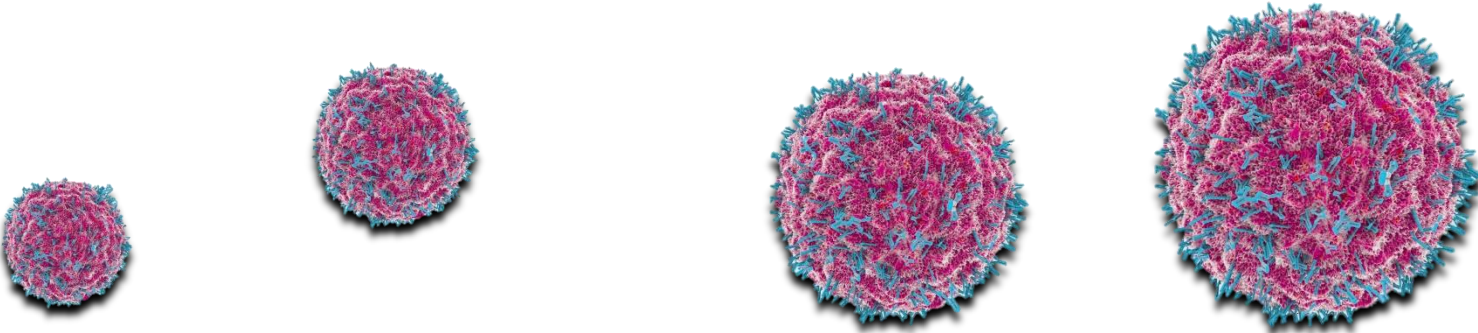
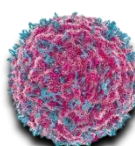
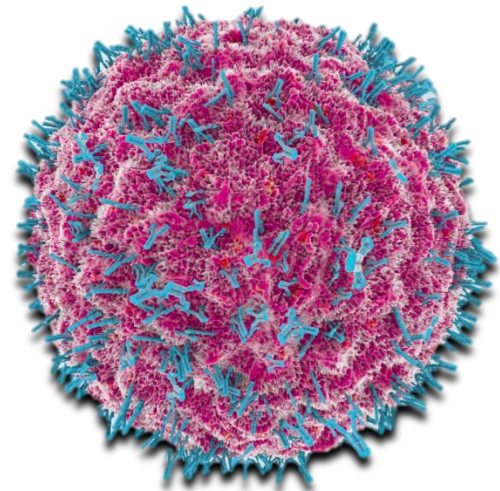
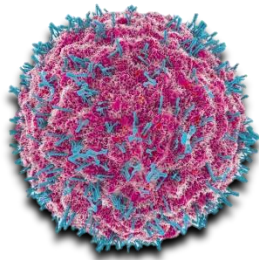
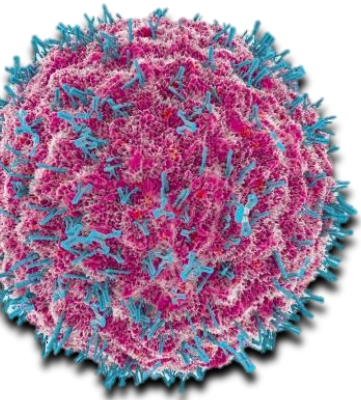




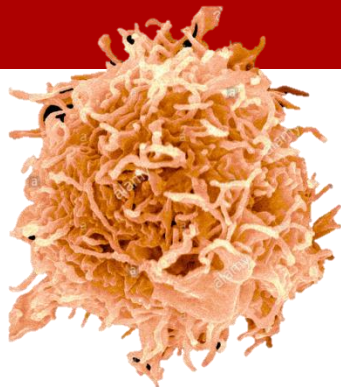
Mehanizmi regulacije imunološkog odgovora organizma



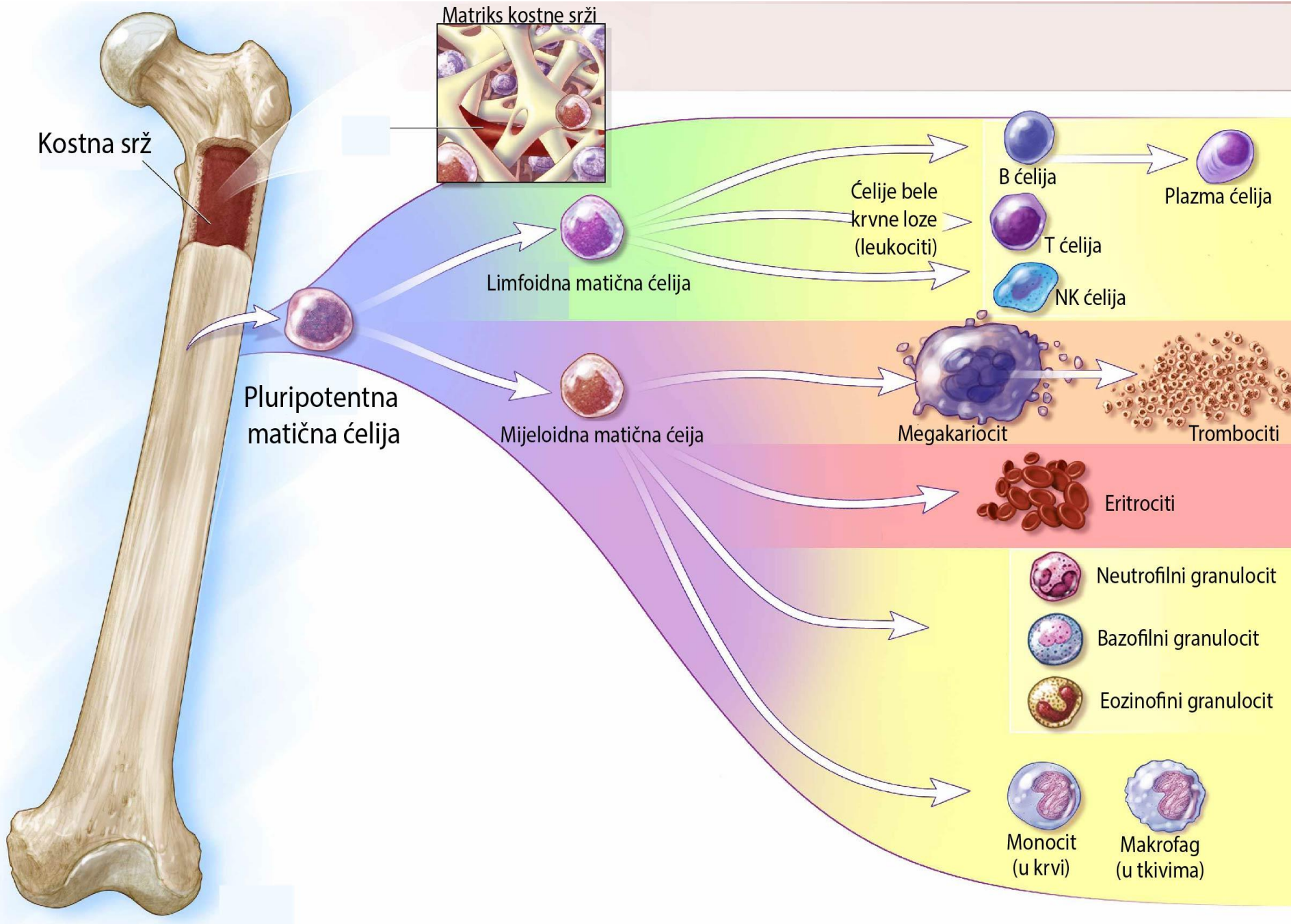
Ćelijska imunološka reakcija organizma



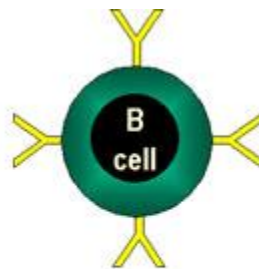
Limfociti



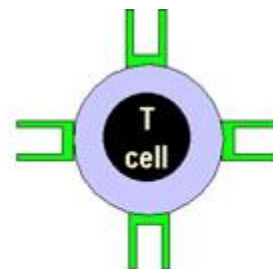
- **B limfociti** - nosioci humoralnog imunološkog odgovora
- efektori antitela
- **T limfociti** - pojedine subpopulacije nosioci i efektori ćelijskog imunološkog odgovora.
- Najznačajnije razlike među limfocitima su funkcionalne, dok su morfološke razlike vidljive samo pod elektronskim mikroskopom.



- B limfociti – naziv po Fabricijusovoj burzi (ptice), koštana srž – sisari (*eng.* bone marrow) - mesto sazrevanja
- T limfociti su dobili naziv po timusu u kome se odigrava proces njihove diferencijacije i delimičnog sazrevanja.
- T limfociti završavaju imunološko sazrevanje u perifernim limfatičnim organima gde stiču receptore za antigene.
- Imunološki zreli B limfociti – receptori imunoglobulini



B cell antigen receptors:
Surface Immunoglobulins
Two identical antigen recognition sites



T cell antigen receptors:
One antigen recognition site

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 - molecule inficiranih ćelija
Markeri na površini	CD19	CD3
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

Molekularne strukture na površini B i T limfocita (belezi i receptori)

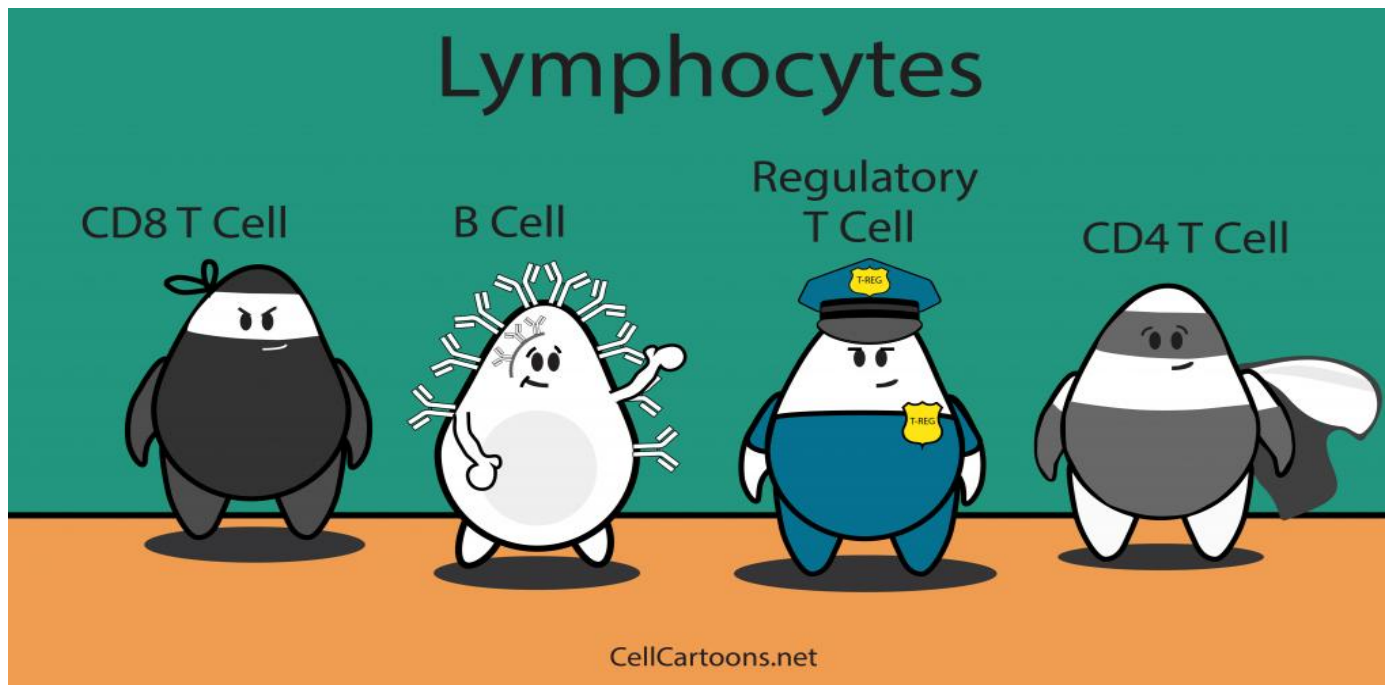
- 1. Antigeni diferentovanja (površinski belezi)

Na osnovu njih možemo razlikovati pojedine populacije limfocita.

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

Na T limfocitima su determinisani CD2, CD3, **CD4**, **CD8** i CD5 molekuli

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



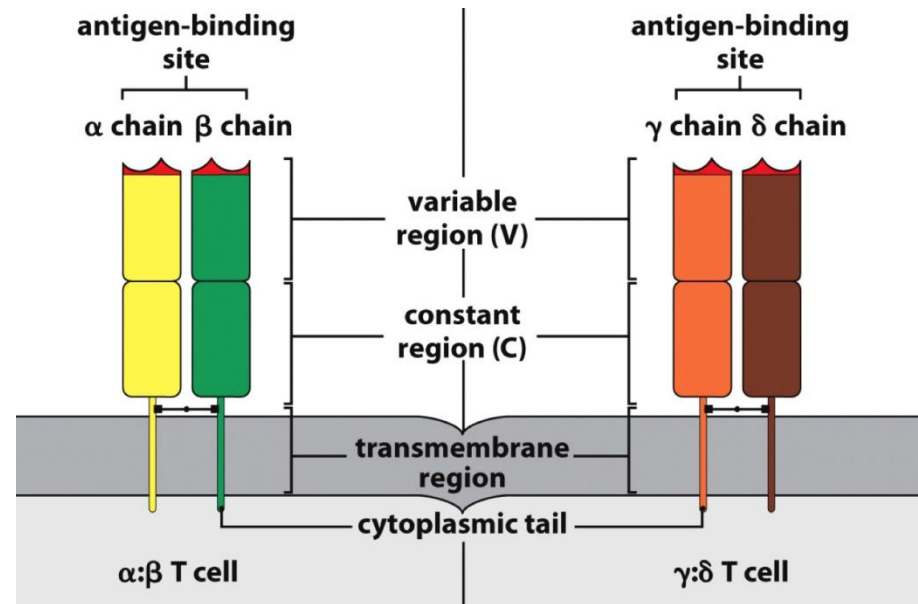
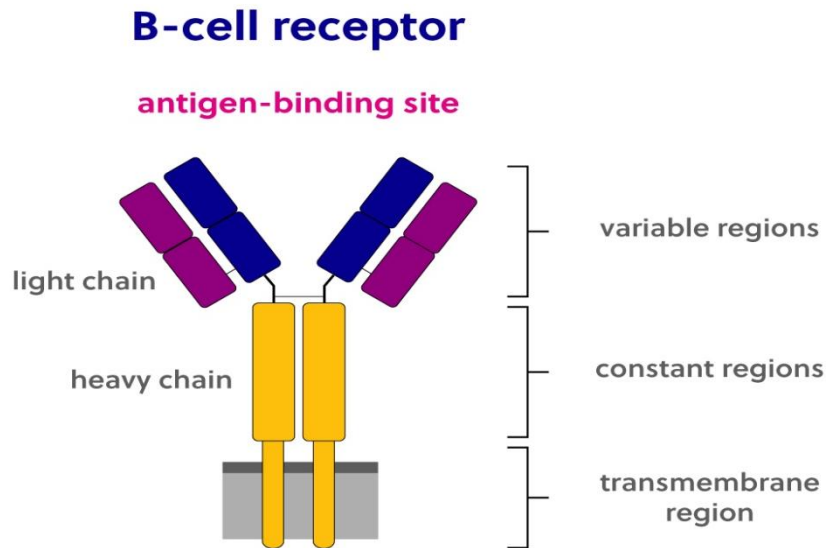
- **2. Funkcionalni belezi**

Postoje u reakcijama limfocita na mitogene agense (supstancije biljnog porekla) koji stimulišu njihovu proliferaciju

- **3. Različiti površinski receptori na T i B limfocitima:**

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

- Humoralni imunološki odgovor - imunoglobulinski receptori na B ly
- Ćelijski imunološki odgovor - α/β i γ/δ heterodimerni receptori na T ly - ostvaruju specifičnu vezu sa determinantnim grupama određenog antigena.



Receptori B limfocita

- Svi receptori na jednom B limfocitu su imunoglobulini

Jedan alotip i jedan izotip
(jedna vrsta Ig receptora)

*čovjek - dva izotipa IgM i IgD

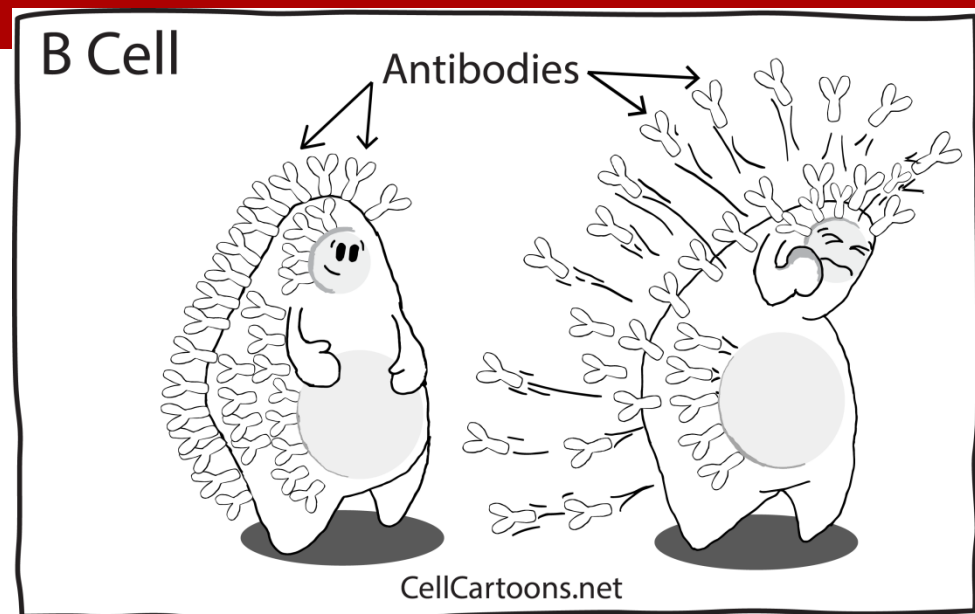
Jedan idiotip (iste specifičnosti!!)



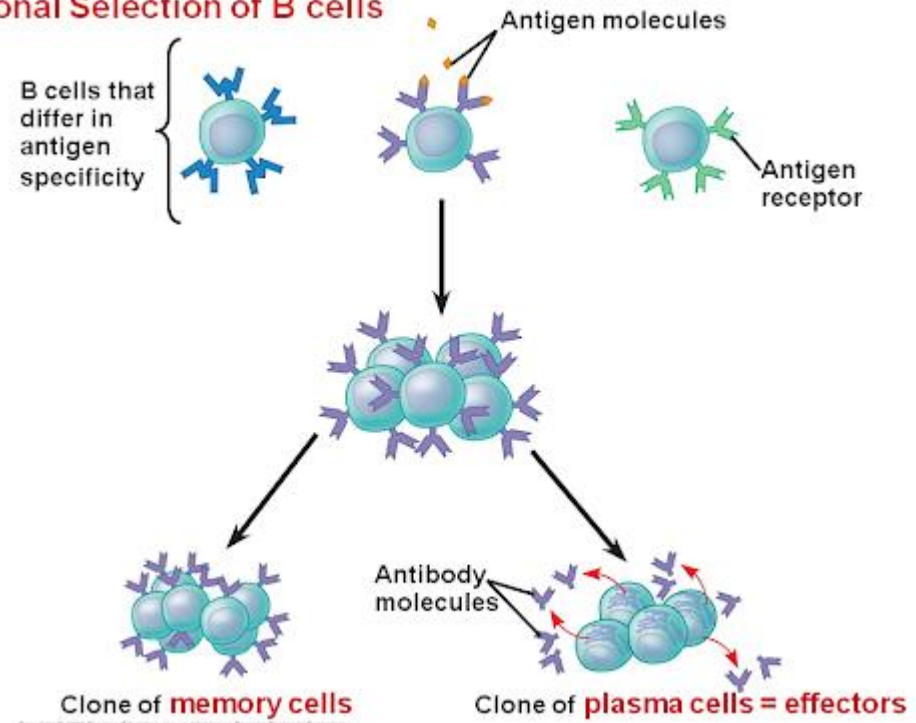
B limfociti se granaju u “klonove” (loze) specifične za pojedine antigene.

Skup B limfocita istog idiotipa = jedan klon

Br. antigena uslovljava broj potencijalnih klonova B limfocita

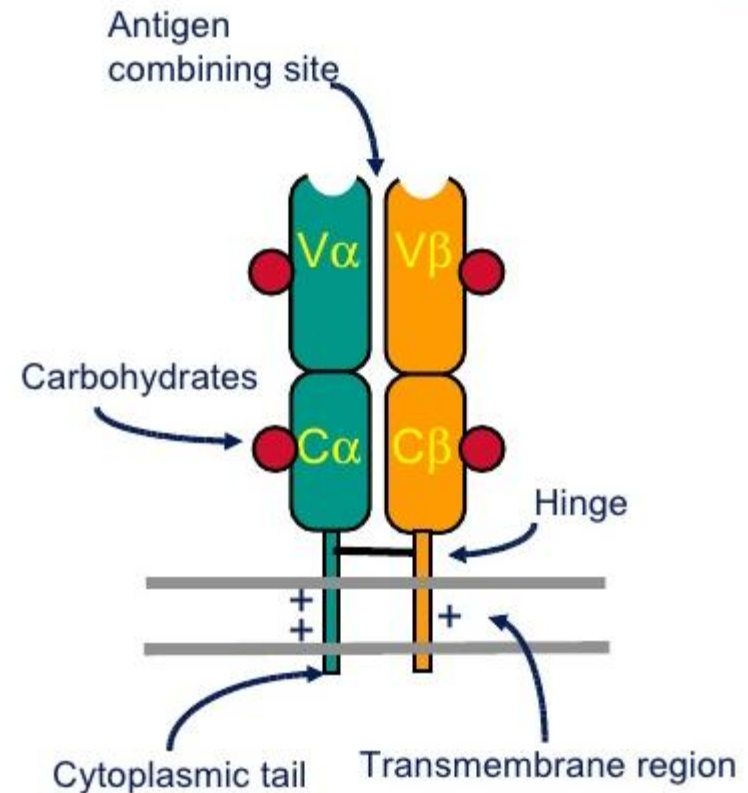


Clonal Selection of B cells



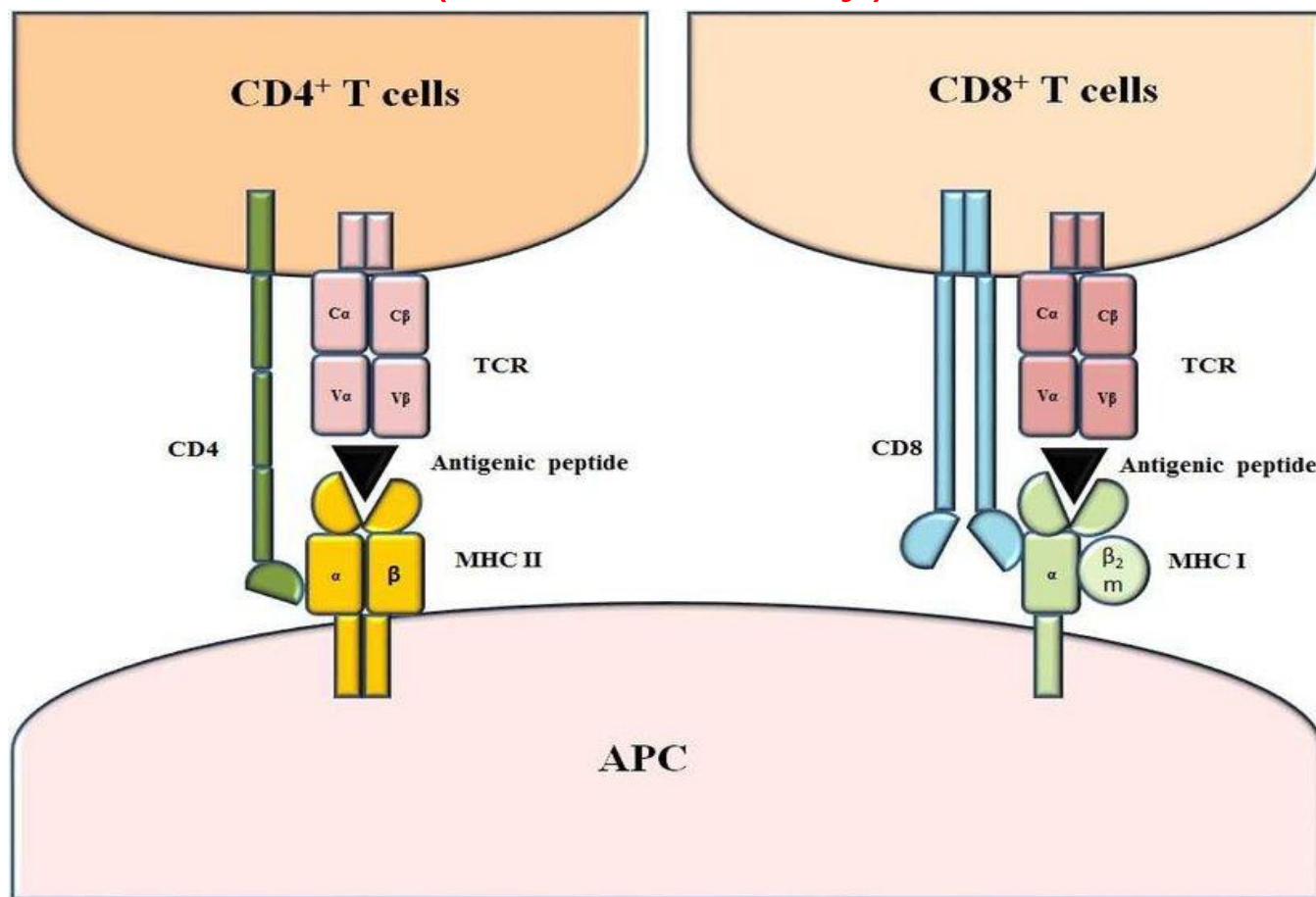
Receptori T limfocita

- 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).

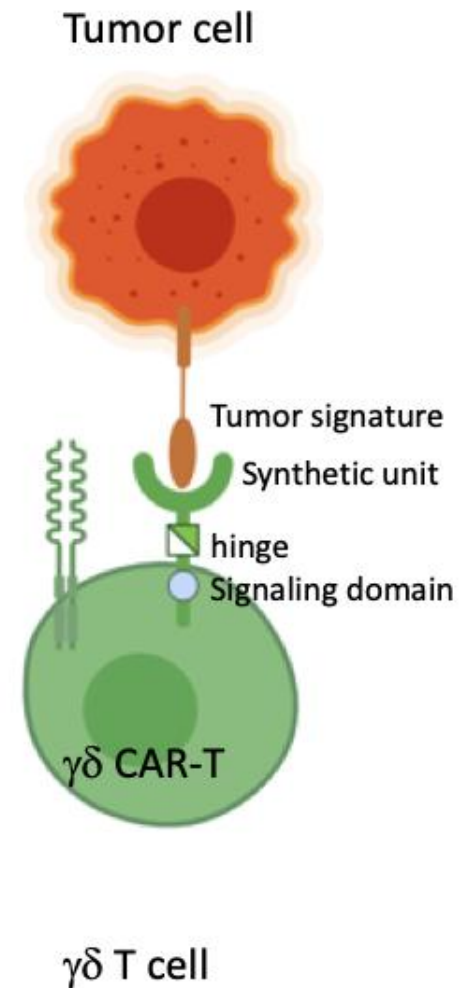
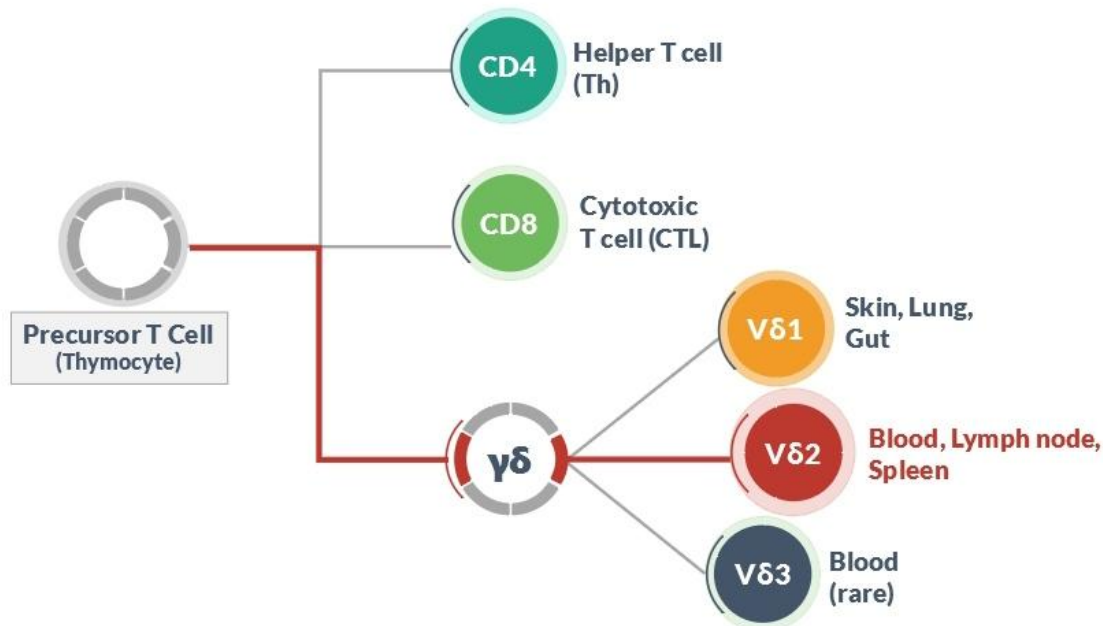


α i β lanci stupaju u reakciju sa kompleksom određenih antigena predstavljenih na molekulima MHC I ili II klase na površini antigen prezentujućih ćelija.

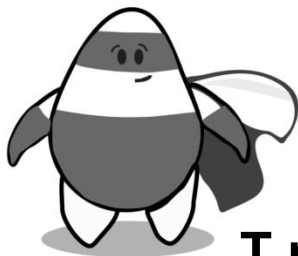
α i β receptore poseduju $CD4^+$ T Ly (pomoćnički T Ly) i $CD8^+$ Tly (cititoksični T Ly)



- T limfociti sa γ/δ receptorima (malobrojniji) - nije potrebna pomoć MHC molekula u prepoznavanju antigena i vezivanju za isti.
- 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



CD4 T Cell



CellCartoons.net

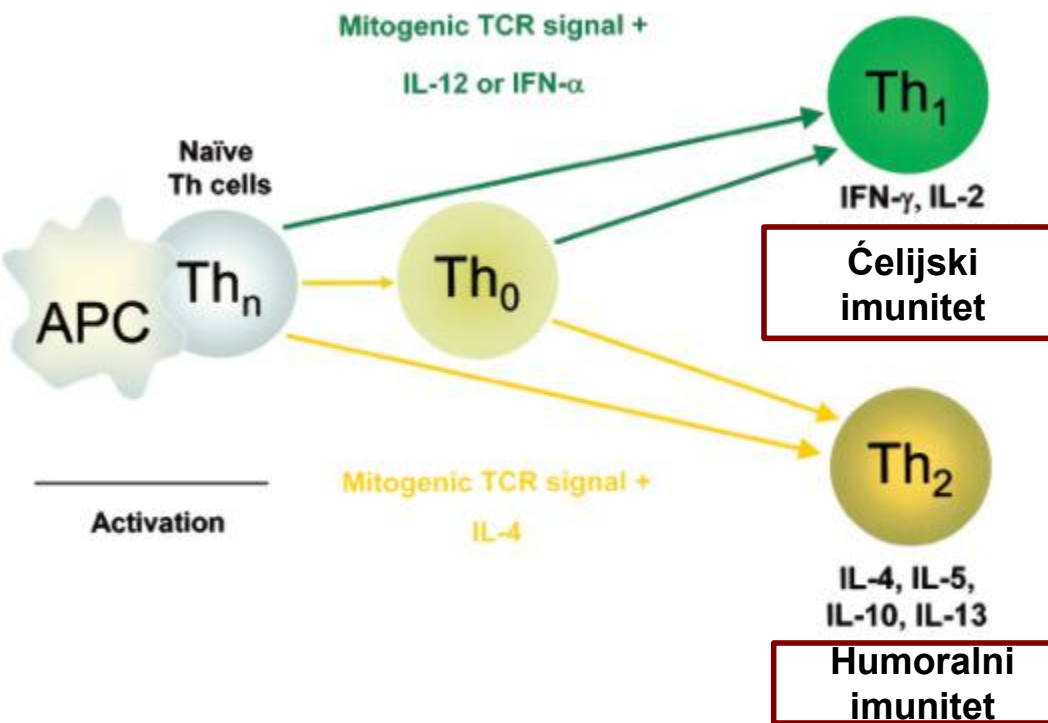
Subpopulacije T limfocita

Regulatorni T limfociti

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

Pomažu -razvoj aktivisanih B Ly i diferencijaciju u plazmocyte

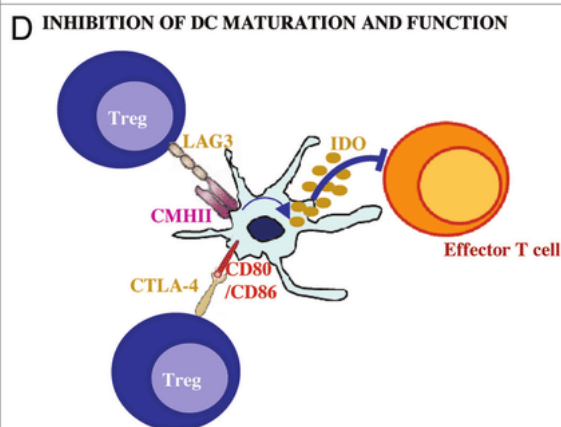
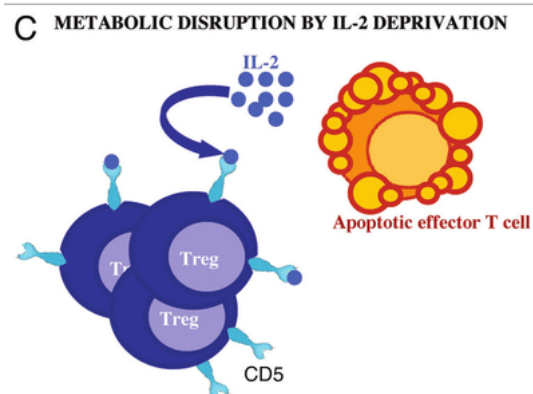
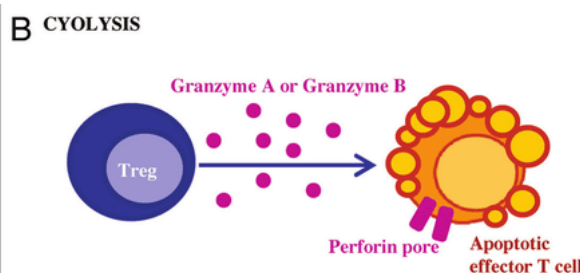
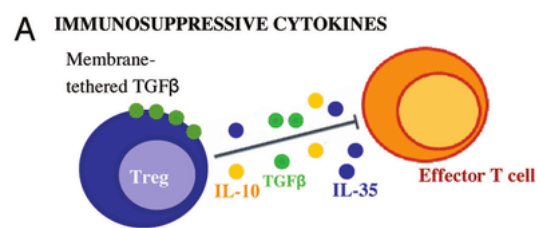
-razvoj efektorskih T Ly koji luče određene citokine važne za humoralni i ćelijski imunološki odgovor.



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



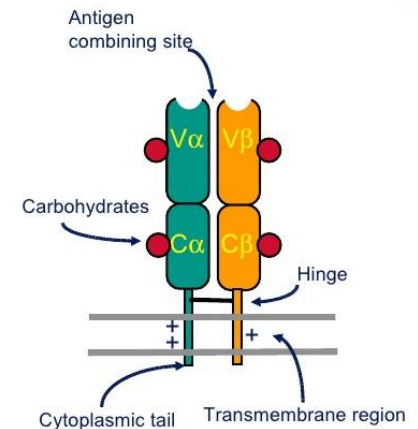
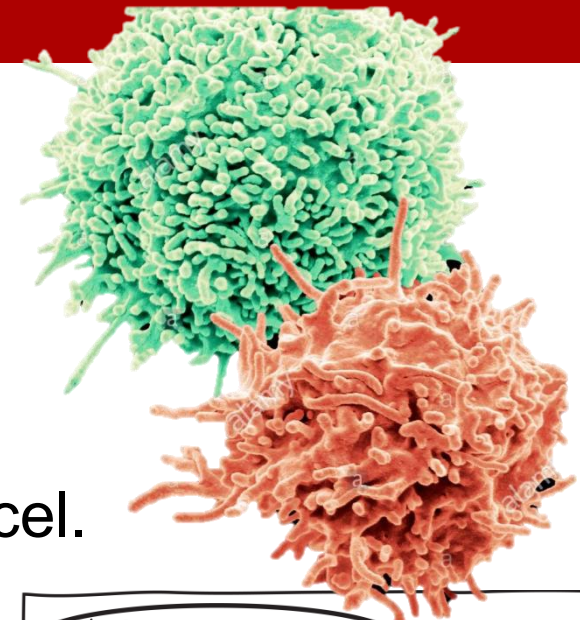
Efektorski T limfociti

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)



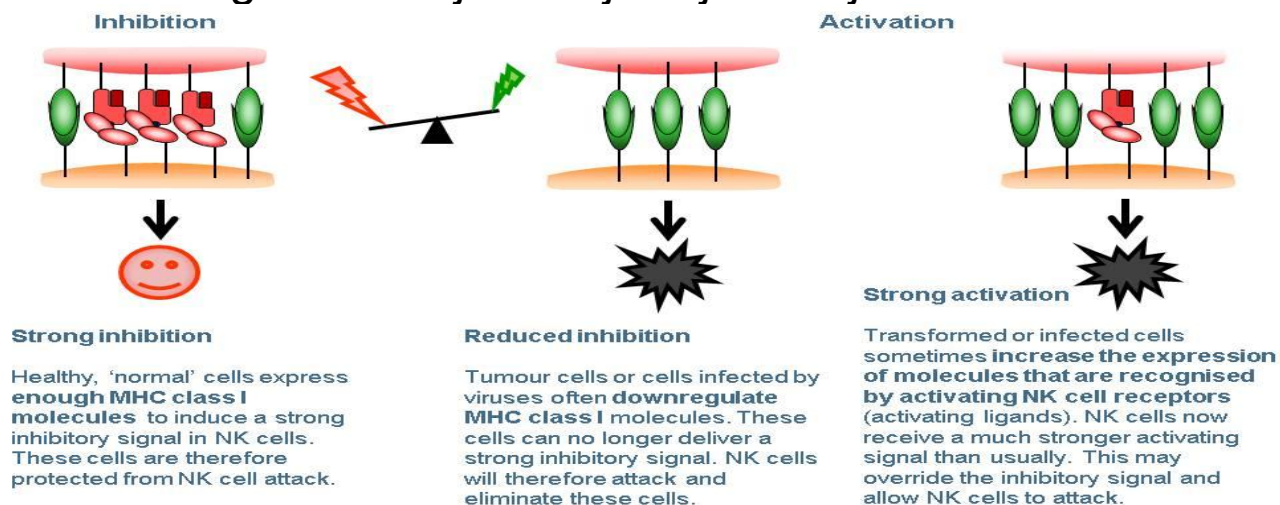
NK ćelije (natural killer) – razaraju ćelije različitih tumora, a u organizmu se nalaze u manjem broju u odnosu na ostale subpopulacije T ćelija

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)

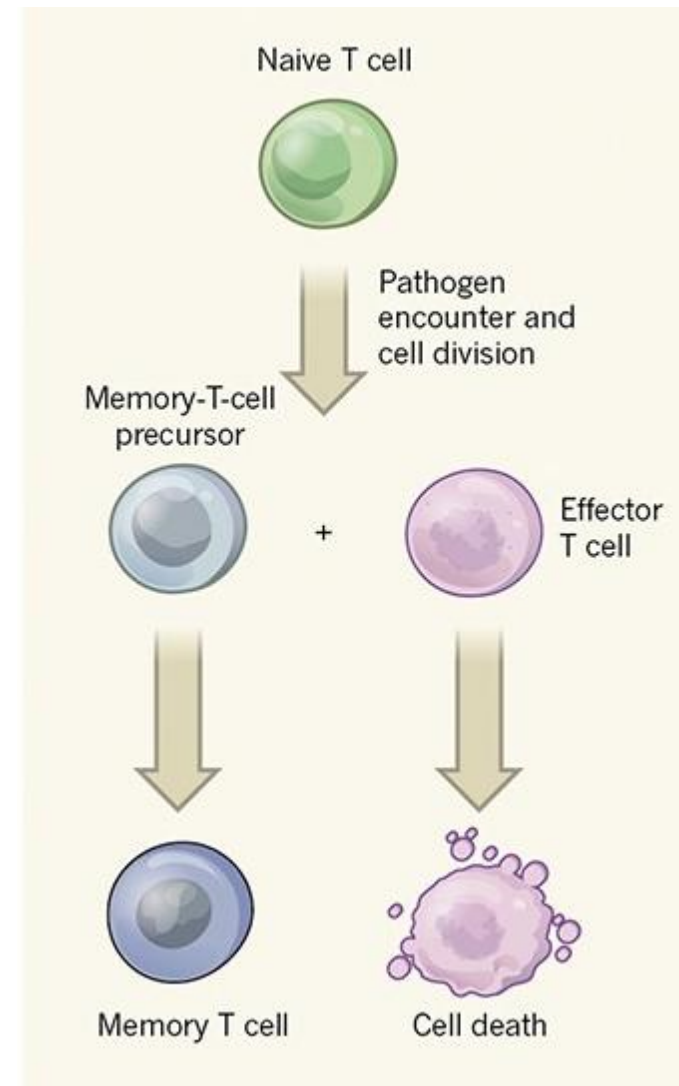
Stalno proveravaju ćelije organizma na prisustvo signala koji ukazuju na neki patološki proces

Oslobađaju citotoksične granule koje liziraju ciljnu ćeliju



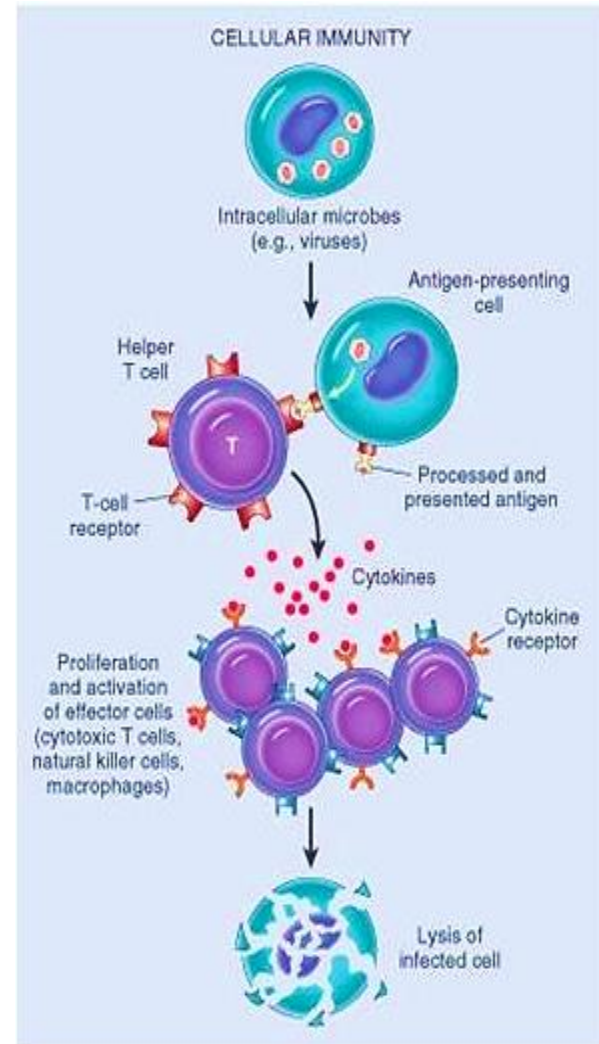
Tdth (*eng.* delayed type of hypersensitivity) limfociti odgovorni za kasni tip preosetljivosti

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.



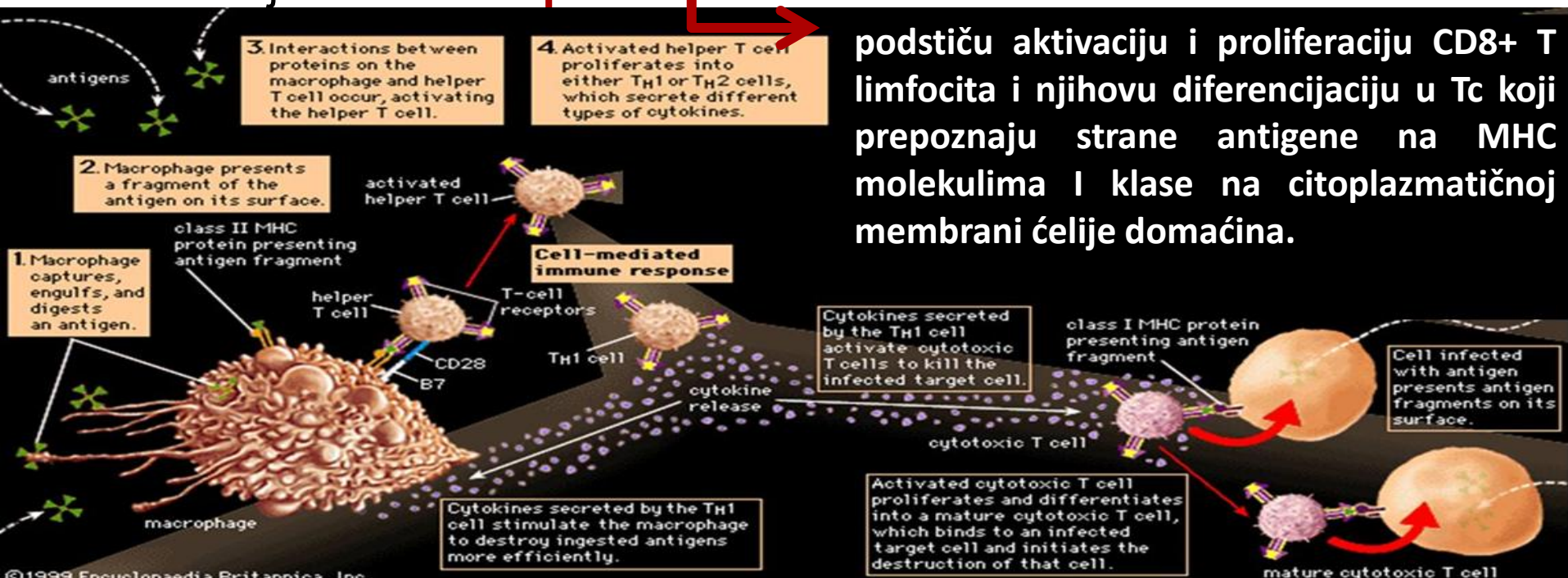
Ćelijski imunološki odgovor

- 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



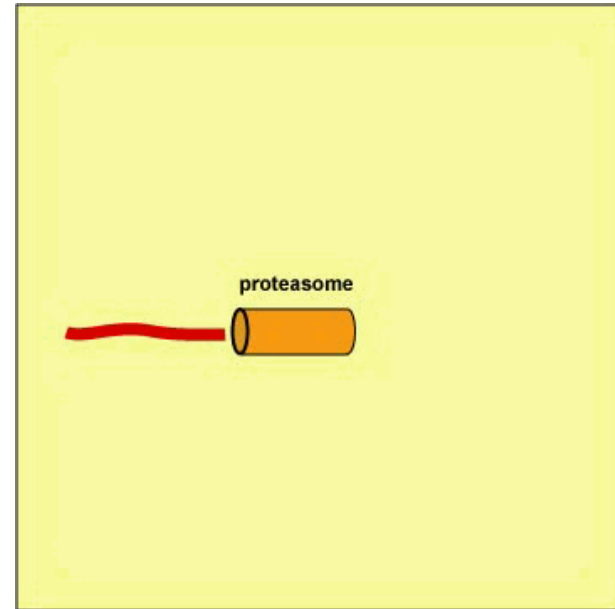
Prodor antigena i aktivacija

- 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.

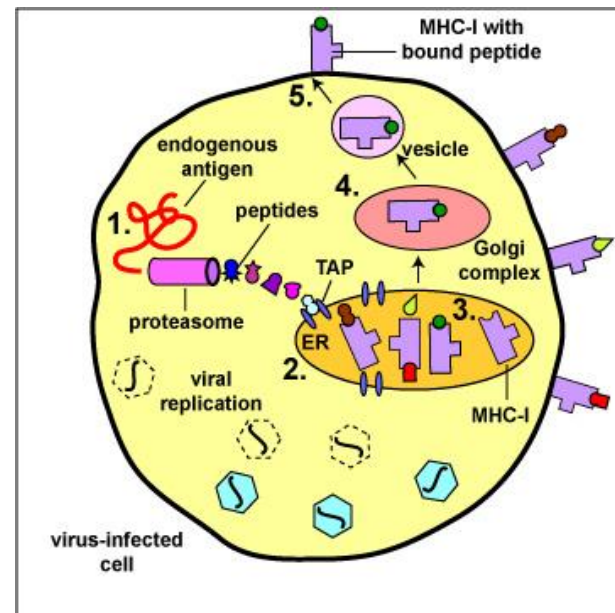
- U isto vreme, patogen inficira druge ćelije organizma
 - Tokom replikacije intracel. patogena u ćeliji domaćina virusni ili bakterijski proteini se razgrađuju u veliki broj peptidnih molekula pomoću proteazoma u citoplazmi.
 - Peptidni molekuli se vezuju za MHC-I molekule u EPR – Goldzijev aparat-citoplazmatska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



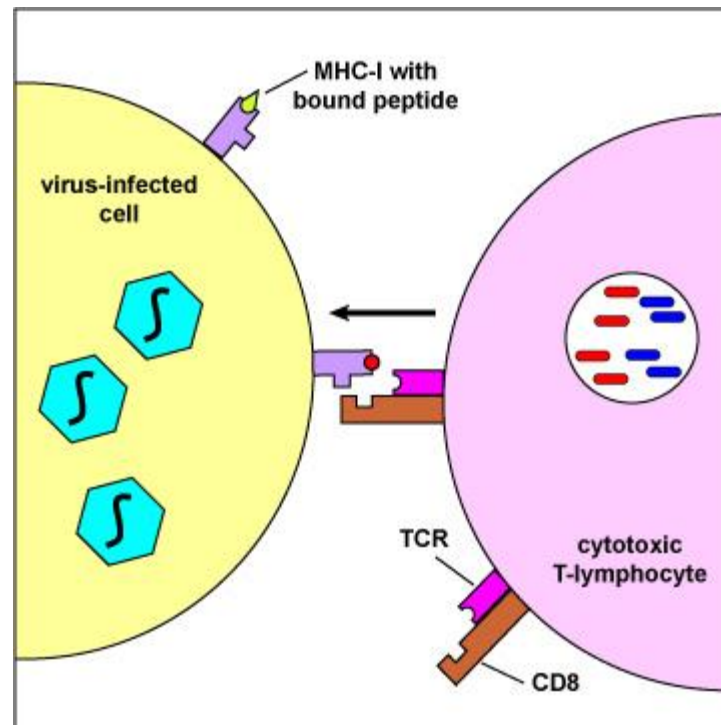
- Tri ključna signala za aktivaciju Tc ćelija:

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

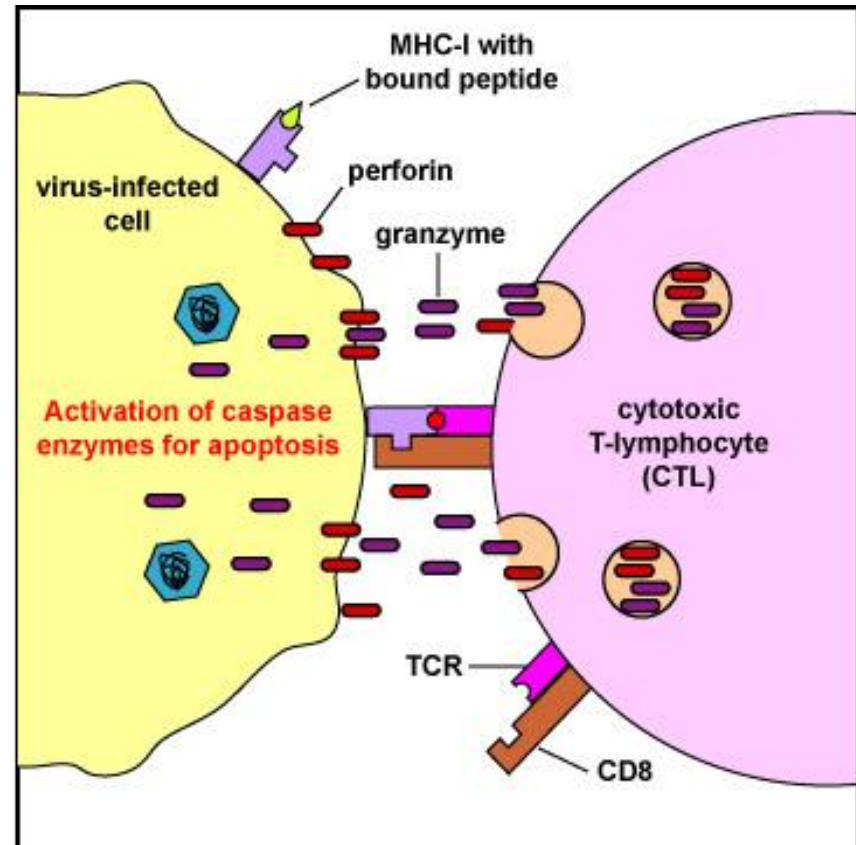


[https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Kaiser\)/Unit_6%3A_Adaptive_Immunity/14%3A_Cell-Mediated_Immunity](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Kaiser)/Unit_6%3A_Adaptive_Immunity/14%3A_Cell-Mediated_Immunity)

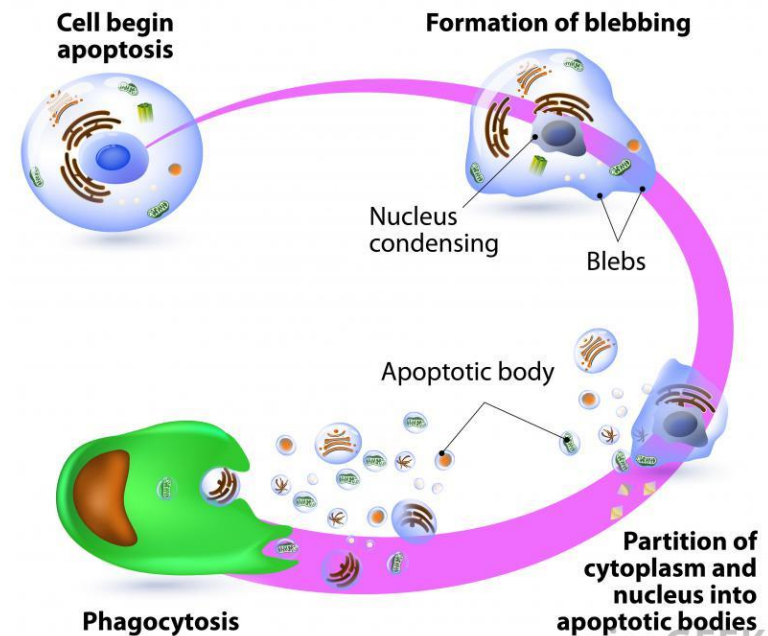
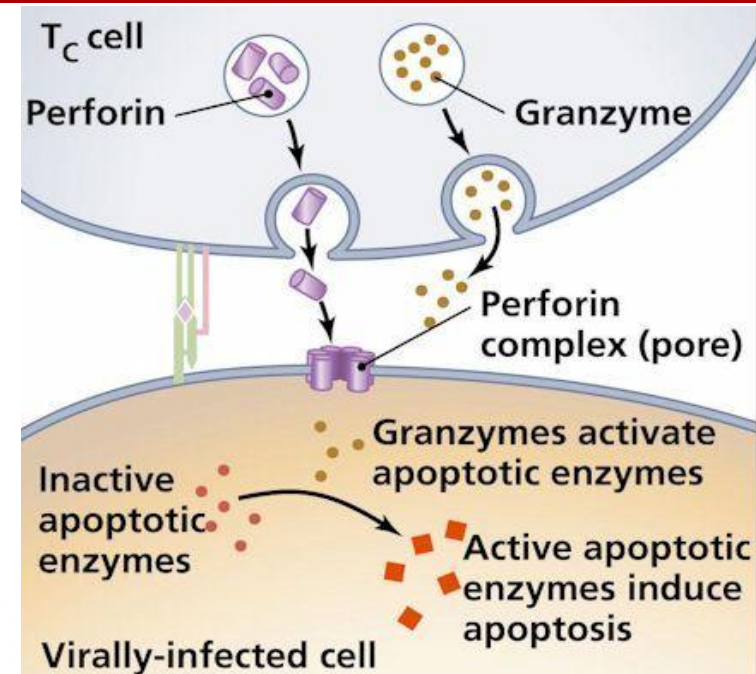
Efektorska faza

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

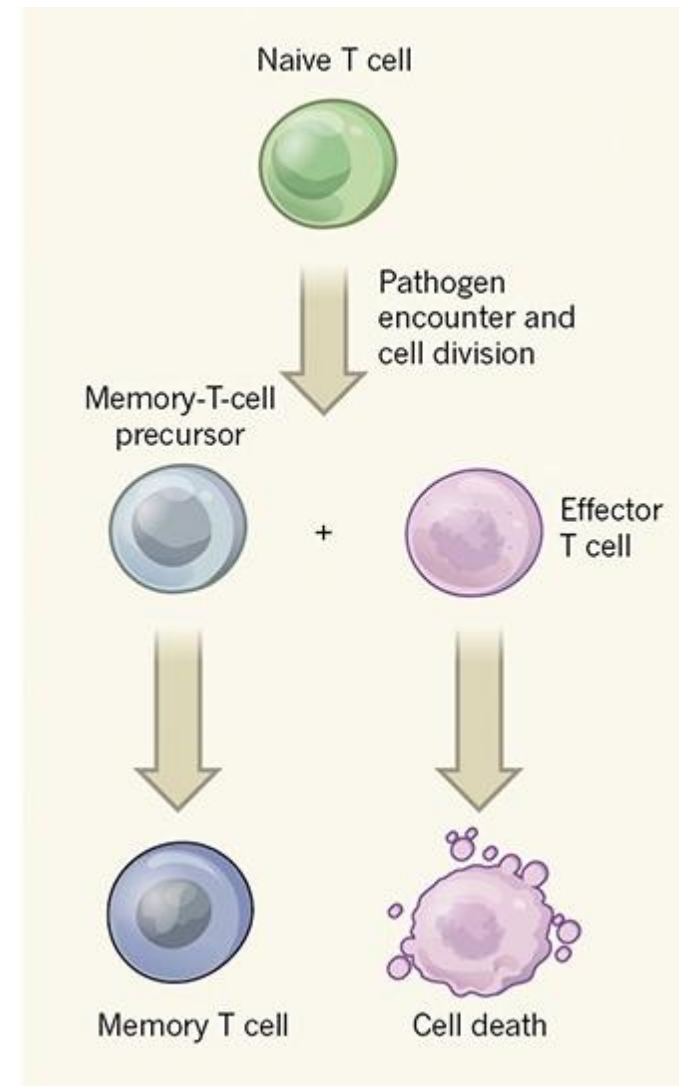
1. Perforini
2. Granzimi
3. Granulizin



- **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

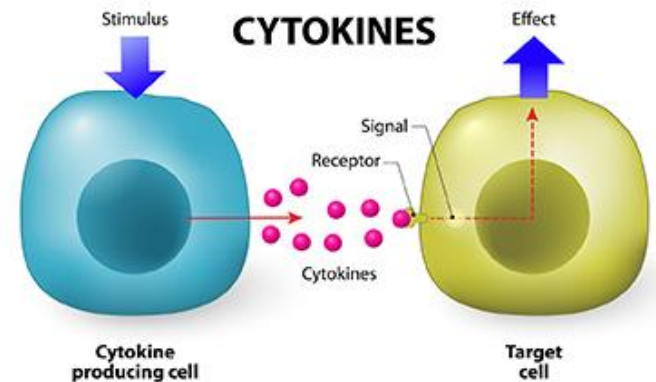
Uglavnom ih proizvode ćelije imunološkog sistema

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.

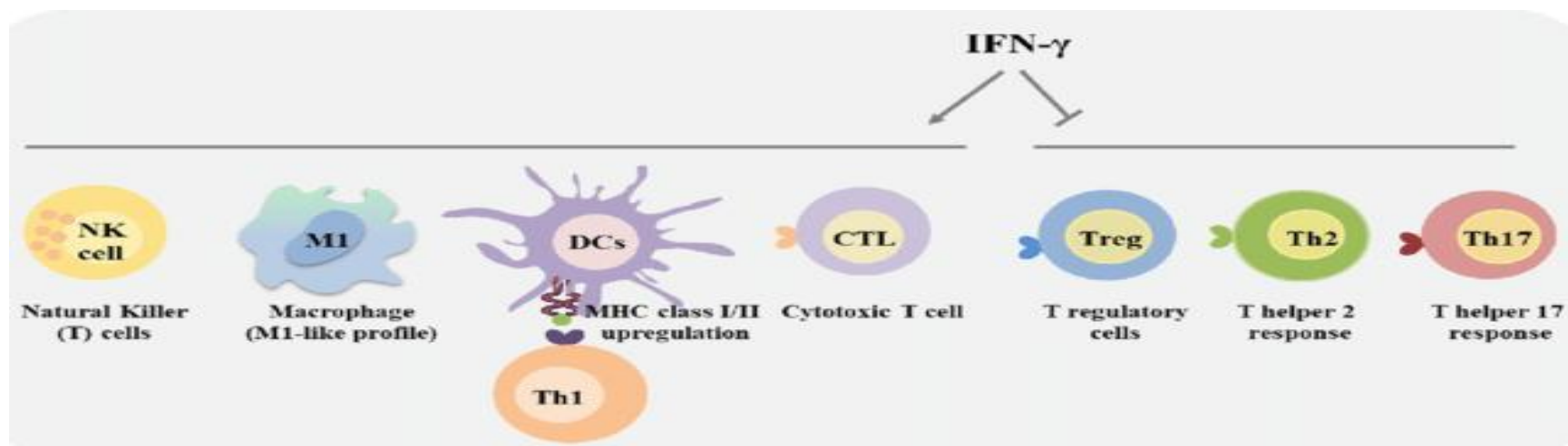


-Interferoni tipa I

2 klase - IFN- α i IFN- β

-Interferoni tipa II

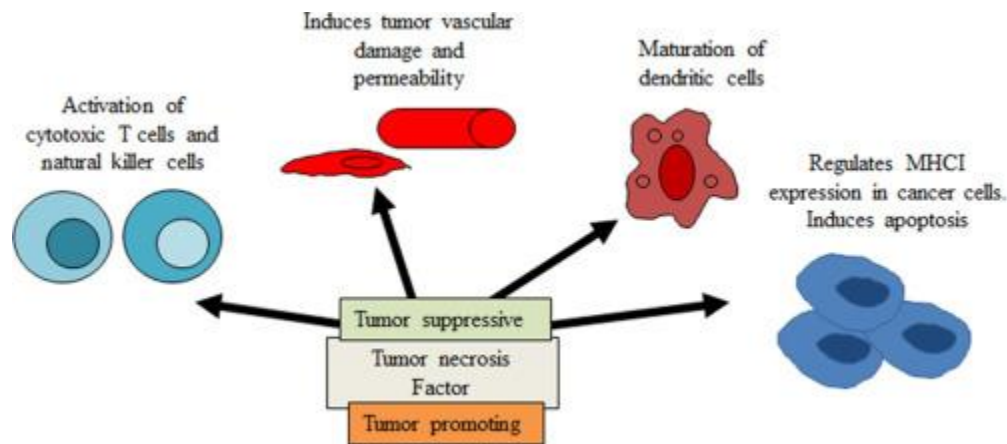
IFN- γ stimuliše ćelijski imunološki odgovor –TC, NK ćelije i pospešuje fagocitozu



Faktori nekroze tumora

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

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



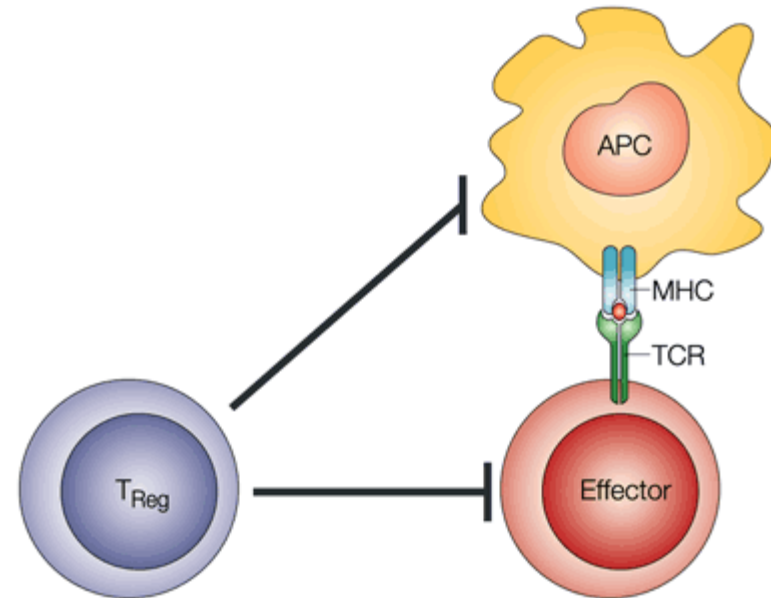
REGULATORNI T LIMFOCITI

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.

