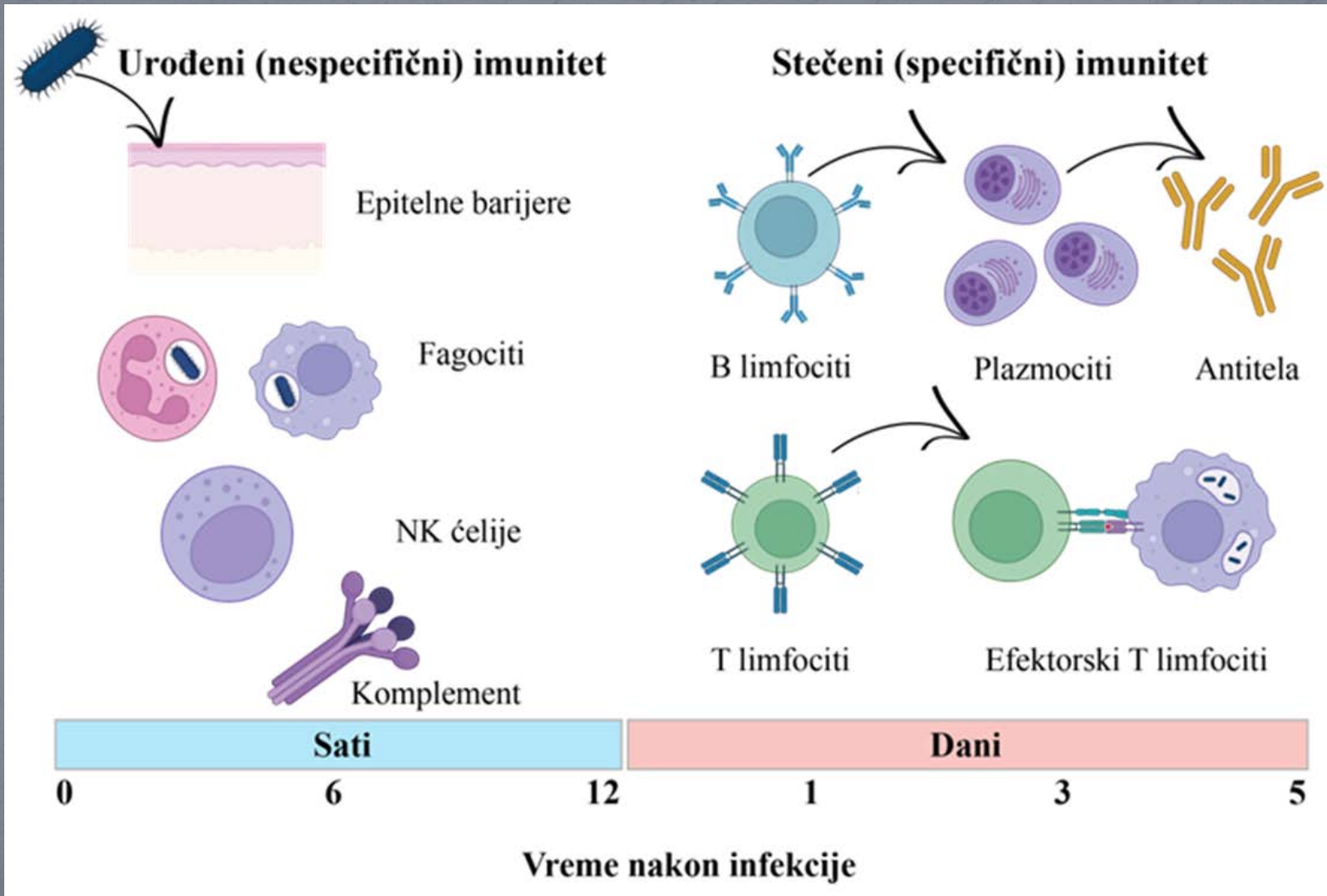


Humoralna imunska reakcija - sudbina antigena u organizmu, međucelijska saradnja kod humoralne imunske reakcije

**Dinamika humoralnog imenskog odgovora
organizma na antigene - primarni i sekundarni
imunski odgovor i stvaranje antitela**

prof. dr Dejan Krnjaić

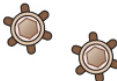
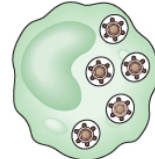
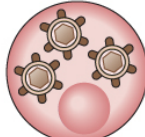
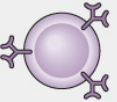
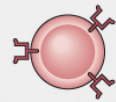
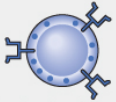
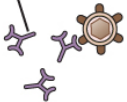
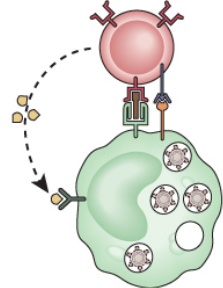
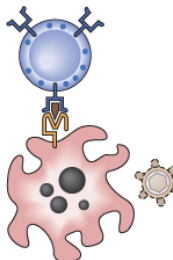
Osnovni mehanizmi urođene i stečene imunosti



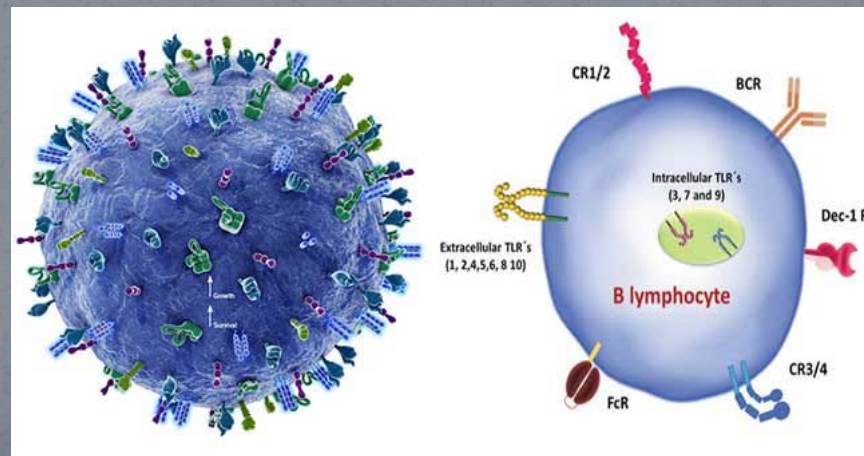
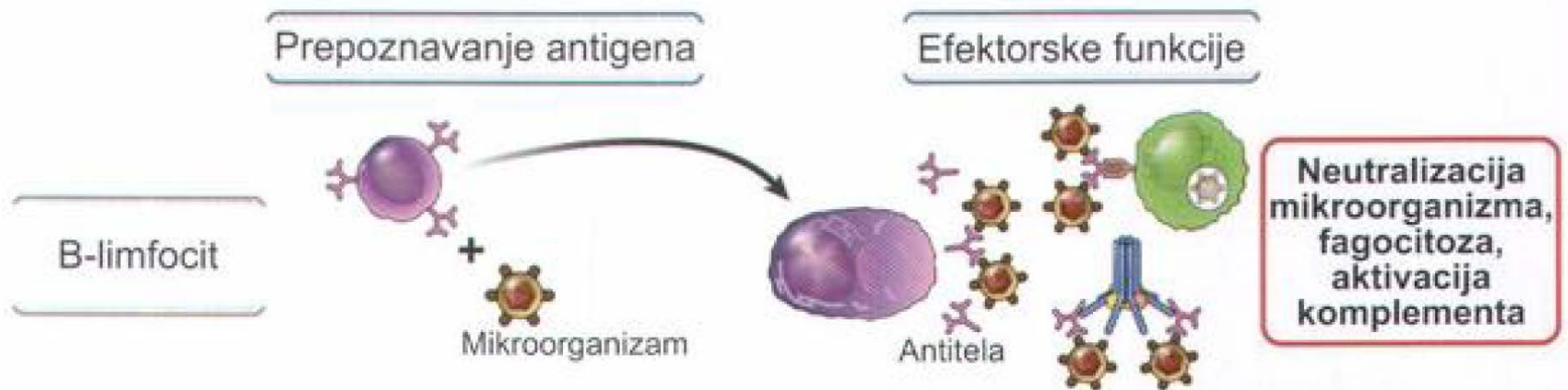
Imunski sistem organizma

1. **Urođeni odbrambeni mehanizmi** u koje spadaju:
fagocitne ćelije, komplement, odbrambeni citokini i ćelije prirodne ubice – NK -natural killer cells;
2. **Stečeni, specifični mehanizmi odbrane** u koje spadaju:
 - a. **humoralna imunost** koja se zasniva na antitelima kao efektorima – proizvode ih plazmociti koji nastaju od B limfocita,
 - b. **ćelijska imunost** koja se zasniva na delovanju citokina aktivisanih T limfocita pomagača i citotoksičnih efektorskih T limfocita.

Stečena imunost u zavisnosti od karakteristike infekcije mikroorganizmima

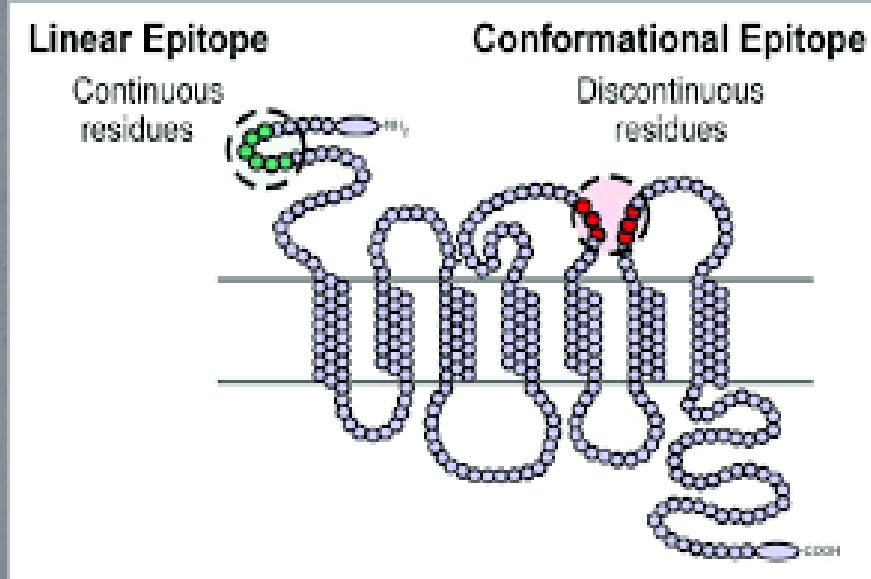
	Humoralna imunost	Ćelijska imunost	
Mikroorganizam	 Ekstracelularni mikroorganizmi	 Fagocitovani mikroorganizmi u makrofagu	 Intracelularni mikroorganizmi (npr. virusi) koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije
Limfociti koji odgovaraju	 B-limfocit	 Pomoćnički T-limfocit	 Citotoksični T-limfocit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

Humoralna stečena imunost – B ćelije/limfociti



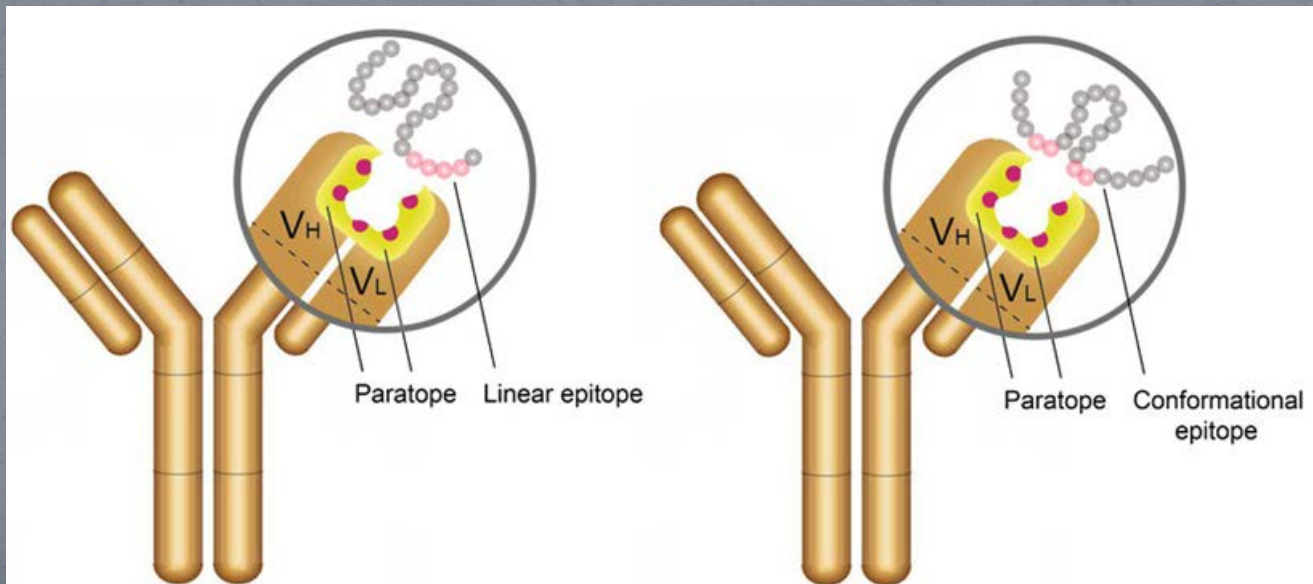
Stečena imunost

- Prepoznaje veliki broj različitih molekula mikroorganizama, a **dati molekuli** koje specifično prepoznaju limfociti ili antitela nazivaju se **antigeni**.
- Antigeni poseduju **determinantne grupe** – **epitope** koje određuju njihovu imunsku specifičnost.



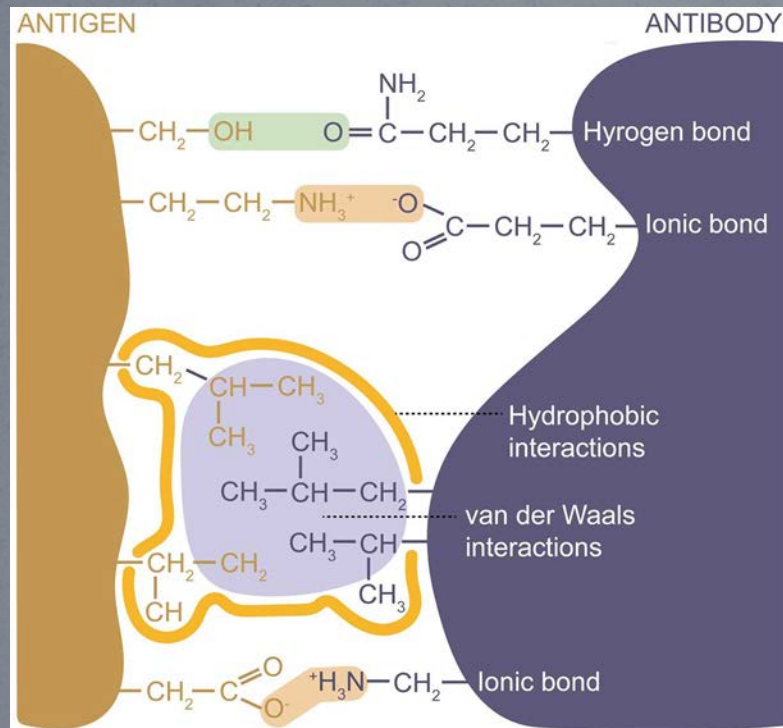
Stečena imunost

- Sa varijabilnim regionima antitela ili sa receptorima T limfocita epitopi ostvaruju vezu po principu “ključ –brava”.
- Specifičnost antitela odnosno receptora T limfocita može se posmatrati kao mera dobrog uklapanja između mesta prepoznavanja antigena - **paratopa** i odgovarajuće antigene determinante - **epitopa**, ili kao sposobnost antitela/receptora T limfocita da razlikuje slične ili različite antigene.



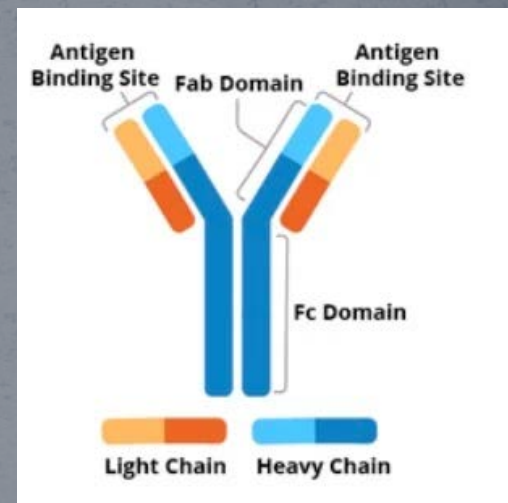
Stečena imunost – „ključ brava“ vezivanje

Epitop - Paratop



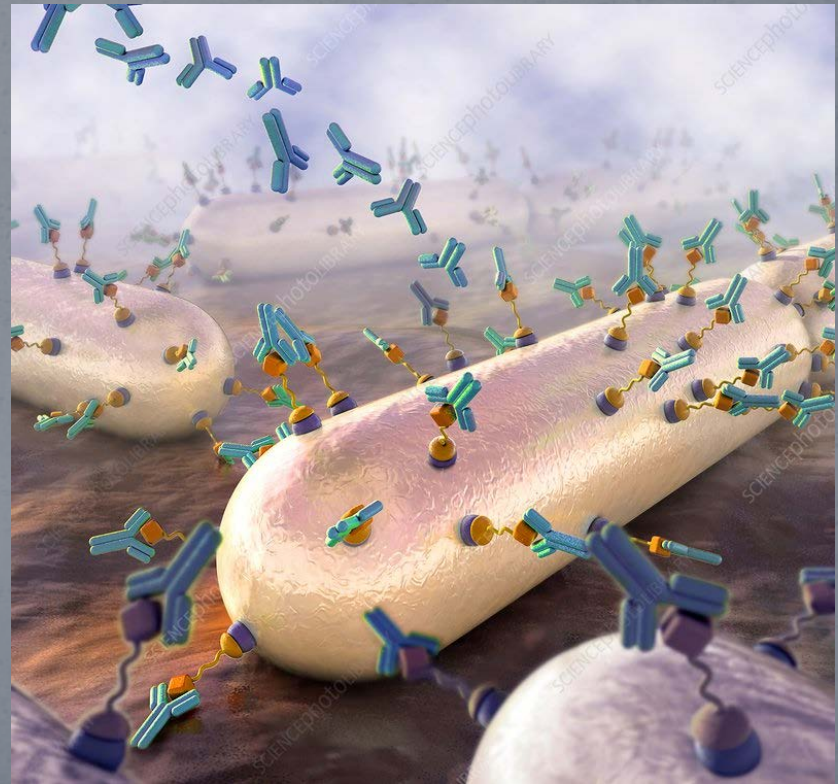
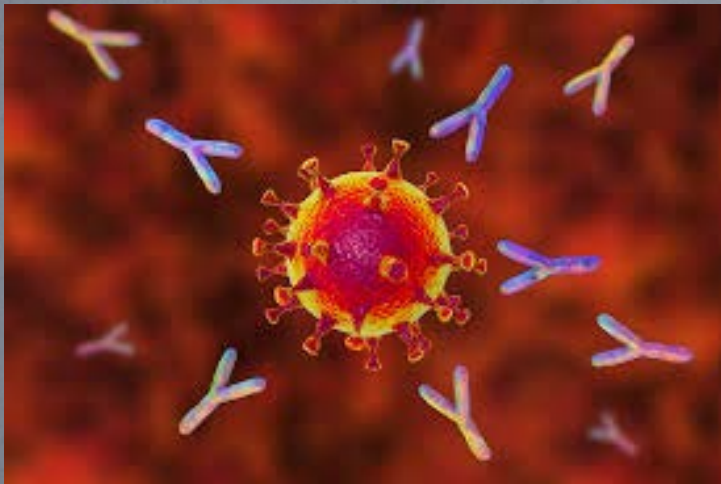
Humoralna imunska reakcija - antitela

- Humoralna imunska reakcija je deo adaptivne – stečene imunosti koja se zasniva na produkciji antitela koja se nakon toga nalaze u telesnim tečnostima (krv, limfa, sekret).
- Antitela – imunoglobulini su specifični proteini koje proizvode plazma ćelije (diferentovani B-limfociti) kao odgovor na prisustvo antigena i imaju ulogu u prepoznavanju, vezivanju i neutralizaciji stranih supstanci u organizmu.



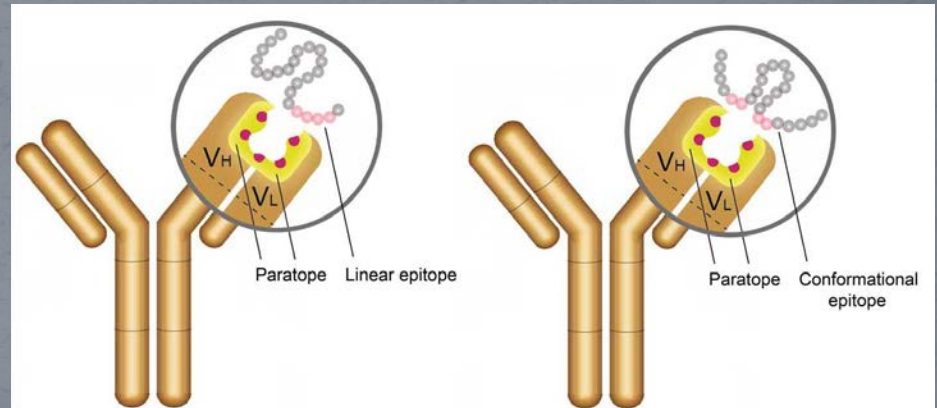
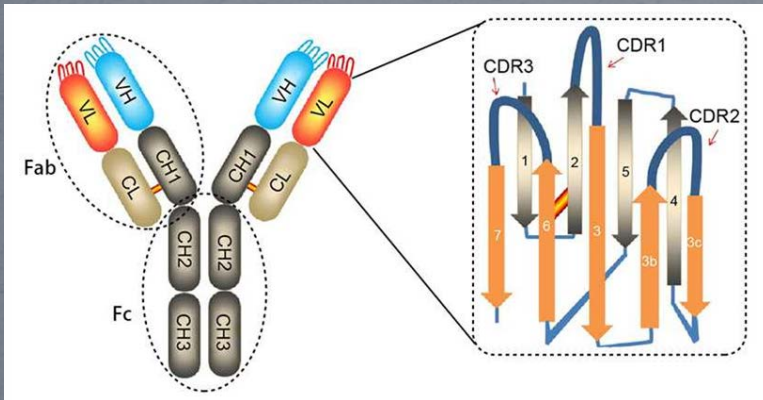
Humoralna imunska reakcija - antitela

- Humoralni imunski odgovor je prvenstveno odgovoran za odbranu organizma od ekstracelularnih patogena, kao što su bakterije i virusi, koji cirkulišu u telesnim tečnostima poput krvi i limfe.



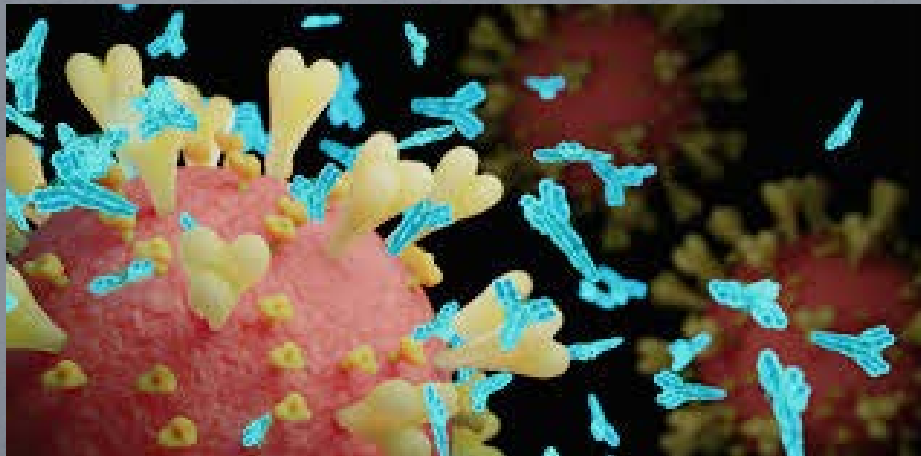
Humoralna imunska reakcija - antitela

- Svako antitelo ima: dva teška (H) lanca i dva 2 laka (L) lanca
- Fab region – vezuje antigen
- Fc region – aktivira efektorske mehanizme - fagocite, komplement



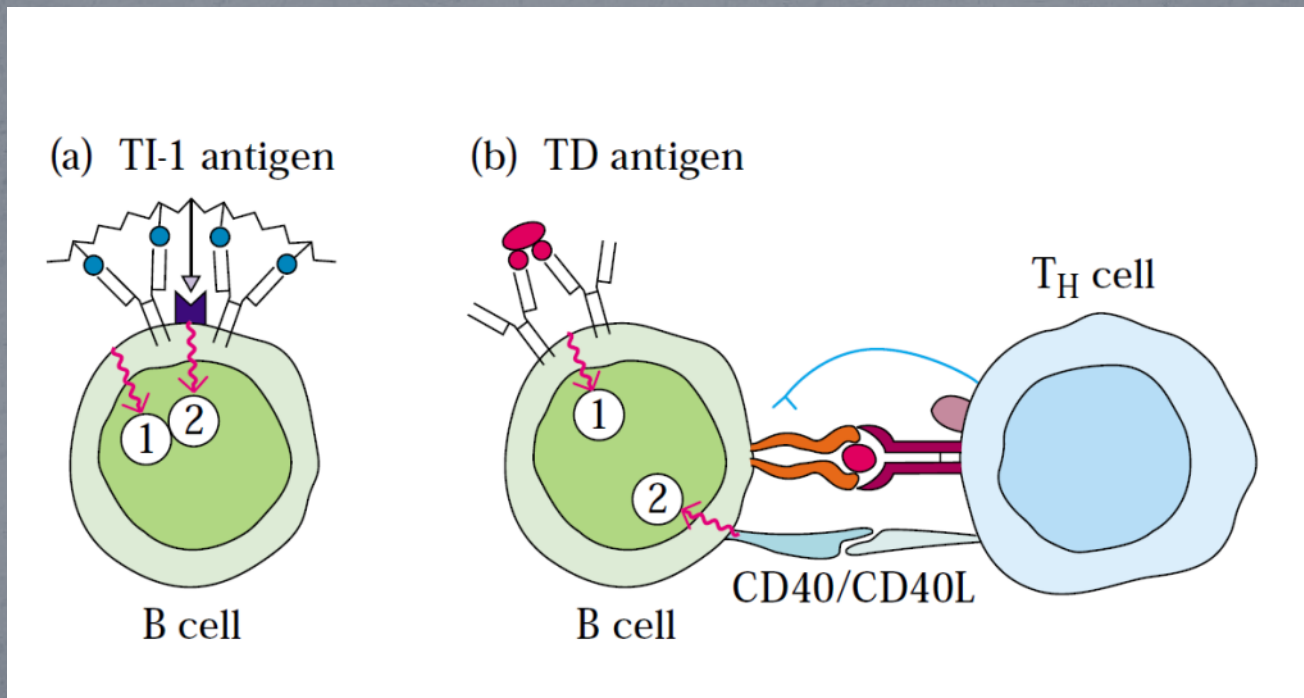
Humoralna imunska reakcija – kako funkcioniše?

- Antigen (npr. bakterija, virus, toksin) uđe u organizam
- B-limfocit prepozna antigen (često uz pomoć T-helper ćelija)
- B-ćelija se diferencira u plazma ćeliju
- Plazma ćelija proizvodi specifična antitela
- Antitela se vežu za antigen i omogućavaju njegovo uklanjanje



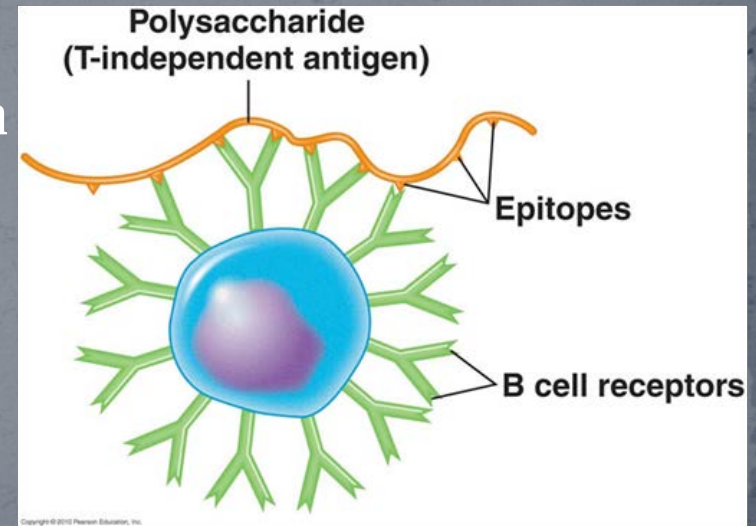
Antigeni nezavisni i zavisni od timusa

- Antigeni nezavisni od timusa (T-nezavisni) i antigeni zavisni od timusa (T-zavisni) razlikuju se po tome da li je za aktivaciju B-limfocita potrebna pomoć T-helper ($CD4^+$) ćelija, kao i po kvalitetu imunskog odgovora koji nastaje.

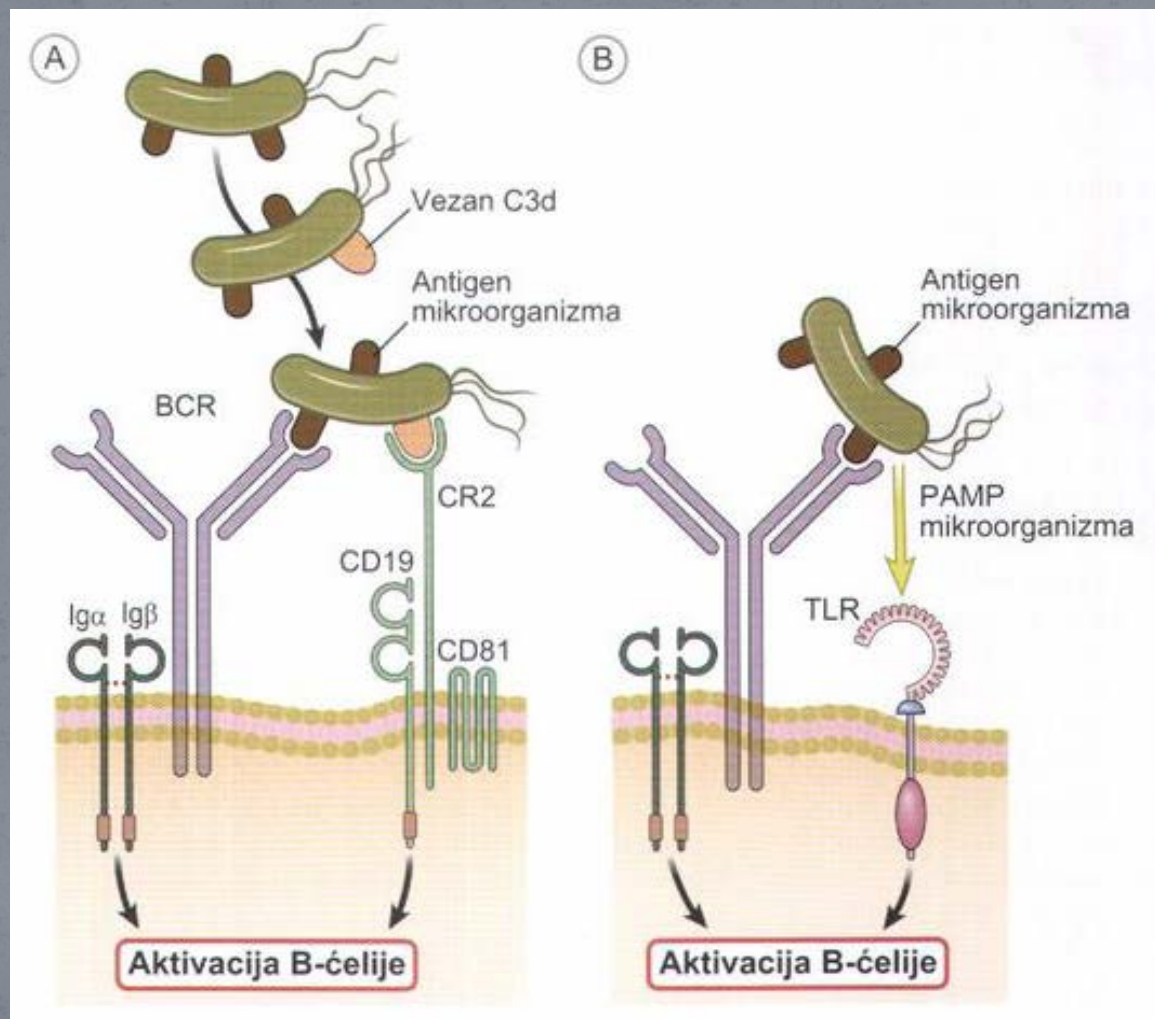


Antigeni nezavisni od timusa

- Antigeni koji mogu aktivirati B-limfocite bez pomoći T-ćelija
- Hemijska priroda – po pravilu neproteini sa ponavljajućim epitopima – komponente ćelijskog zida bakterija - polisaharidi, lipopolisaharidi, kapsularni polisaharidi, flagele...
- Mehanizam - umrežavanje više BCR-ova na B-ćeliji
- Ishod odgovora - pretežno IgM
- Nema ili slaba imunološka memorija
- Kratkotrajan odgovor
- Nema afinitetnog sazrevanja



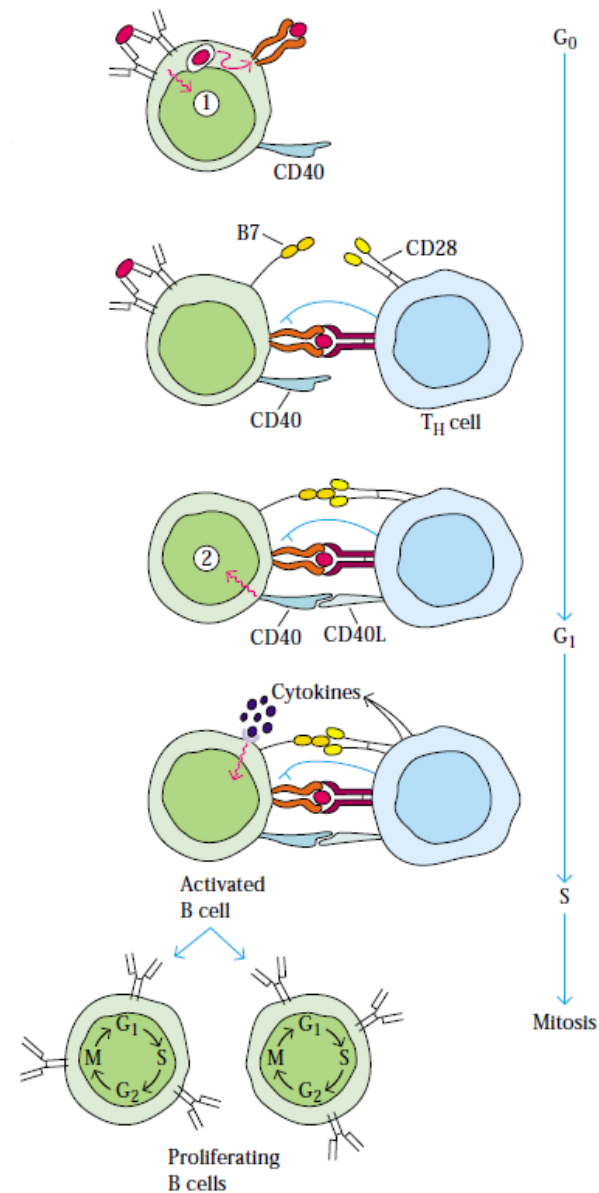
Antigeni nezavisni od timusa – uloga urođene imunosti u aktivaciji B limfocita



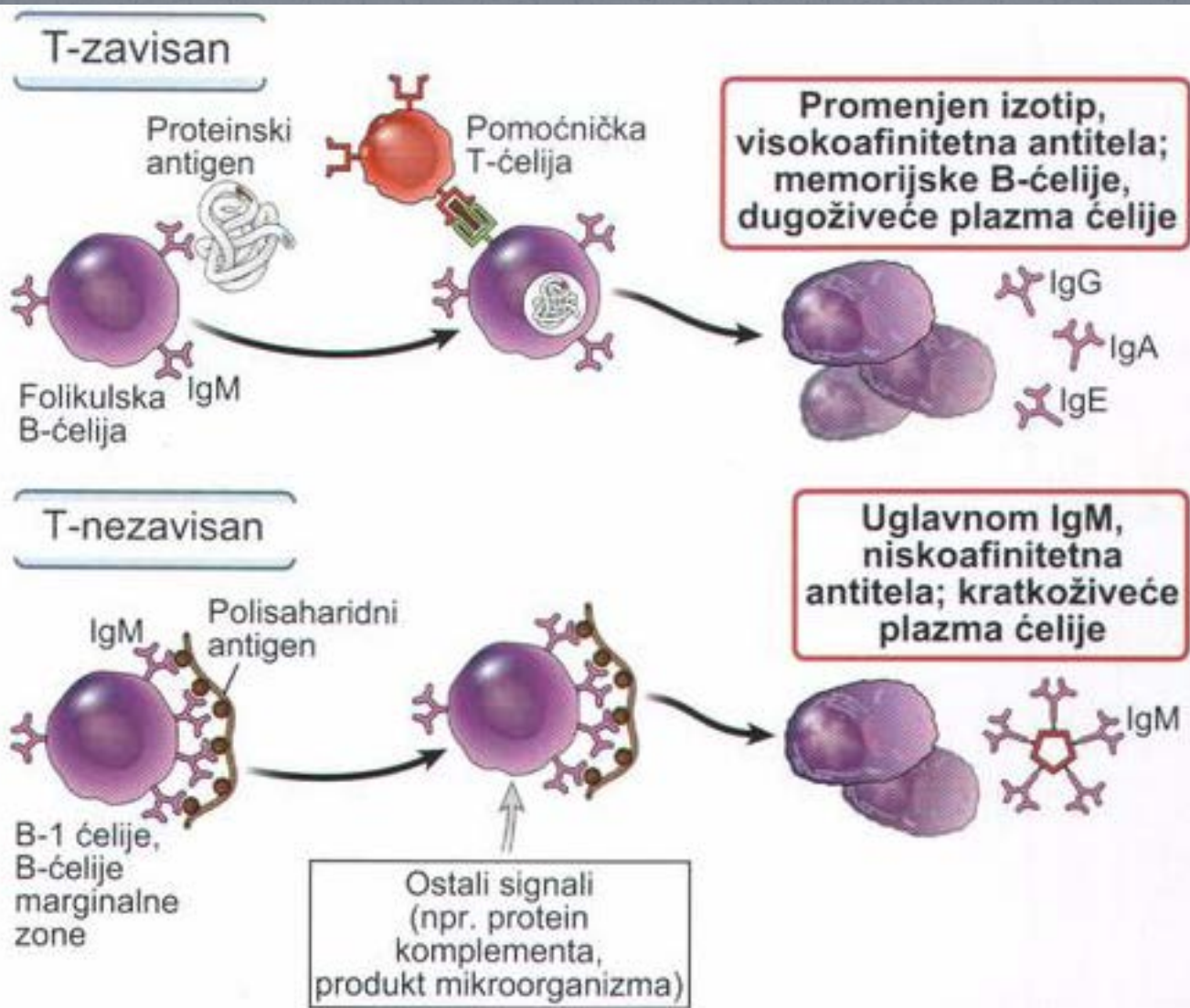
Antigeni zavisni od timusa

- Antigeni koji zahtevaju pomoć T-helper ćelija da bi B-limfociti bili potpuno aktivirani.
- Hemijska priroda - proteini
- B-ćelija - veže antigen BCR-om, unosi ga, razgrađuje i prezentuje peptid na MHC II, a zatim dobija pomoć CD4⁺ T-ćelije (CD40–CD40L, citokini)
- Ishod odgovora: antitela IgG klase – kod određenih antigena i IgA i IgE antitela
- Afinitetno sazrevanje
- Imunološka memorija - dugotrajna i snažna
- Primeri - virusni i bakterijski proteini i toksini

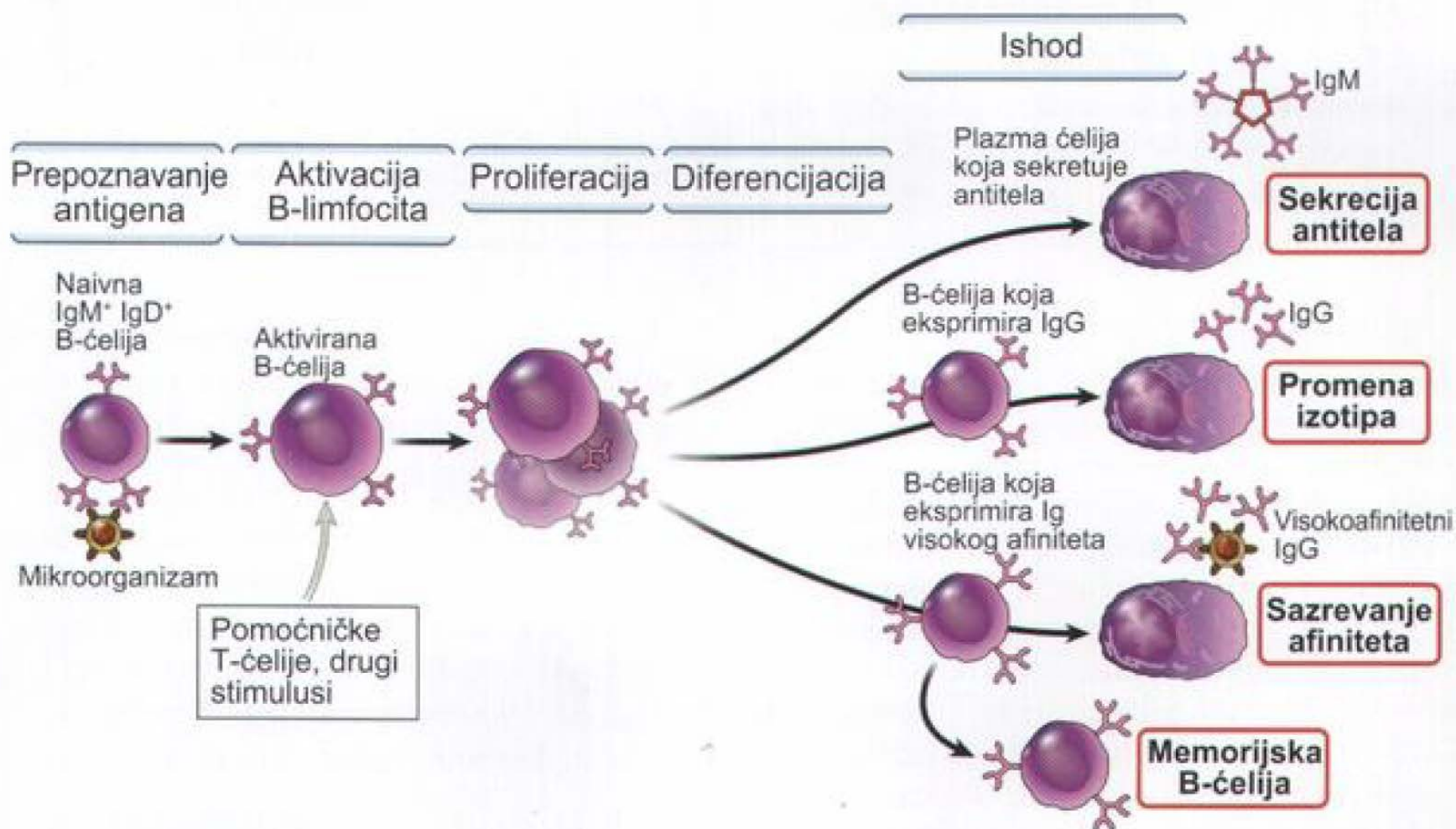
Antigeni zavisni od timusa



T-zavisni i T-nezavisni antigeni



Faze humoralnog imunskog odgovora

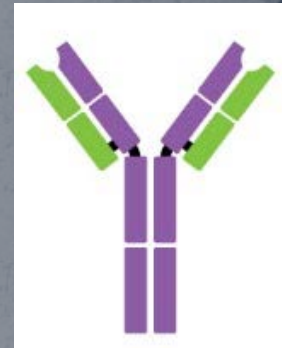
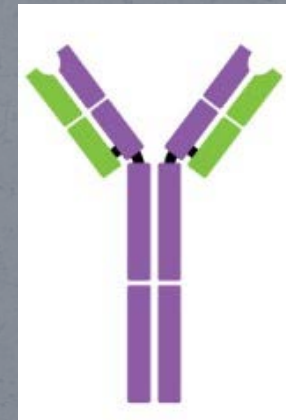
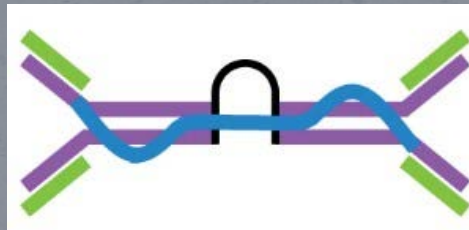
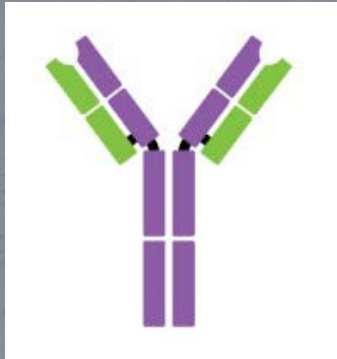
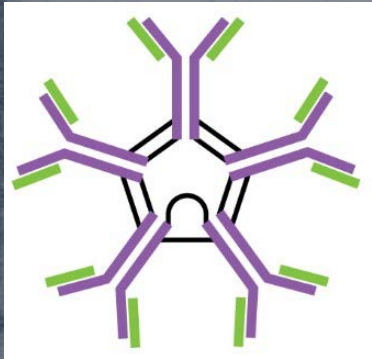


Subpopulacije B limfocita

- Folikulske B ćelije – folikuli limfnih organa – T zavisni odgovor na proteinske antigene, produkcija visikoafinitetnih antitela sa promenjenom klasom – IgG antitela
- B ćelije marginalne zone – bela pulpa slezine i spoljašnji obod folikula u limfnim čvorovima – odgovaraju na polisaharidne i lipidne antigene – dominantno IgM antitela
- B-1 ćelije neproteinske antigene u mukoznim tkivima i peritoneumu – IgM antitela

Klase antitela

- IgM – prvi odgovor kod akutne infekcije
- IgG – dugotrajan imunitet, memorija
- IgA – sluzokože (creva, respiratorni trakt, mleko)
- IgE – alergije i paraziti
- IgD – prisutni kao receptori na B limfocitima

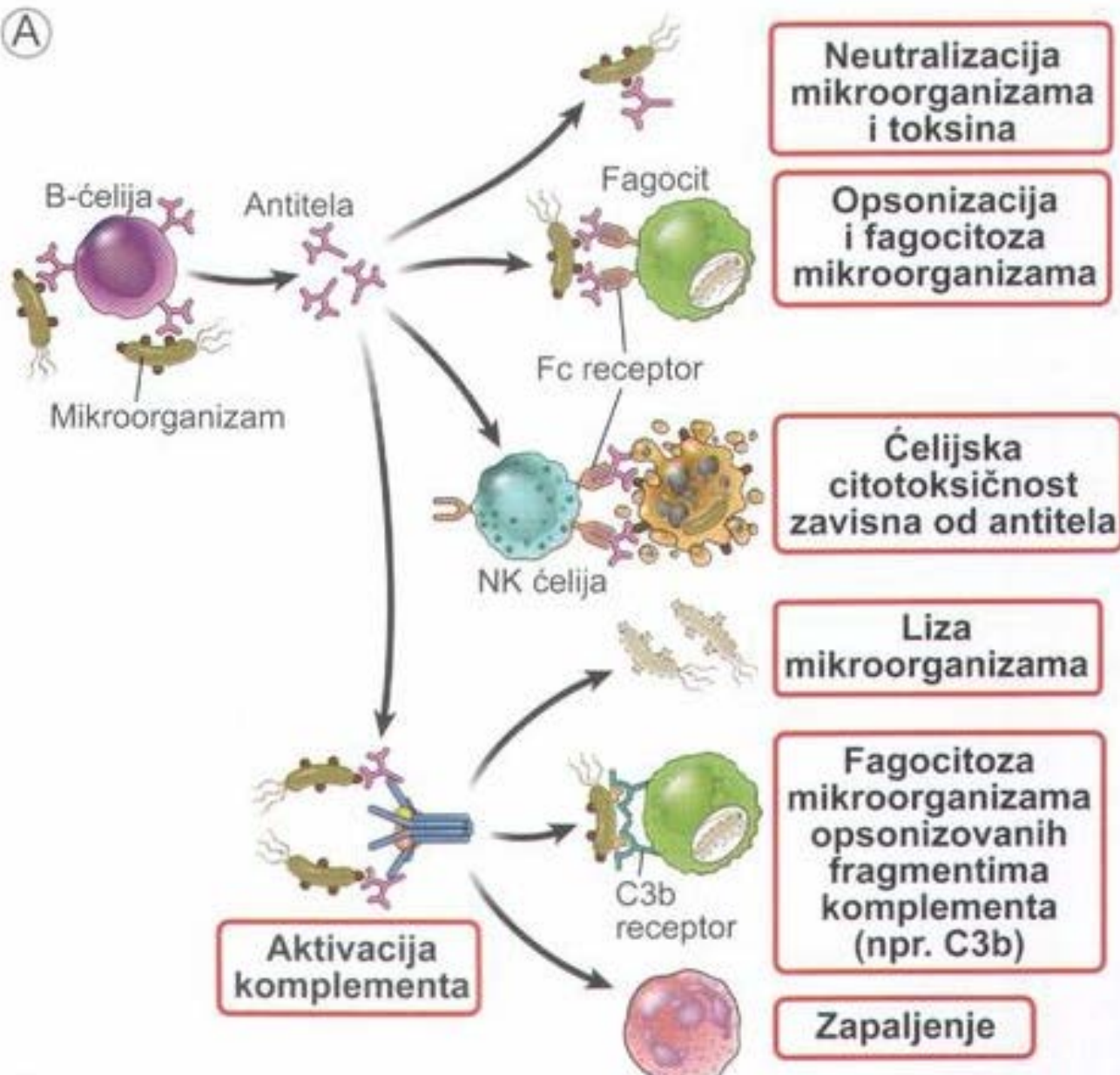


Uloge antitela

- Neutralizacija mikroorganizama i toksina
- Opsonizacija - olakšana fagocitoza
- Aktivacija komplementa
- Sprečavanje vezivanja patogena za ćelije domaćina



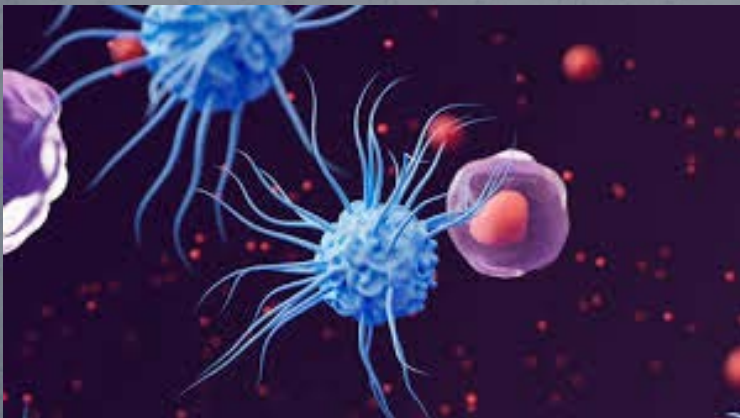
A



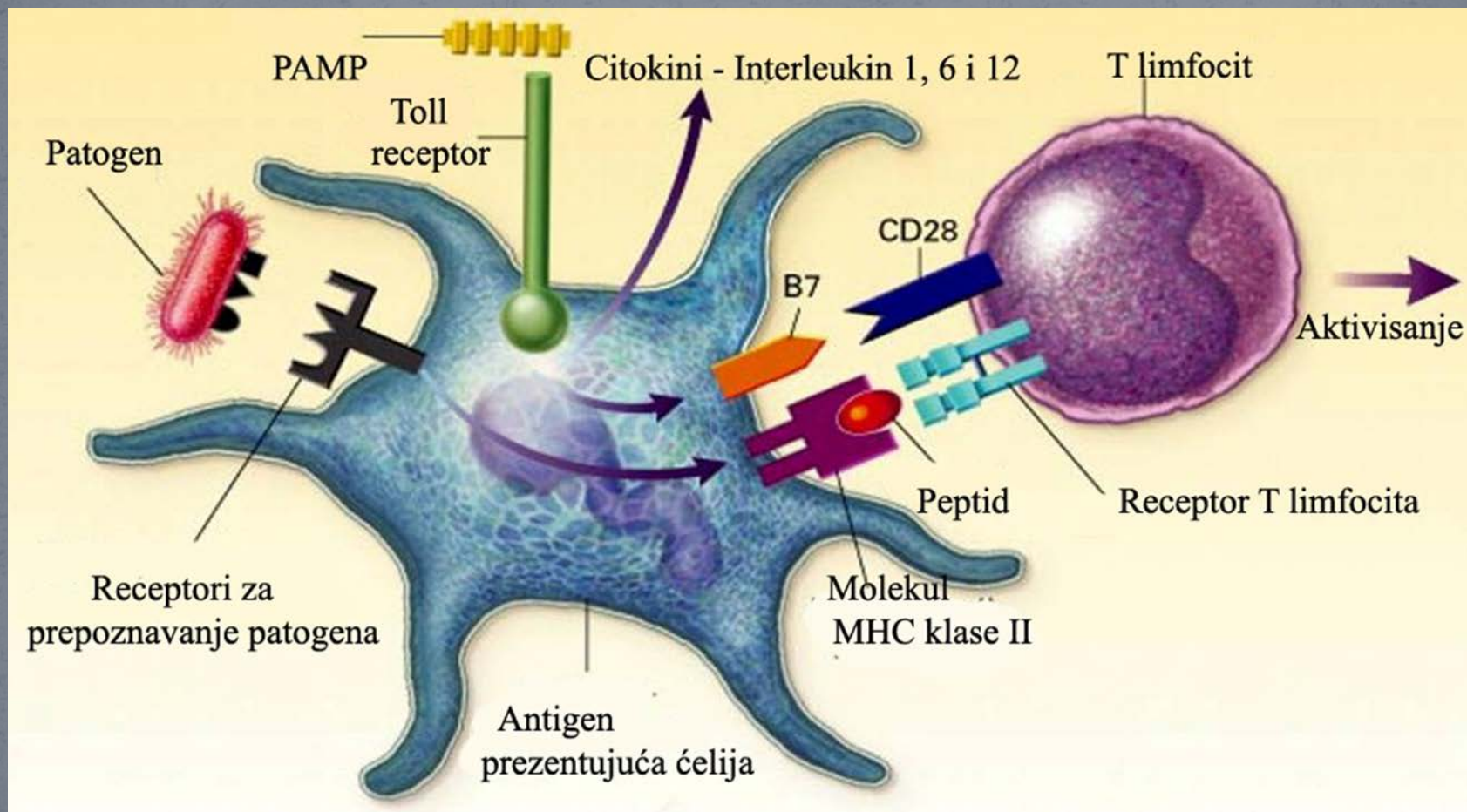
B Izotip antitela	Efektorske funkcije
IgG	Neutralizacija mikroorganizama i toksina Opsonizacija antigena za fagocitozu pomoću makrofaga i neutrofila Aktivacija klasičnog puta komplementa Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela, posredovana NK ćelijama Neonatalna imunost: prenos majčinih antitela 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

Dendritične ćelije

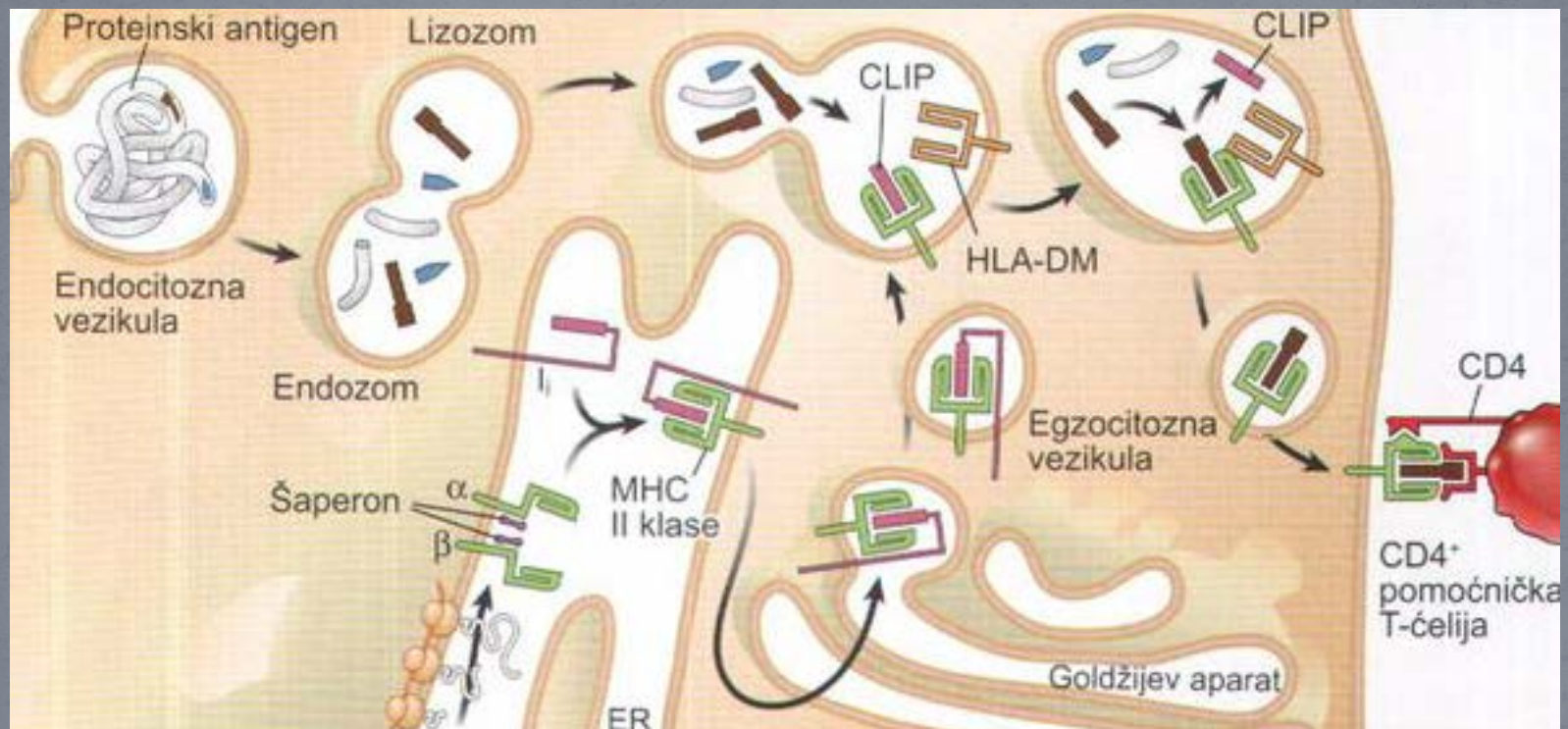
- Funkcionišu kao čuvari u tkivima koje reaguju na mikroorganizme produkcijom brojnih citokina i obavljaju dve glavne funkcije: pokreću inflamaciju i stimulišu stečene imunske odgovore.
- Obrađuju proteinske antigene i prezentuju ih T ćelijama.
- Dendritične ćelije predstavljaju važan most između urođenog i stečenog imuniteta.



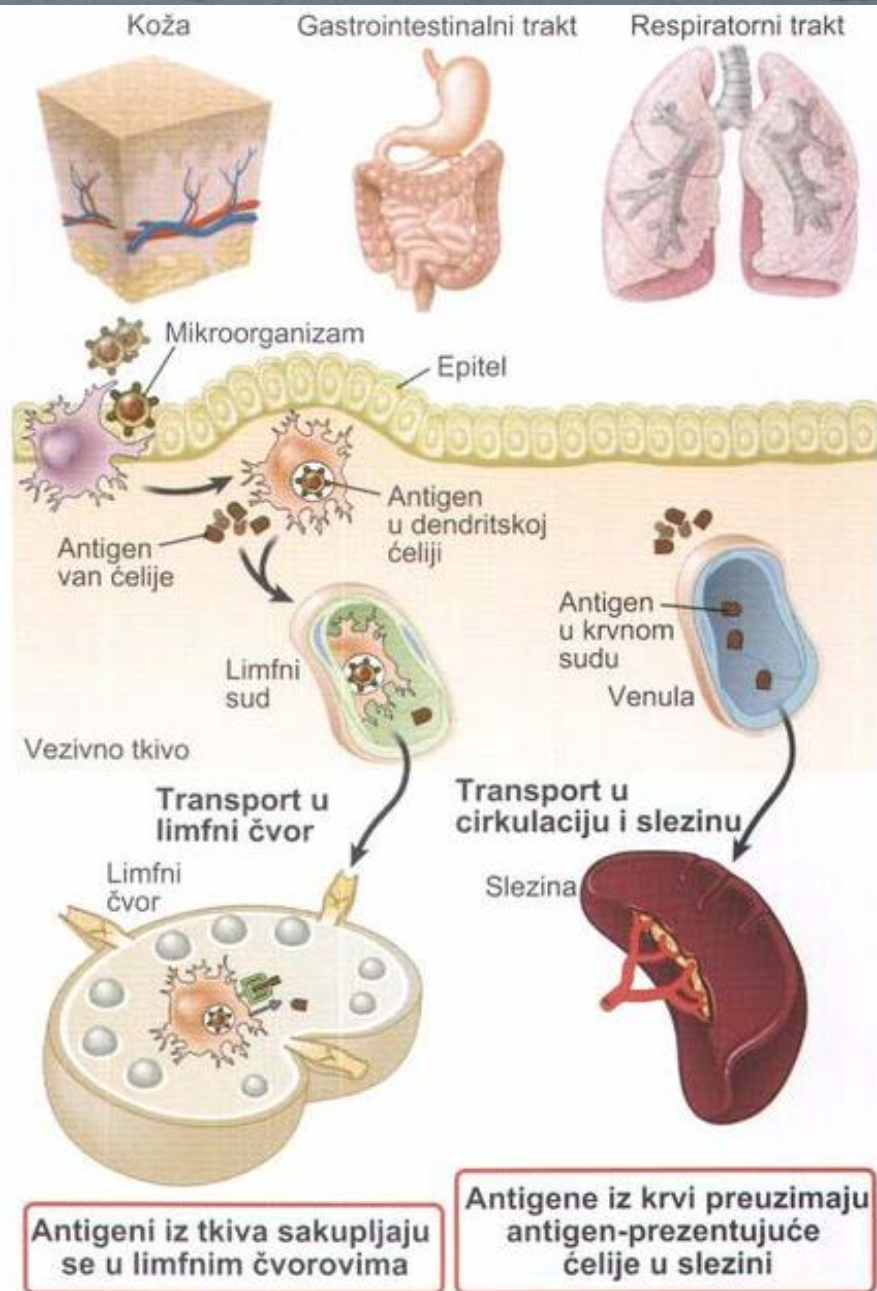
Antigen prezentujuće ćelije



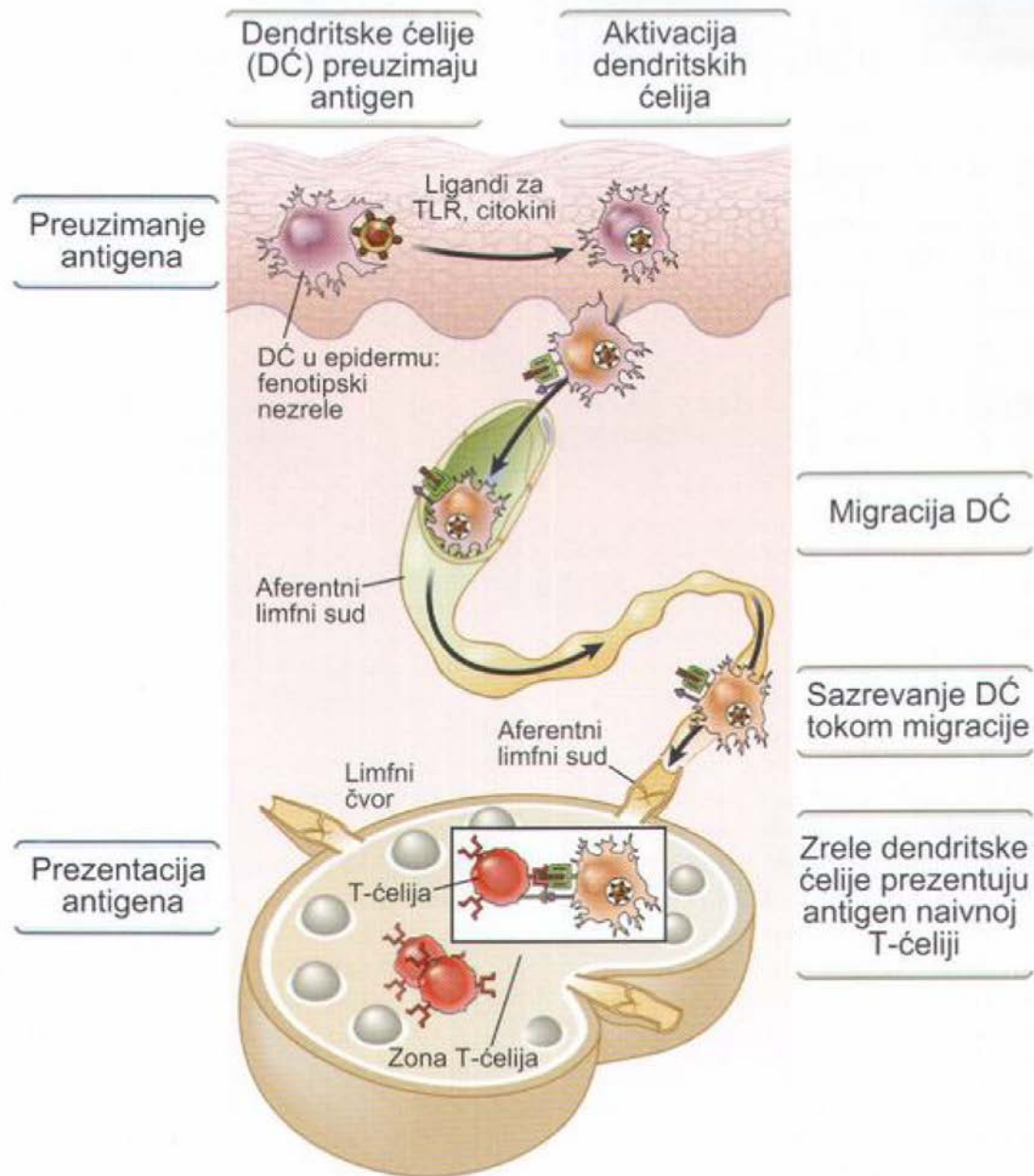
Obrada antigena proteinske prirode i prezentovanje na površini fagocita MHC klase II



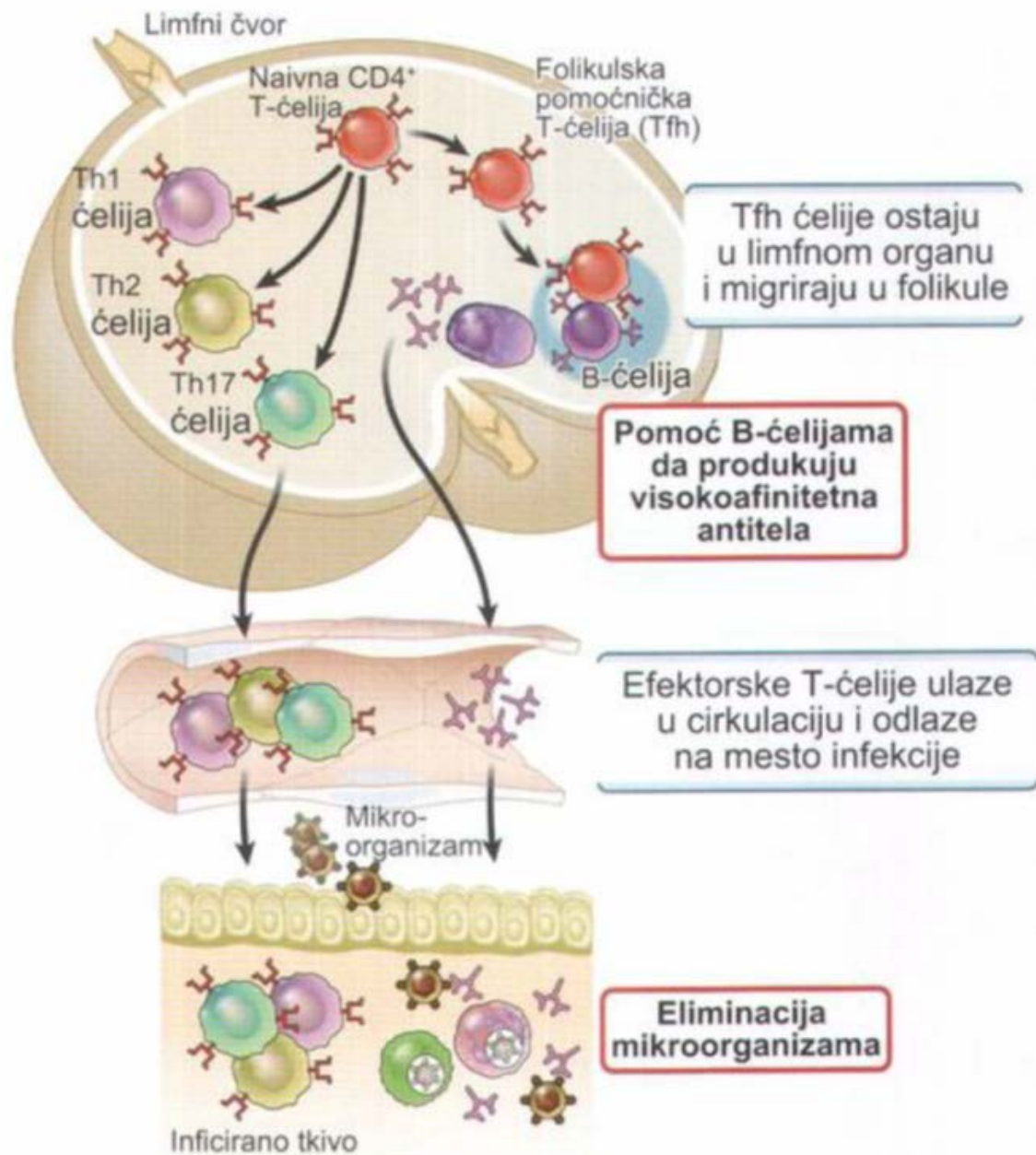
Antigen prezentujuće ćelije - hvatanje i prezentovanje antigena mikroorganizama



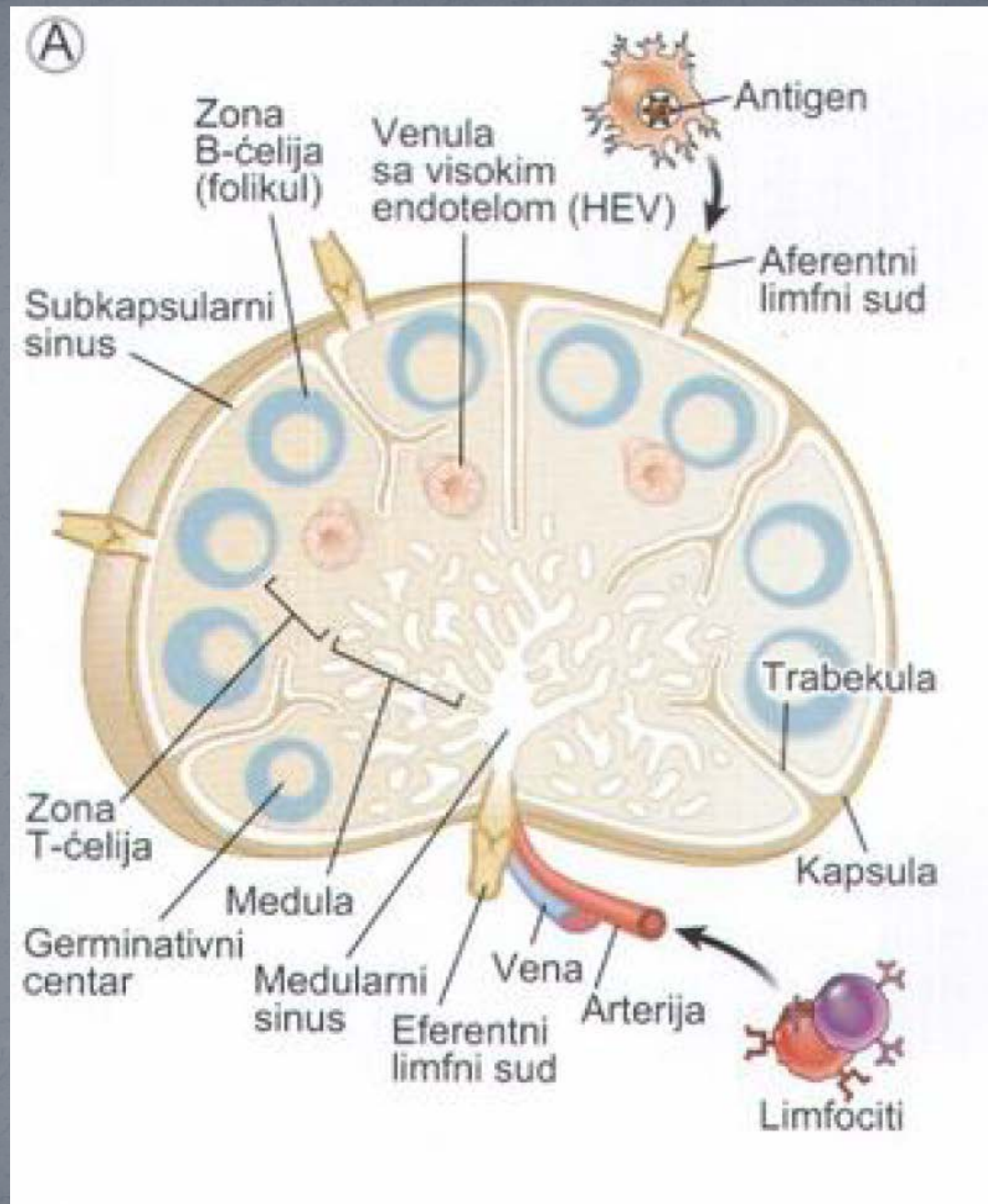
Antigen prezentujuće ćelije i indukcija stečene imunosti



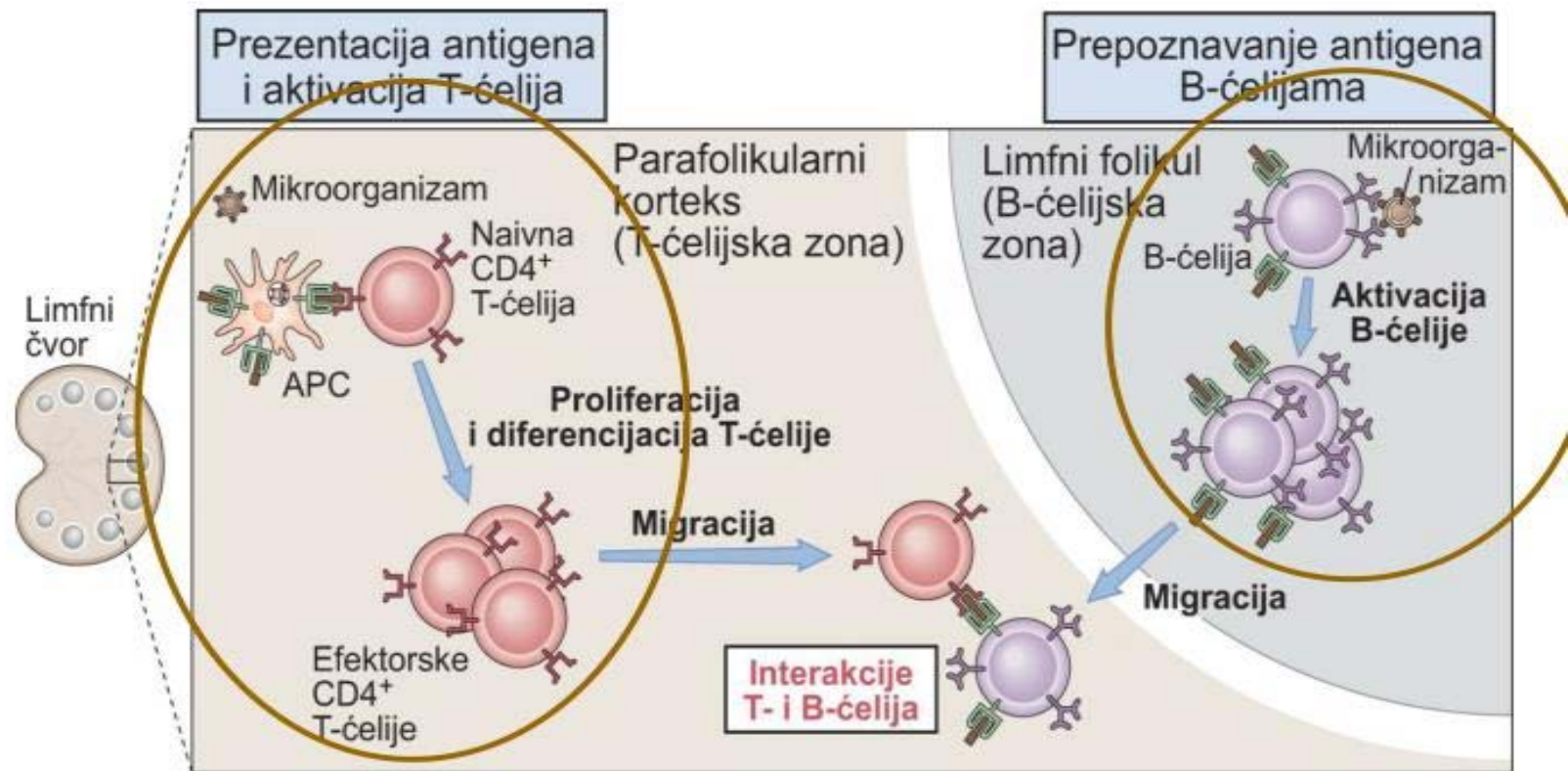
Indukcija stečene imunosti T helper limfociti



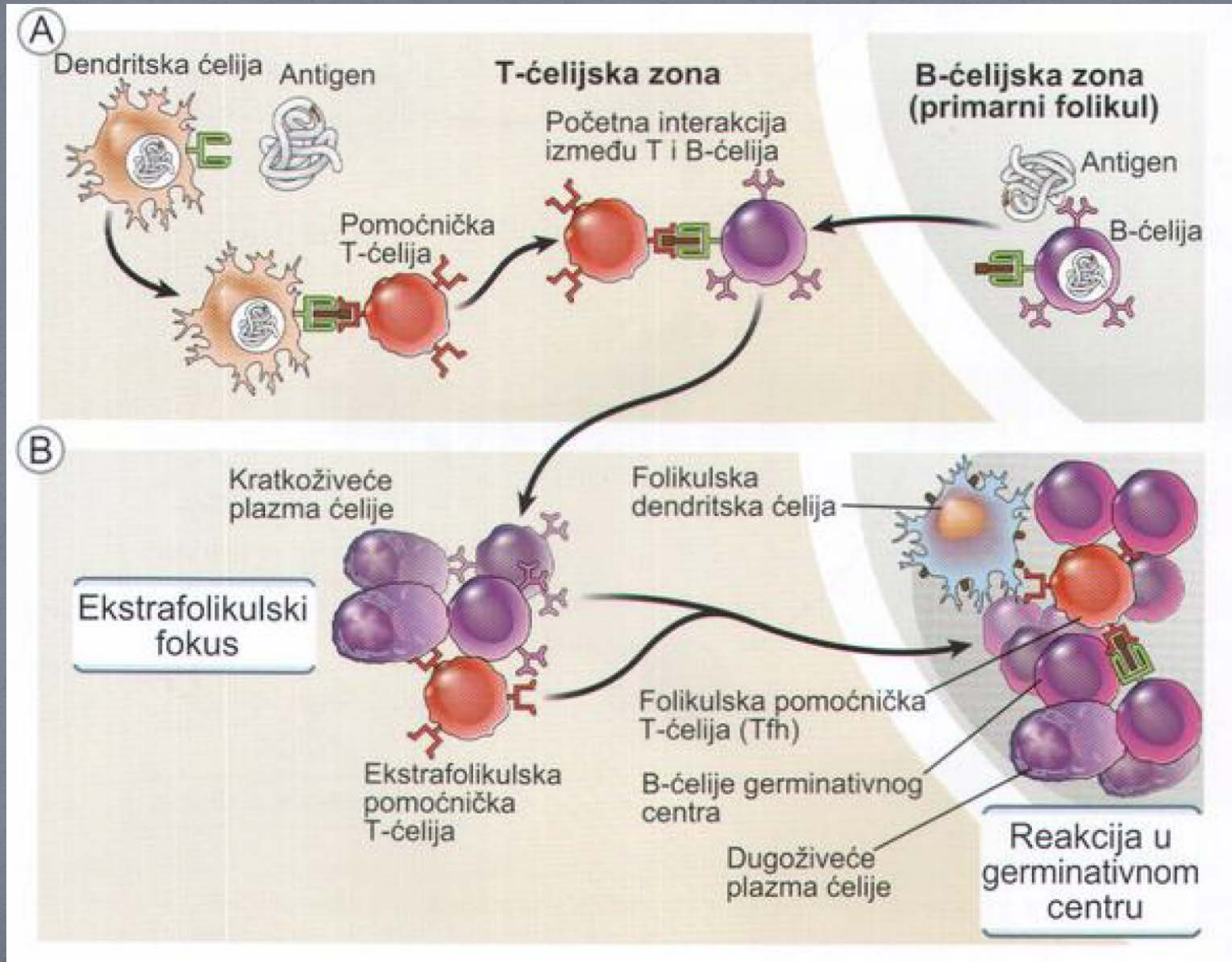
Indukcija stečene imunosti u limfnom čvoru



Interakcija pomoćničkih T i B-limfocita u perifernim limfnim tkivima



Redosled događaja u humoralnom imunskom odgovoru



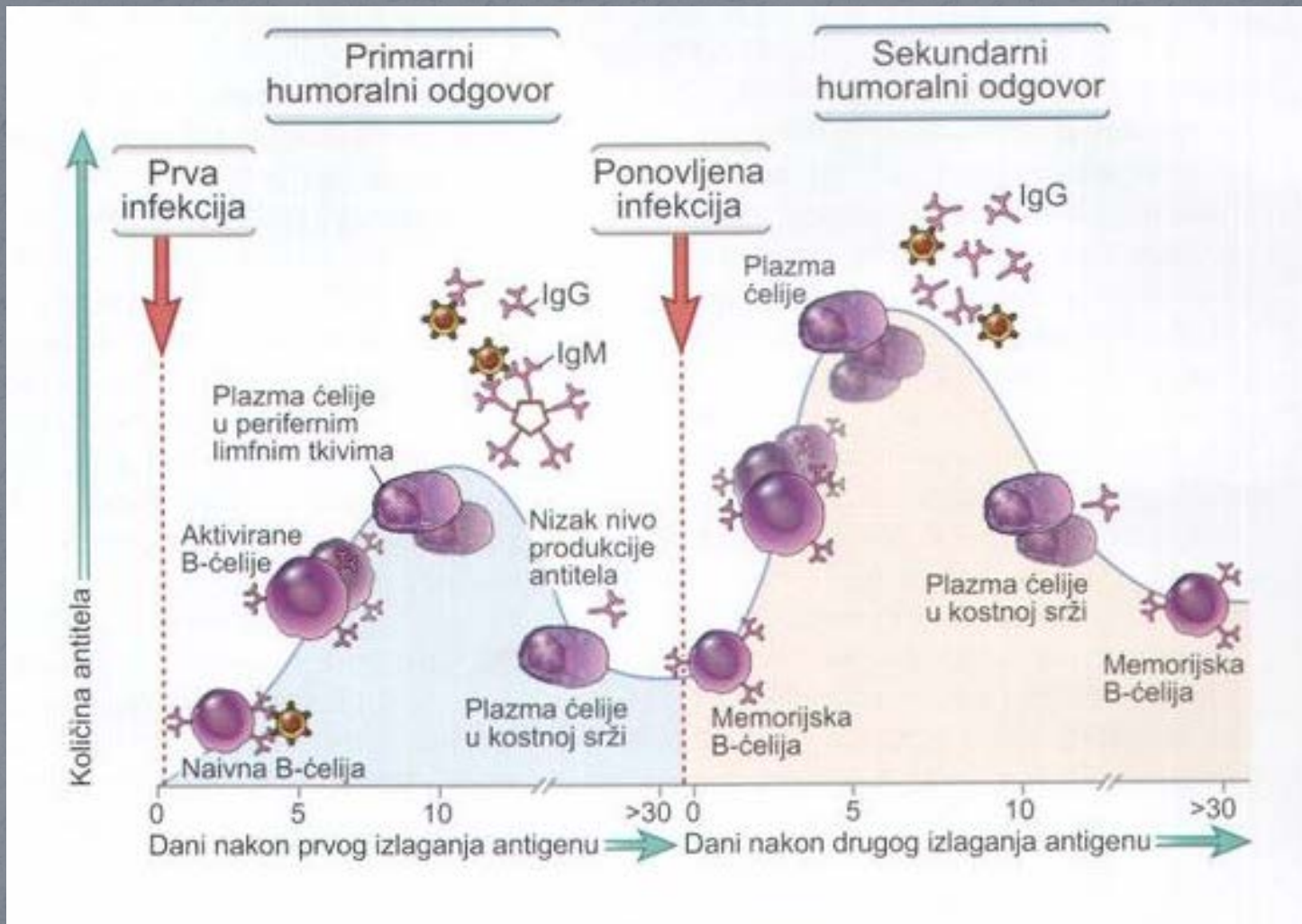
Primarni imunski odgovor

- Primarni imunski odgovor nastaje kada se organizam prvi put susretne sa antigenom.
- Karakteristike: Spor početak (latentna faza 5–10 dana)
- Niža količina antitela
- Dominira IgM
- Kasnije se javlja IgG
- Stvaraju se memorijske B i T ćelije
- Primer: prva infekcija ili prva doza vakcine

Sekundarni imunski odgovor

- Sekundarni odgovor nastaje pri ponovnom susretu sa istim antigenom.
- Karakteristike: Brz početak (1–3 dana)
- Mnogo veća količina antitela
- Dominira IgG
- Antitela imaju veći afinitet
- Patogen se brzo eliminiše
- Primer: revakcinacija (booster) ili reinfekcija

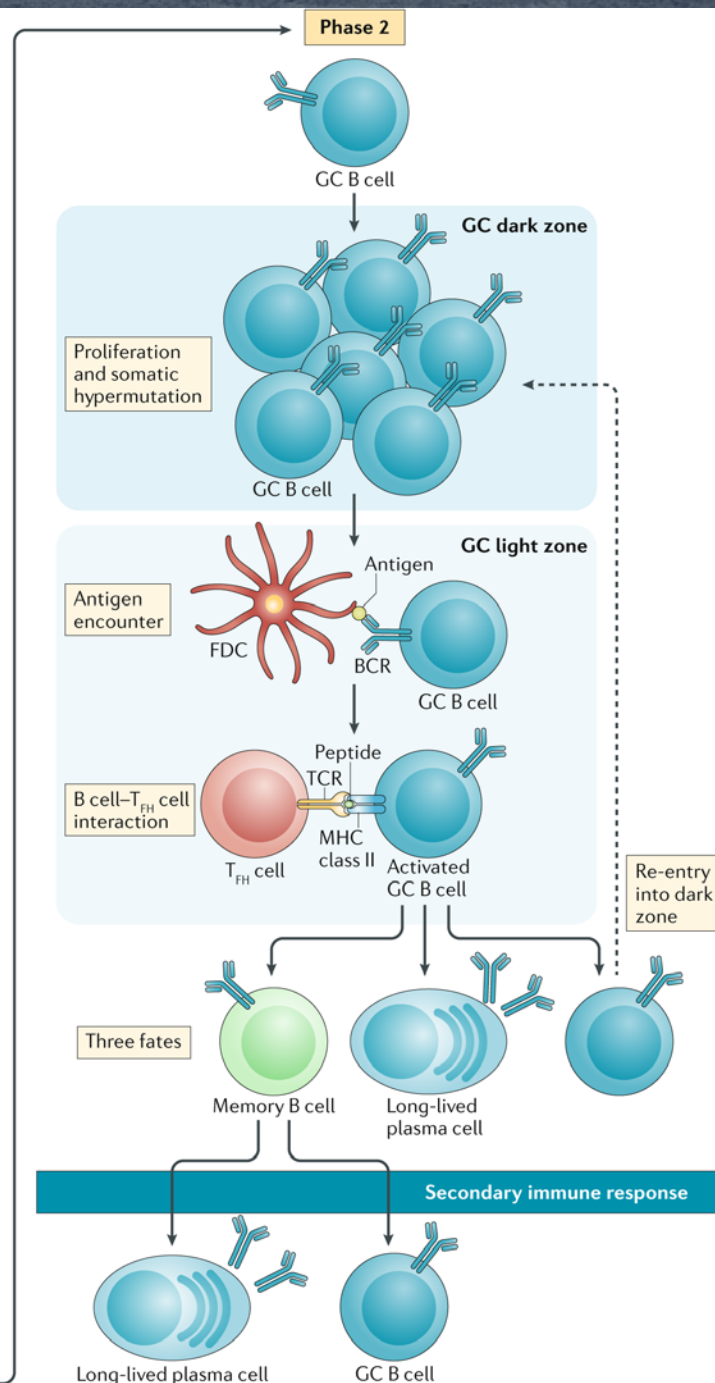
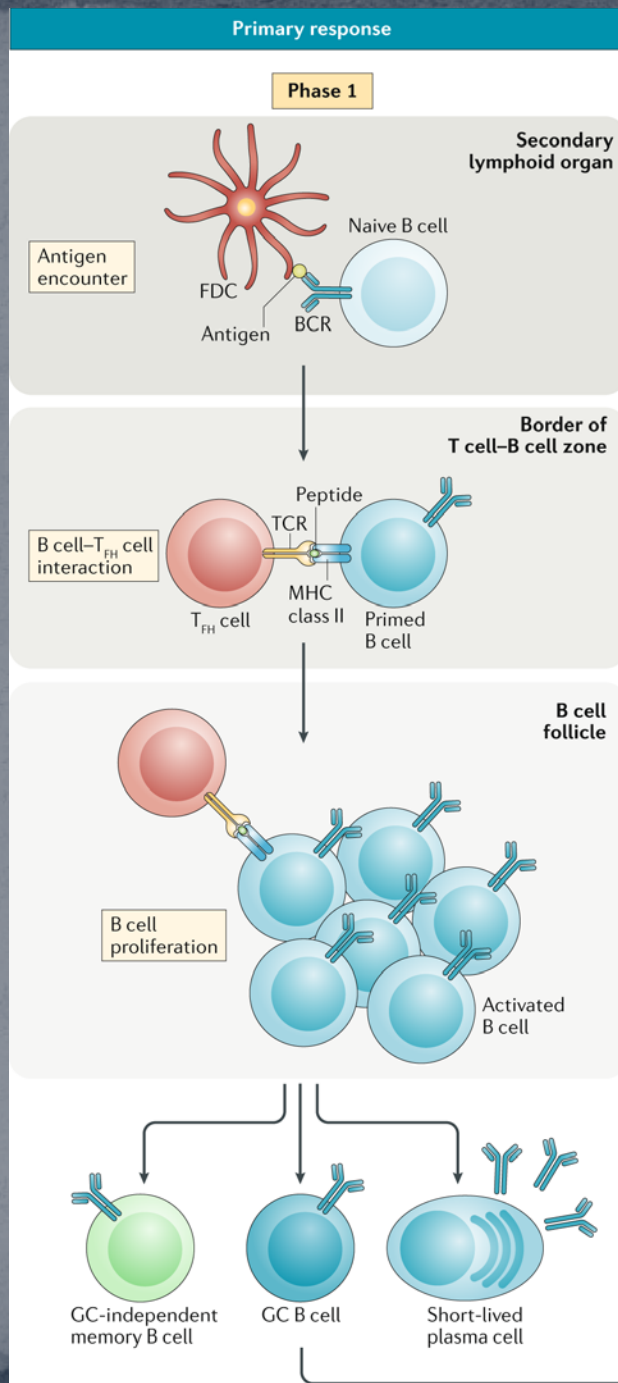
Primarni i sekundarni humoralni odgovor



Primarni i sekundarni humoralni odgovor

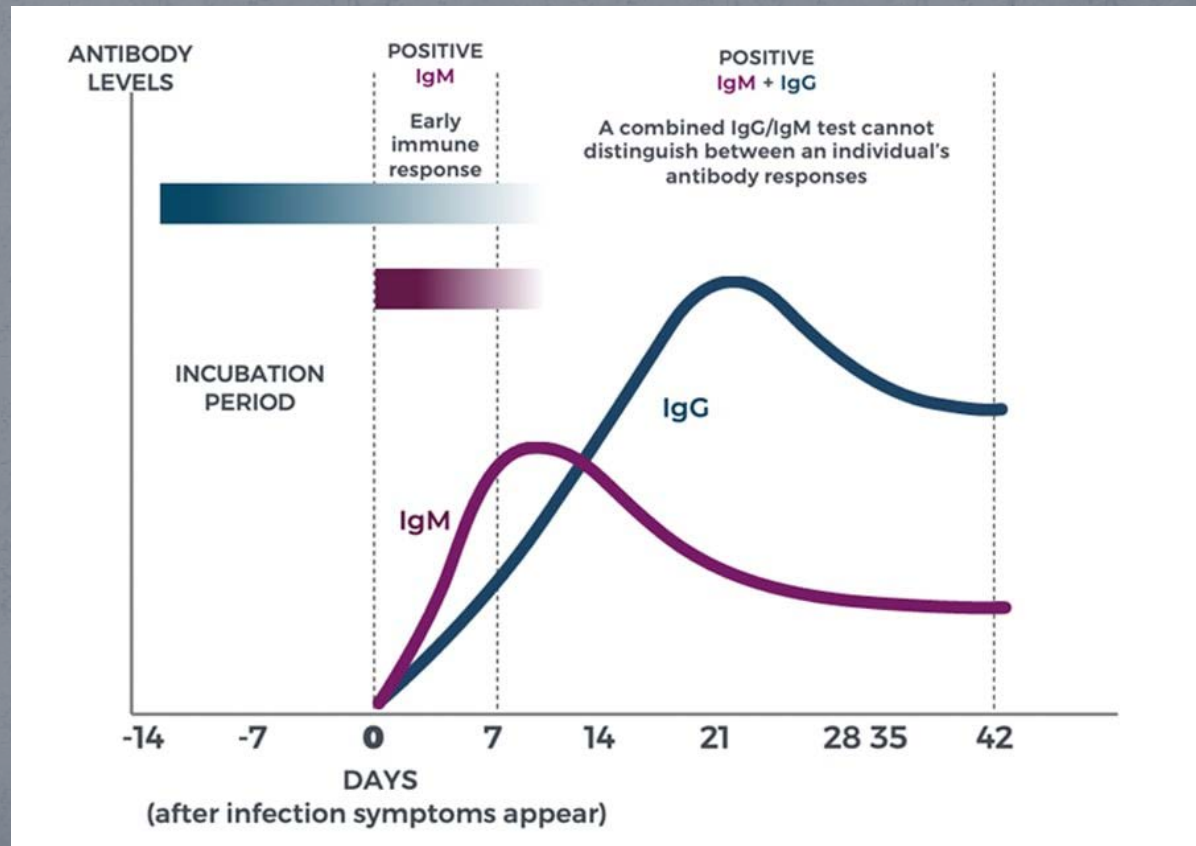
B

	Primarni odgovor	Sekundarni odgovor
Vreme posle imunizacije	Obično 5–10 dana	Obično 1–3 dana
Maksimalan odgovor	Manji	Veći
Izotip antitela	Obično IgM>IgG	Relativan porast IgG, a u određenim situacijama, IgA ili IgE (promena izotipa teških lanaca)
Afinitet antitela	Niži prosečan afinitet, veća varijabilnost	Viši prosečan afinitet (sazrevanje afiniteta)

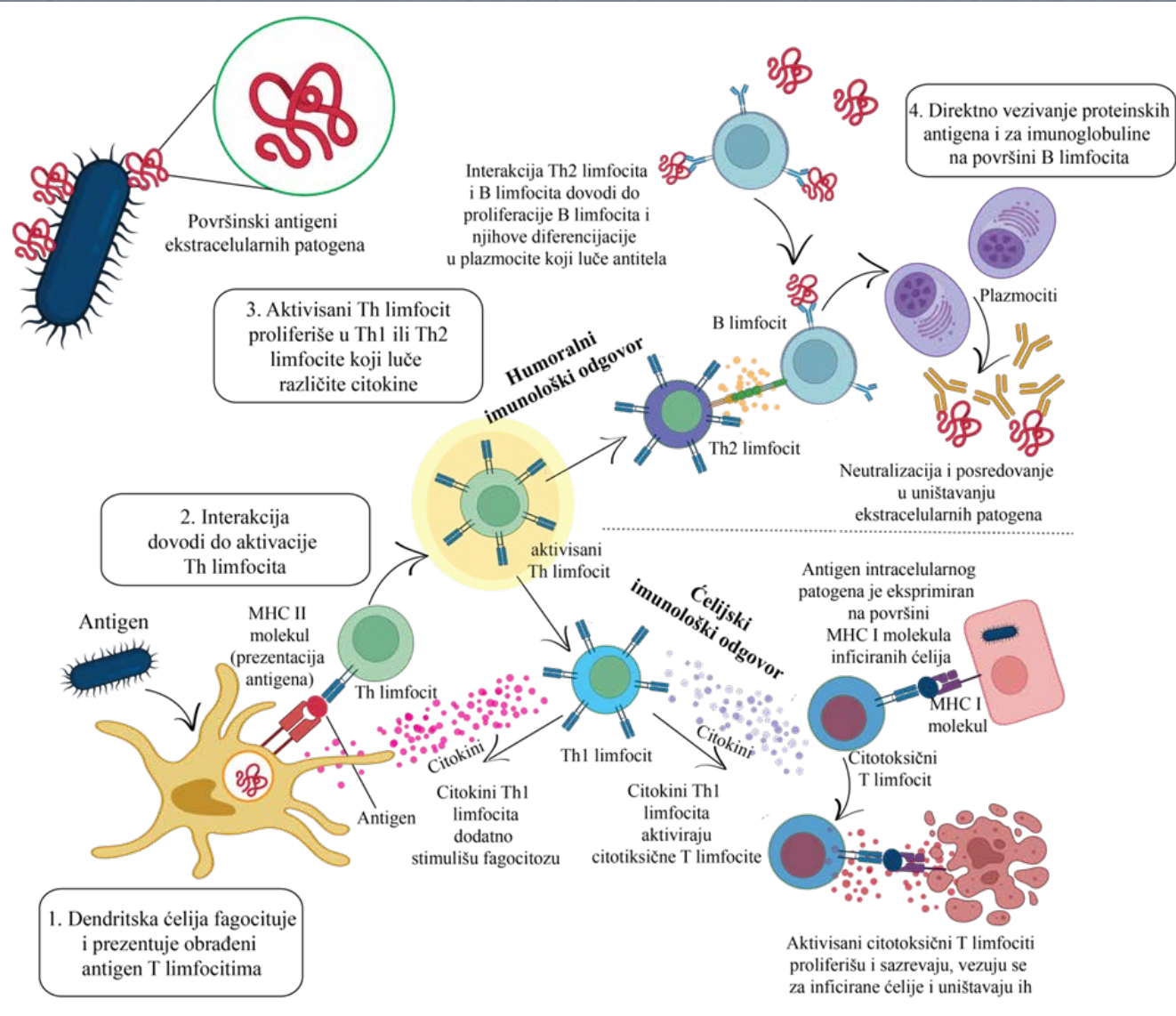


Viši nivo IgM ili IgG antitela

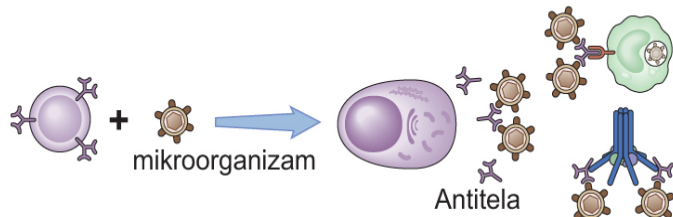
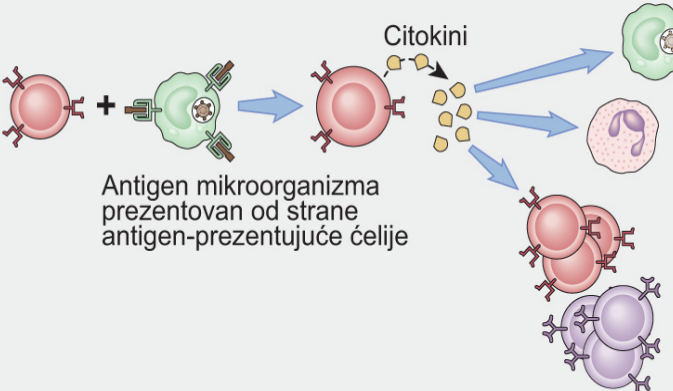
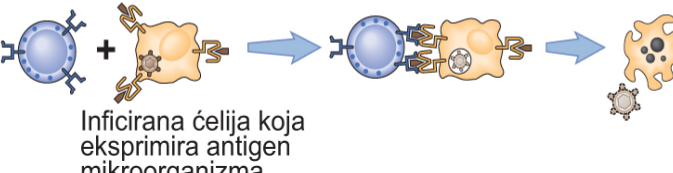
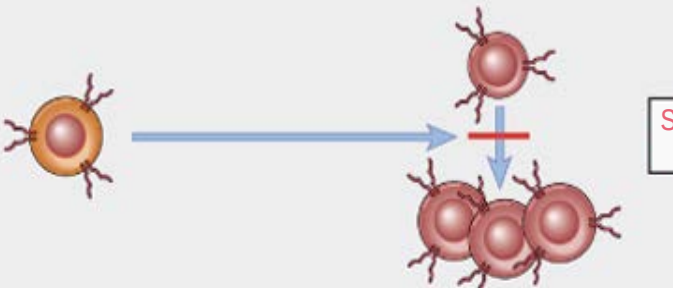
- IgM viša koncentracija – titar → akutna infekcija
- IgG visoka koncentracija – titar → preležana infekcija ili vakcinacija



Stečena imunost prema mikroorganizmima



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 – borba protiv mikroorganizama

- Sekretovana antitela se vezuju za ekstracelularne mikroorganizme, neutrališu njihovu sposobnost da inficiraju ćelije domaćina, opsonizuju mikroorganizme i olakšavaju njihovu ingestiju i posledično uništavanje fagocitozom, kao i aktiviraju sistem komplementa,
- Fagocitne ćelije inkorporišu mikroorganizme, a CD4+ T helper limfociti pojačavaju mikrobicidnu sposobnost fagocita,
- CD4+ T helper limfociti aktiviraju neutrofilne granulocite i pojačavaju funkcije epitelnih barijera,
- CD8+ citotoksični T limfociti uništavaju ćelije inficirane mikroorganizmima.

Sudbina antigena u organizmu

- Sudbina antigena u organizmu zavisi od njegove prirode, količine, mesta ulaska i imunološkog statusa domaćina.
- Eliminacija antigena - antigen se prepoznaje kao stran i opasan. Mehanizmi –fagocitoza, neutralizacija antitelima, aktivacija komplementa, citotoksične T- ćelije
- Indukcija imunske tolerancije - antigen se ne smatra opasnim. Primeri – hrana, sopstveni (auto)antigeni, normalna mikrobiota
- Perzistencija antigena - Antigen ostaje prisutan duže vreme. Uzroci: slaba imunogenost, izbegavanje imunskog sistema, hronične infekcije