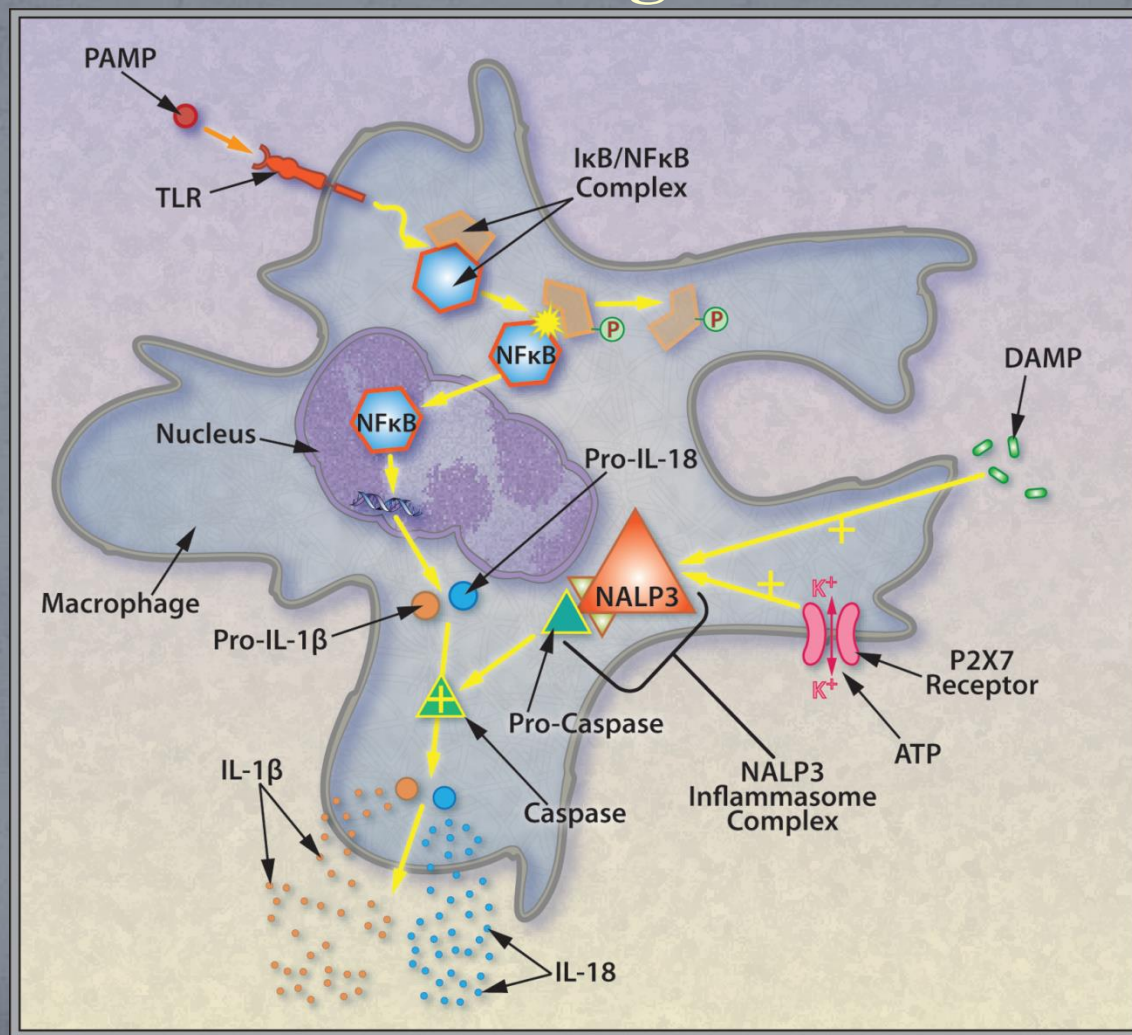
Aktivirane ćelije urođene imunosti oslobađaju različite citokine i hemokine



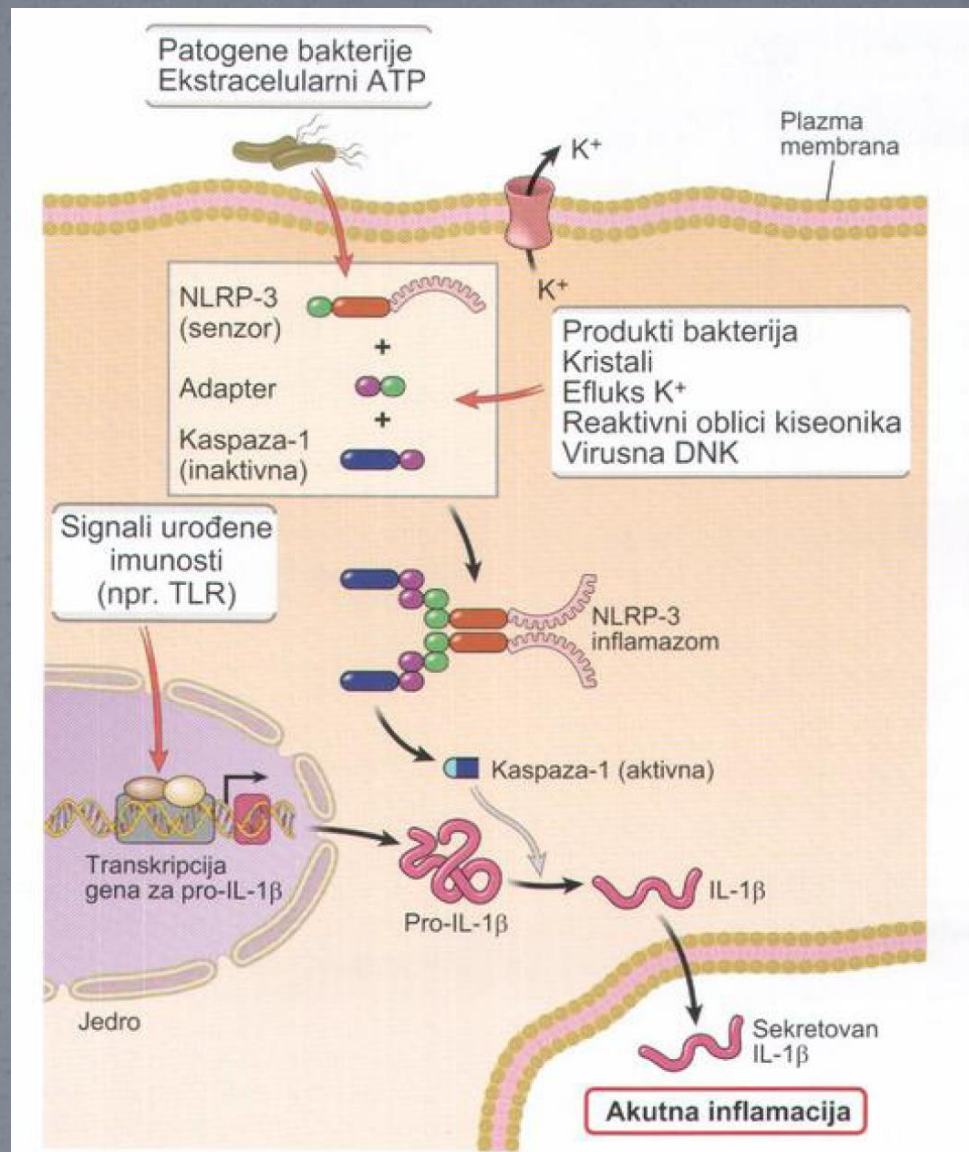
Inflamacija - zapaljenska reakcija

- Važan aspekt urođenog imunskog sistema je sposobnost ciljanog usmeravanja odbrane prema mestima infekcije u organizmu
- Lokalne promene i oštećenja u tkivu dovode do povećanog dotoka krvi i prikupljanja ćelija koje su sposobne da unište mikroorganizme – **hemotaksija - C5a, IL-8, leukotrieni**
- Nakon invazije mikroorganizama stimulacija makrofaga oslobađa se IL -1 β , IL-18, IL – 6, TNF

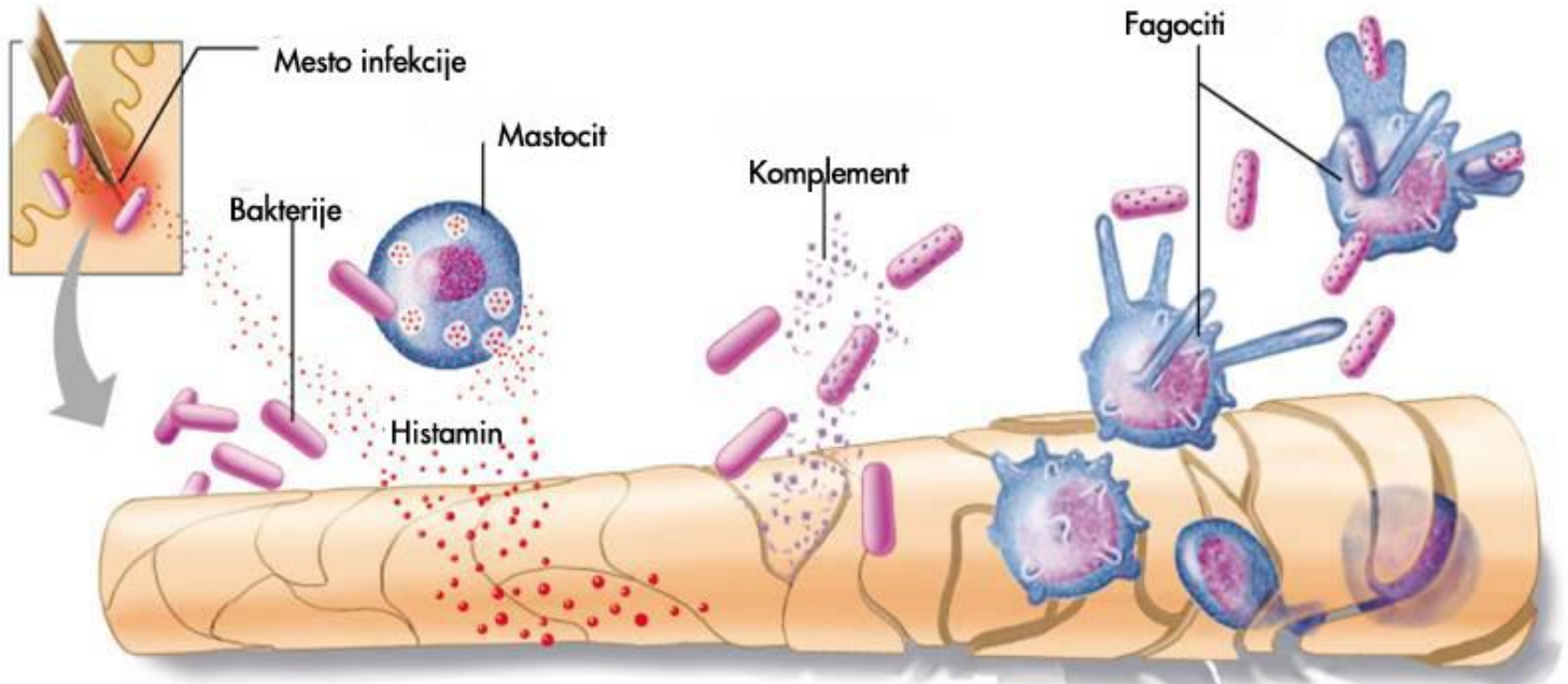
NALP3 inflamzom – oslobađanje IL-1 β i IL-18 os strane makrofaga



Inflazomi – medijatori inflamacije



Inflamacija

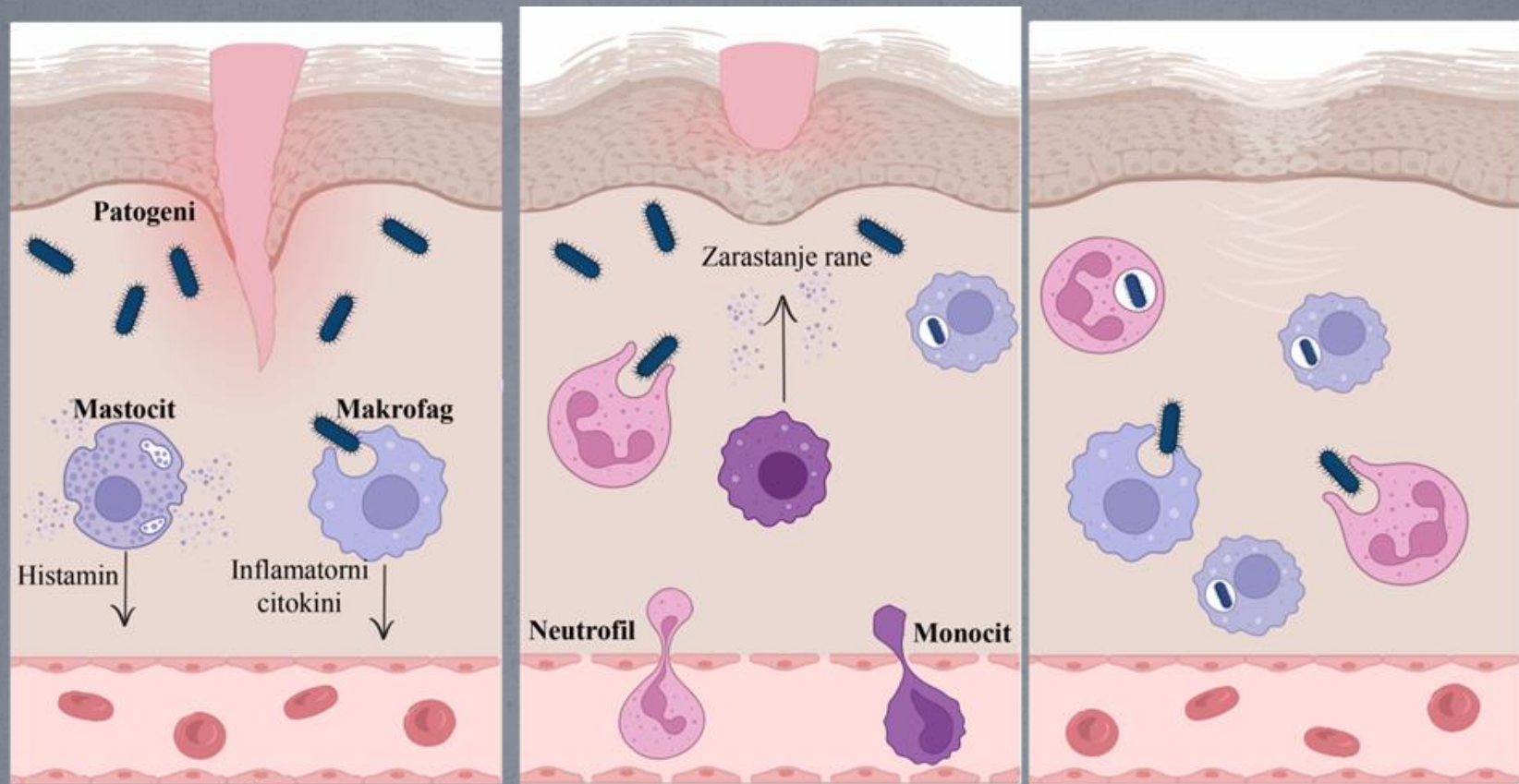


① Oštećene ćelije i mastociti oslobađaju histamin i druge hemijske medijatore koji doprinose dilataciji i većoj permabilnosti krvnih sudova

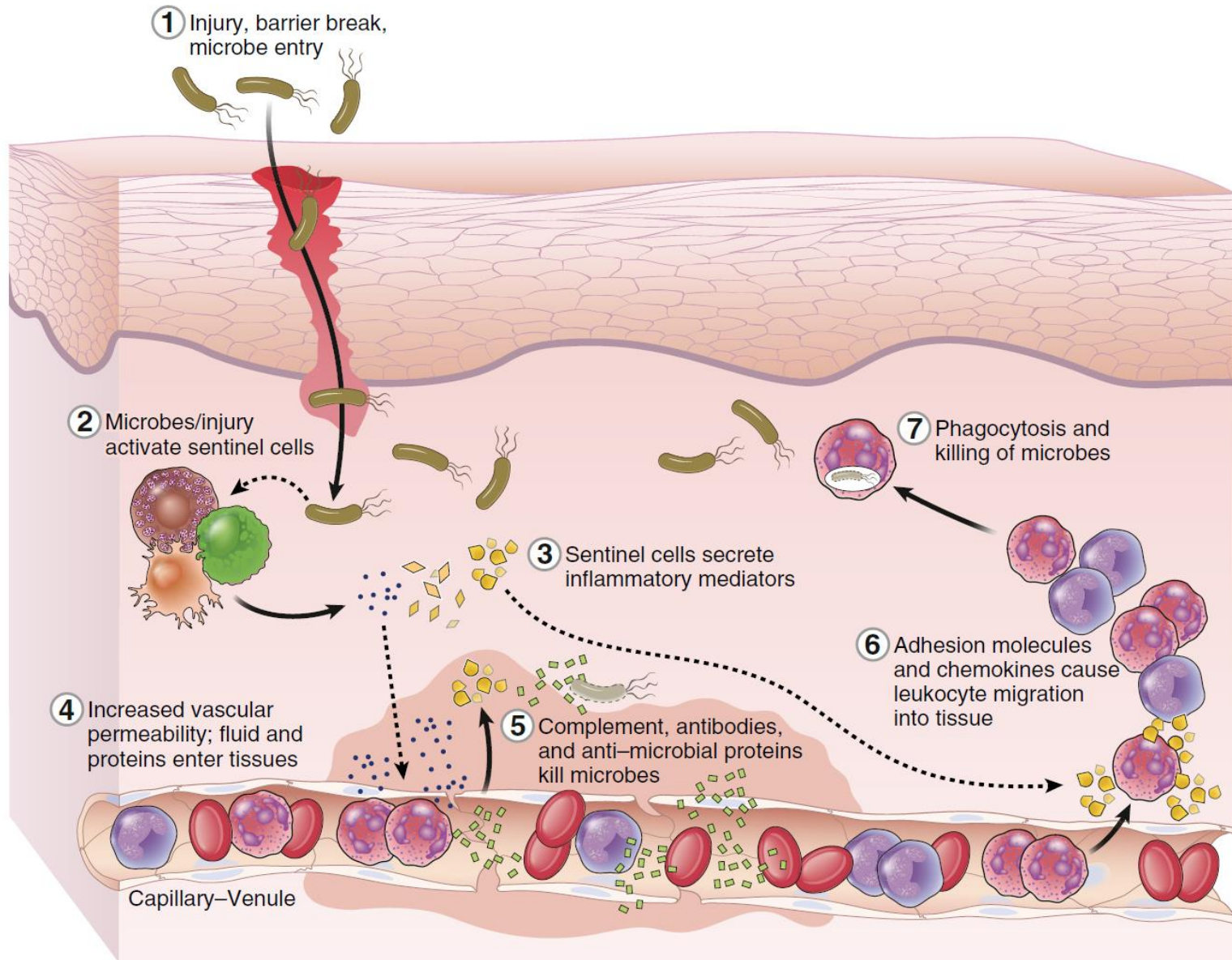
② Izlazak komplementa iz krvnih sudova i u tkivu markiranje ili uništavanje bakterija

③ Privučene fagocitne ćelije prodiru na mesto infekcije napadaju i proždiru bakterije

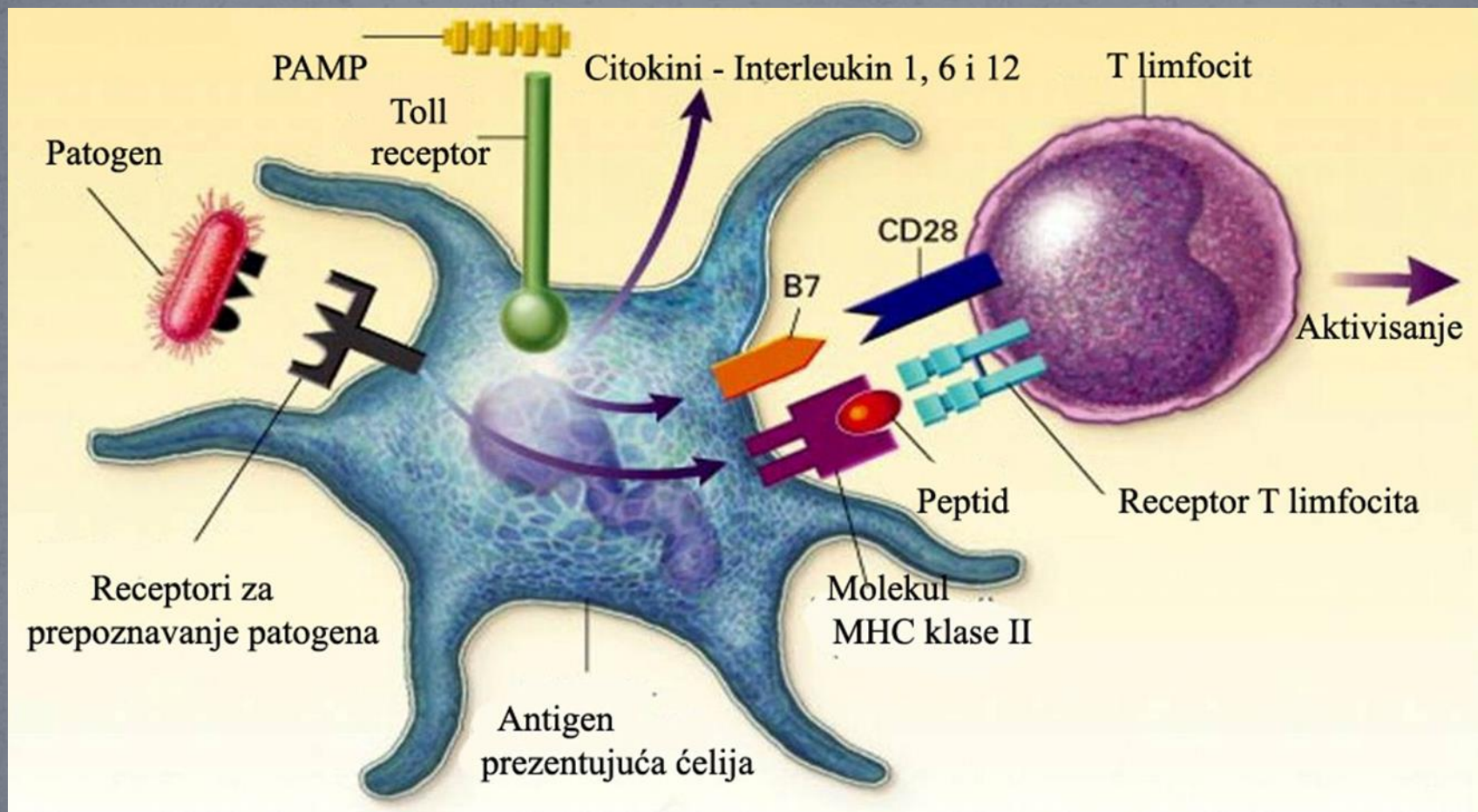
Inflamacija - zapaljenska reakcija



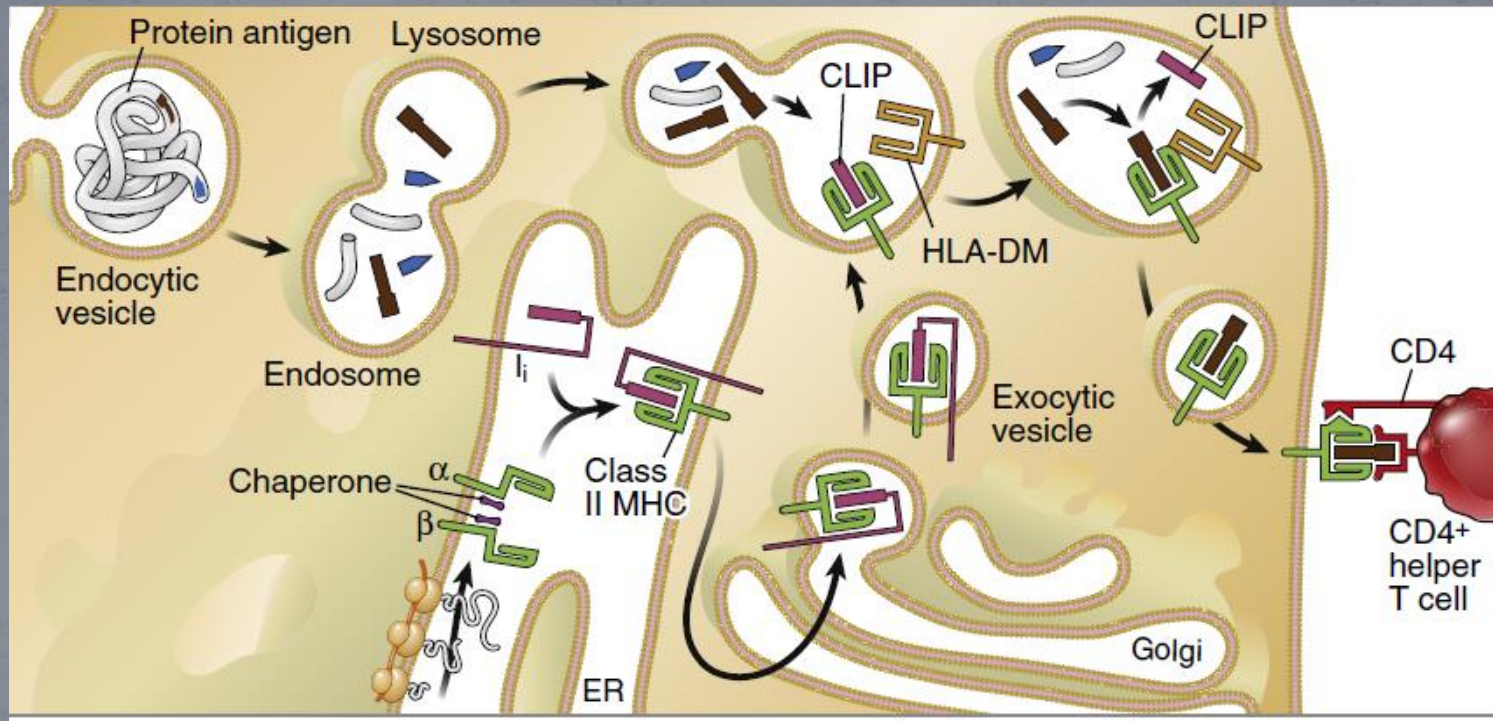
Inflamacija - zapaljenska reakcija



Antigen prezentujuće ćelije



Obrada antigena proteinske prirode i prezentovanje na površini fagocita MHC klase II



Antigen prezentujuće ćelije

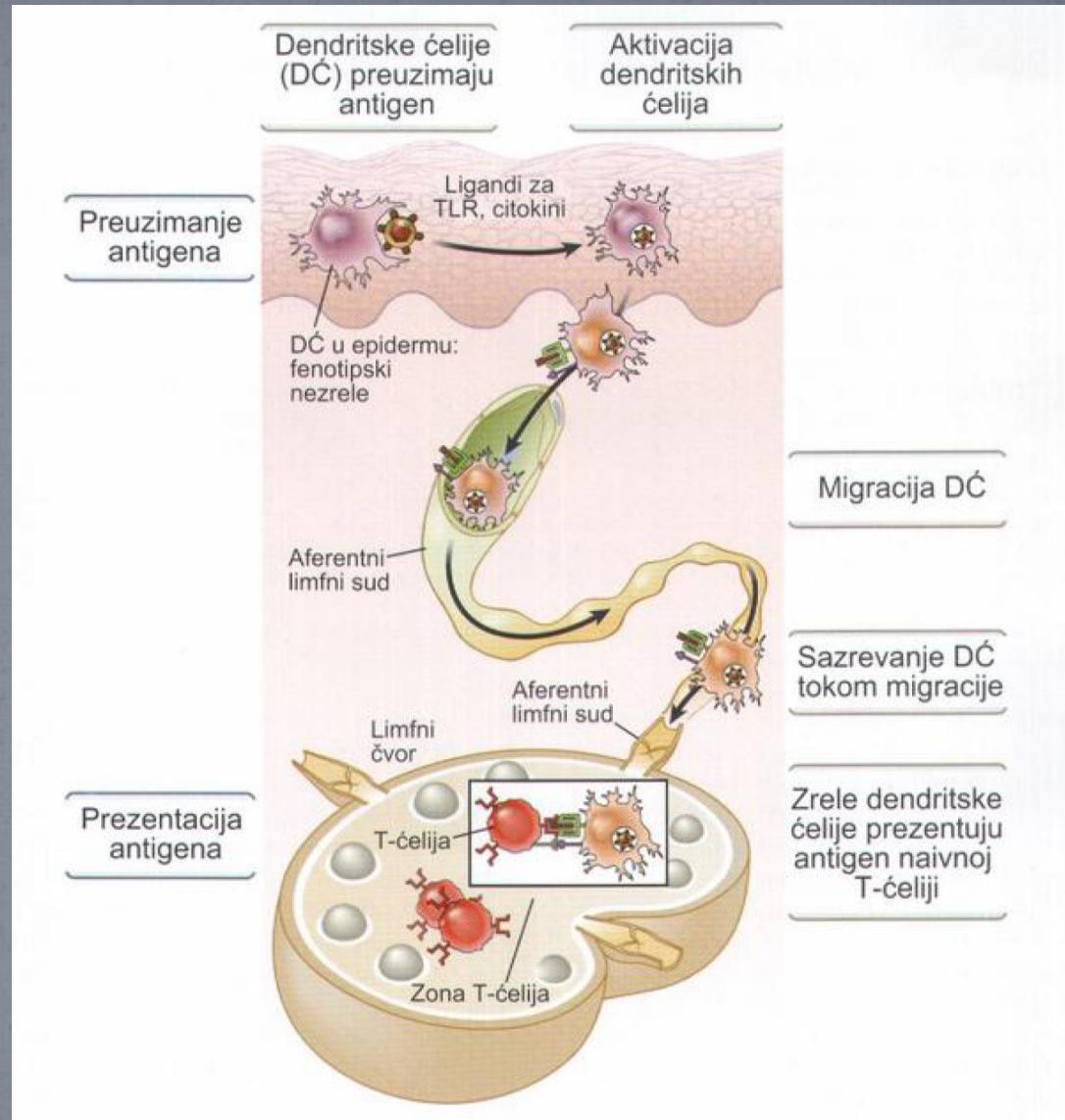
Dendritične ćelije i makrofagi

- Fagocitoza,
- DAMP i PAMP receptori kao i za apoptične ćelije,
- Lokalizovane u tkivima kao i u T zoni limfnih čvorova,
- MHC klasa II molekuli na površini
- Ekspimiranje kostimulirajućih molekula

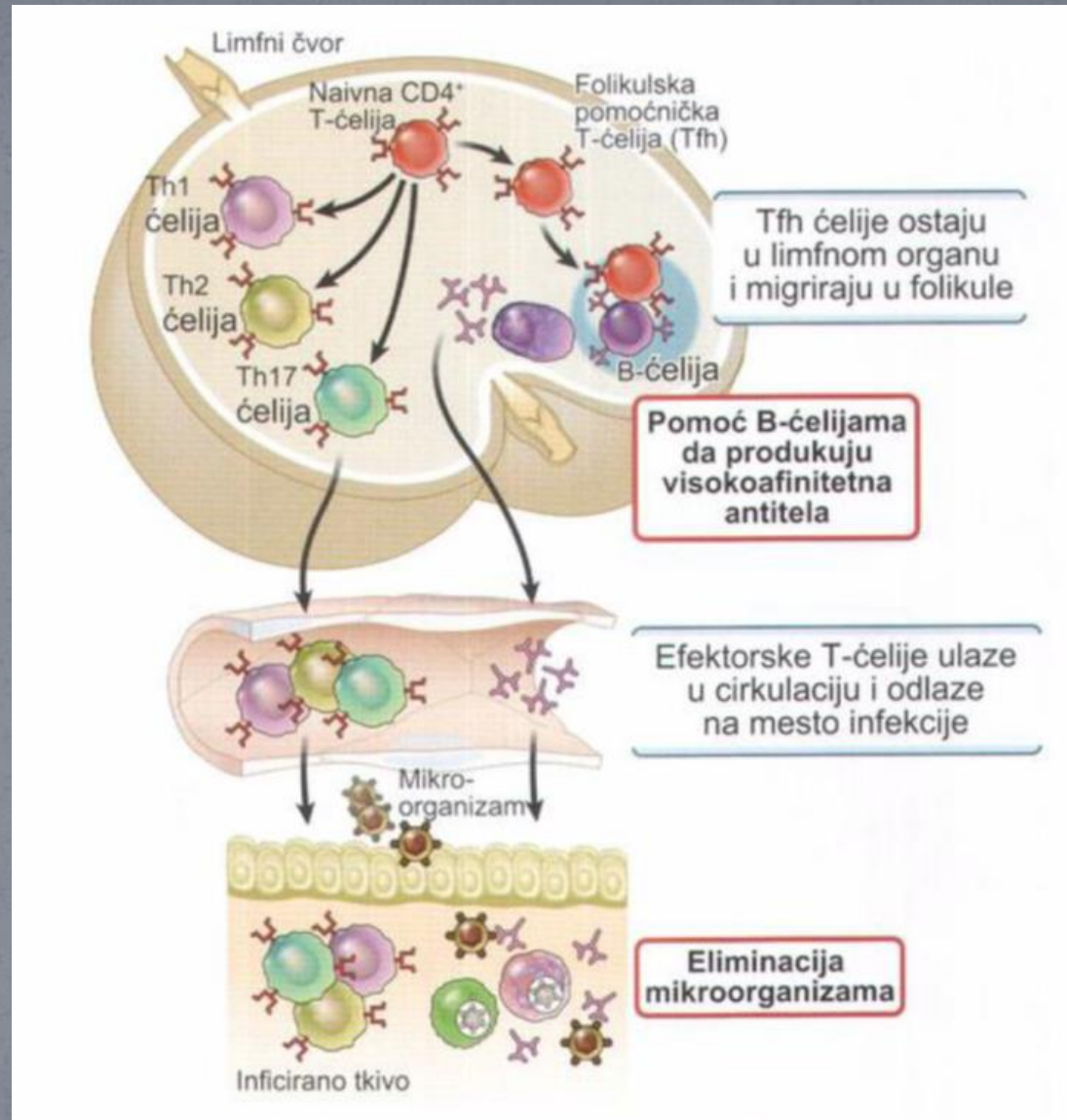
B ćelije - limfociti

- B ćelijski receptori koji prepoznaju antigene,
- MHC klasa II molekuli na površini
- Ekspimiranje kostimulirajućih molekula

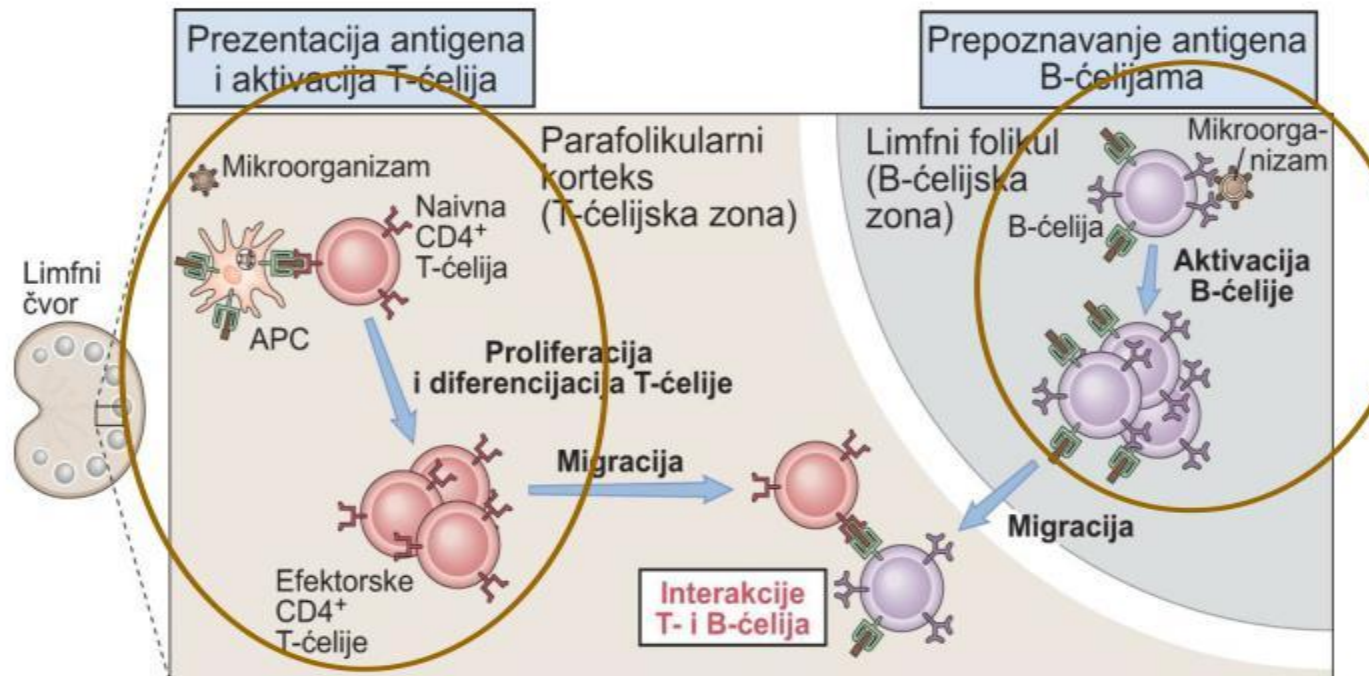
Antigen prezentujuće ćelije i indukcija stečene imunosti

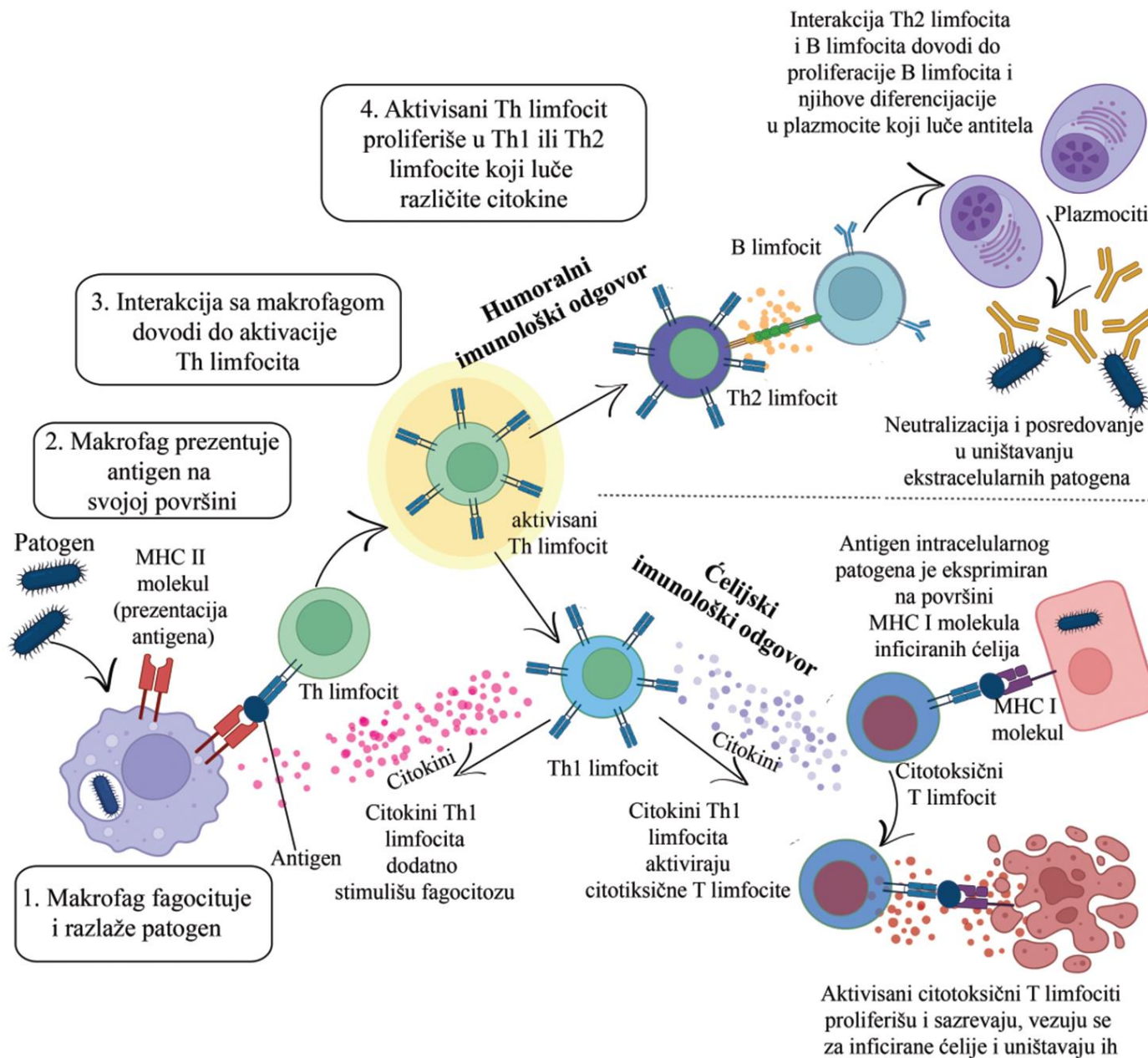


Indukcija stečene imunosti

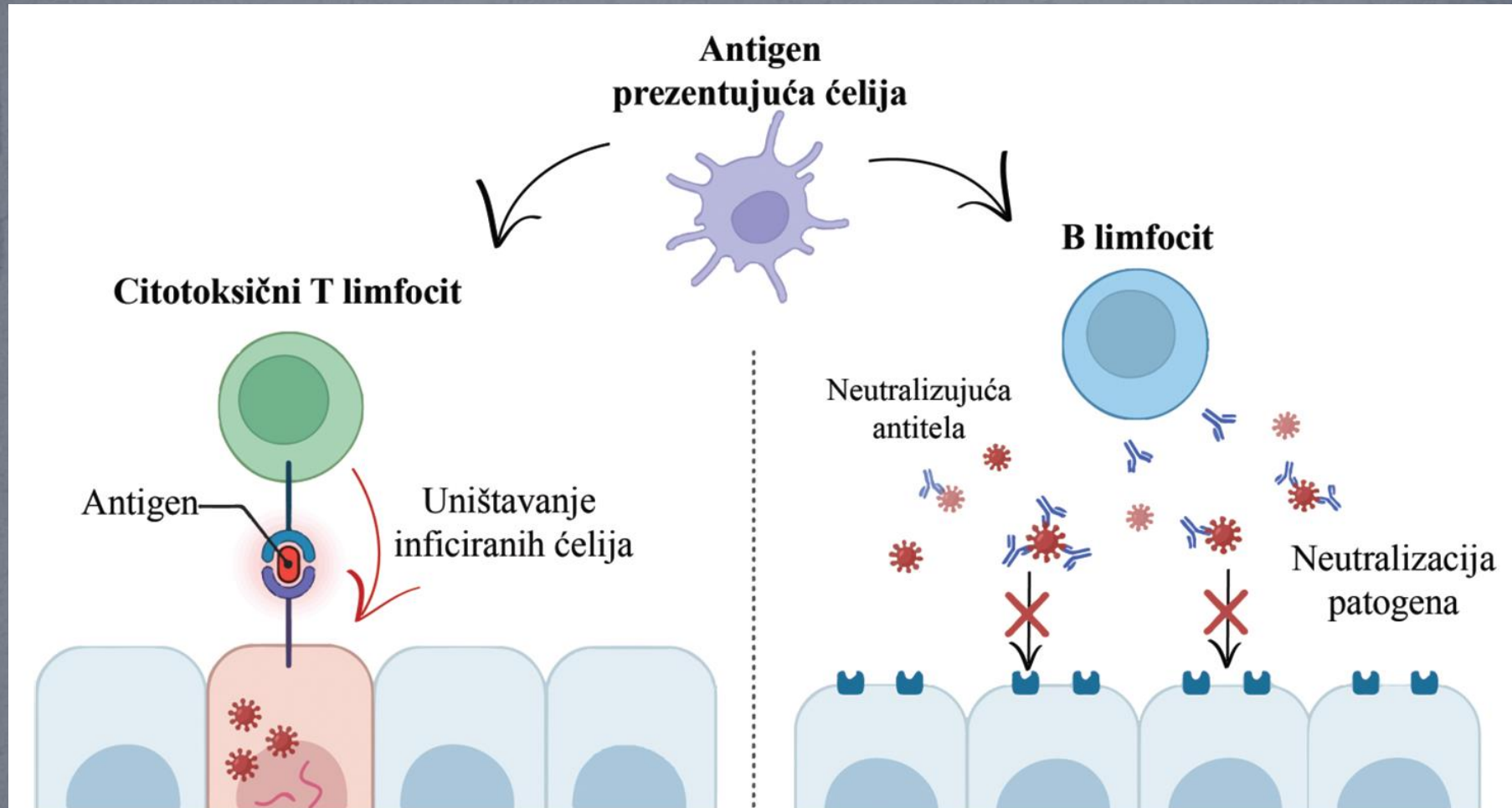


Interakcija pomoćničkih T i B-limfocita u perifernim limfnim tkivima

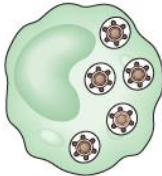
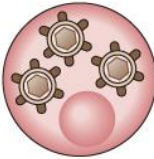
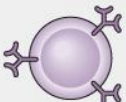
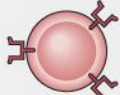
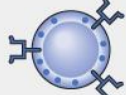
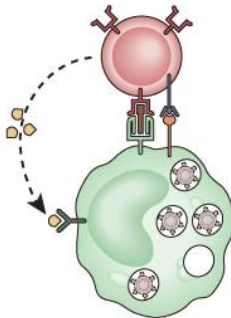
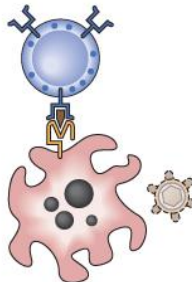




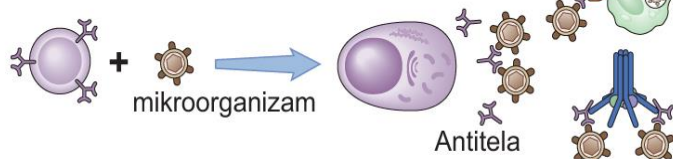
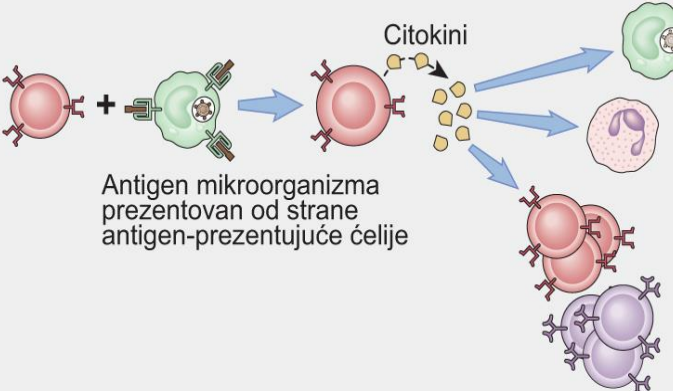
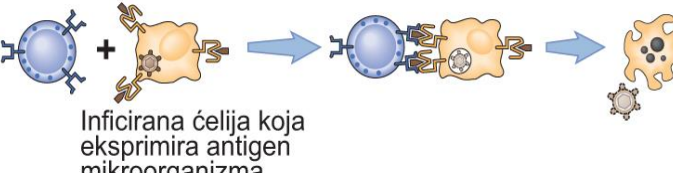
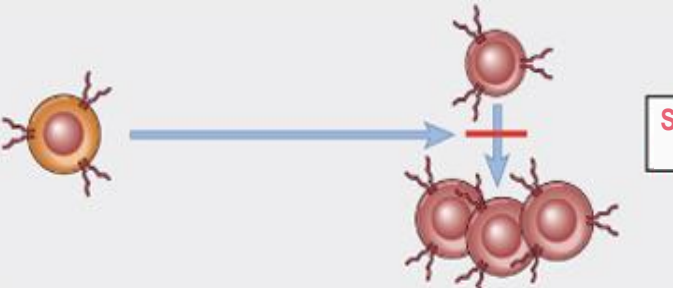
Indukcija stečene imunosti



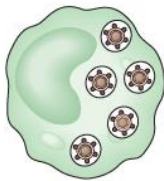
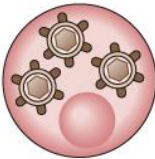
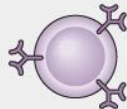
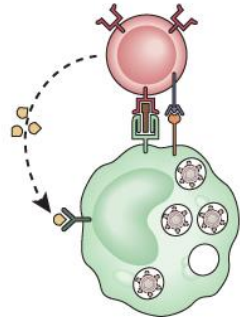
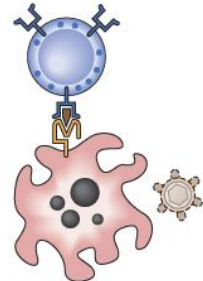
Stečena imunost prema mikroorganizmima

	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

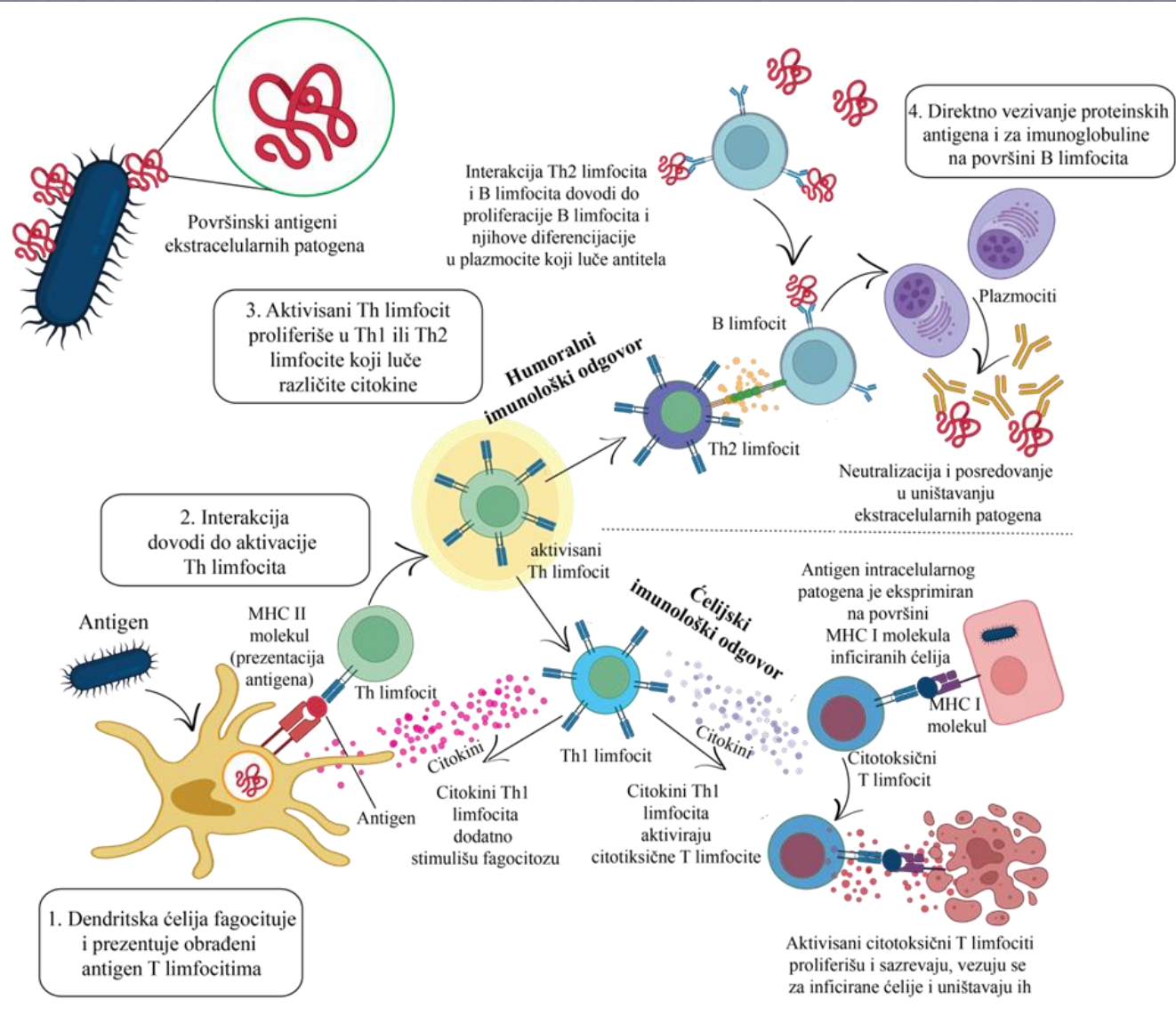
Stečena imunost prema mikroorganizmima

	Prepoznavanje antigena	Efektorske funkcije
B-limfocit	 mikroorganizam Antitela	Neutralizacija mikroorganizma, fagocitoza, aktivacija komplementa
Pomoćnički T-limfocit	 Citokini Antigen mikroorganizma prezentovan od strane antigen-prezentujuće ćelije	Aktivacija makrofaga Zapaljenje Aktivacija (proliferacija i diferencijacija) T i B-limfocita
Citotoksični T limfocit (CTL)	 Inficirana ćelija koja eksprimira antigen mikroorganizma	Ubijanje inficirane ćelije
Regulatorni T- limfocit		Supresija imunskog odgovora

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

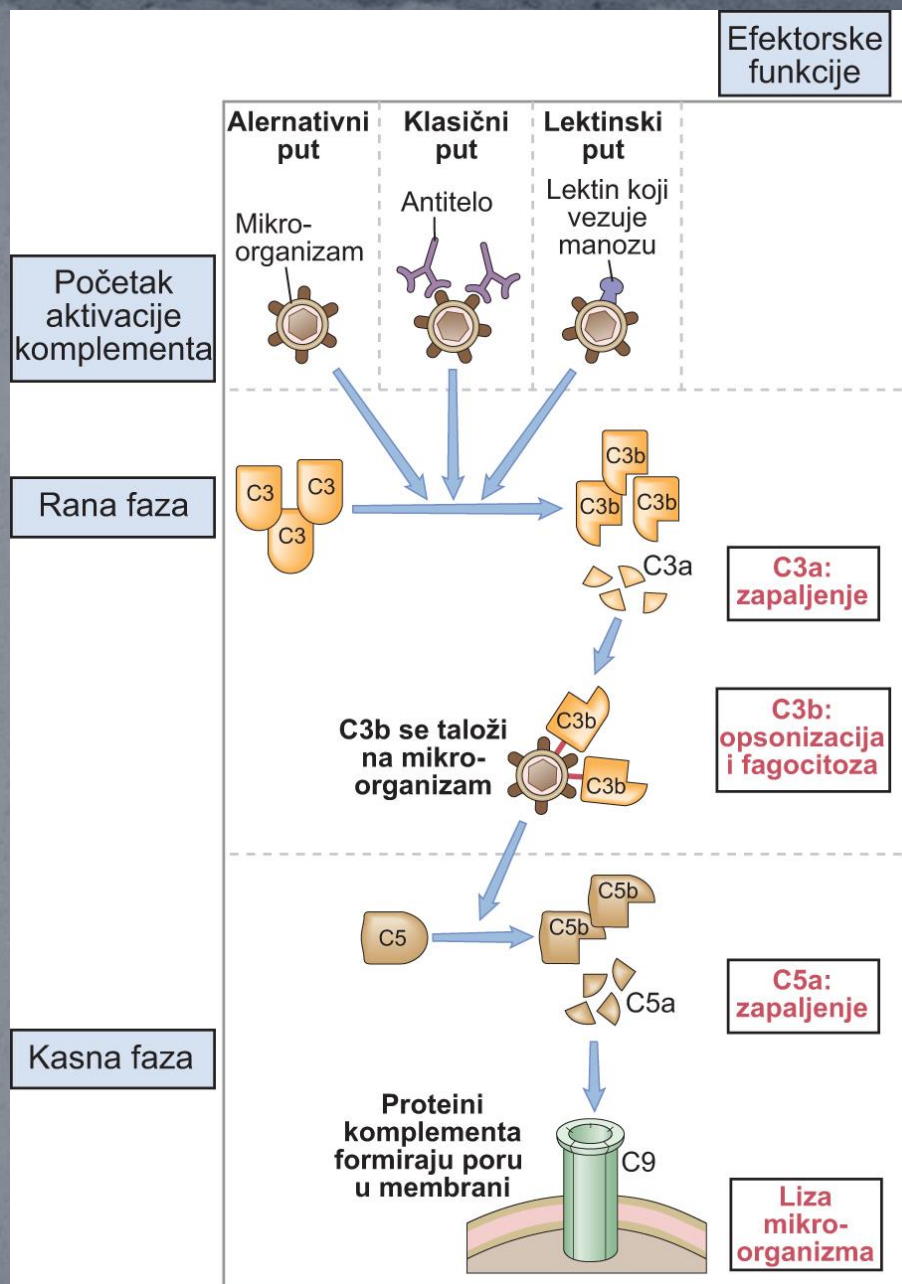
Stečena imunost prema mikroorganizmima



Komplement

- **Sistem komplementa** - specijalni reaktivni proteini - čija se aktivacija odvija uz prisustvo mikroorganizama i dovede do njihovog uništavanja
- Preko 20 proteina slobodnih ili vezanih za ćeliju proteina, mnogi u formi proenzima
- **Funkcije komplementa**
 - Liza ćelija, bakterija i virusa
 - Opsonizacija – stimulacija fagocitoze
 - Aktivacija imunog odgovora – inflamacija i sekrecija imunoregulatornih molekula
 - Uklanjanje imunih kompleksa iz cirkulacije

Sistem komplementa

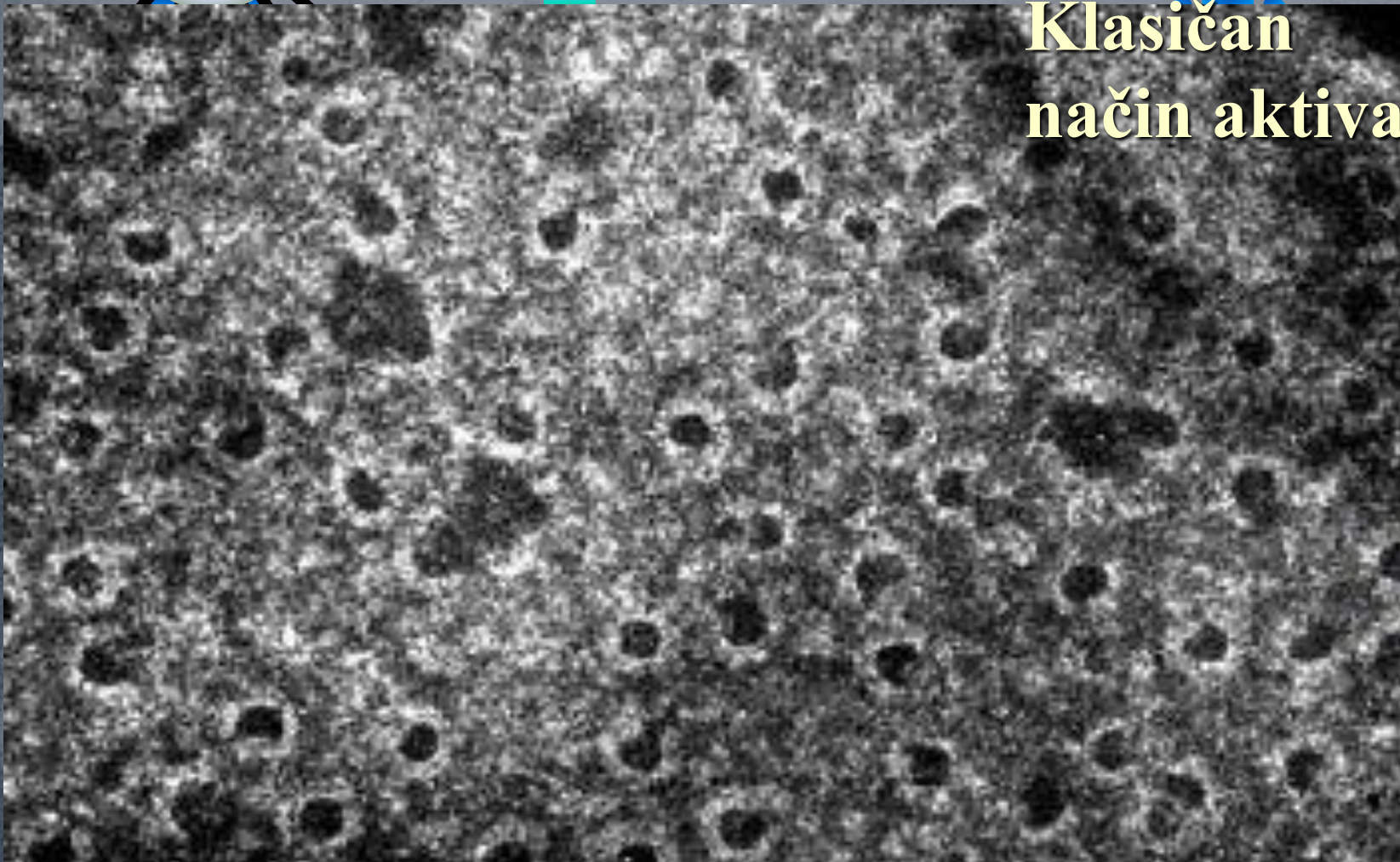


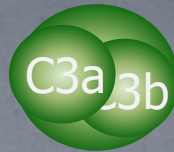
C5a:

1. Anafilatoksin
2. Hemoatraktant za neutrofile

C3a se vezuje za receptore na bazofilnim granulocitima i mastocitima i dovodi do vazodilatacije i vazopermabilnosti - anafilatoksin

**Klasičan
način aktivacije**

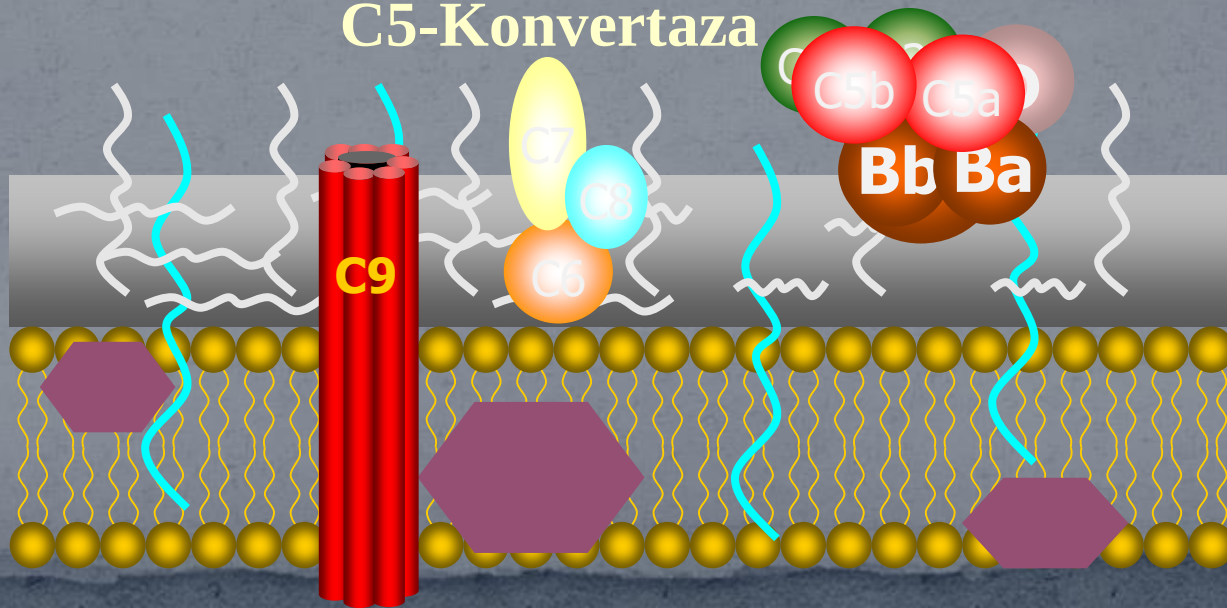




Anafilatoksin

Alternativni način

C3-Konvertaza
C5-Konvertaza



Funkcije komplementa

C1, alternativni
i lektinski put

C4b, C3b,
i C3b

C3a, C5a,
i C5b,6,7
C5b,6,7,8,9

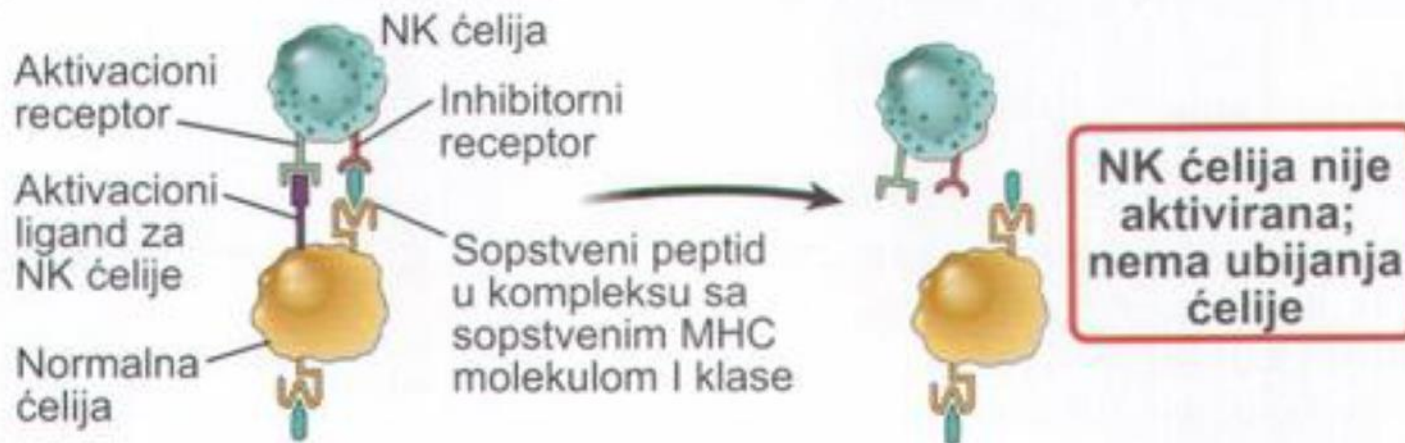
Prepoznavanje
stranosti

Markiranje za
fagocitozu

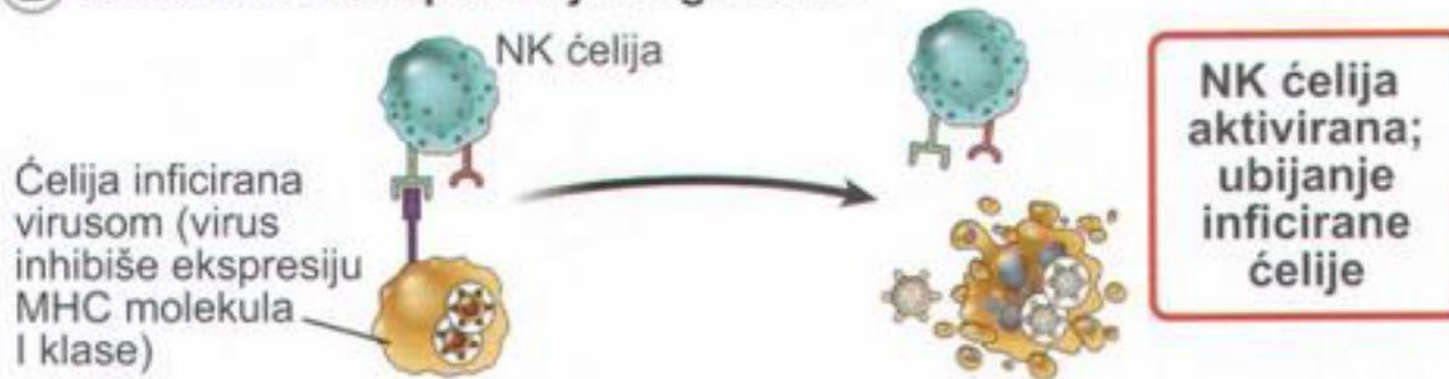
Signal za aktivaciju
ćelija

NK ćelije – ćelije prirodne ubice

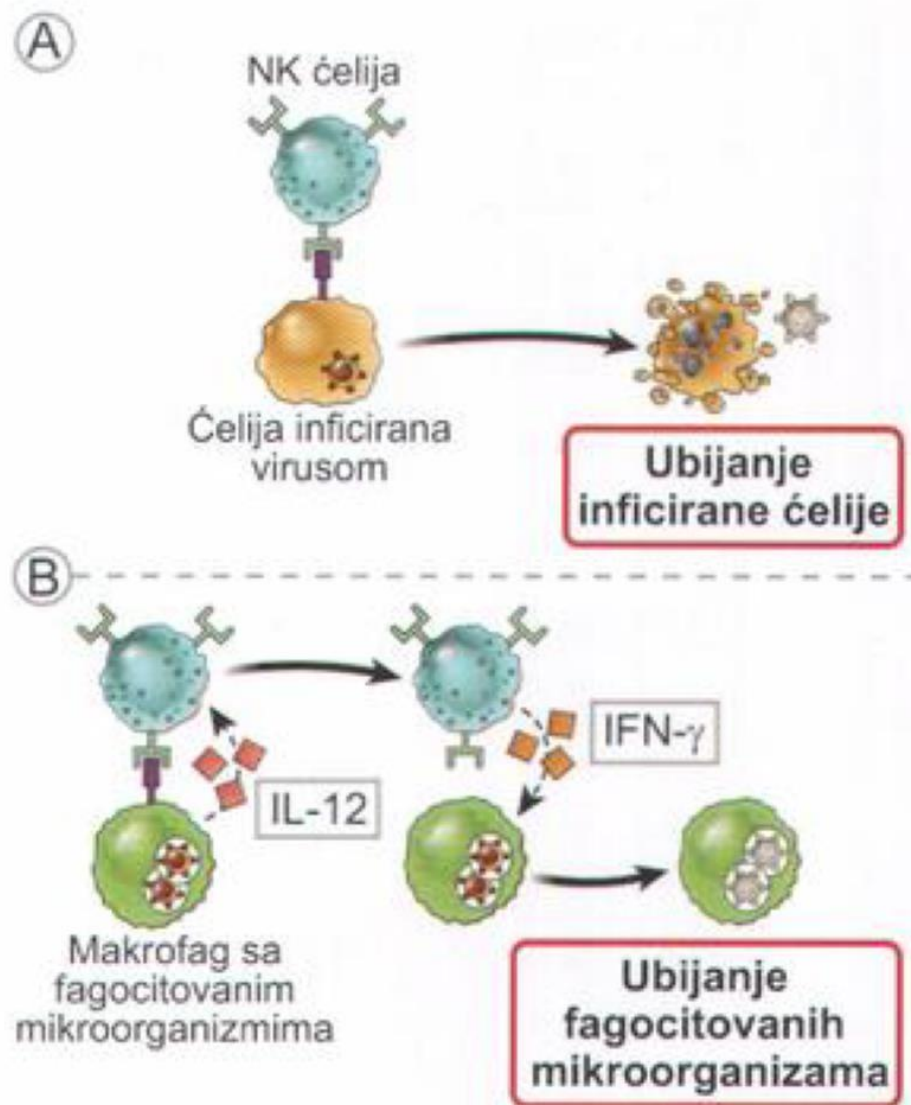
A Inhibitorni receptor angažovan



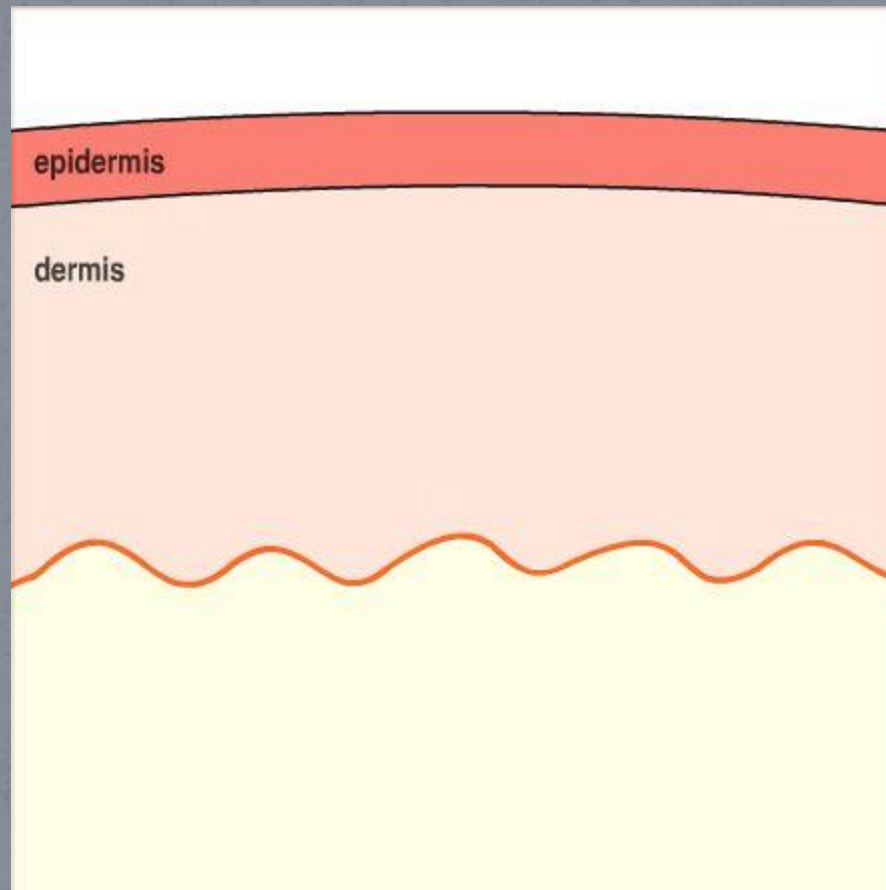
B Inhibitorni receptor nije angažovan



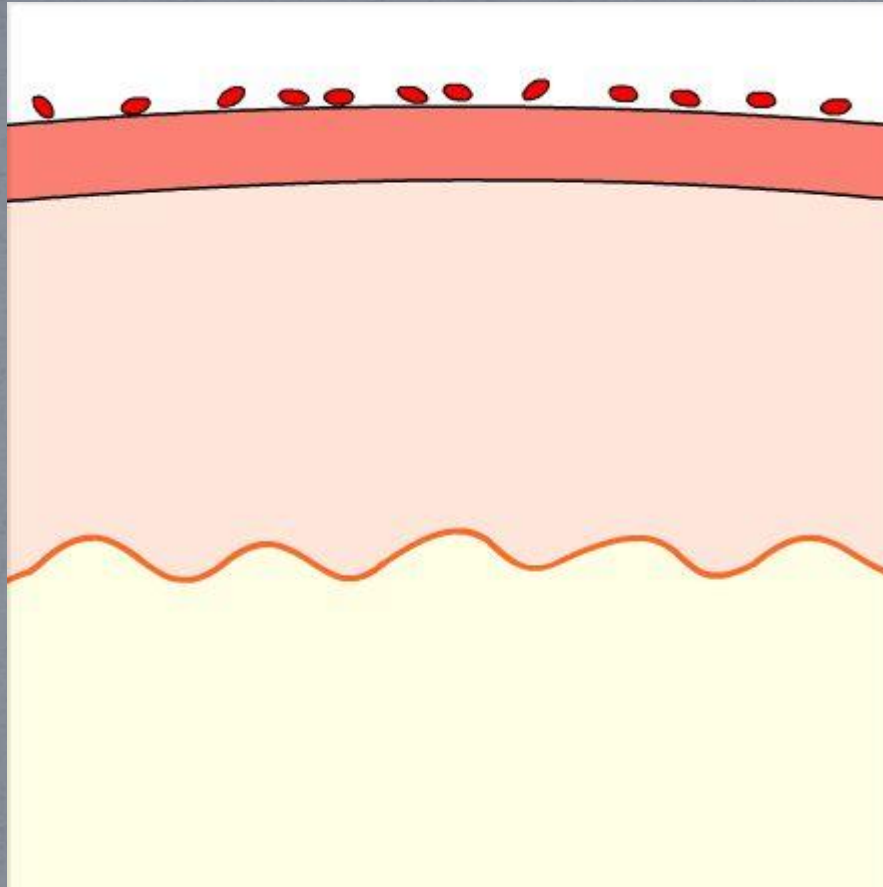
NK ćelije – ćelije prirodne ubice



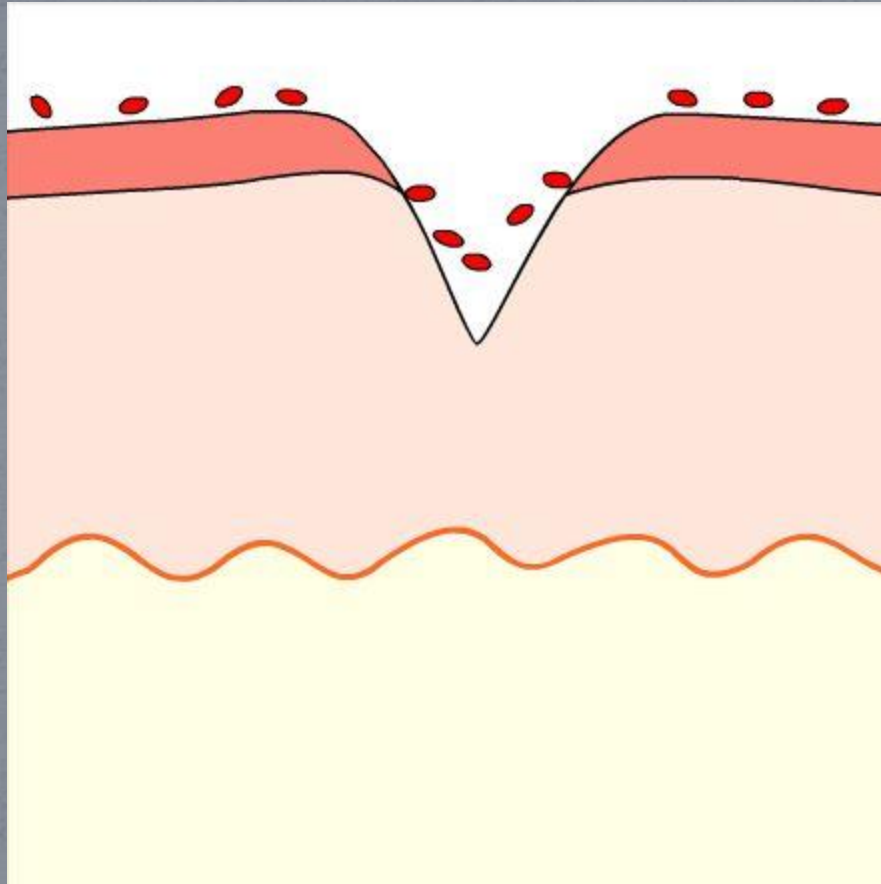
Redosled događaja kod infekcije



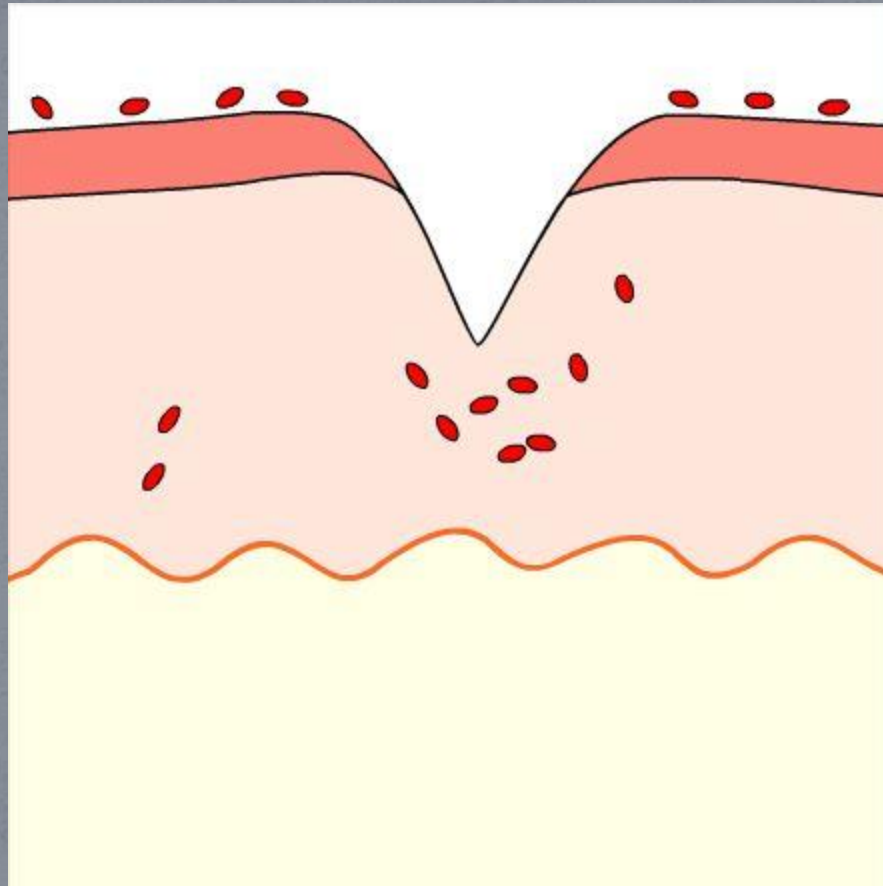
Patogeni ulaze u organizam



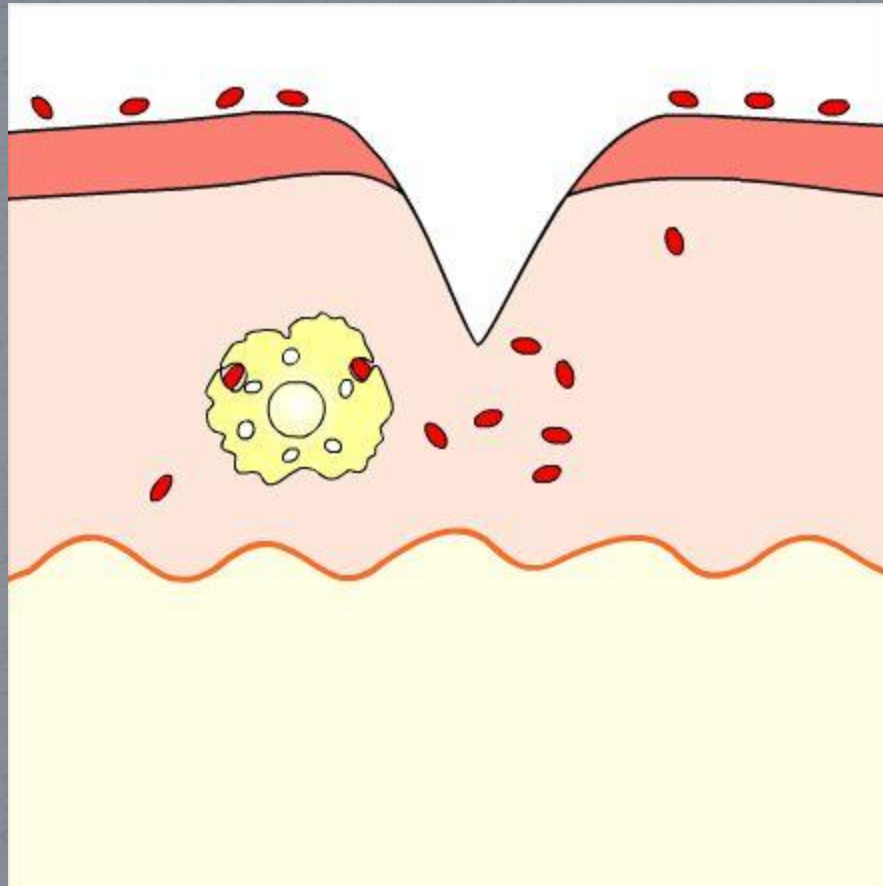
Patogeni ulaze u organizam



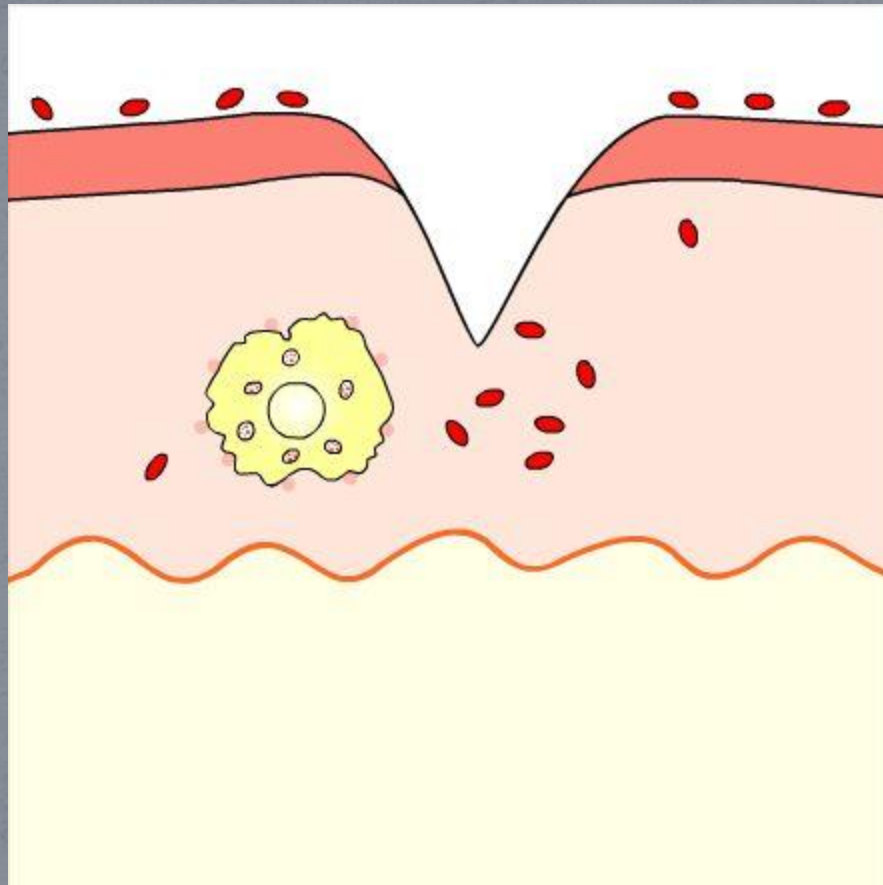
Patogeni ulaze u organizam



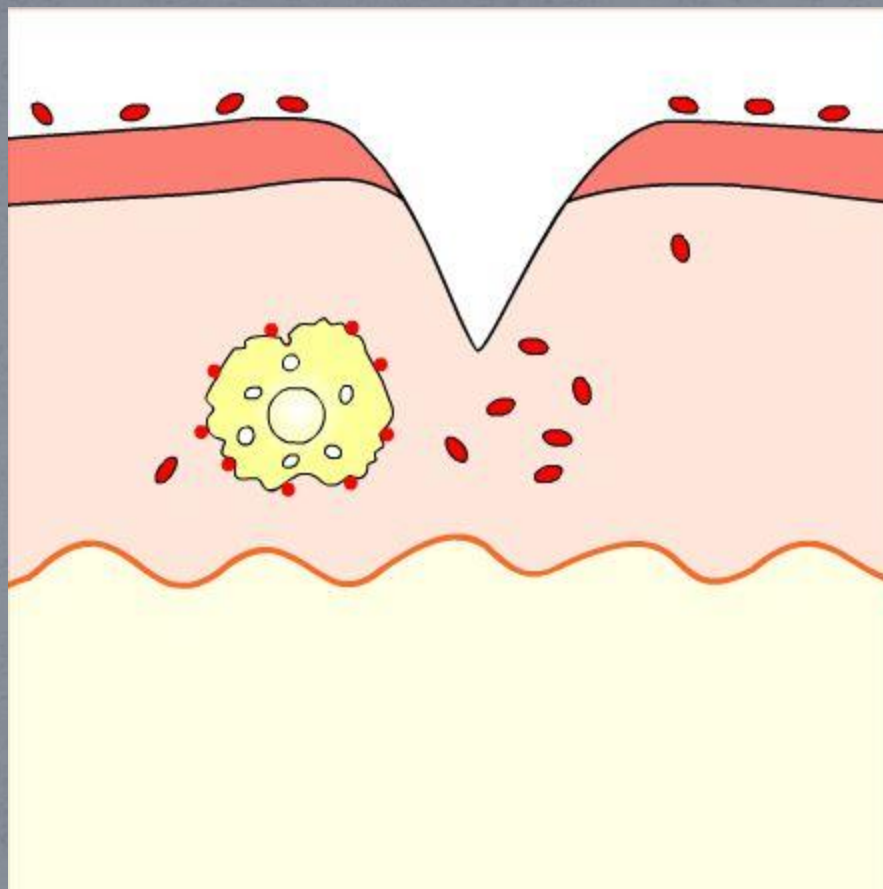
Makrofagi prepoznaju i eliminišu patogene



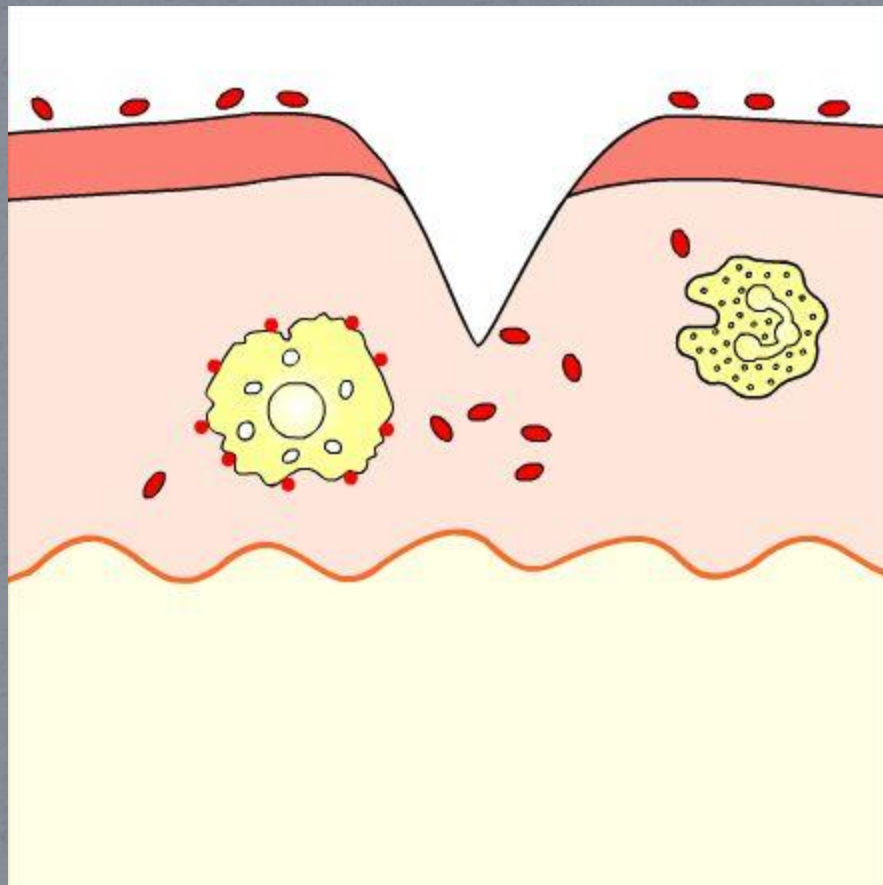
Makrofagi prepoznaju i eliminišu patogene



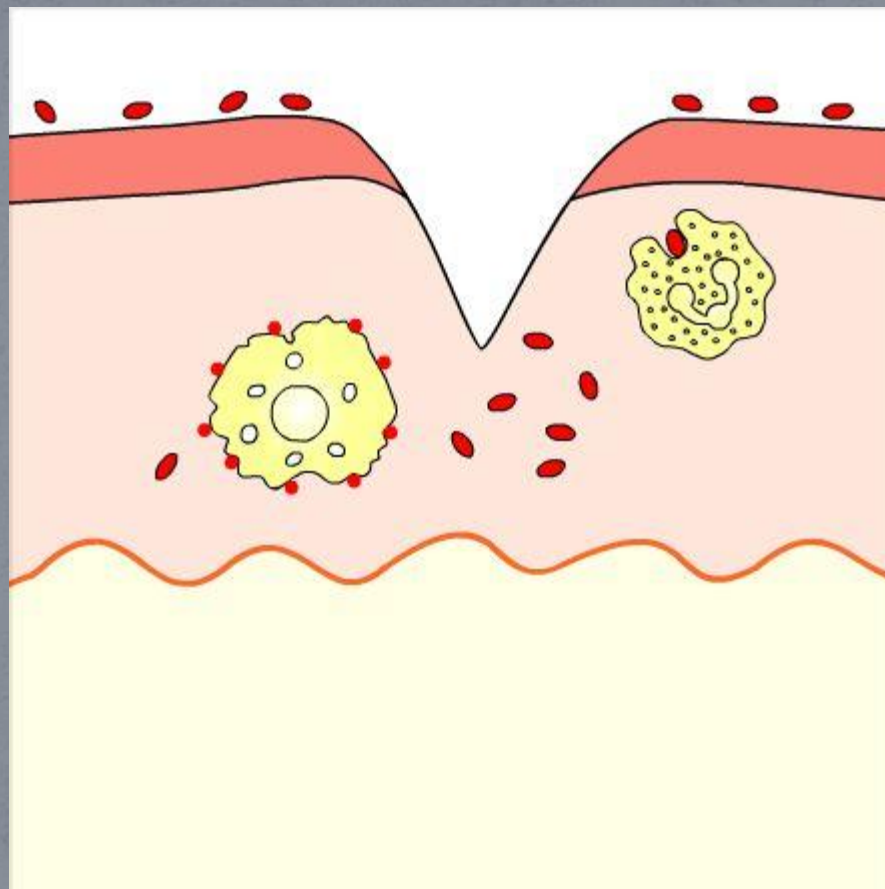
Makrofagi prepoznaju i eliminišu patogene



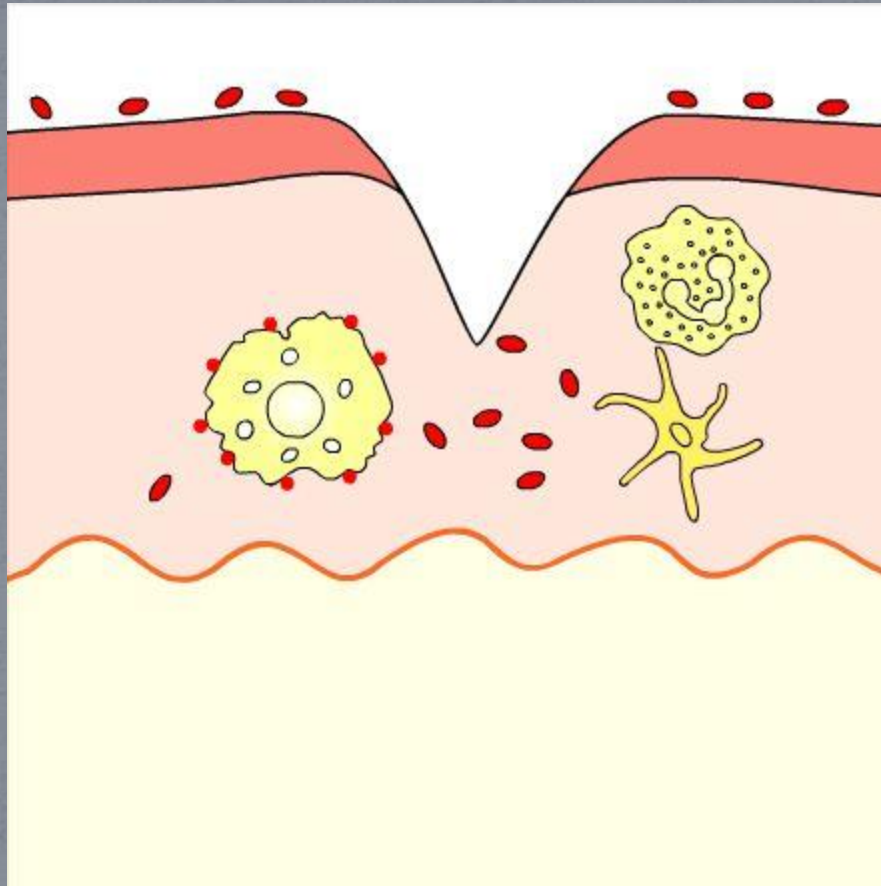
Pokreće se zapaljenje i dolaze neutrofili



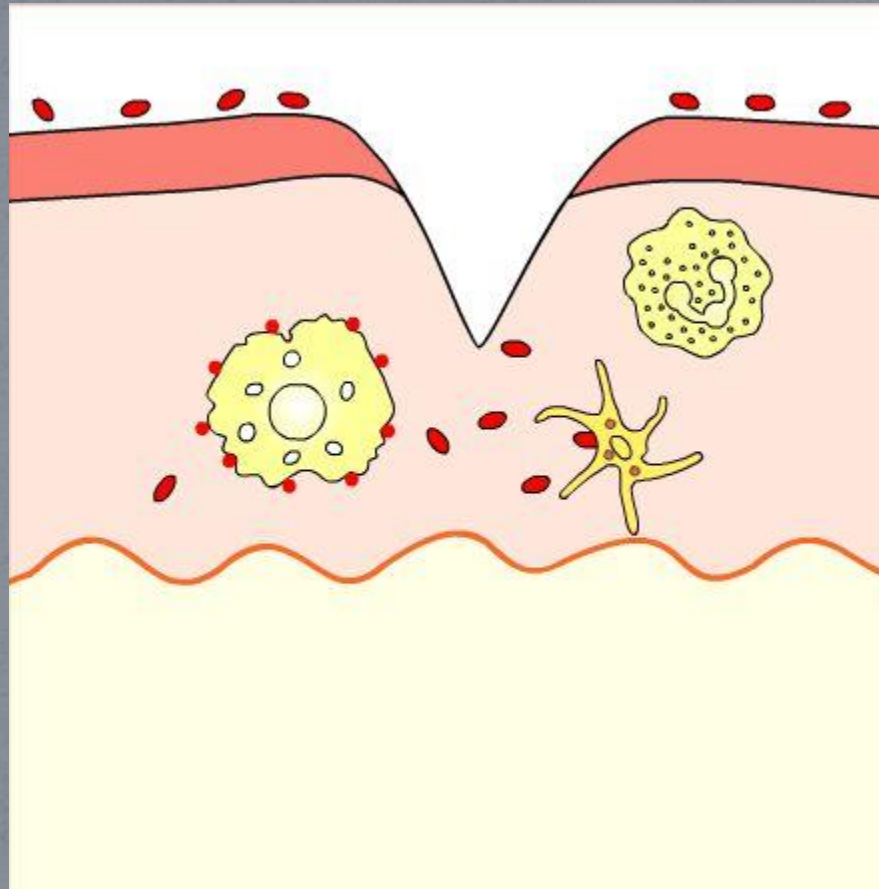
Pokreće se zapaljenje i dolaze neutrofili



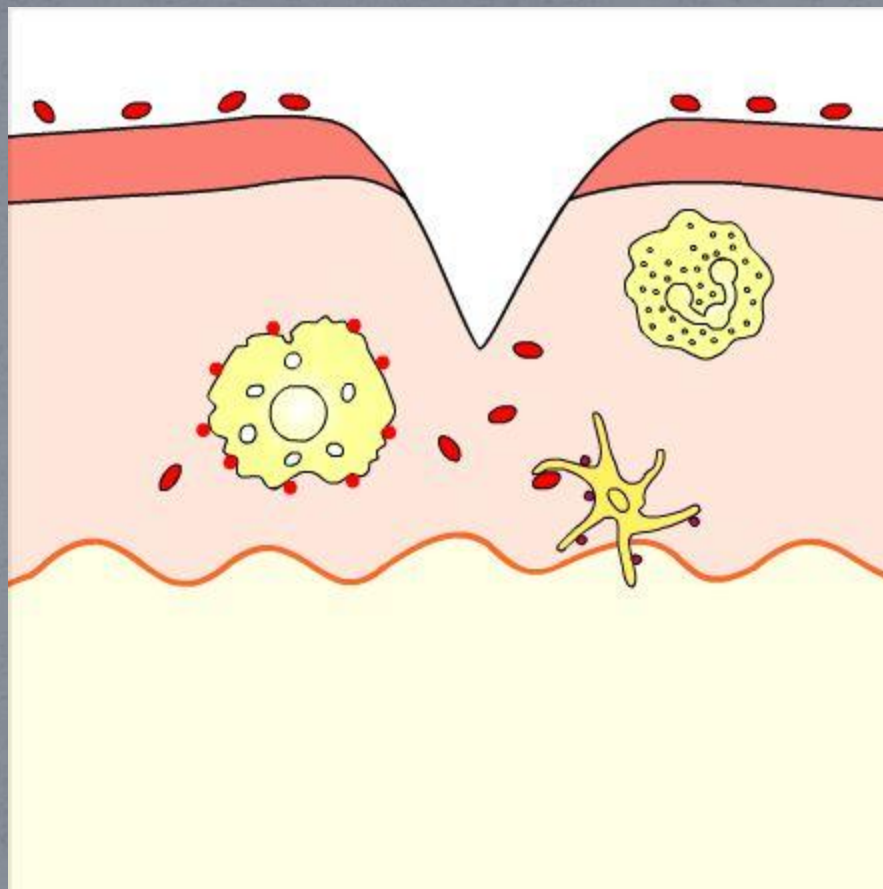
Antigen-prezentujuće ćelije preuzimaju antigen...



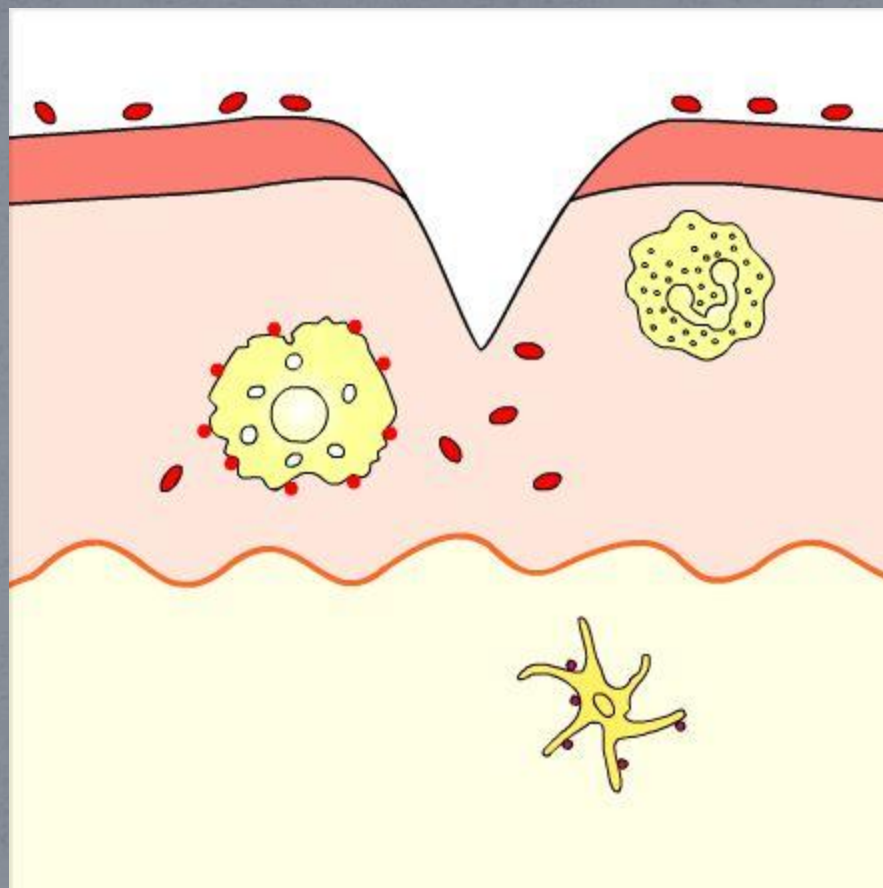
Antigen-prezentujuće ćelije preuzimaju antigen...



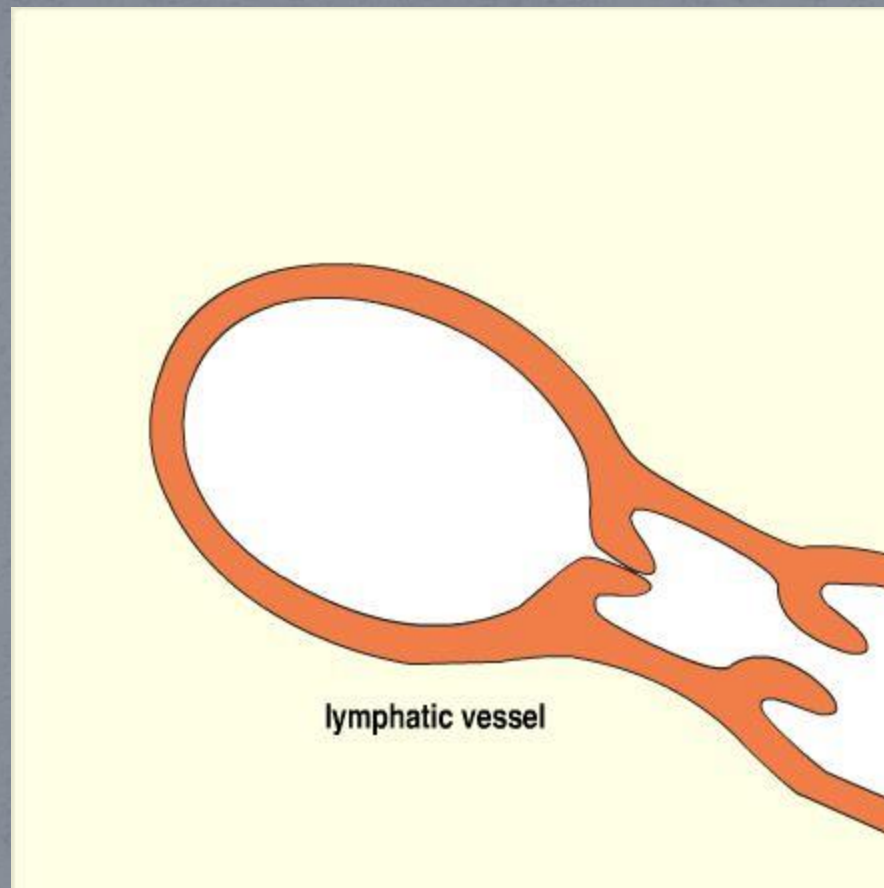
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



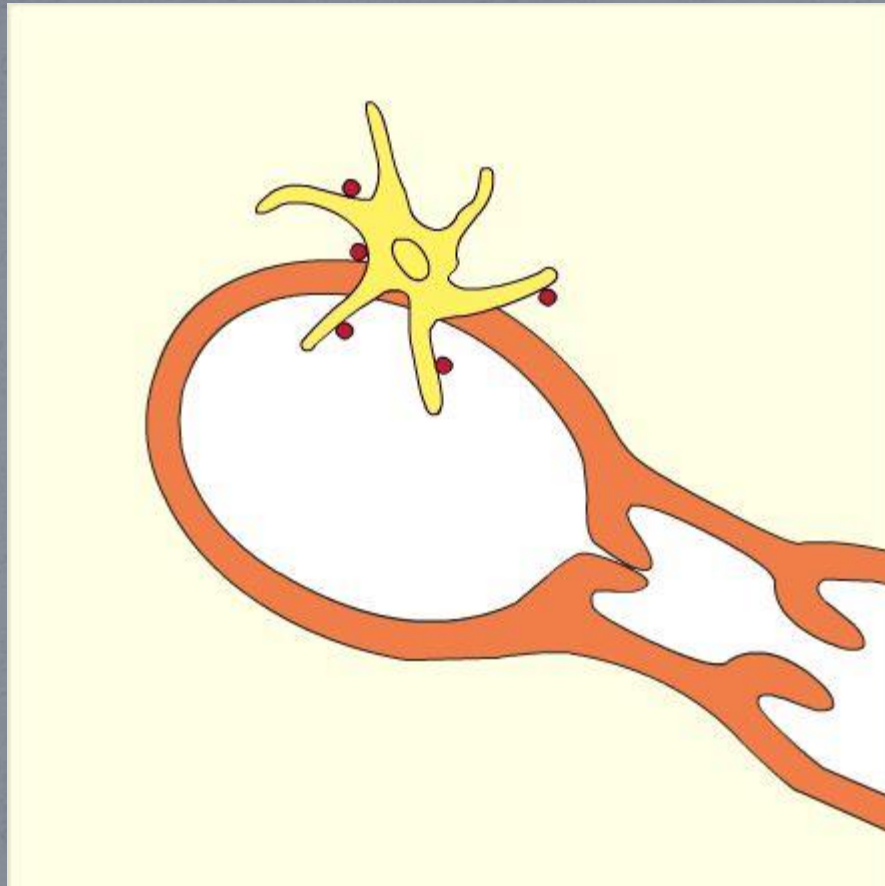
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



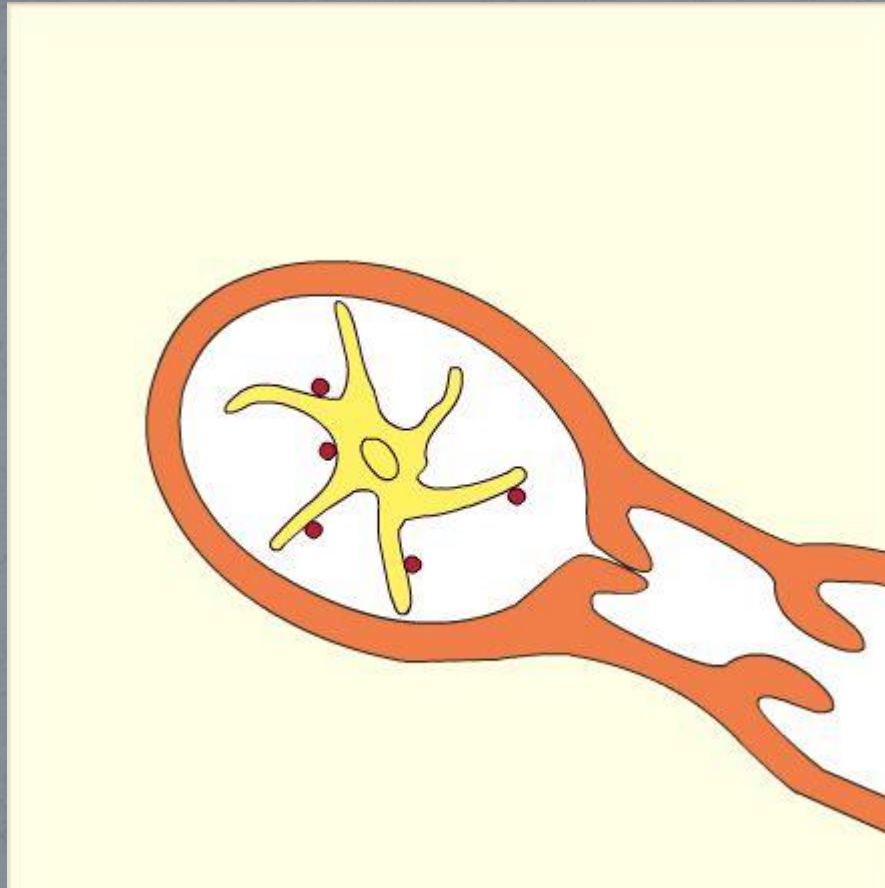
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



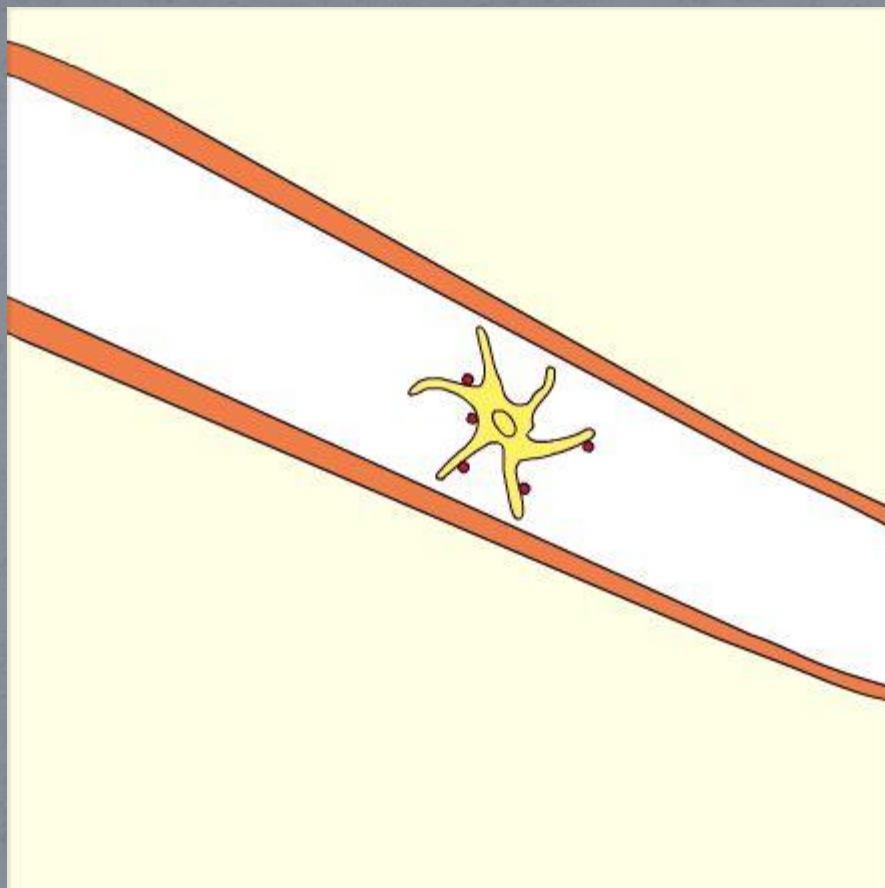
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



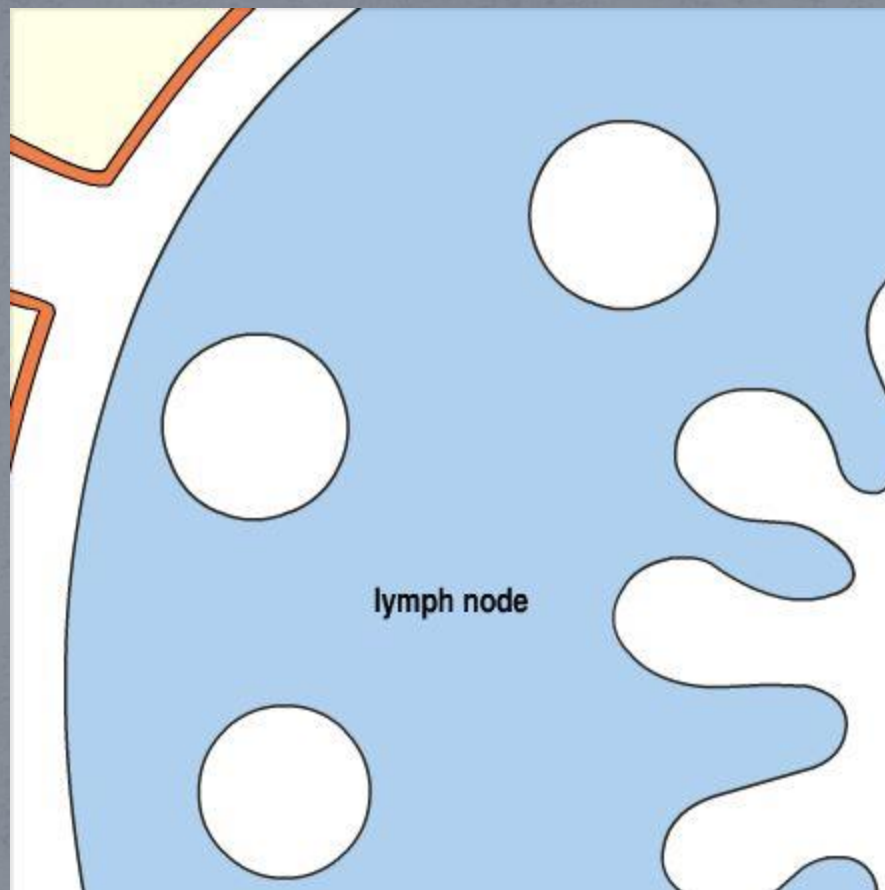
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



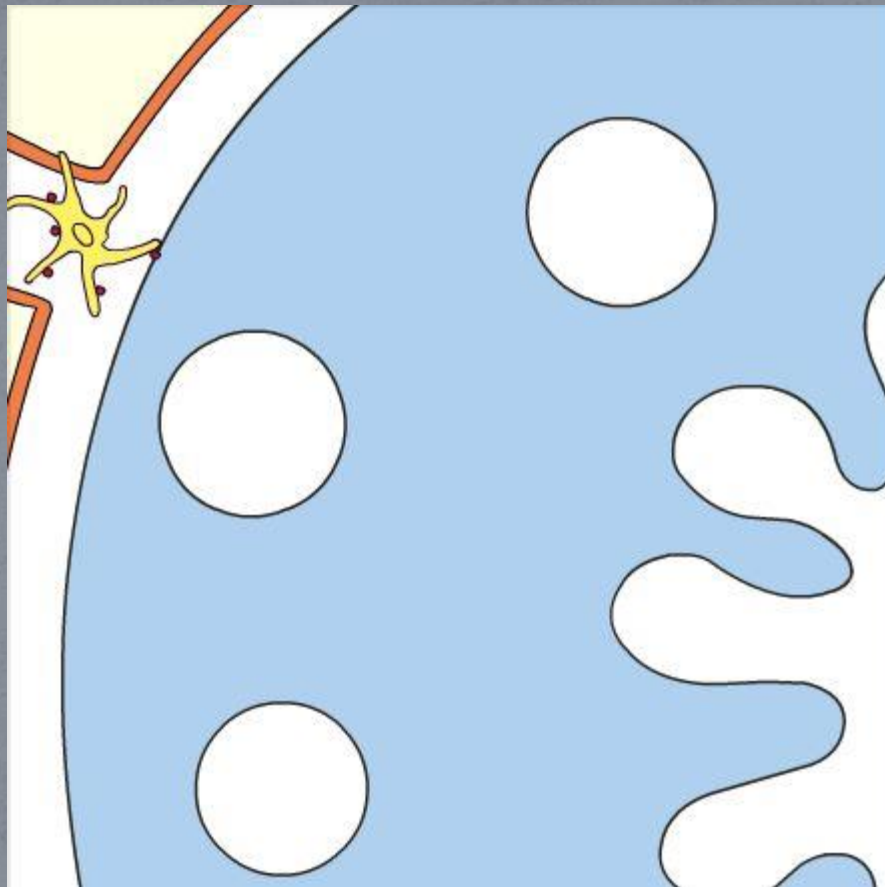
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



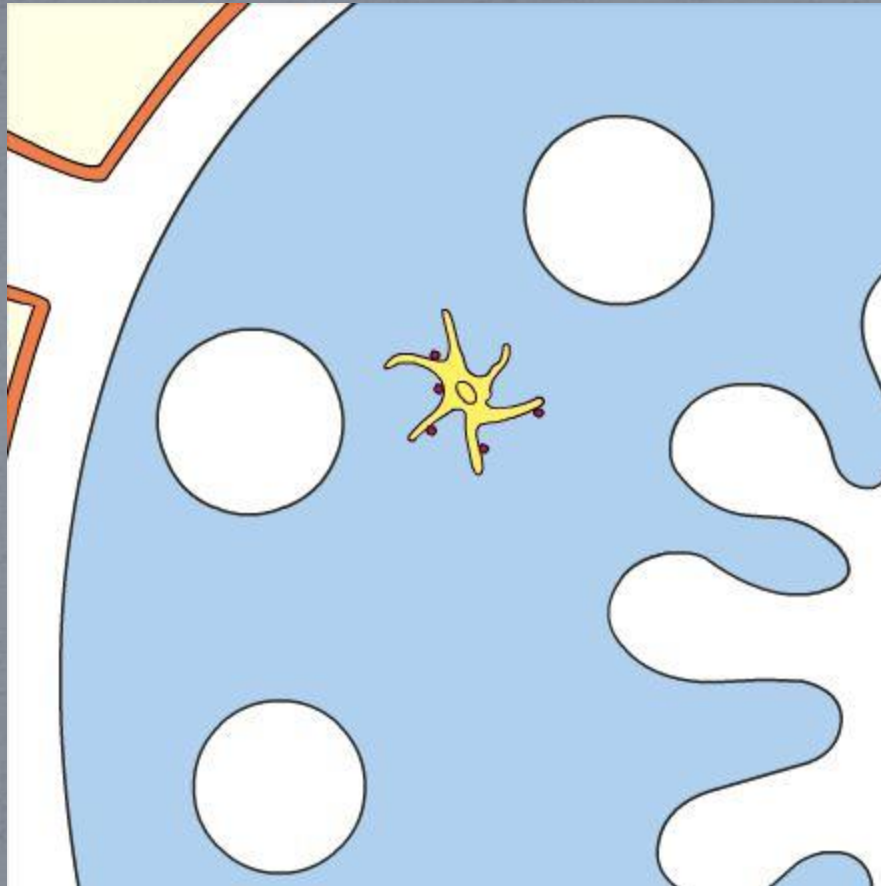
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



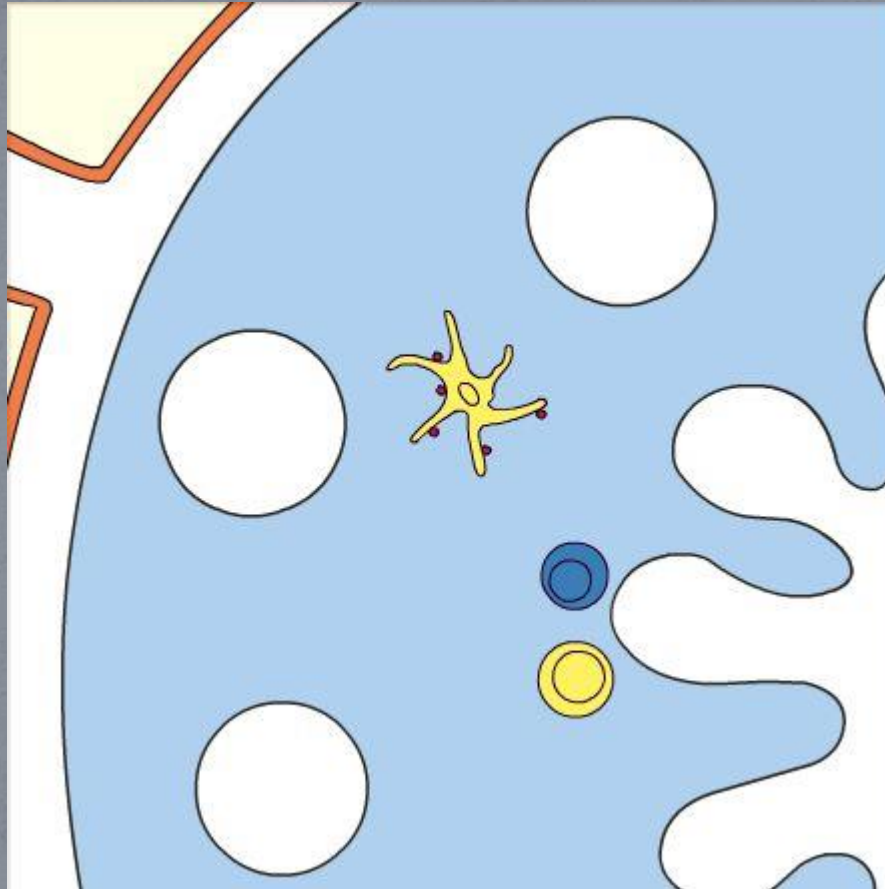
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



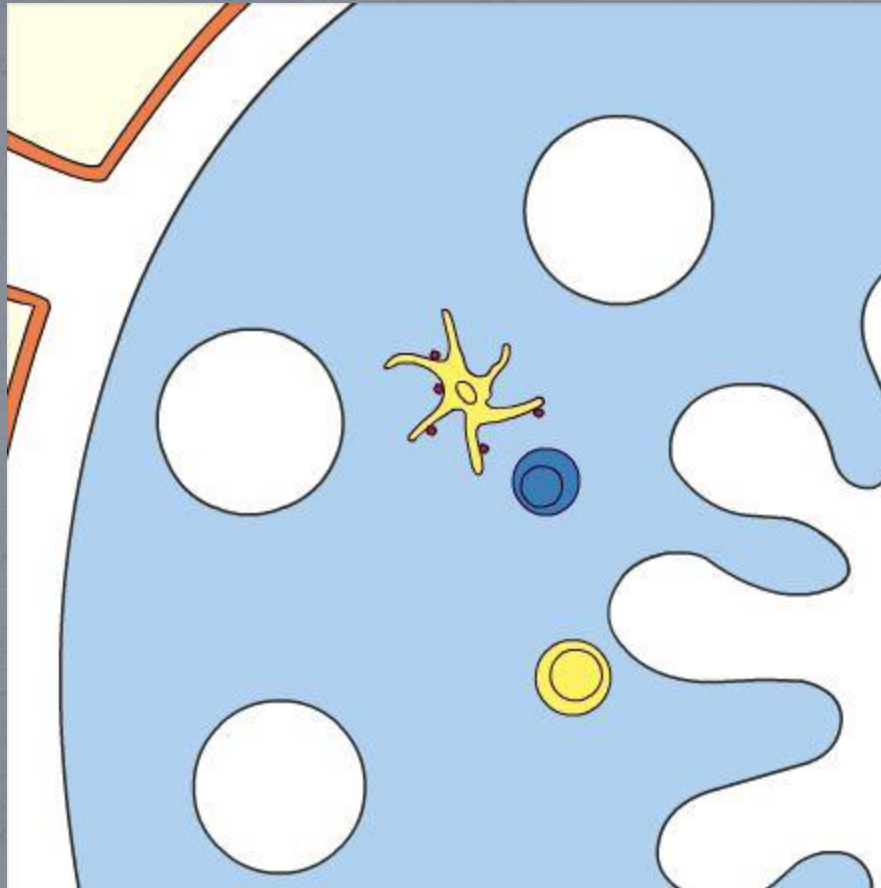
... odlaze u drenirajući limfni čvor...



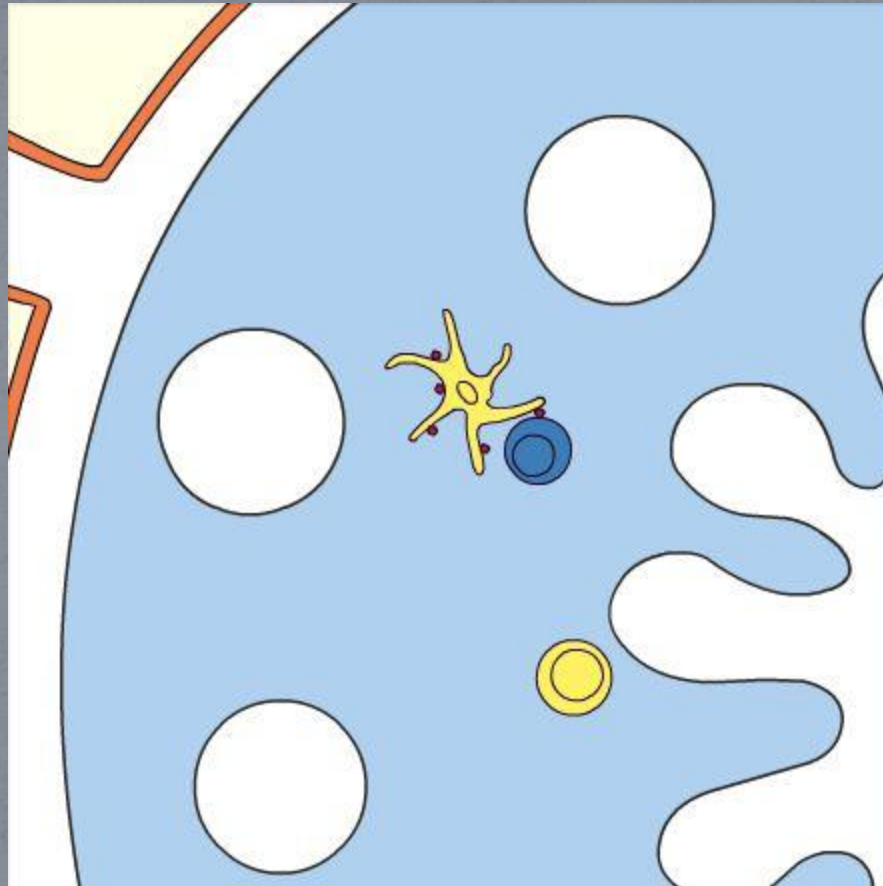
... aktiviraju T-limfocite...



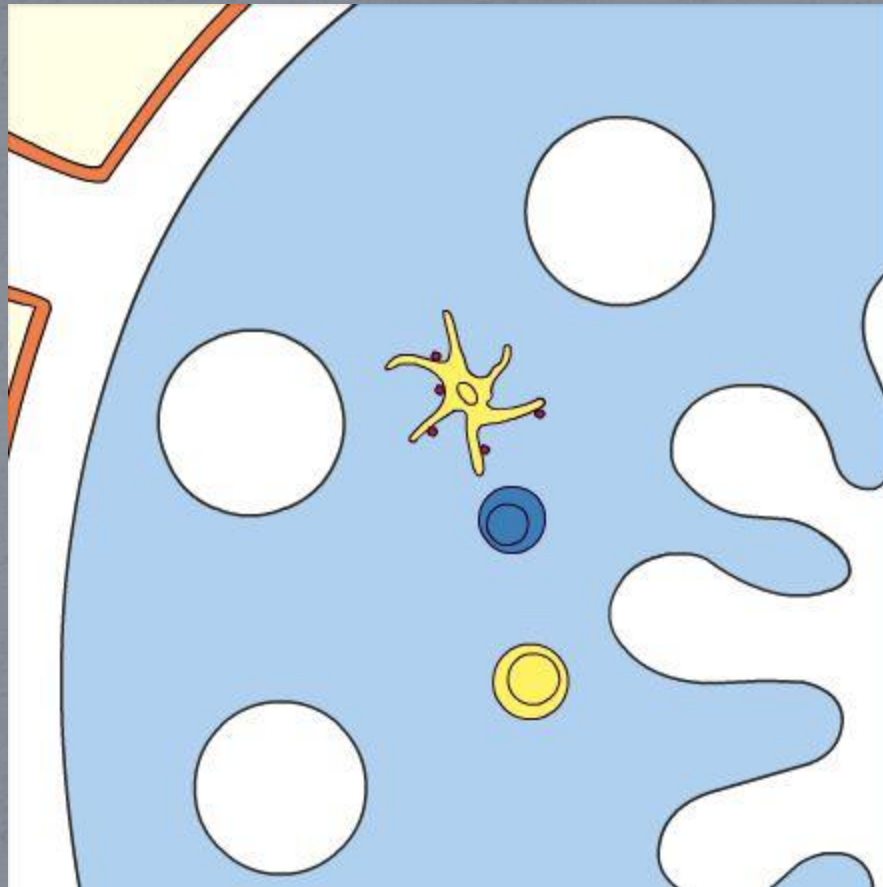
... aktiviraju T-limfocite...



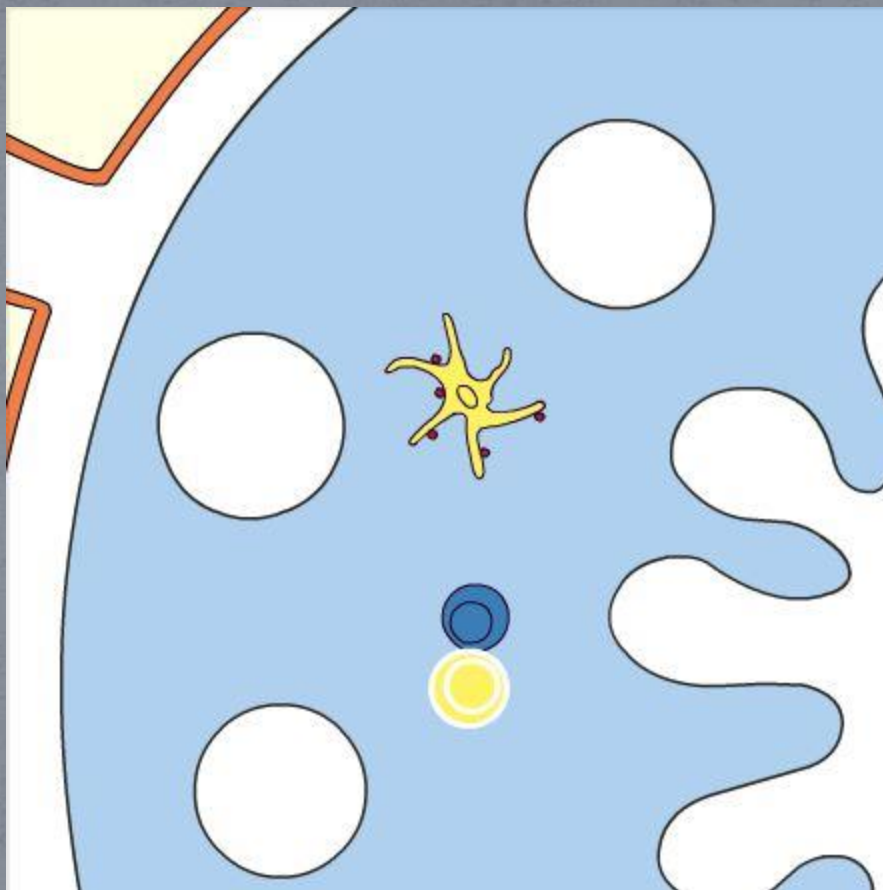
... aktiviraju T-limfocite...



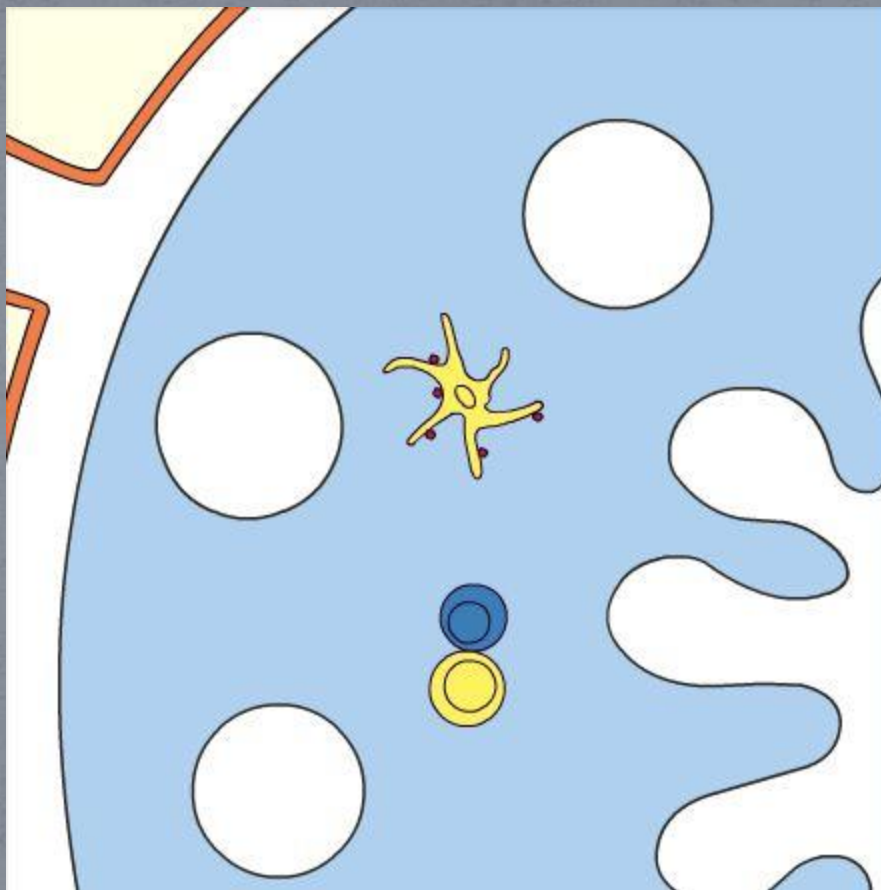
Aktivirani T-limfociti pomažu B-limfocitima



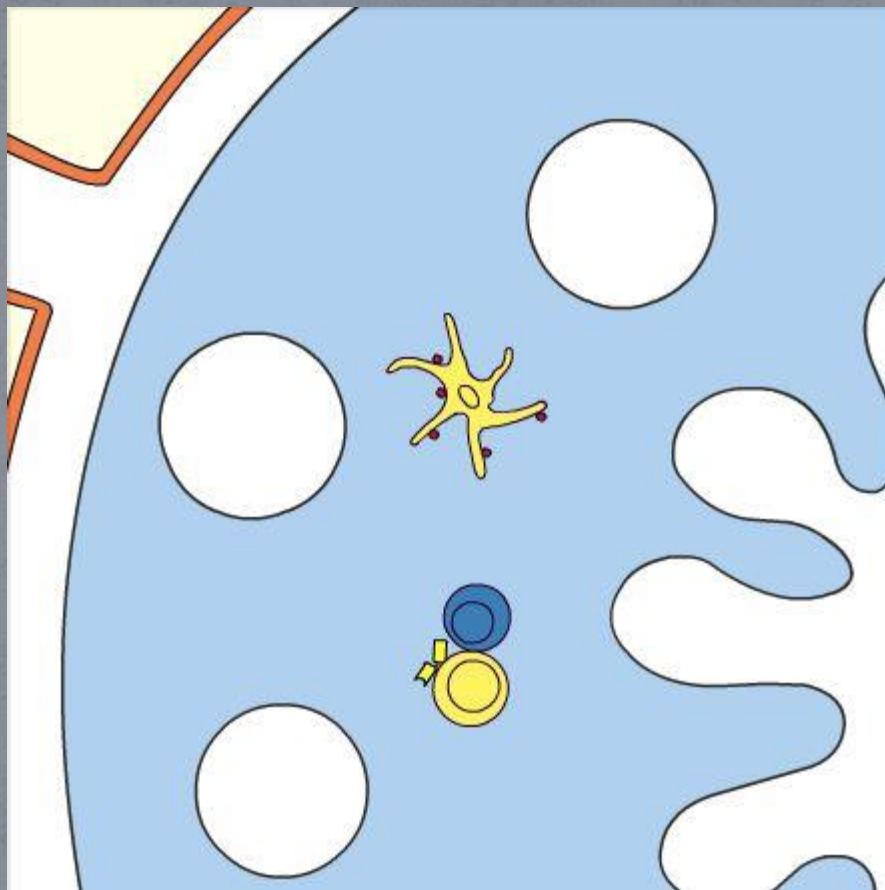
Aktivirani T-limfociti pomažu B-limfocitima



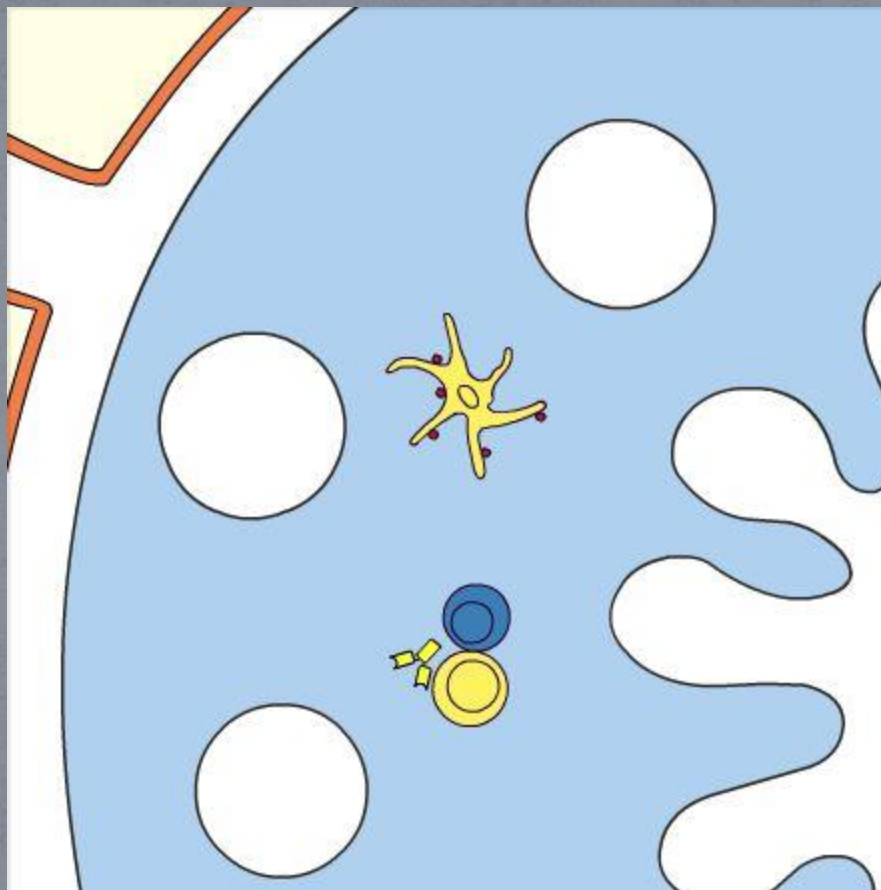
Aktivirani T-limfociti pomažu B-limfocitima



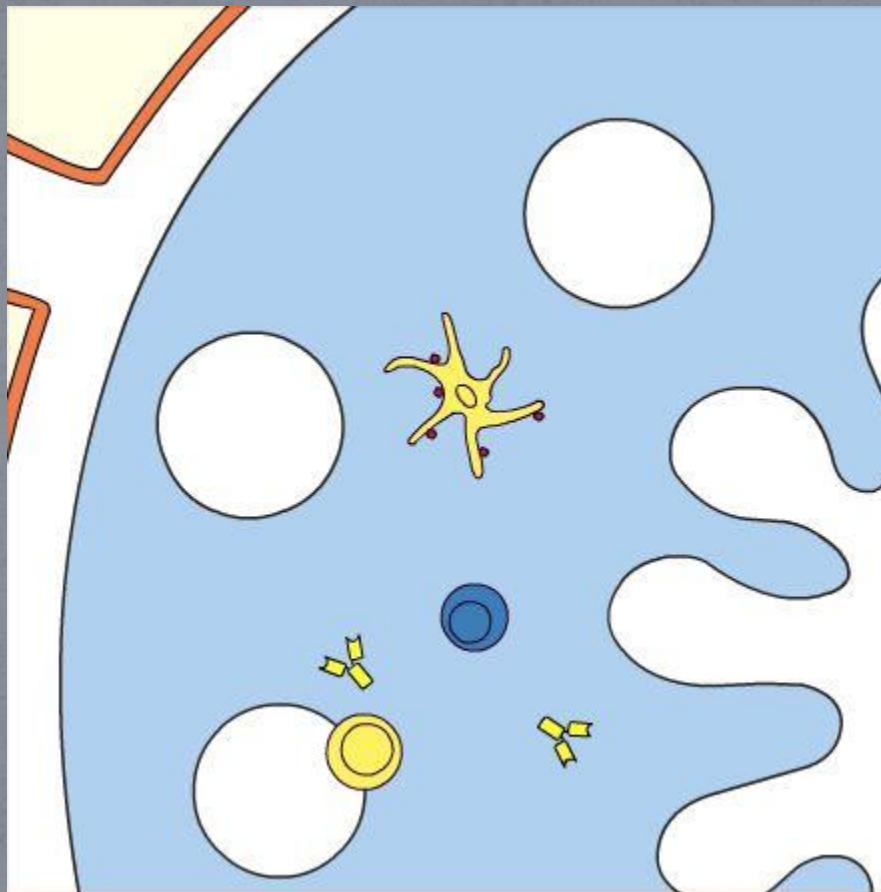
Aktivirani B-limfociti stvaraju antitela



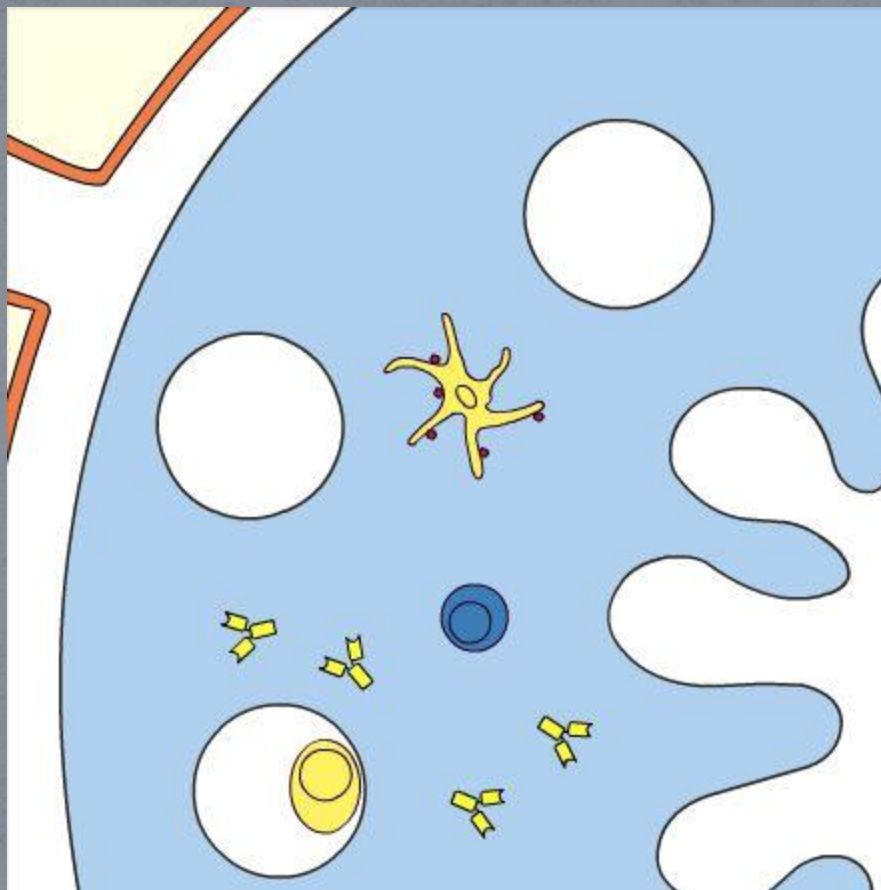
Aktivirani B-limfociti stvaraju antitela



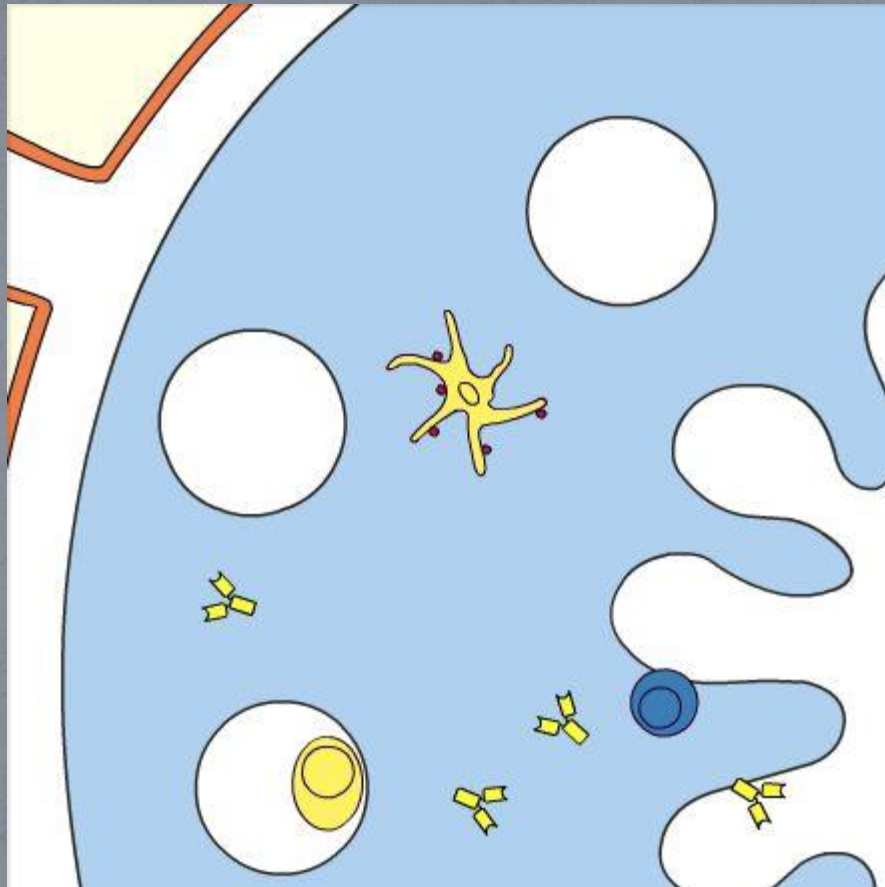
Aktivirani B-limfociti stvaraju antitela



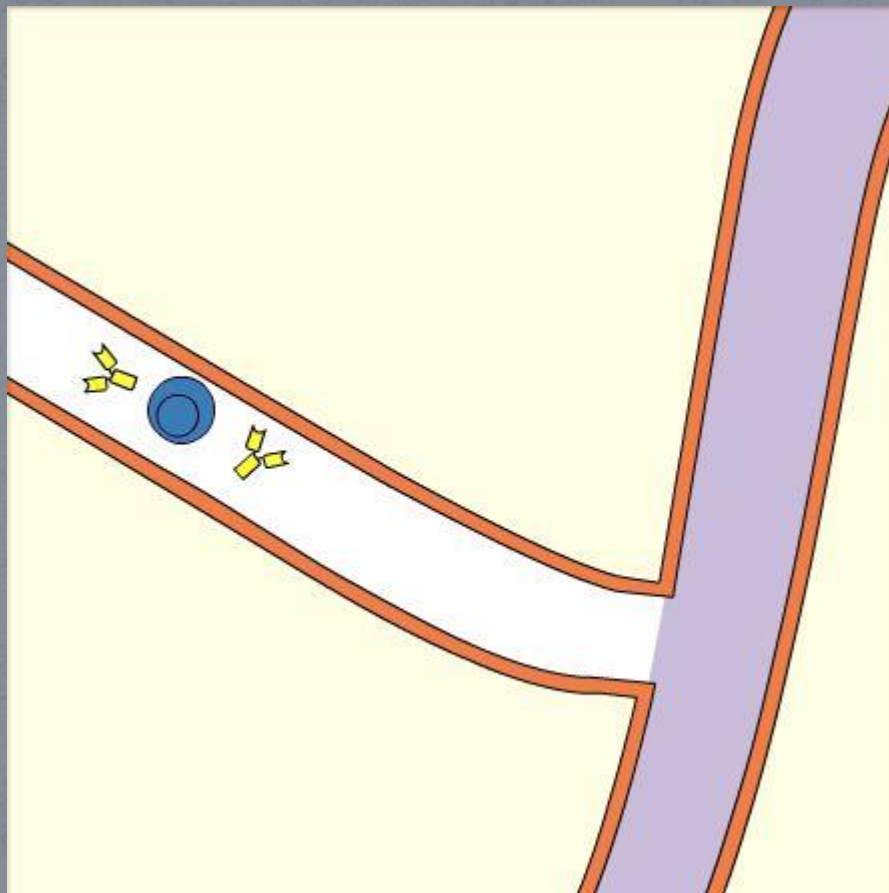
Aktivirani B-limfociti stvaraju antitela



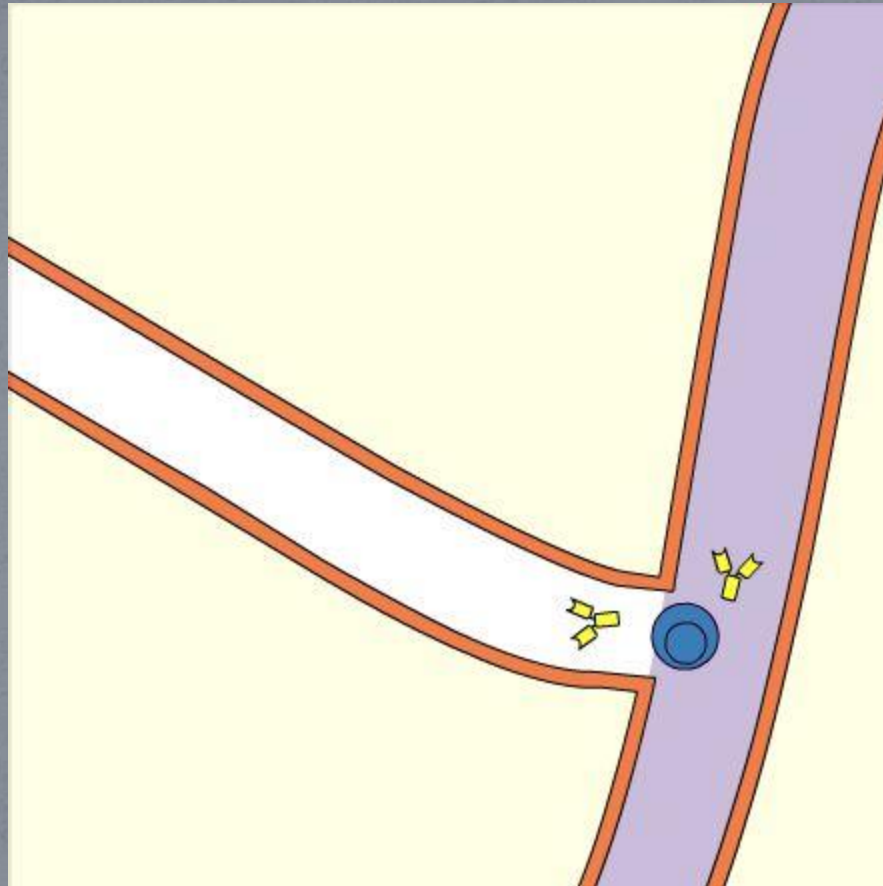
Aktivirani T-limfociti i antitela napuštaju limfni čvor...



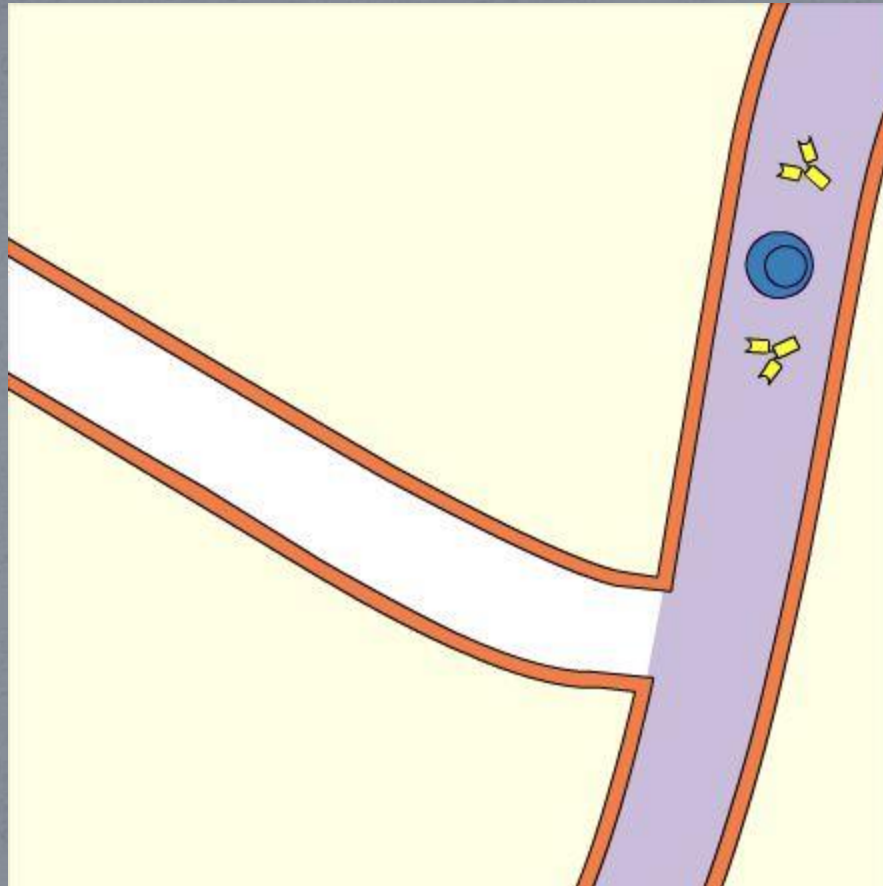
... ulaze u krvotok i...



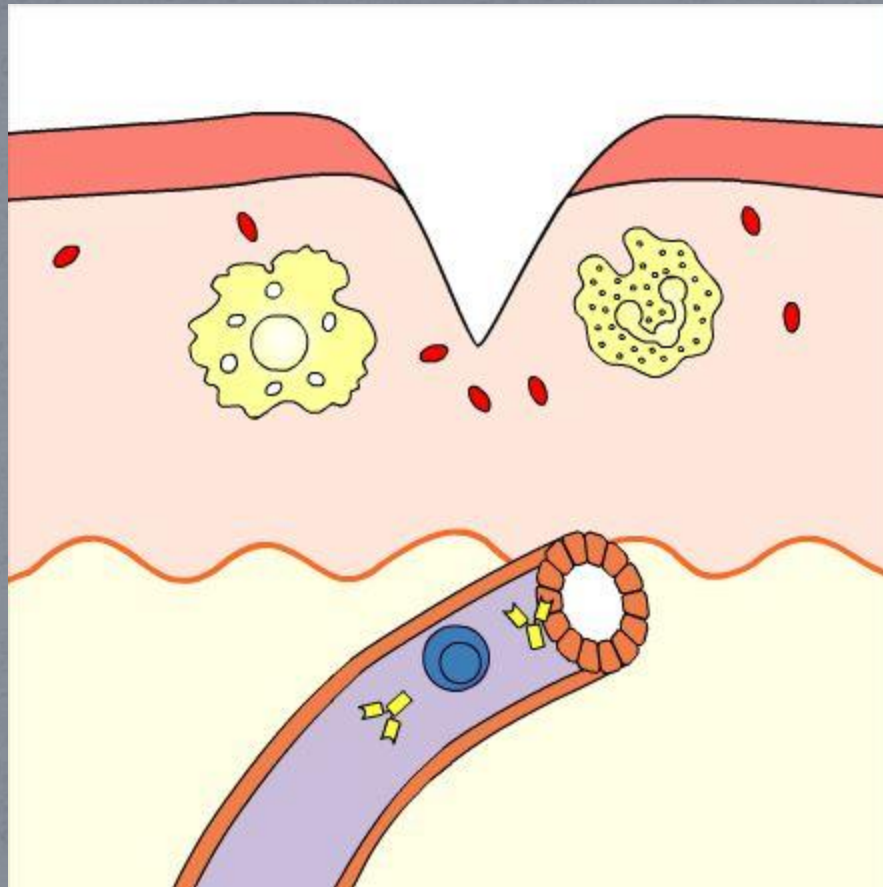
... ulaze u krvotok i...



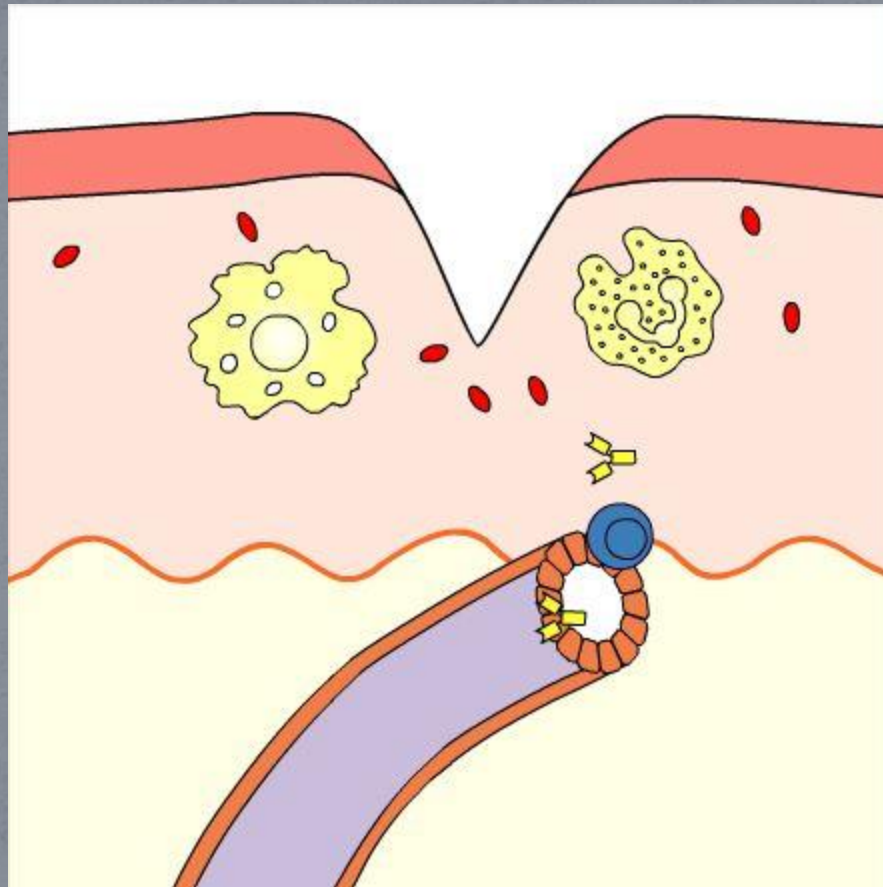
... odlaze na mesto na infekcije



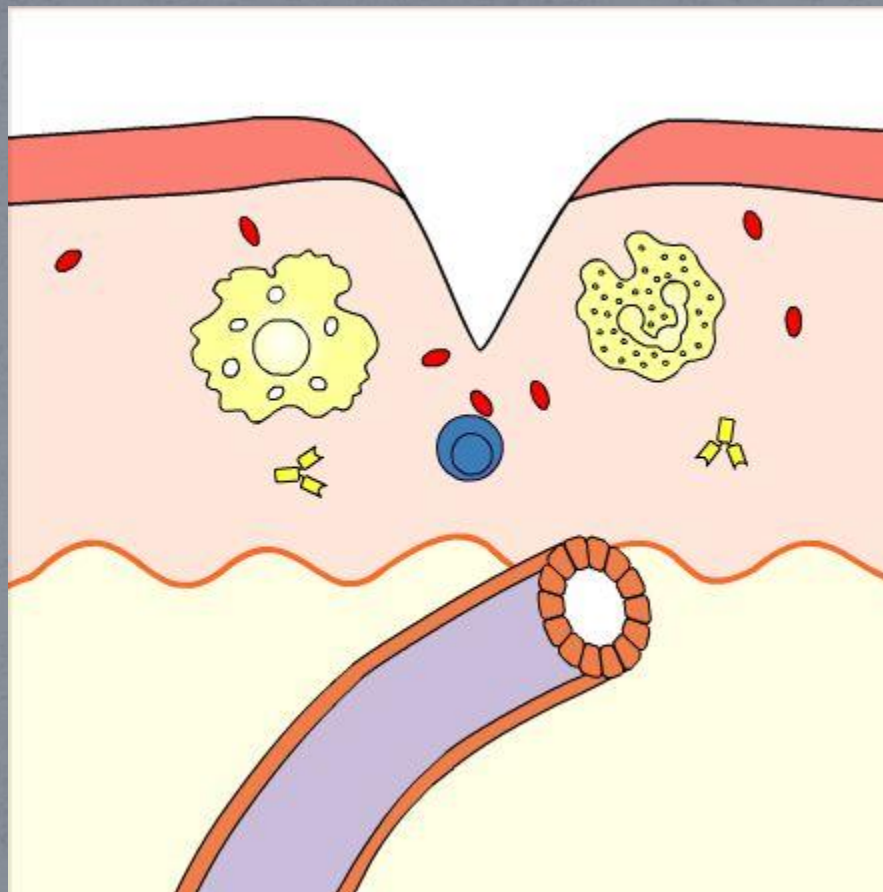
... odlaze na mesto na infekcije



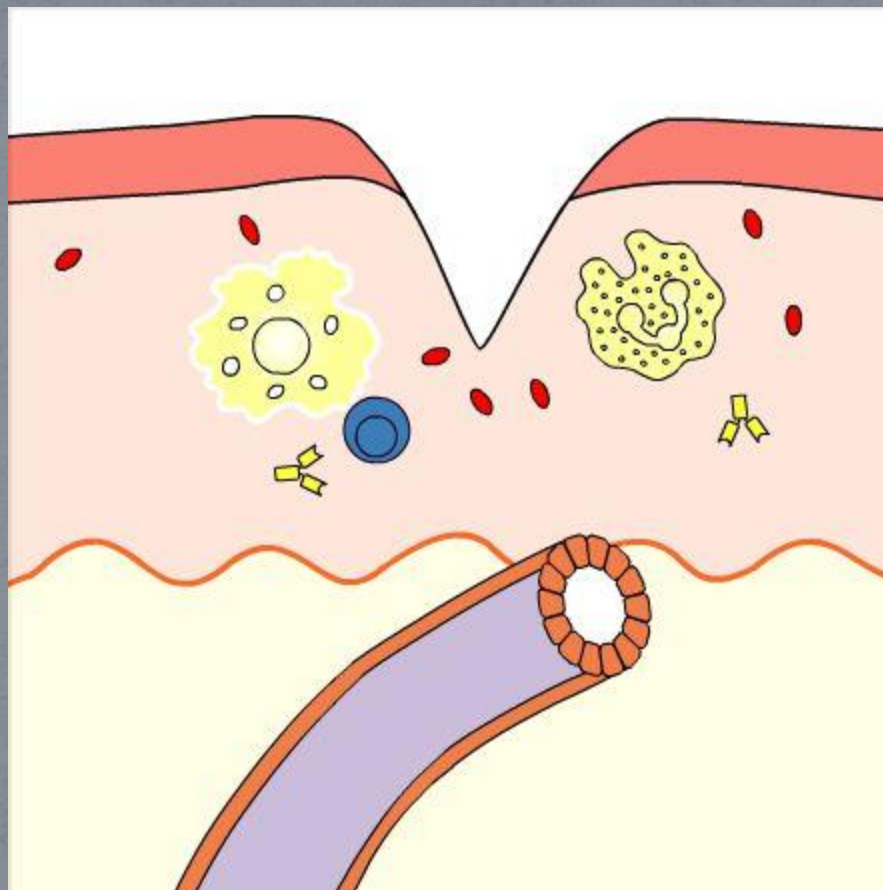
... odlaze na mesto na infekcije



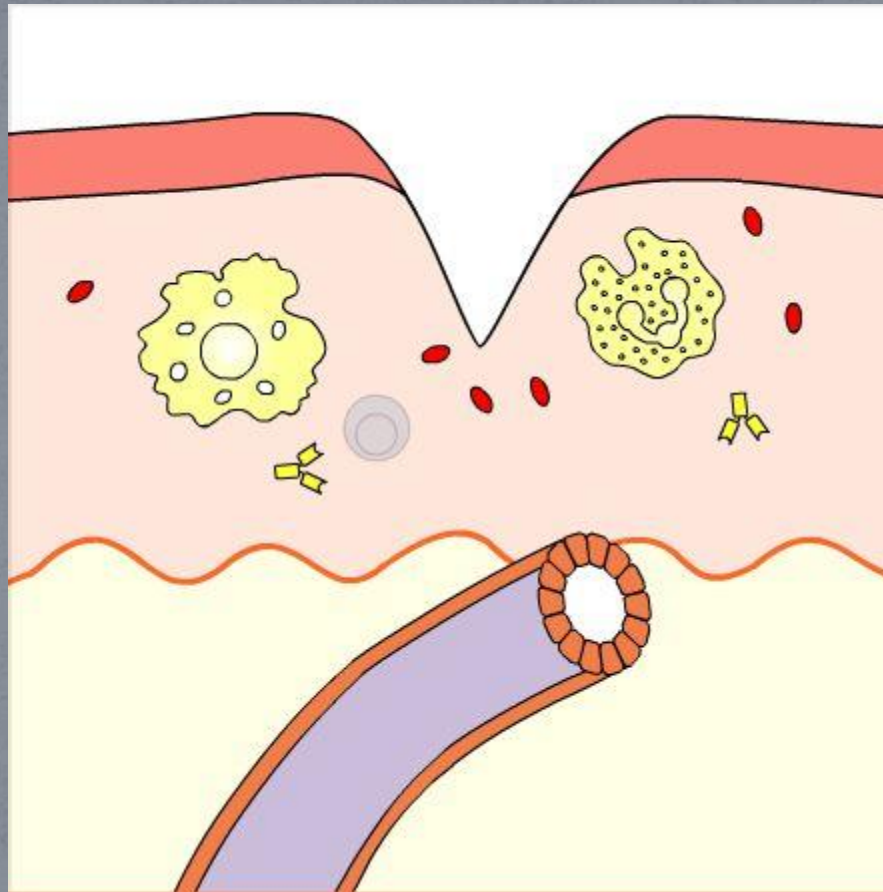
Aktivirani T-limfociti pomažu fagocitozu



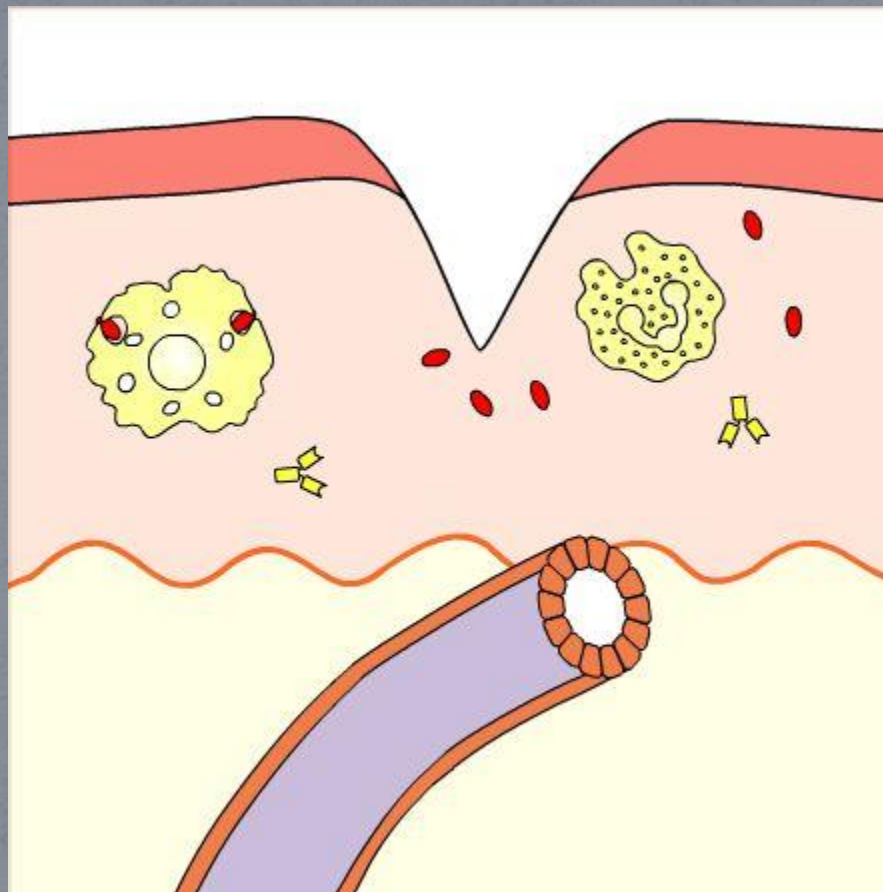
Aktivirani T-limfociti pomažu fagocitozu



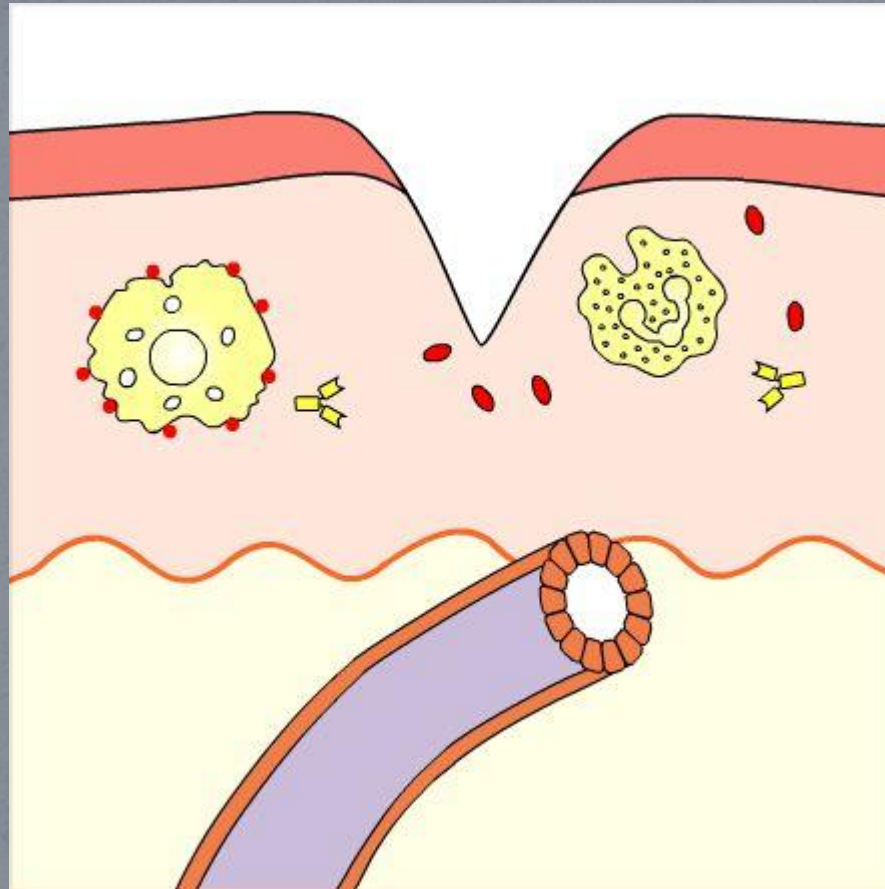
Aktivirani T-limfociti pomažu fagocitozu



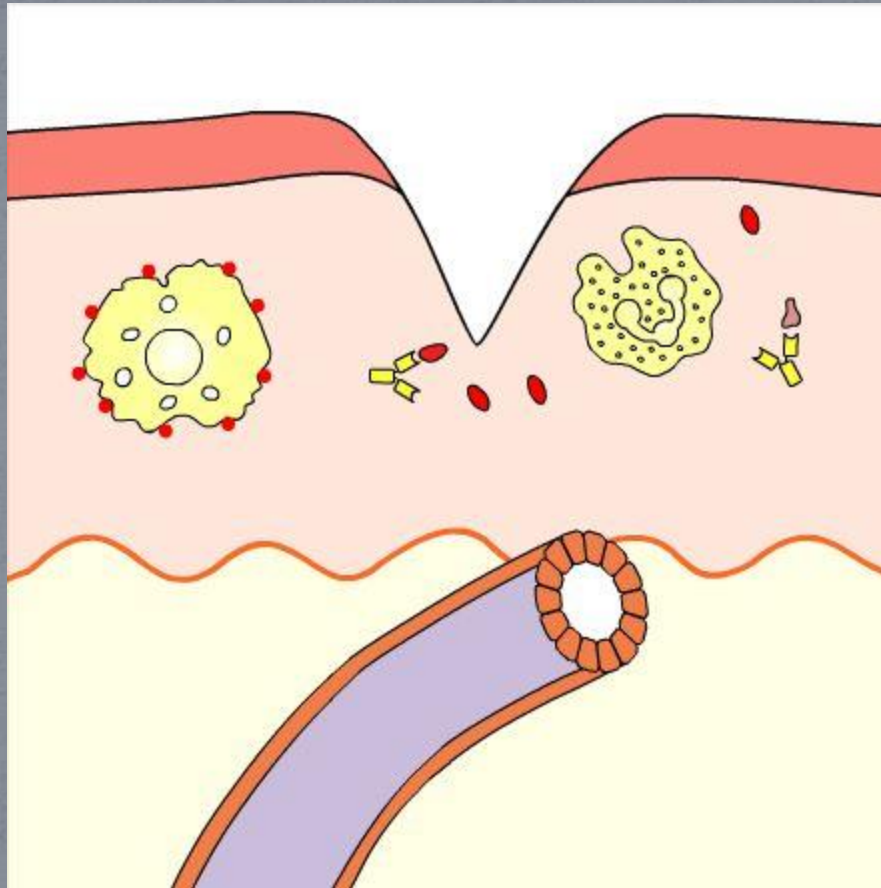
Aktivirani T-limfociti pomažu fagocitozu



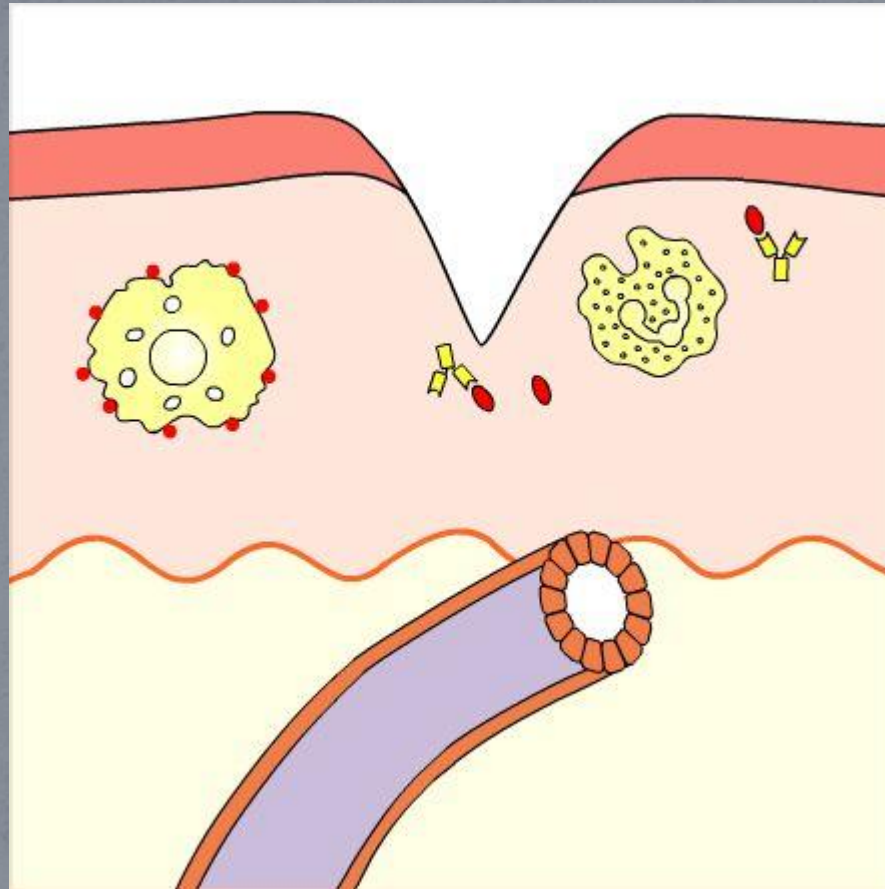
Antitela neutrališu patogene i pomažu fagocitozu



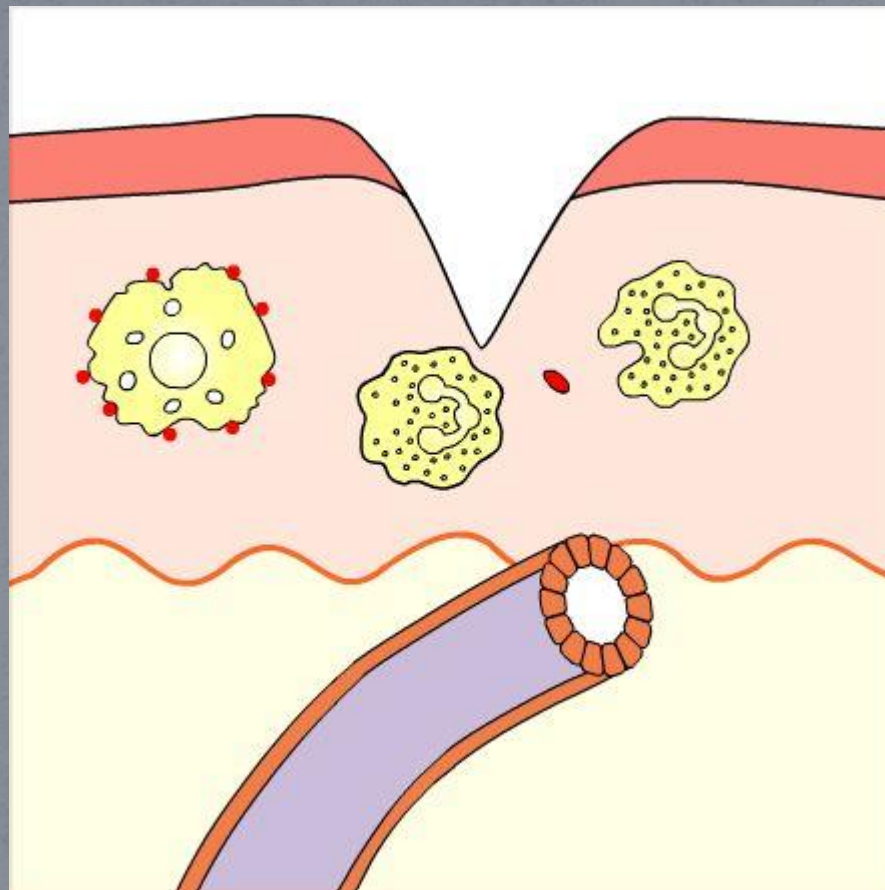
Antitela neutrališu patogene i pomažu fagocitozu



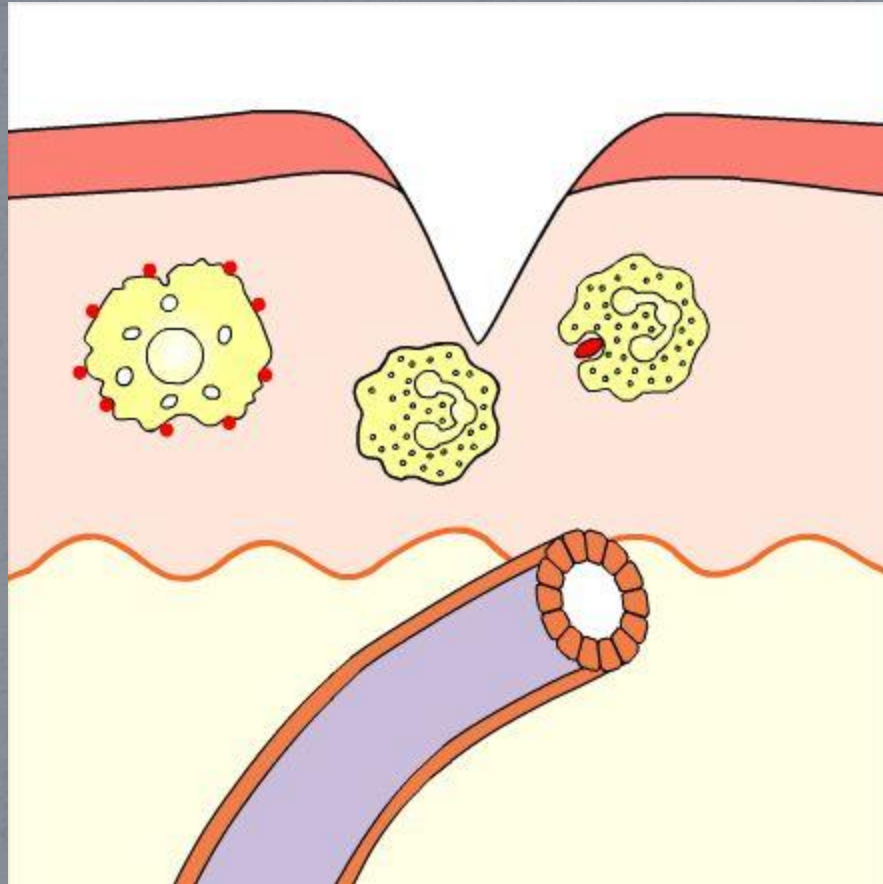
Antitela neutrališu patogene i pomažu fagocitozu



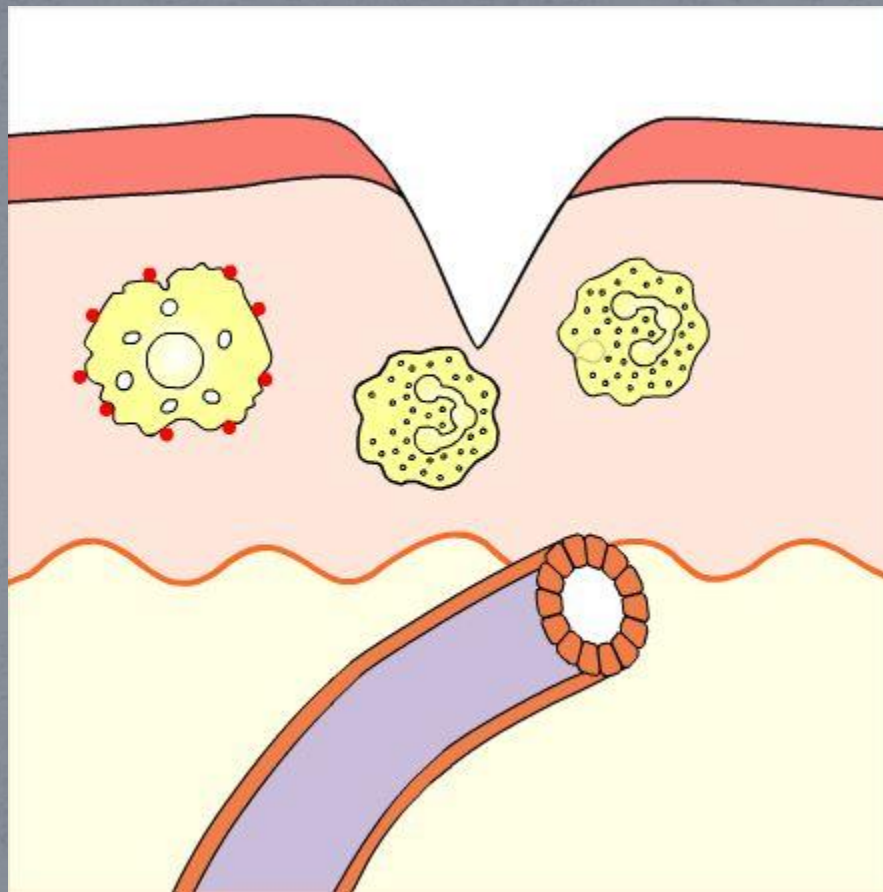
Antitela neutrališu patogene i pomažu fagocitozu



Antitela neutrališu patogene i pomažu fagocitozu



Patogen je uklonjen iz organizma



<http://instruction.cvhs.okstate.edu/vmed5253/immunobiology.swf>