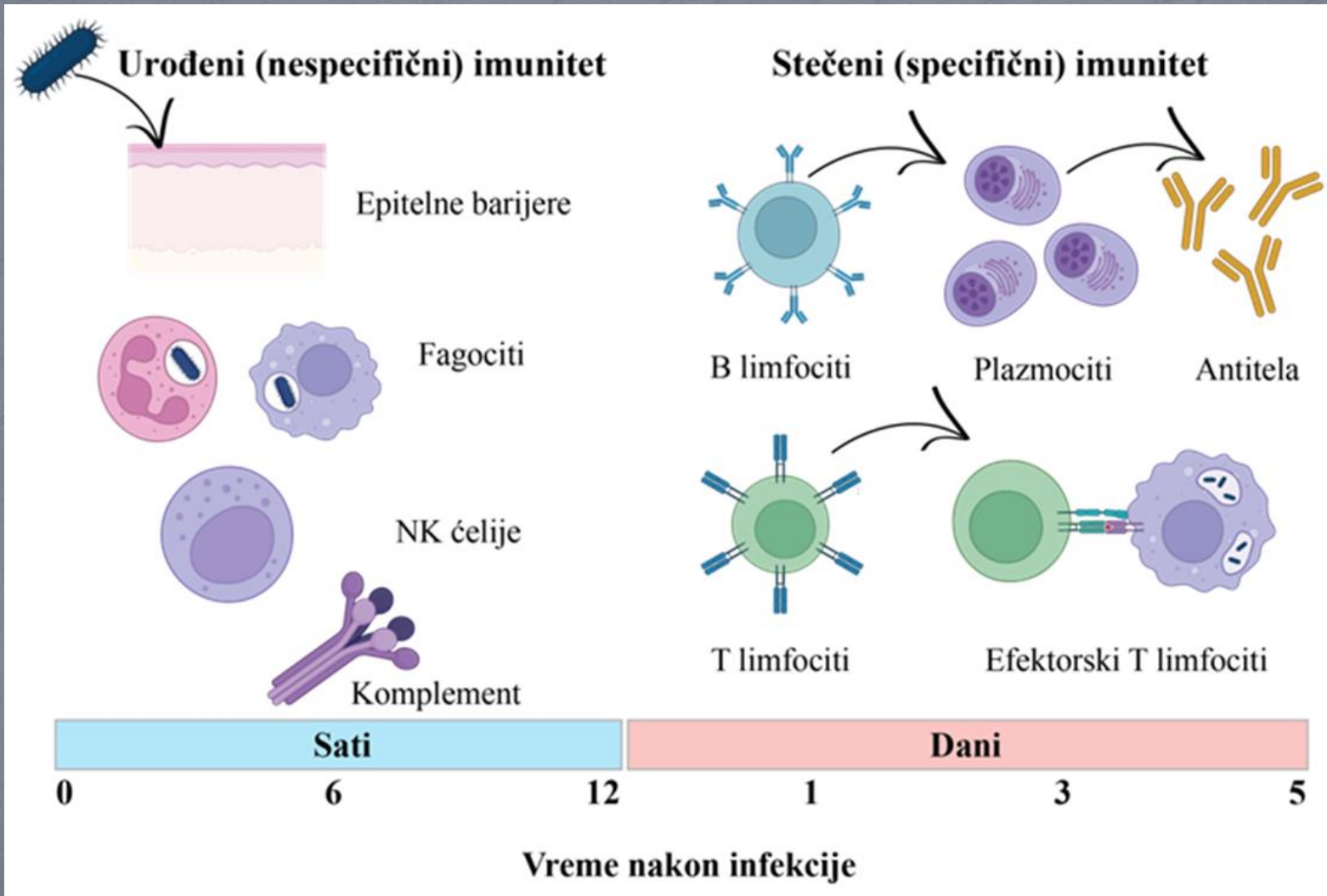


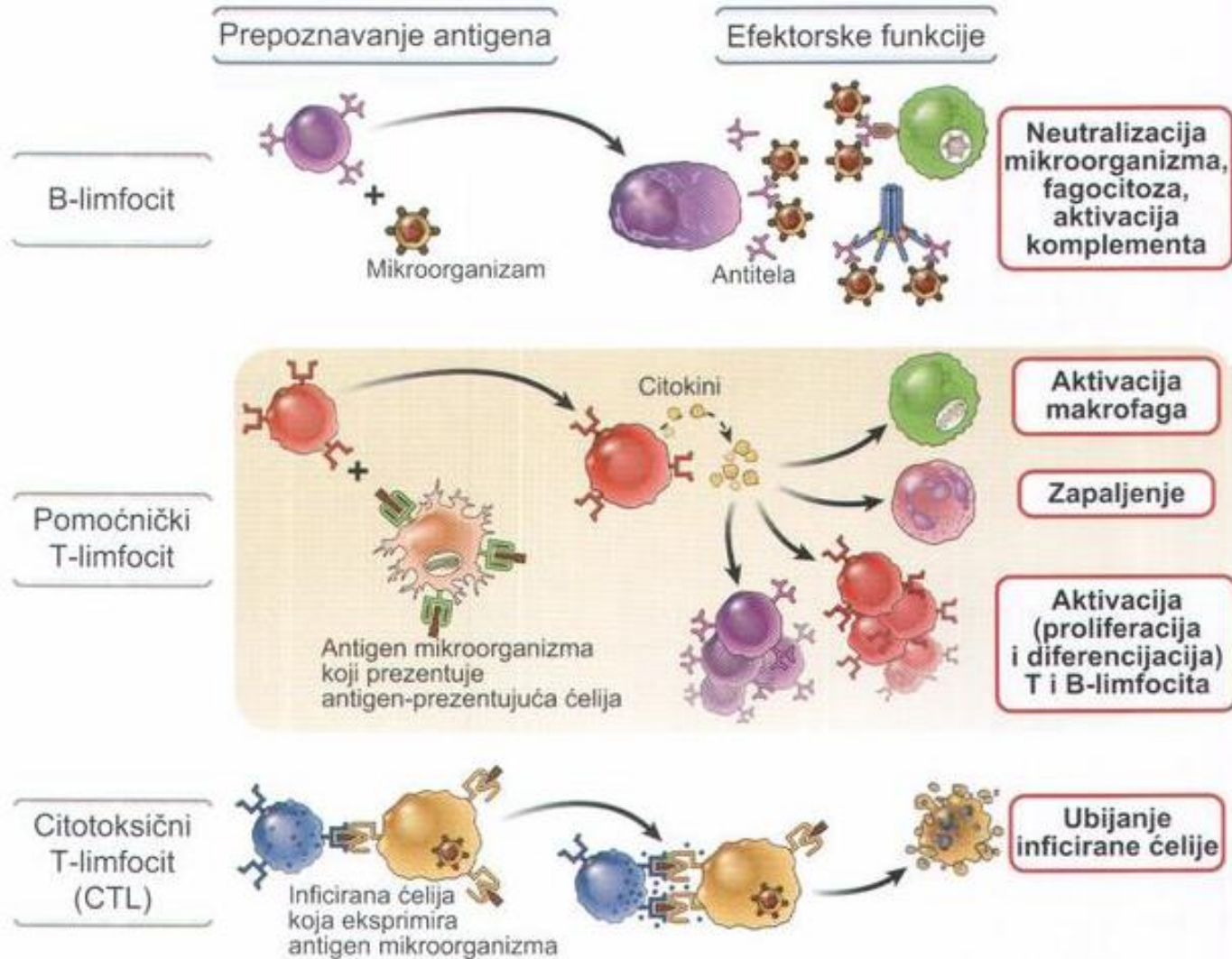
Ćelijska - celularna imunska reakcija organizma - razvoj, značaj i regulacija

prof. dr Dejan Krnjaić

Osnovni mehanizmi urođene i stečene imunosti

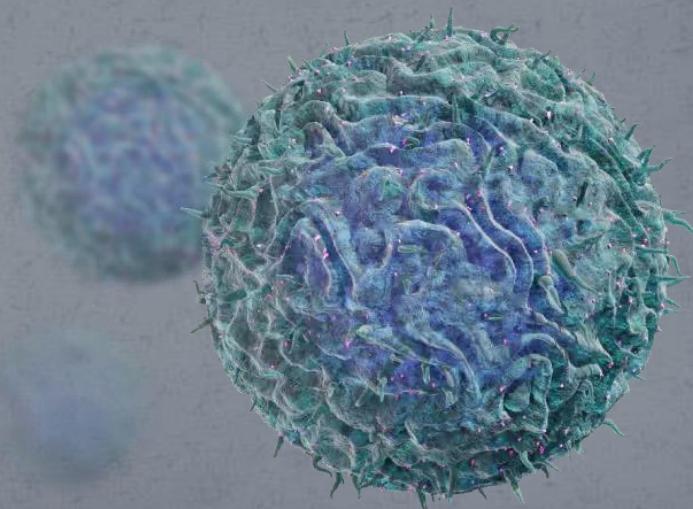
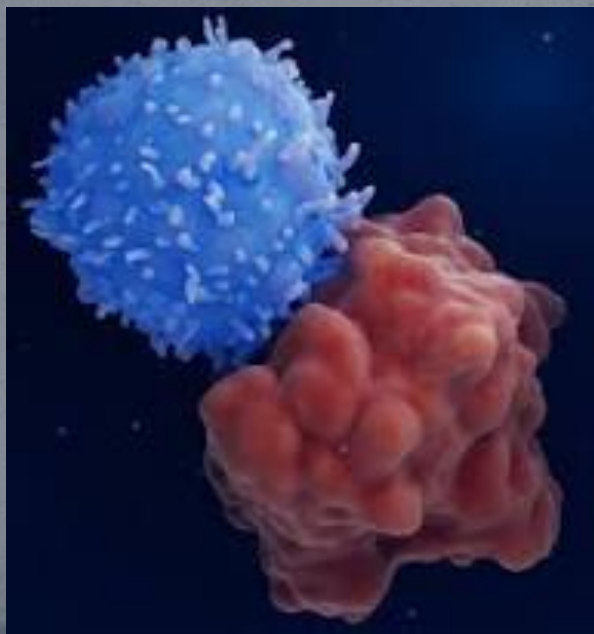


Ključne ćelije stečene imunosti

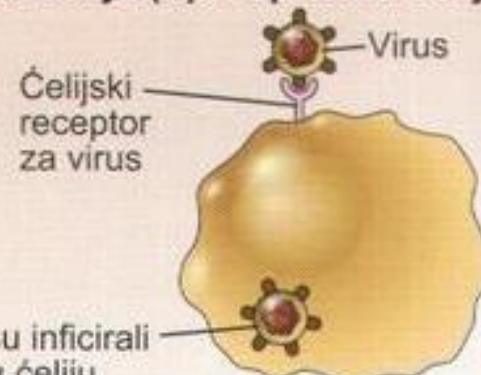


Celularna stečena imunost

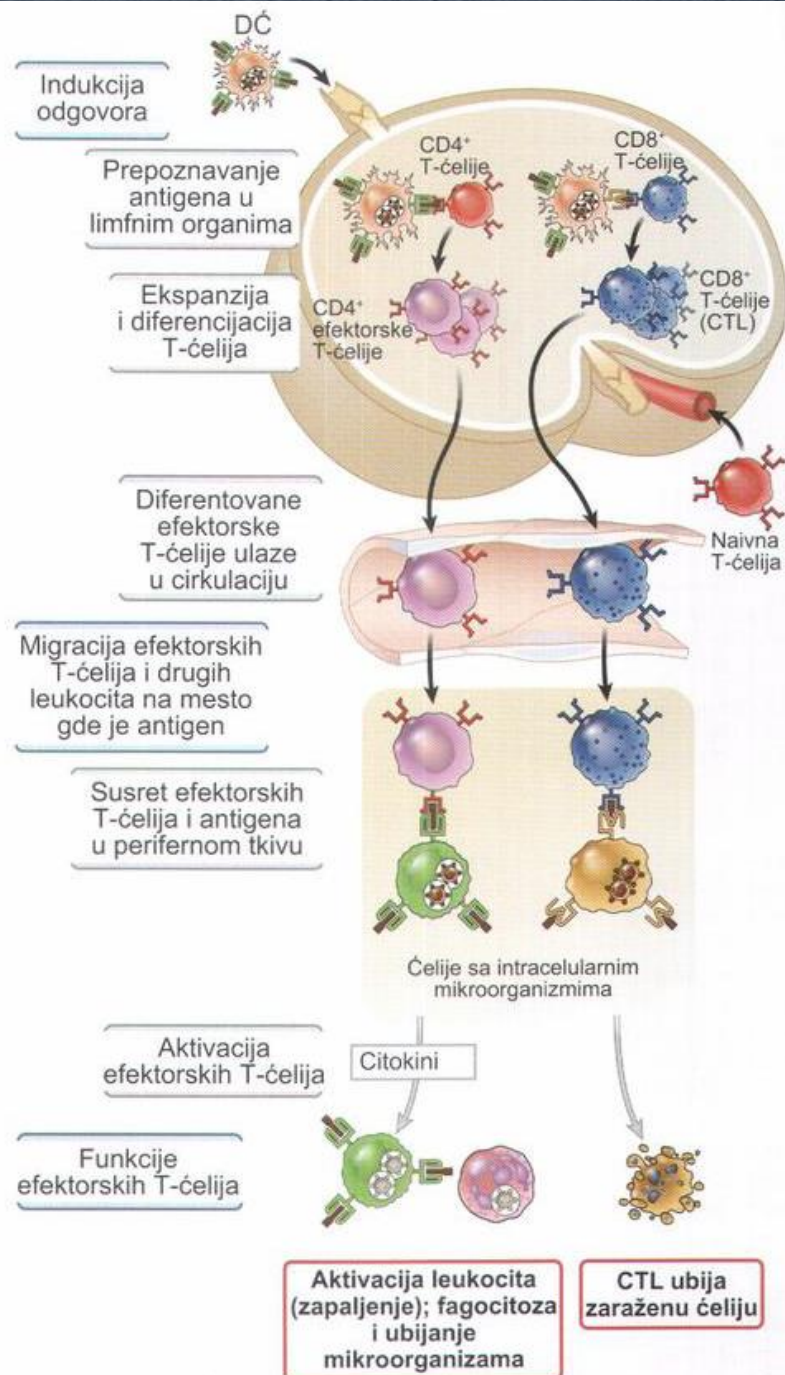
- T-limfociti su ključne ćelije celularne - ćelijske imunosti i imaju centralnu ulogu u prepoznavanju, regulaciji i eliminaciji pretnji pre svega intracelularnih patogenih mikroorganizama.
- Njihove funkcije zavise od subpopulacije.



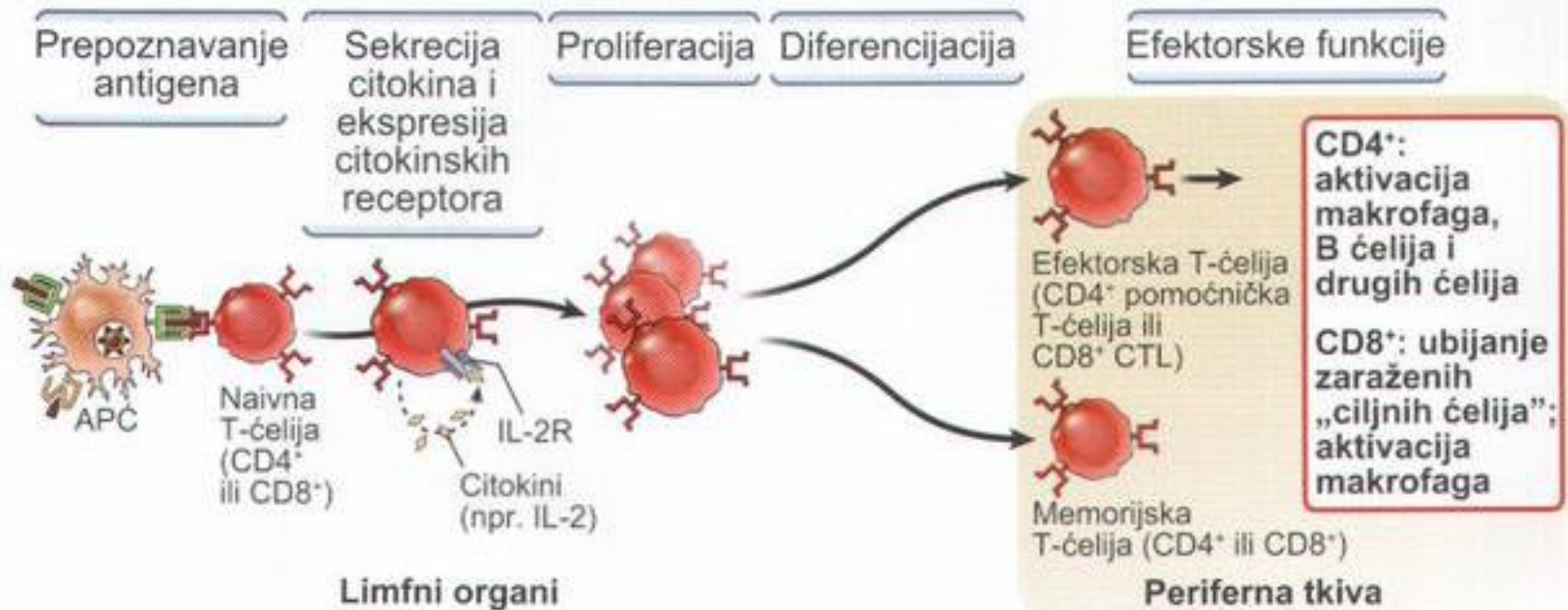
Vrste intracelularnih mikroorganizama protiv kojih se bori celularna imunost

Intracelularni mikroorganizmi	Primeri
A Fagocit  Fagocitovani mikroorganizmi koji preživljavaju u fagolizozomima Mikroorganizmi koji su pobjegli iz fagolizozoma u citoplazmu	Intracelularne bakterije: - Mikobakterije <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i> Gljivice <i>Cryptococcus neoformans</i> Protozoe <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>
B Nefagocitna ćelija (npr. epitelna ćelija)  Virus Ćelijski receptor za virus Virusi koji su inficirali nefagocitnu ćeliju	Virusi: - Svi - Rikecije - Sve Protozoe: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>

Pokretanje i efektorske faze celularne imunosti



Faze u aktivaciji T ćelija



CD4



Sprovođenje
signala

MHC II klase



Antigen-
prezentujuće
ćelije

CD8



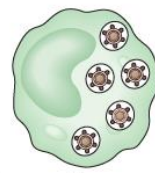
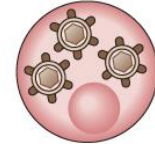
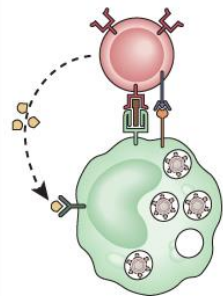
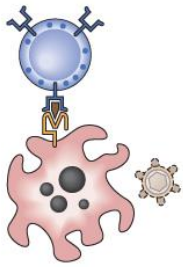
Sprovođenje
signala

MHC I klase



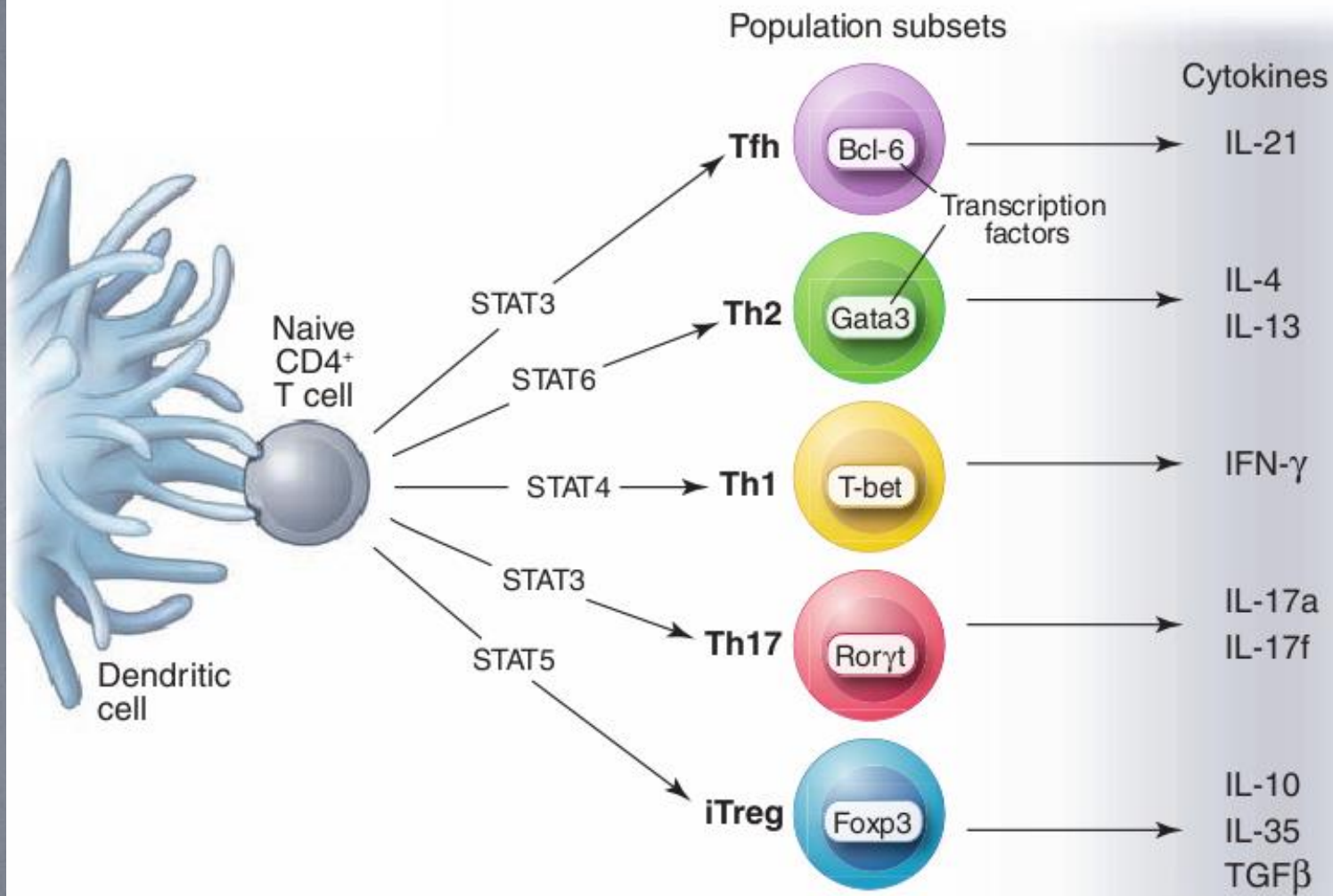
Sve ćelije
sa jedrom

Stečena imunost u zavisnosti od karakteristike infekcije mikroorganizmima

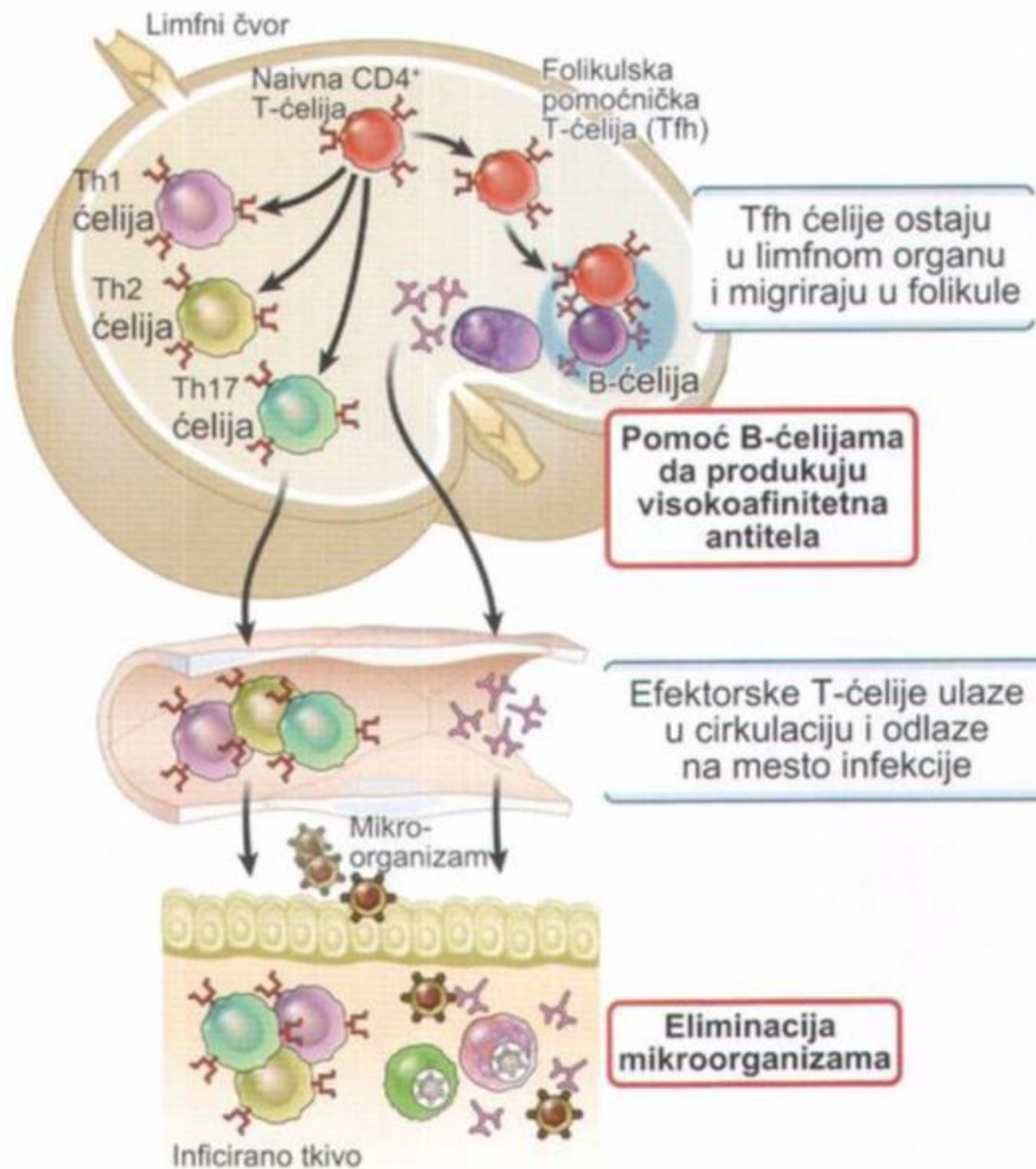
	Humoralna imunost	Ćelijska imunost	
Mikroorganizam	 Ekstracelularni mikroorganizmi	 Fagocitovani mikroorganizmi u makrofagu	 Intracelularni mikroorganizmi (npr. virusi) koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije
Limfociti koji odgovaraju	 B-limfocit	 Pomoćnički T-limfocit	 Citotoksični T-limfocit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

T-helper limfociti - ćelije (CD4⁺)

- **Dirigenti imunskog odgovora**
- **Osnovna uloga: koordinacija i regulacija imunskog odgovora.**
- **Funkcije**
 - **Aktiviraju B-limfocite** → produkcija antitela – Tfh i Th2
 - **Aktiviraju makrofage** → efikasnija fagocitoza – Th1
 - **Podstiču CD8⁺ T-ćelije** – Th1
 - **Aktiviraju neutrofilne granulocite** – Th17
 - **Luče citokine koji usmeravaju tip odgovora (Th1, Th2, Th17, Tfh)**
- **Bez CD4⁺ ćelija nema potpunog stečenog imunskog odgovora.**



Indukcija stečene imunosti T helper limfociti



Najvažniji mehanizmi delovanja CD4⁺ T-helper ćelija

- Lučenje citokina – glavni mehanizam CD4⁺ ćelije
- Citokini određuju pravac i jačinu imunskog odgovora.
- Tfh (folikularne helper) → IL-21 → pomoć B-ćelijama u germinalnim centrima
- Th1 → IFN- γ → aktivacija makrofaga, jačanje ćelijskog imuniteta (virusi, intracelularne bakterije)
- Th2 → IL-4, IL-5, IL-13 → aktivacija B-ćelija, produkcija IgE, odbrana od parazita, alergije
- Th17 → IL-17, IL-22 → regrutacija neutrofila, odbrana od ekstracelularnih bakterija i gljivica
- Treg → IL-10, TGF- β → supresija imunskog odgovora, tolerancija

Poređenje Th1 vs Th2 vs Tfh vs Th17

Th tip	Glavni citokini	Primarna uloga	Ciljne ćelije / efekti	Patogeni / patologija
Th1	IFN- γ , IL-2	Ćelijski imunitet	CD8 ⁺ T ćelije, makrofagi	Virusi, tumori
Th2	IL-4, IL-5, IL-13	Humoralni / alergijski	B ćelije (IgE), eozinofili	Paraziti, alergije
Tfh	IL-21, IL-4	Pomoć B ćelijama	Klasni switch, memorija	Vakcinacija, autoimunitet
Th17	IL-17, IL-22	Inflamacija	Neutrofili, epitel	Bakterije, gljive

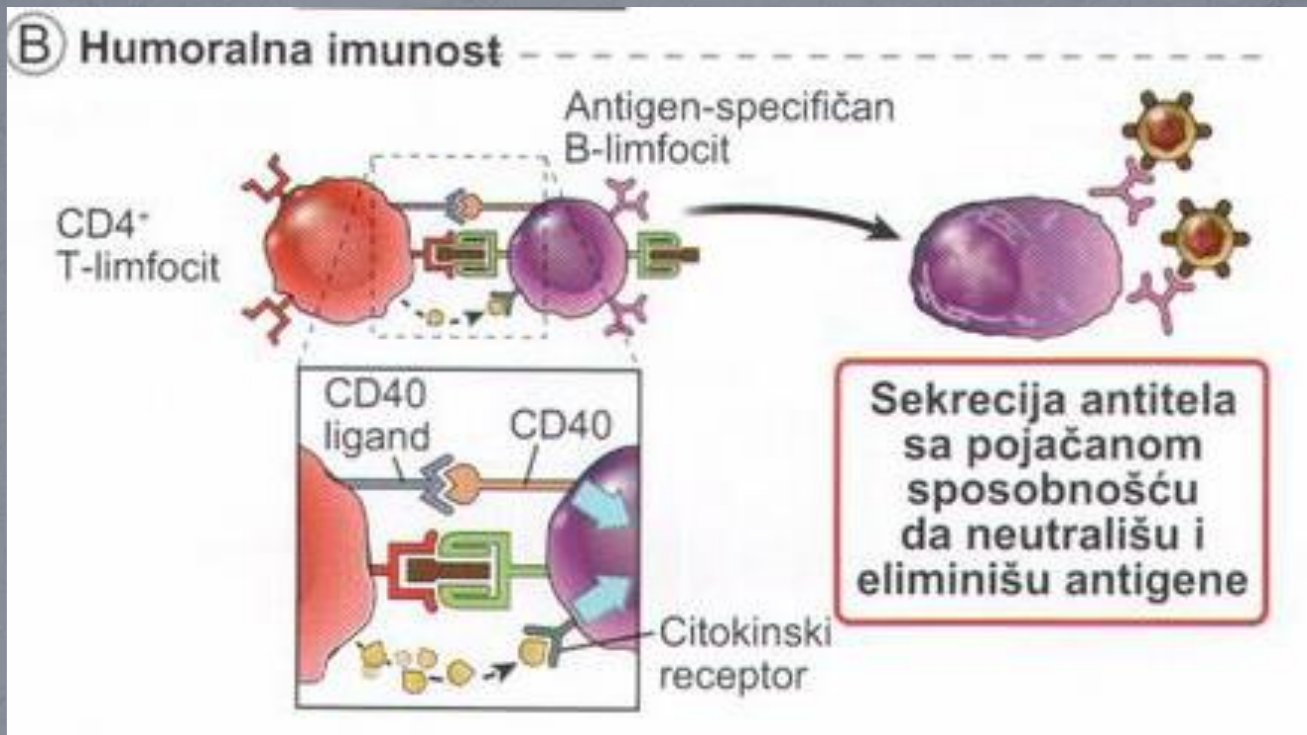
Mehanizam delovanja CD4⁺ T-helper ćelija

- Aktivacija B-limfocita (humoralni imunitet)
- CD4⁺ T-helper ćelije omogućavaju T-zavisan odgovor B-ćelija.
- Mehanizam: kontakt CD40 (B-ćelija) – CD40L (T-ćelija) i lučenje citokina
- Rezultat:
 - klasno preklapanje (IgM → IgG / IgA / IgE)
 - afinitetno sazrevanje
 - stvaranje memorijskih B-ćelija
- Bez CD4⁺ pomoći → slab i kratkotrajan humoralni odgovor.

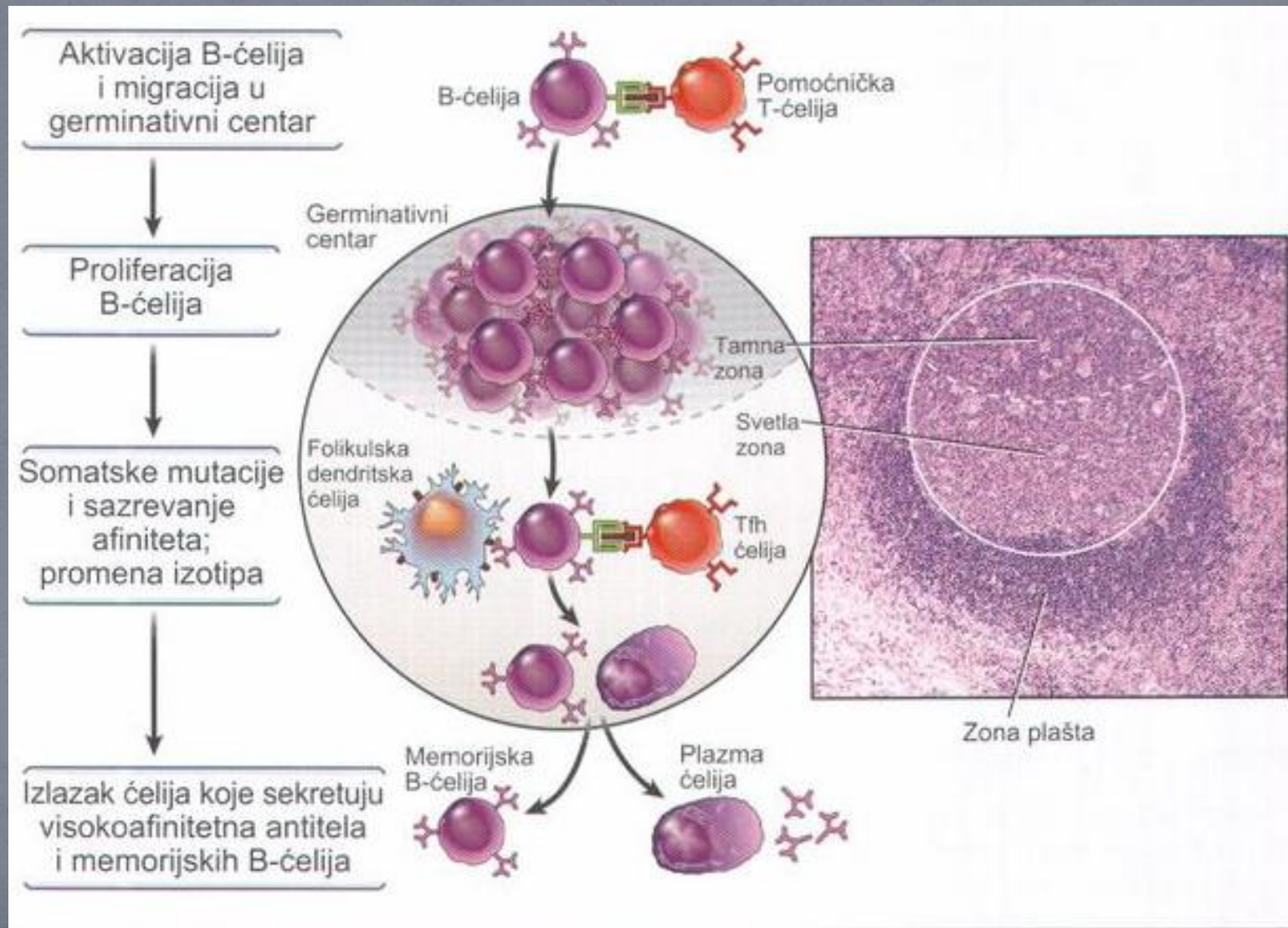
CD4⁺ T folikularne helper ćelija

- Tfh ćelije (T follicular helper ćelije) imaju ključnu ulogu u humoralnom imunskom odgovoru, odnosno u aktivaciji i diferencijaciji B limfocita u limfnim folikulima.
- Glavne uloge Tfh ćelija:
- Pomoć B limfocitima u germinativnim centrima
- Nalaze se u limfnim čvorovima i slezini, u germinativnim centrima.
- Direktno komuniciraju sa B ćelijama putem: CD40L–CD40 interakcije, citokina (posebno IL-21 ali i IL-4)
- Indukcija klasnog prebacivanja antitela (class switch recombination) - Omogućavaju prelazak sa IgM na IgG, IgA ili IgE.
- Afinitetno sazrevanje antitela - pomažu selekciju B ćelija koje proizvode antitela visoke afiniteta (somatska hipermutacija).
- Diferencijacija B ćelija - usmeravaju B ćelije da postanu plazma ćelije i memorijske B ćelije .

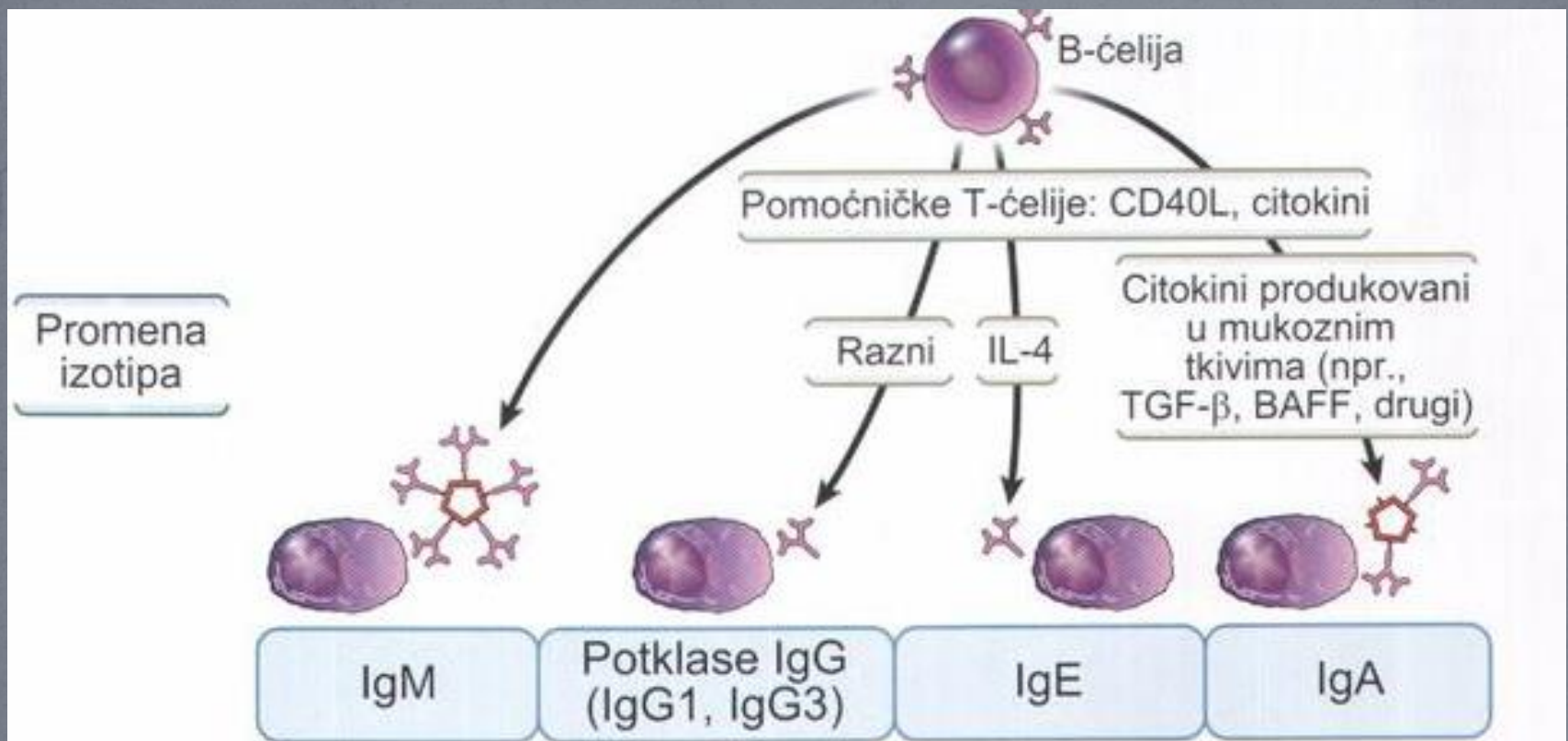
CD4⁺ T folikularne helper ćelija uticaj na B ćelije



CD4⁺ T folikularne helper ćelija uticaj na B ćelije

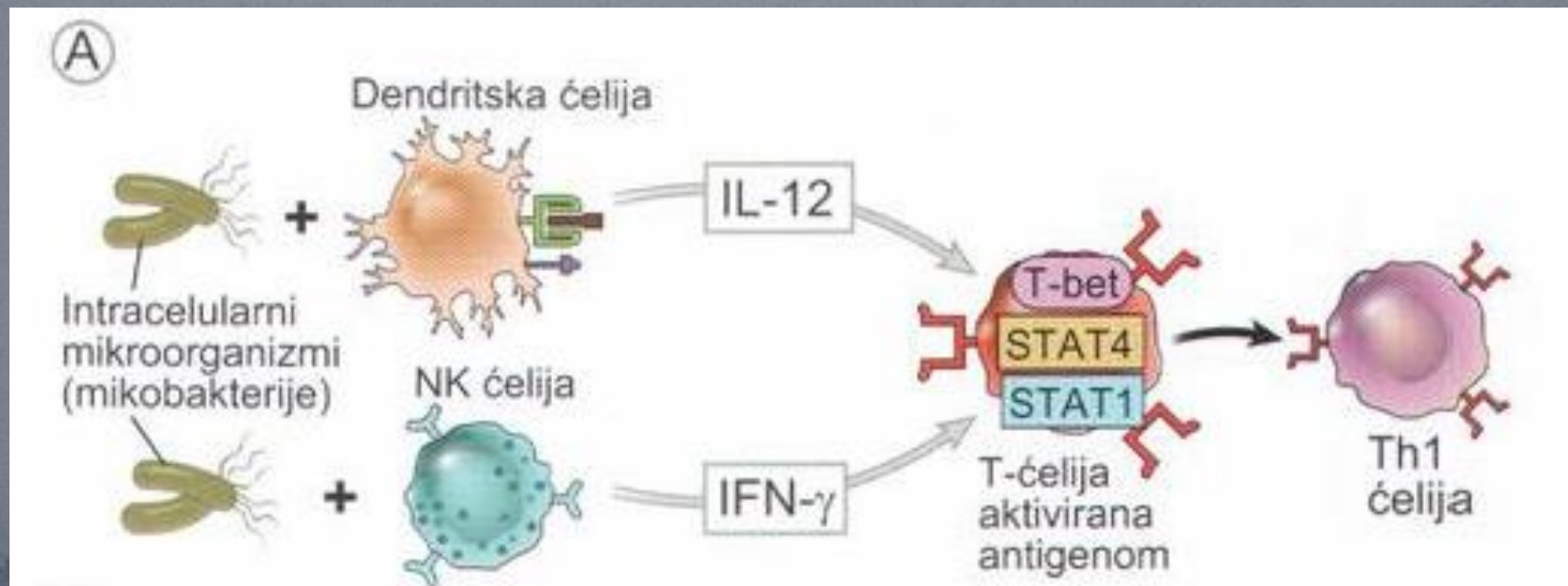


CD4⁺ T folikularne helper ćelija uticaj na B ćelije



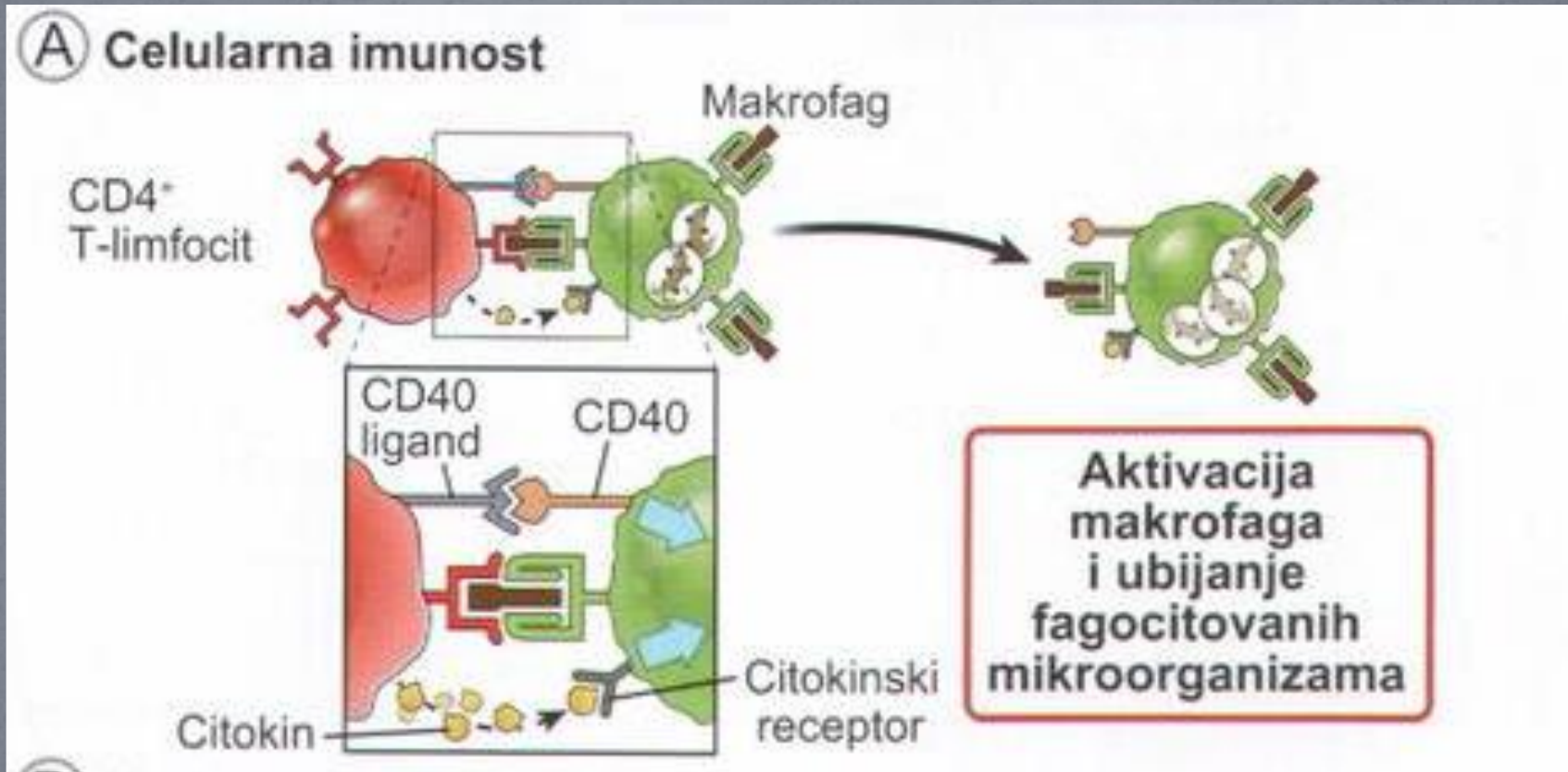
Mehanizmi delovanja CD4 + Th1 ćelija

- Aktivacija makrofaga
- Posebno važna funkcija Th1 ćelija.
- IFN- γ pojačava: fagocitozu i ubijanje intracelularnih patogena
- Makrofag prelazi u „aktivirano“ stanje.
- Ključno za kontrolu intracelularnih infekcija.

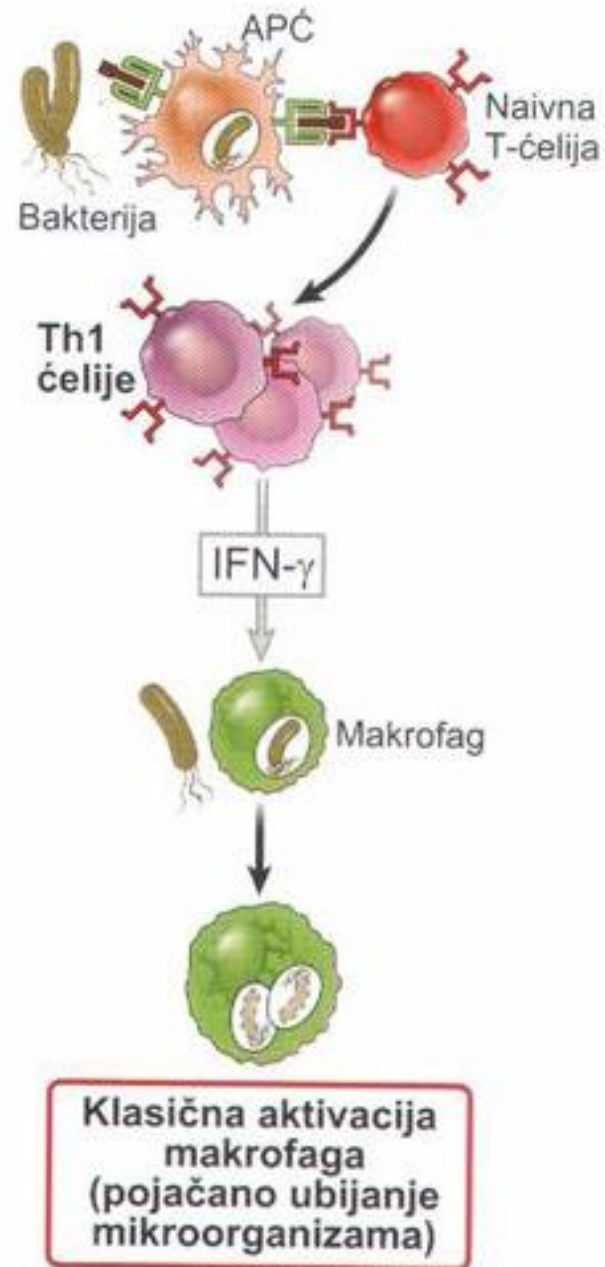


Mehanizmi delovanja CD4 + Th1 ćelija

Aktivacija makrofaga

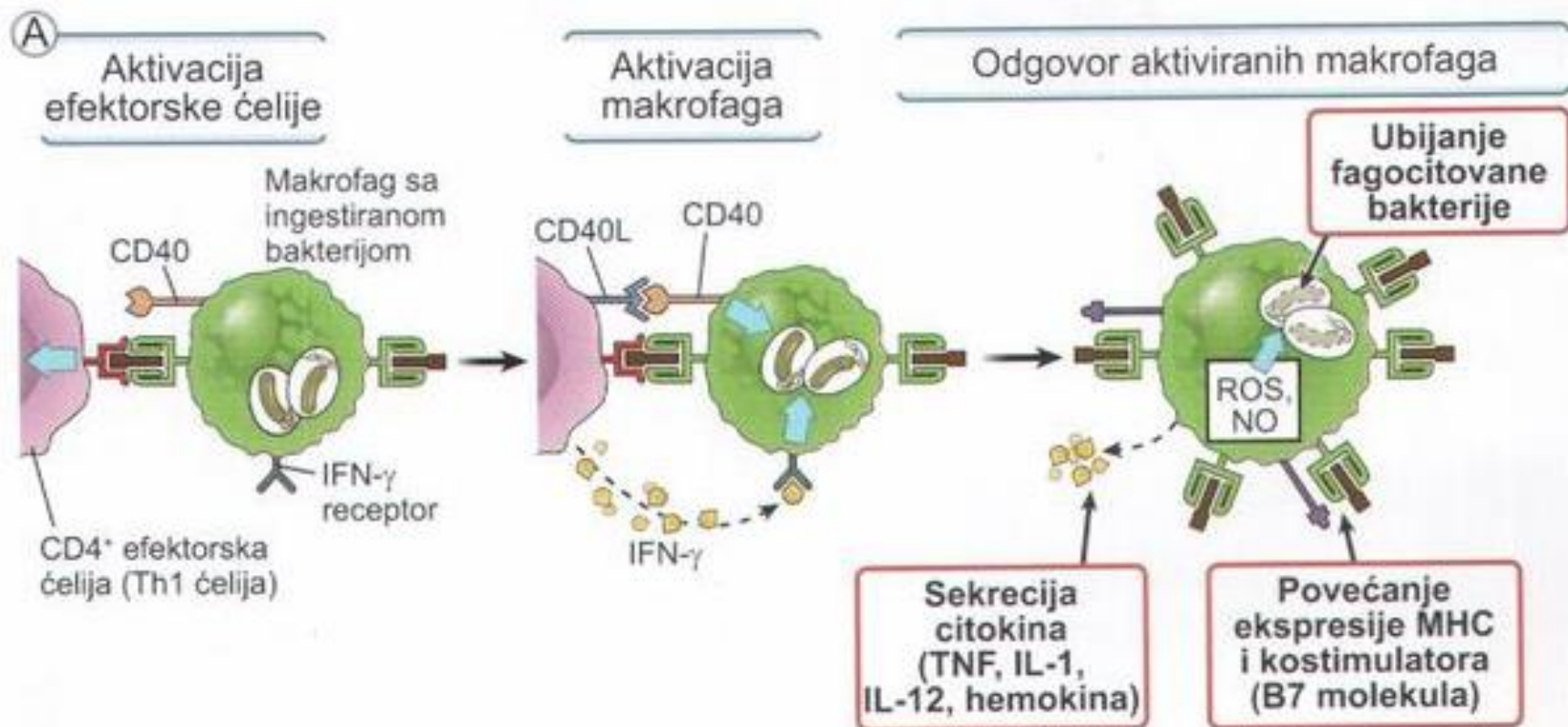


Mehanizmi delovanja CD4 + Th1 ćelija Aktivacija makrofaga



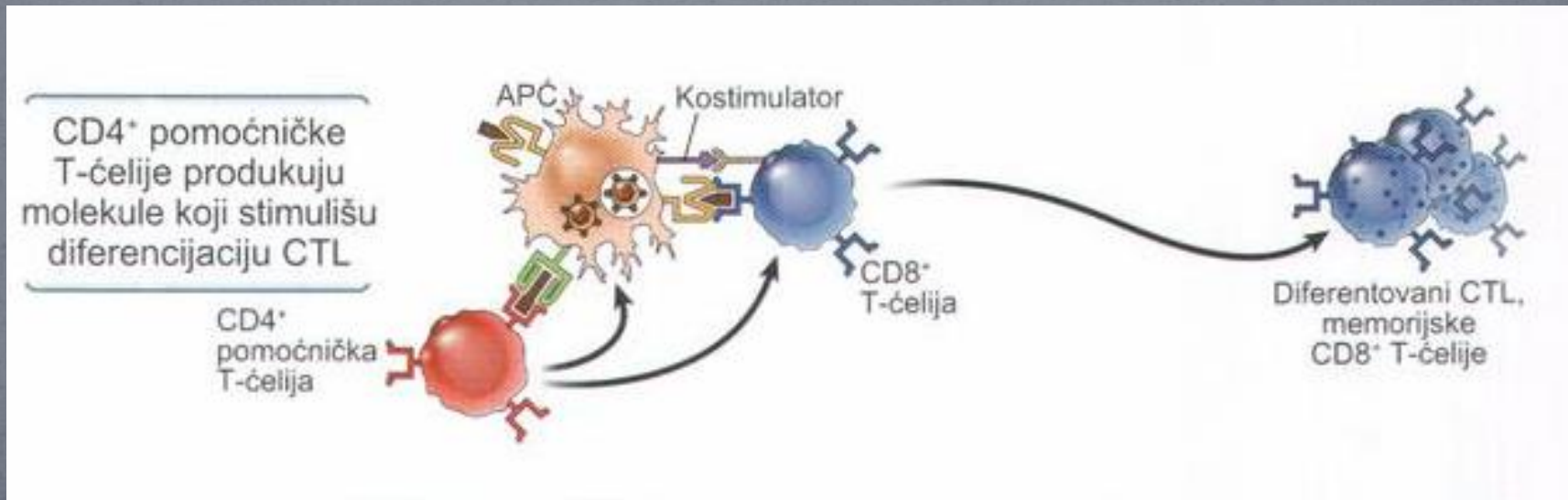
Mehanizmi delovanja CD4 + Th1 ćelija

Aktivacija makrofaga



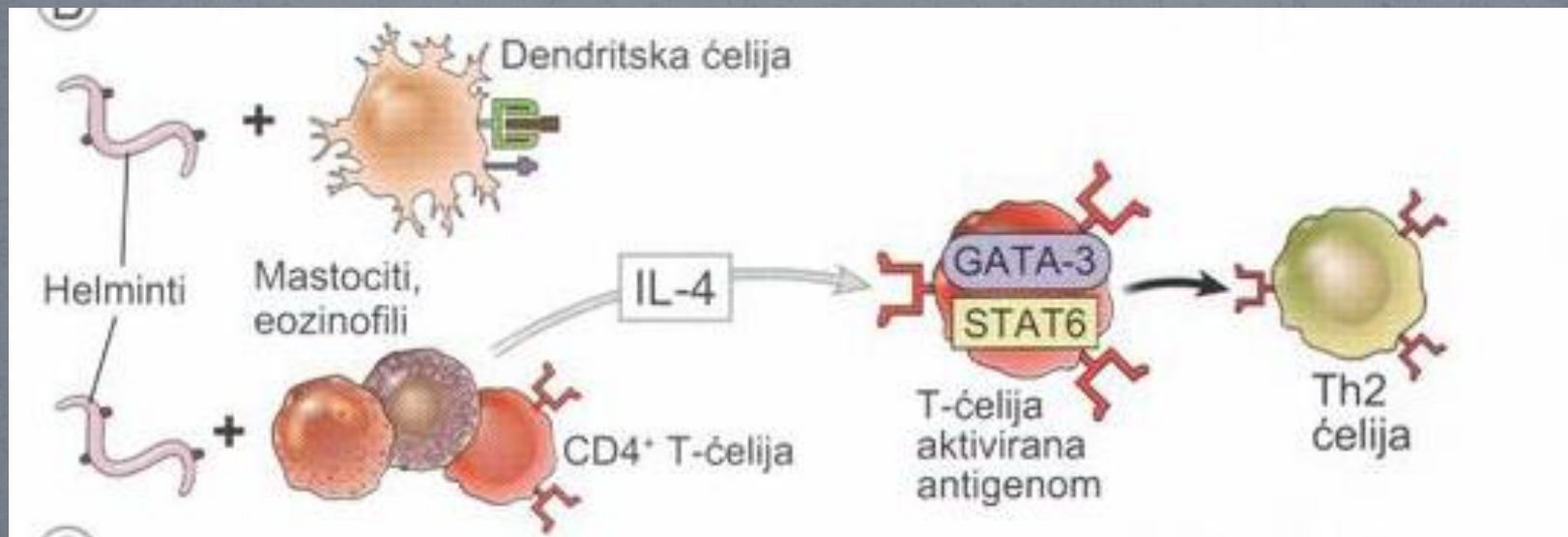
Mehanizmi delovanja CD4 Th1 ćelija na citotoksične T ćelije

- Pomoć CD8⁺ citotoksičnim T-ćelijama
- CD4⁺ ćelije: luče citokine (npr. IL-2) omogućavaju punu aktivaciju i proliferaciju CD8⁺ ćelija
- Bez CD4⁺ pomoći, CD8⁺ odgovor je slabiji i kraćeg trajanja.

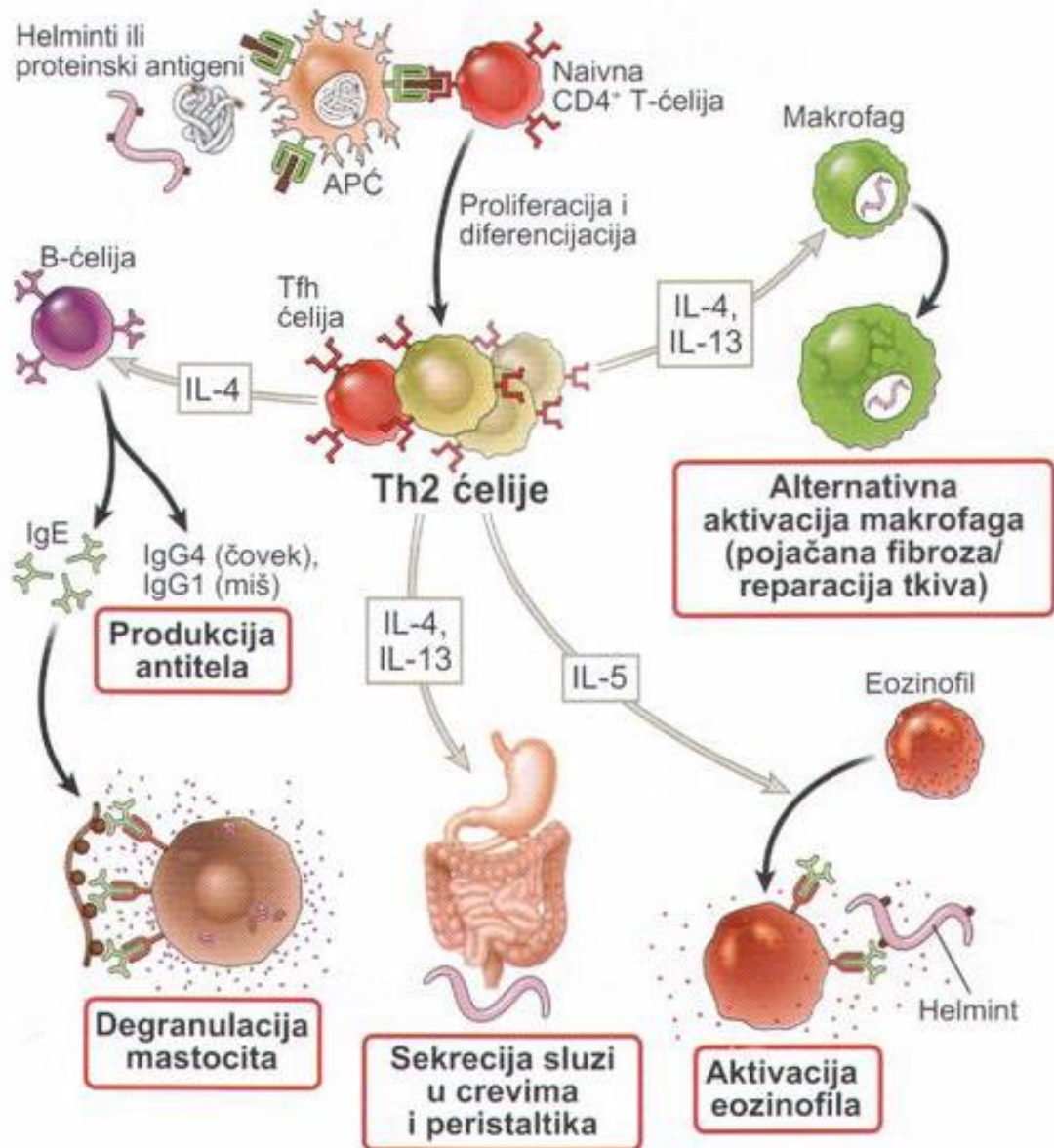


Mehanizmi delovanja CD4 Th2 ćelija

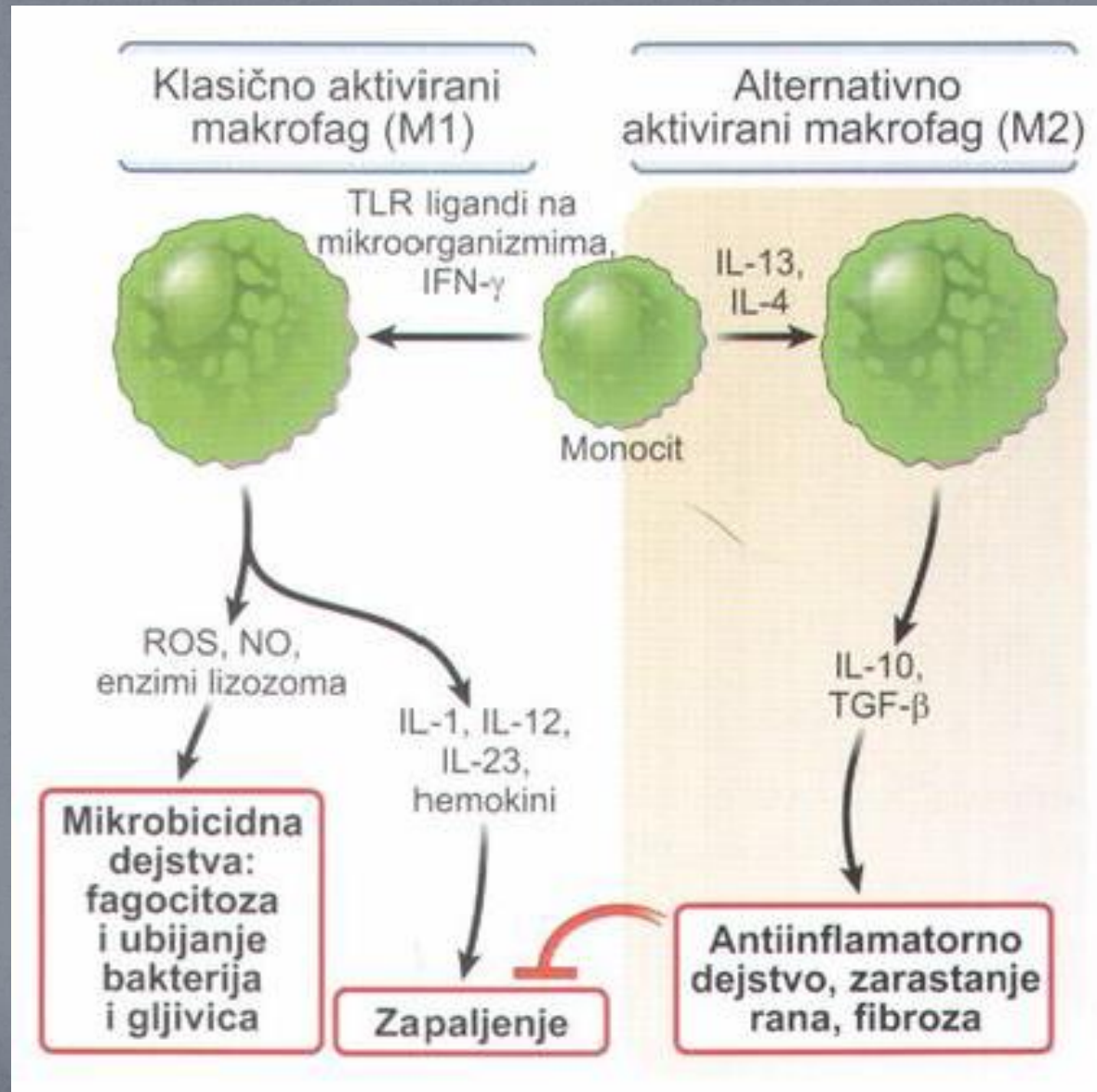
- Th2 ćelije nastaju u infekcijama helmintima
- Stimulišu njihovo uništavanjem IgE antitelima, mastocitima i eozinofilima
- Ključni citokini Th2 – IL-4, IL-5 i IL-13



Mehanizmi delovanja CD4 Th2 ćelija

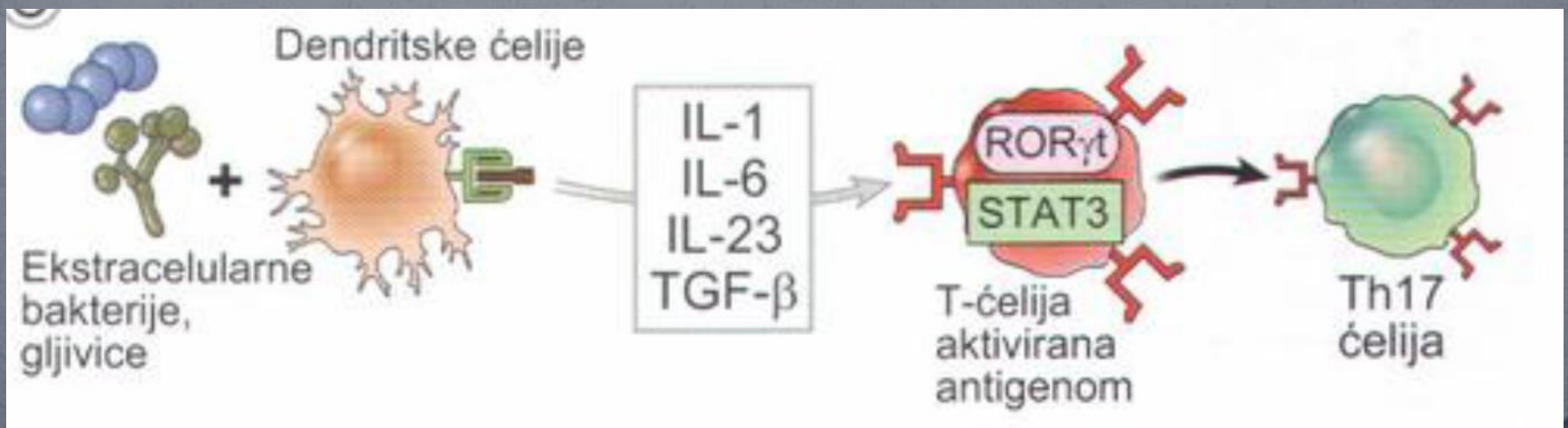


Klasična i alternativna aktivacija makrofaga

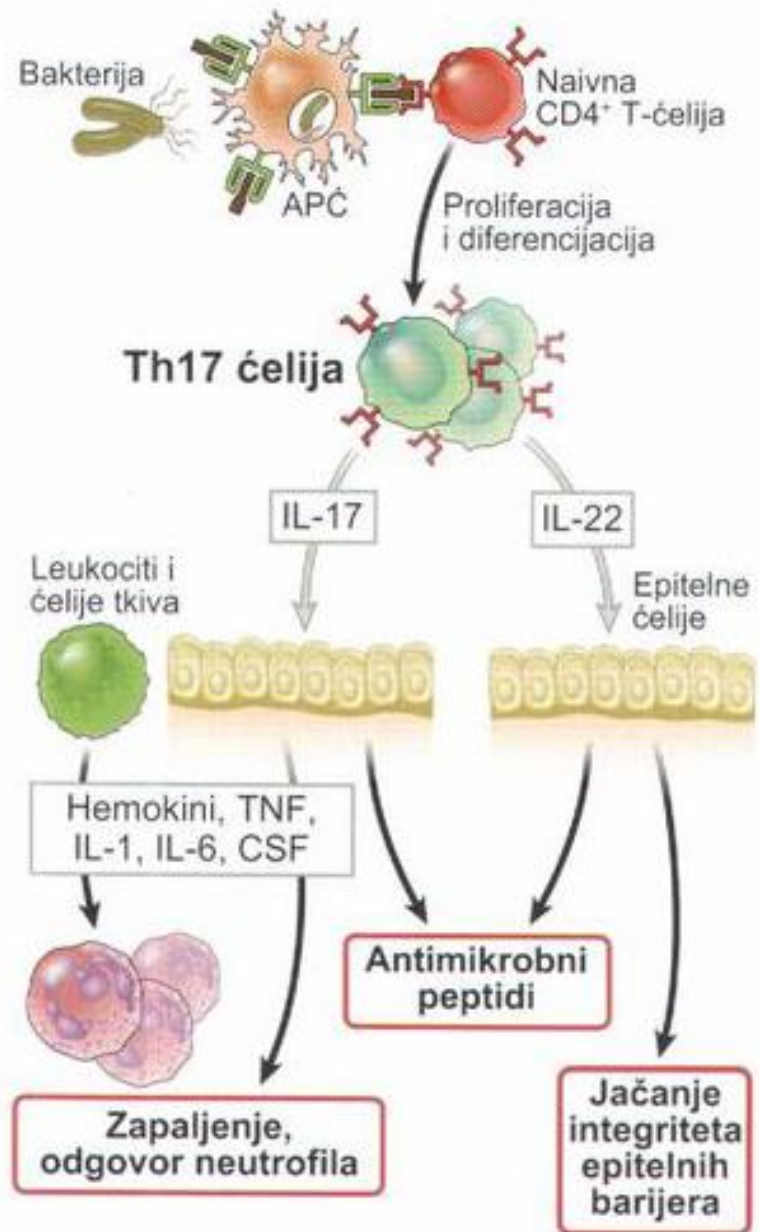


Mehanizam delovanja CD4⁺ T-helper ćelija Th17 ćelije

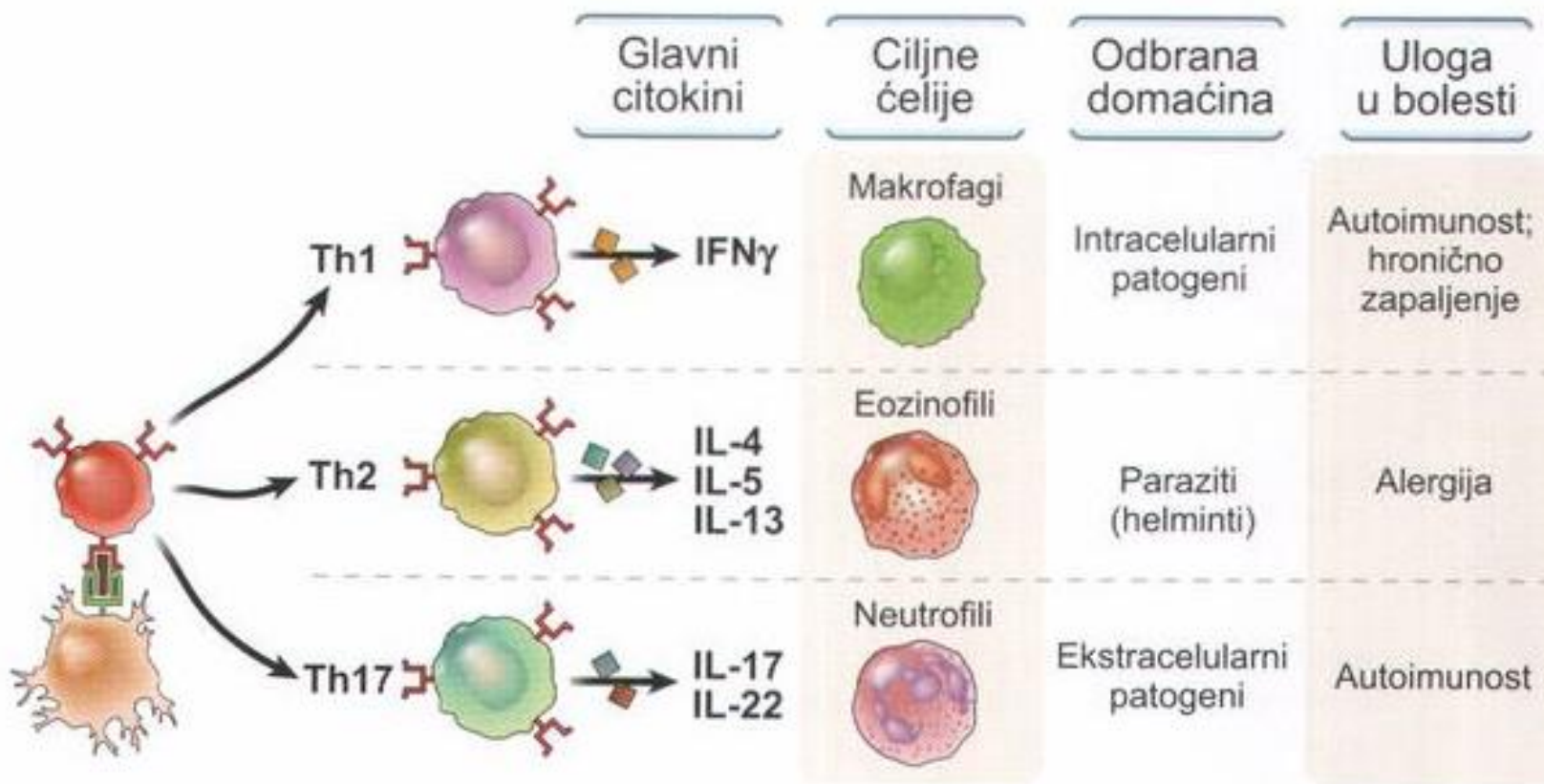
- Th17 ćelije imaju ključnu ulogu u odbrani od ekstracelularnih bakterija i gljivica, posebno na mukoznim i epitelnim površinama (creva, pluća, koža).
- Ključni citokini IL-17 i IL-22.
- Stimulacija privlačenja neutrofila i u manjoj meri monocita – izazivajući zapaljenje koji prati stečeni imunski odgovor u kome učestvuju T ćelije.



Mehanizam delovanja Th17 ćelije



Osobine subpopulacija CD4⁺ T-helper ćelija

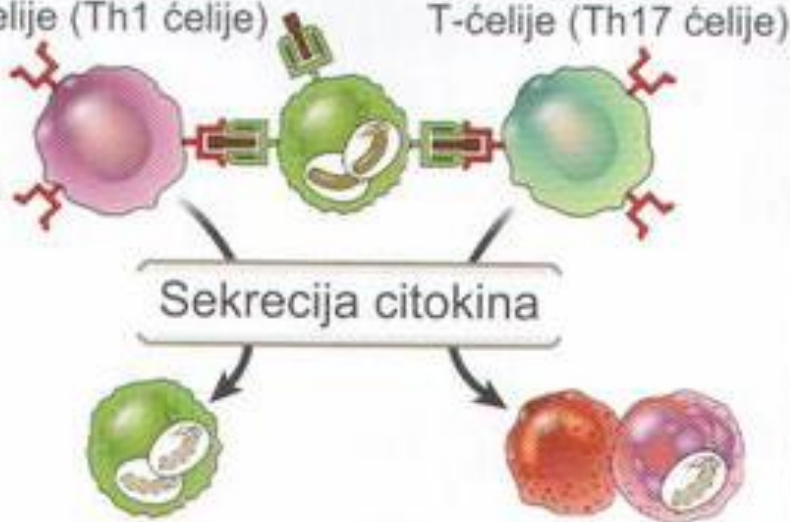


Mehanizmi delovanja celularne imunosti

A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama

CD4⁺ efektorske
T-čelije (Th1 čelije)

CD4⁺ efektorske
T-čelije (Th17 čelije)

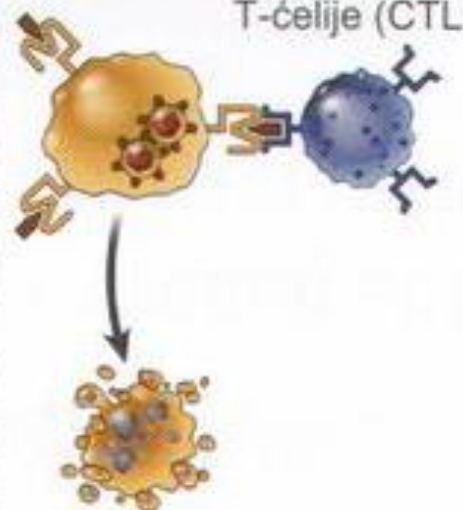


Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih
mikroorganizama

Zapaljenje,
ubijanje
mikroorganizama

B Zaražena ćelija sa mikroorganizmima u citoplazmi

CD8⁺
T-čelije (CTL)



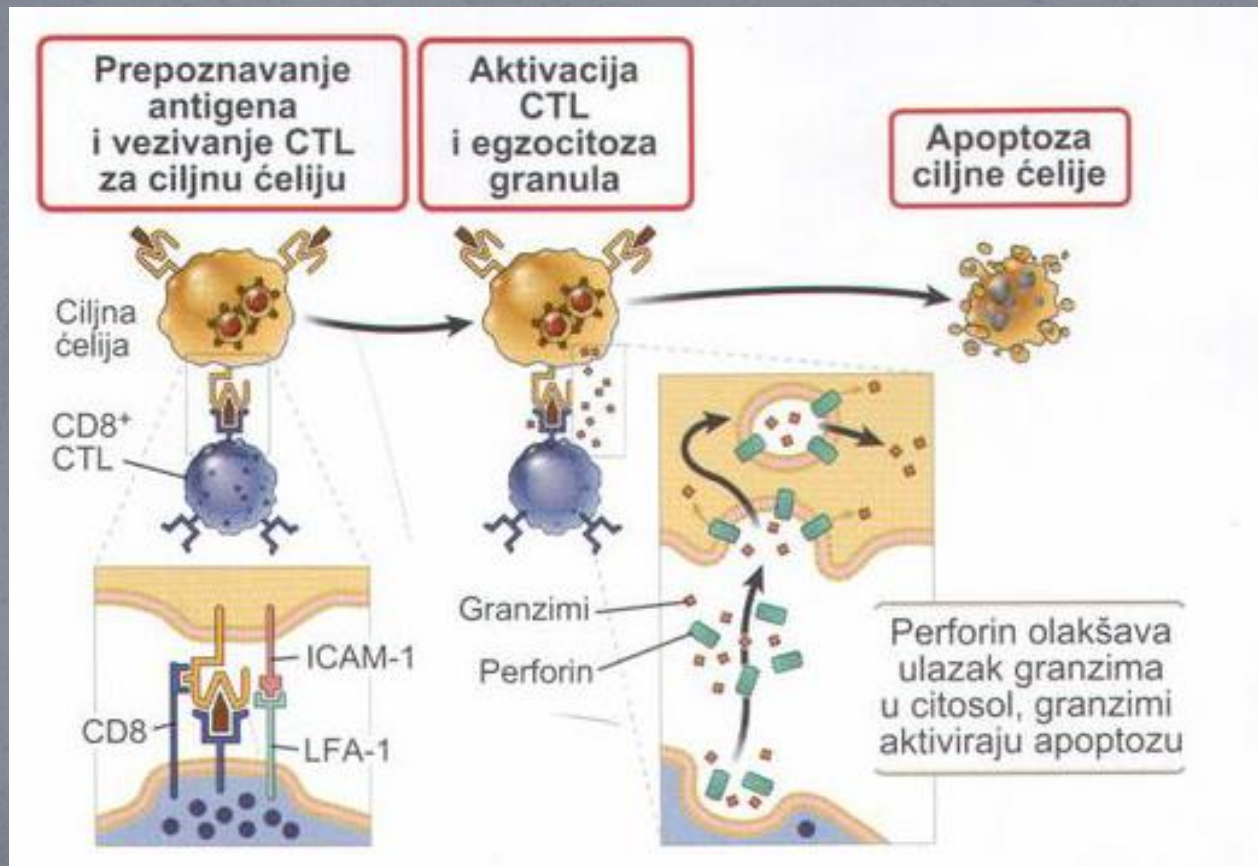
Ubijanje
zaraženih ćelija

Citotoksične T-ćelije (CD8⁺) – ubice zaraženih ćelija

- Osnovna uloga: eliminacija ćelija koje sadrže intracelularne patogene.
- Funkcije
 - Ubijaju ćelije zaražene virusima
 - Uništavaju tumorske ćelije
 - Deluju putem perforina i granzima ili Fas–FasL puta
- Ključne u antivirusnom i antitumorskom imunitetu.

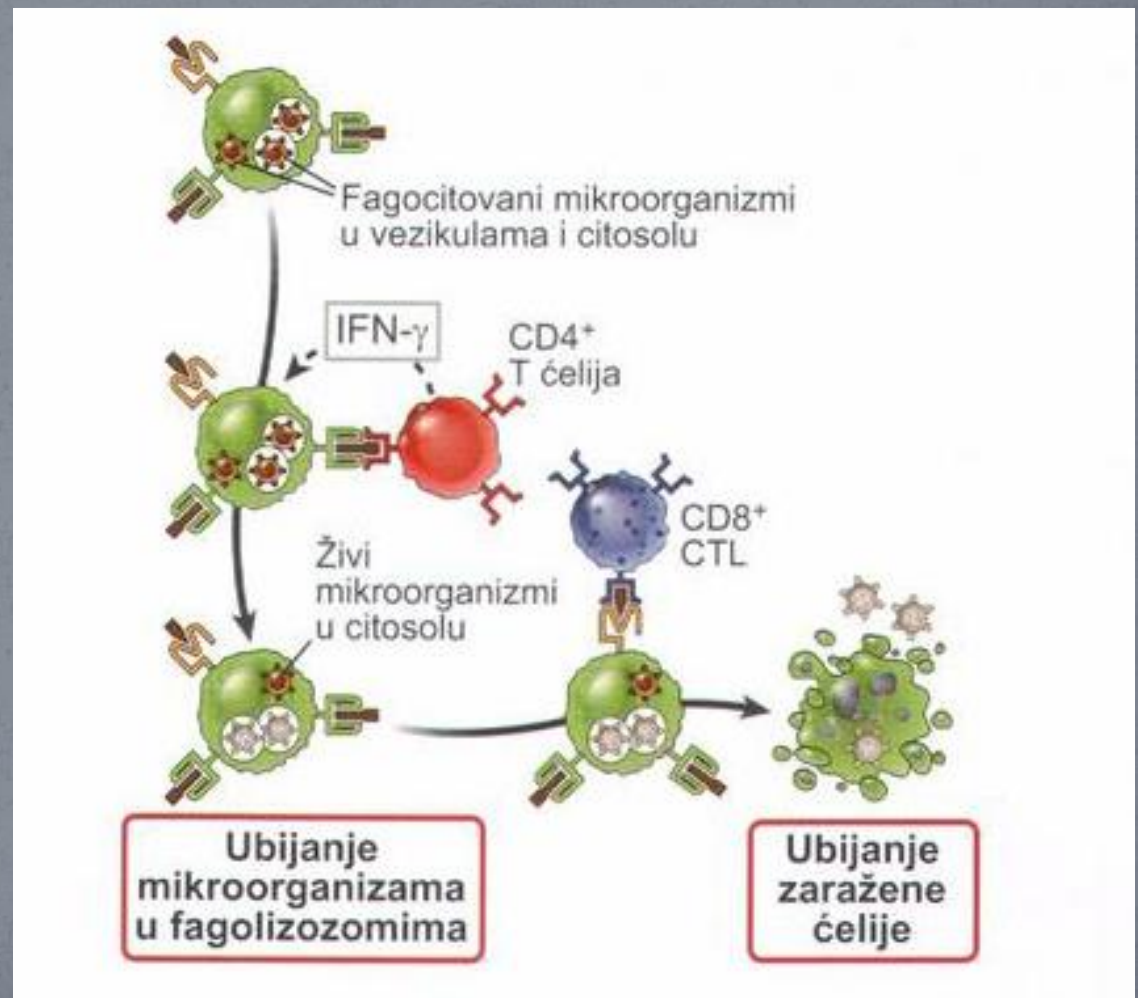
Citotoksične T-ćelije ($CD8^+$) – ubice zaraženih ćelija

- $CD8^+$ T limfociti diferentuju se u CTL – citotoksične T ćelije koji prepoznaju peptide citoplazmatskih mikroorganizama u sklopu MHC molekula I klase



Saradnja Th CD 4+ ćelija i CTL ćelija

- Ubijanje fagocita u čijoj citoplazmi su bili prisutni mikroorganizmi



Regulatorne T-ćelije (Treg) – kontrola i tolerancija

- Osnovna uloga: sprečavanje preteranog ili pogrešnog odgovora.
- Funkcije:
 - Inhibiraju prejak imunski odgovor
 - Održavaju imunološku toleranciju
 - Sprečavaju autoimune bolesti
 - Luče IL-10, TGF- β
- Neophodne za „kočenje“ imunskog sistema.

Memorijske T-ćelije – dugotrajna zaštita

- Uloga: brza reakcija pri ponovnom kontaktu sa antigenom.
- Funkcije:
 - Omogućavaju brz i snažan sekundarni odgovor
 - Dugoročno opstaju u organizmu
 - Osnova vakcinalne zaštite

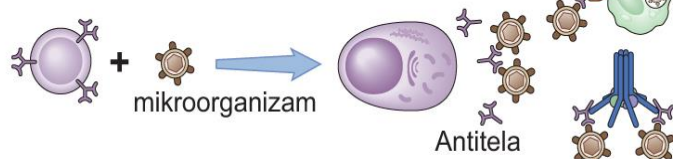
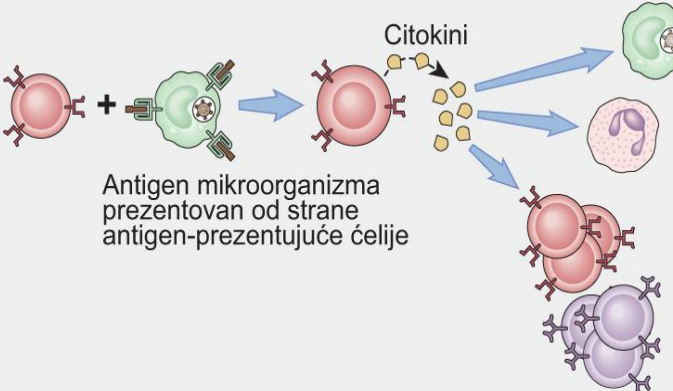
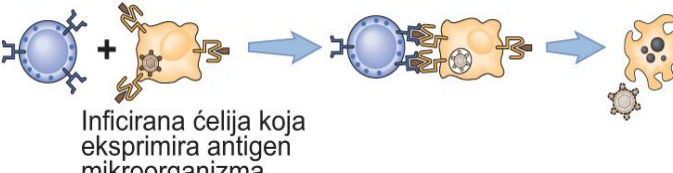
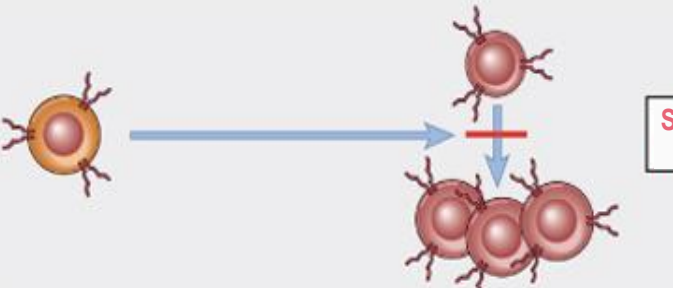
Celularna stečena imunost

- Celularna stečena imunost je usmerena ka intracelularnim infektivnim agensima, a glavne ćelije uključene u ovu odbranu su T limfociti.
- Antigenski receptori T limfocita (T-cell receptor – TCR) prepoznaju samo peptidne fragmente proteinskih antigena vezanih za MHC molekule antigen prezentujućih ćelija.
- CD4+ T limfociti tipa 2 nazivaju se limfociti pomoćnici (T helper limfociti) zato što pomažu B limfocitima da produkuju antitela. Pored toga CD4+ T helper limfociti tipa 1 aktiviraju fagocite da unište već ingestirane mikroorganizme, prisutne unutar fagocitne ćelije.
- CD8+ T limfociti nazivaju se citotoksični T limfociti zato što ubijaju ćelije u čijoj se unutrašnjosti nalaze infektivni agensi.
- U oba slučaja T limfociti prepoznaju antigene mikroorganizama izložene na površini inficirane ćelije.

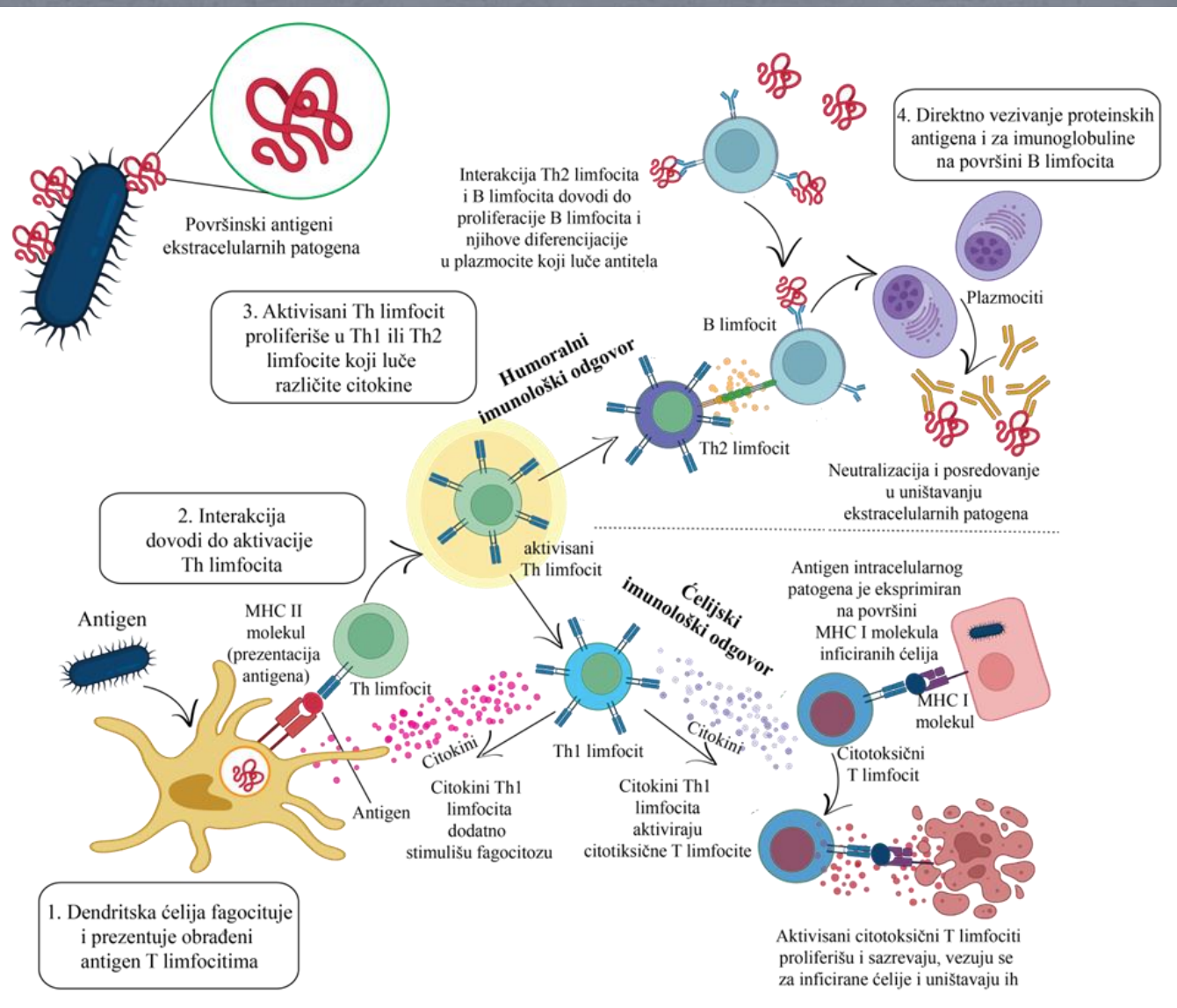
Celularna stečena imunost

- Određeni CD4⁺ T limfociti pripadaju posebnoj subpopulaciji regulatornih T limfocita (Treg) čija je funkcija da spreči ili da ograniči imunski odgovor.
- Dodatno postoje i subpopulacija CD8⁺ T Treg limfocita koji takođe imaju važnu regulatornu ulogu u imunskom odgovoru organizma.

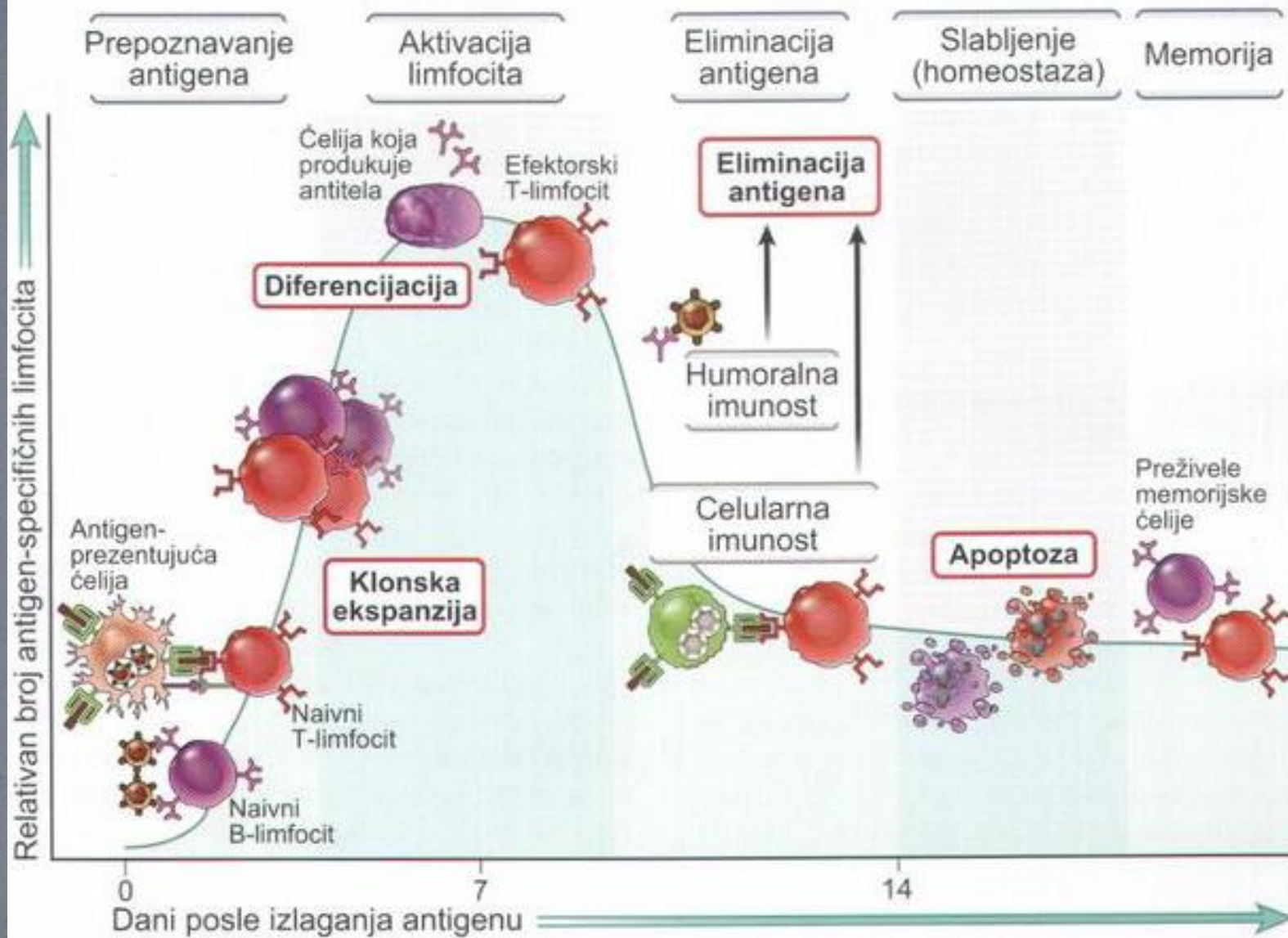
Stečena imunost prema mikroorganizmima

	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



Mehanizmi regulacije imunskog odgovora organizma



Citokinska regulacija

- Najbrži i najvažniji mehanizam.
- Citokini pojačavaju ili koče imunski odgovor
- Pro-inflamatorni - IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 - pojačavaju aktivaciju efektorskih ćelija
- Anti-inflamatorni - IL-10, TGF- β - ograničavaju trajanje i intenzitet odgovora.
- Balans citokina = balans Th1 / Th2 / Th17 odgovora

Regulatorne T-ćelije (Treg) – kontrola i tolerancija

- Neophodne za „kočenje“ imunskog sistema.
- Treg - $CD4^+$ $CD25^+$ $FoxP3^+$ ćelije su „kočnice“ imunskog sistema.
- Luče IL-10 i TGF- β direktno inhibiraju Th1, Th2 i Th17
- Sprečavaju autoimunitet i hroničnu inflamaciju
- Bez Treg ćelija → nekontrolisana imunopatologija
- Previše Treg → imunosupresija, perzistencija patogena

Imunski kontrolni punktovi - immune checkpoints

- Molekuli koji isključuju aktivirane limfocite - PD-1 / PD-L1 i CTLA-4
- Efekti
 - smanjuju proliferaciju T ćelija
 - indukuju „funkcionalni umor“ (exhaustion)
 - sprečavaju oštećenje tkiva u hroničnim infekcijama
- Ključni u hroničnim infekcijama - TB, virusne infekcije kao i kod tolerancije prema sopstvenim antigenima

Antigen-specifična regulacija centralna i periferna tolerancija

- Centralna tolerancija dešava se u timusu - T ćelije odnosno u koštanoj srži i Fabricijevoj burzi kod sisara i živine - B ćelije – dolazi do eliminacije autoreaktivnih klonova
- Periferna tolerancija
 - anergija - ćelije „ne reaguju“
 - supresija putem Treg ćelija
 - apoptoza aktiviranih ćelija

Apoptoza i kontrakcija imunskog odgovora

- Nakon eliminacije antigena - većina efektorskih ćelija prolazi kroz programiranu smrt – apoptozu.
- Taj proces se naziva kontrakcija imunskog odgovora i u najvećoj meri se odvija putem apoptoze efektorskih imunskih ćelija. Ovo je fiziološki, programiran i neophodan proces.
- Ostaju samo memorijske ćelije.

Šta je kontrakcija imunskog odgovora?

- Tokom akutne infekcije: dolazi do ekspanzije antigenuspecifičnih T i B ćelija.
- Broj efektorskih ćelija može porasti i 100–1000 puta.
- Nakon uklanjanja antigena - 90–95% efektorskih ćelija biva eliminisano, a samo 5–10% prelazi u memorijske ćelije.
- Ovo naglo smanjenje broja ćelija = kontrakcija imunskog odgovora.
- Bez kontrakcije: inflamacija bi trajala neograničeno i nastala bi teška imunopatologija.

Glavni mehanizmi apoptoze u imunskom sistemu

- Apoptoza usled povlačenja citokina - cytokine withdrawal apoptosis.
- Tokom infekcije efektorske T ćelije zavise od IL-2, IL-7 i IL-15.
- Nakon eliminacije antigena nivo citokina naglo opada i dolazi do pada anti-apoptotskih proteina (Bcl-2, Bcl-xL) i povećanja pro- apoptotskih proteina (Bim, Bax, Bak)
- Aktivira se intrinzični (mitohondrijski) put apoptoze što predstavlja najvažniji mehanizam kontrakcije.

Glavni mehanizmi apoptoze u imunskom sistemu

- Apoptoza posredovana receptorima smrti - activation-induced cell death.
- Kod ponovljene ili jake aktivacije T ćelije eksprimiraju Fas (CD95)
- Druge T ćelije ili APC eksprimiraju FasL
- Vezivanje Fas–FasL aktivira ekstrinzični put apoptoze i dovodi do brze eliminacije preterano aktiviranih ćelija.
- Posebno važno za sprečavanje autoimunosti.

Glavni mehanizmi apoptoze u imunskom sistemu

- Regulacija putem Treg ćelija
- Regulatorne T ćelije luče IL-10 i TGF- β i smanjuju dostupnost IL-2 i indirektno podstiču apoptozu efektorskih ćelija.

Ekspanzija i slabljenje T ćelijskog odgovora

