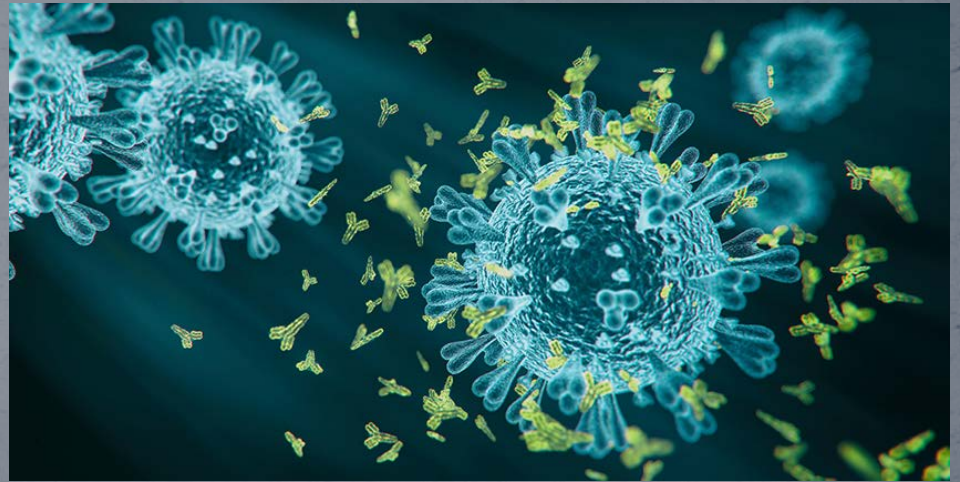


Urođeni i stečeni mehanizmi odbrane organizma kod bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija

Prof. Dr Dejan Krnjaić



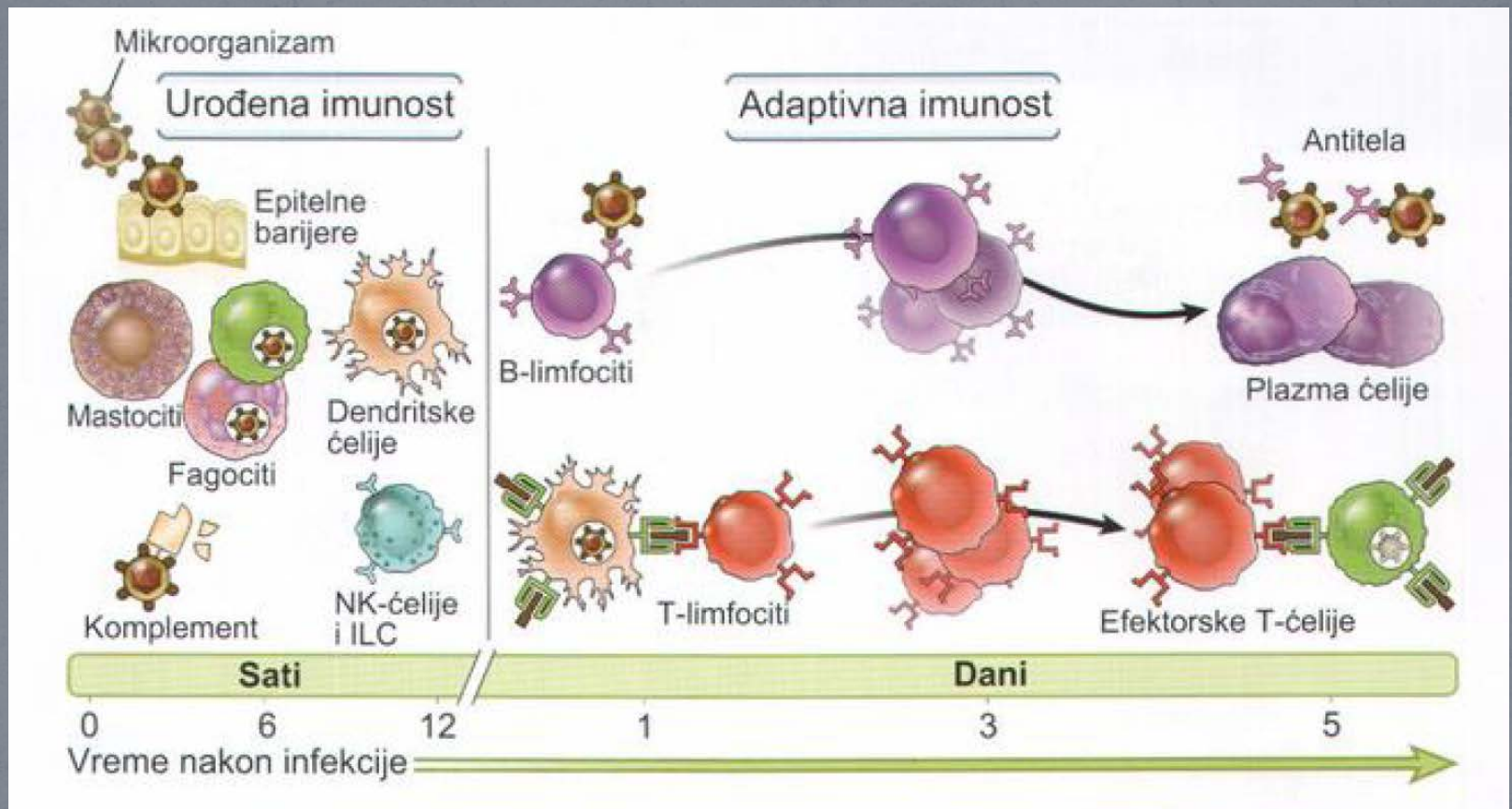
Mehanizmi odbrane organizma

- 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.**

Imunski sistem organizma obuhvata

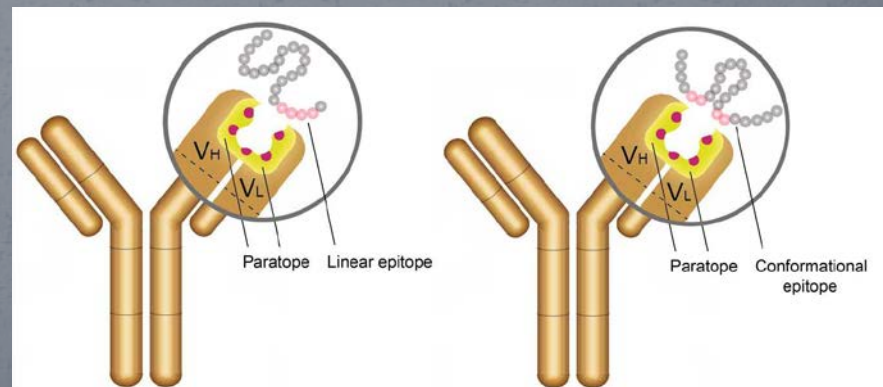
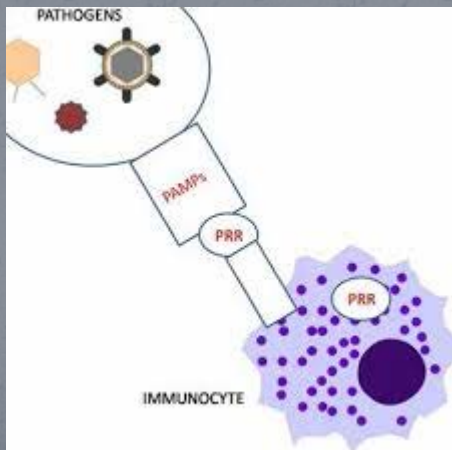
1. **Urođene odbrambene mehanizme** u koje spadaju:
fagocitne ćelije, komplement, odbrambeni citokini i
ćelije prirodne ubice – NK -natural killer cells;
2. **Stečene, specifične mehanizme odbrane** u koje spadaju:
 - a. **humoralni imunitet** koji se zasniva na B limfocitima i antitelima kao efektorima,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

Osnovni mehanizmi urođene i stečene imunosti

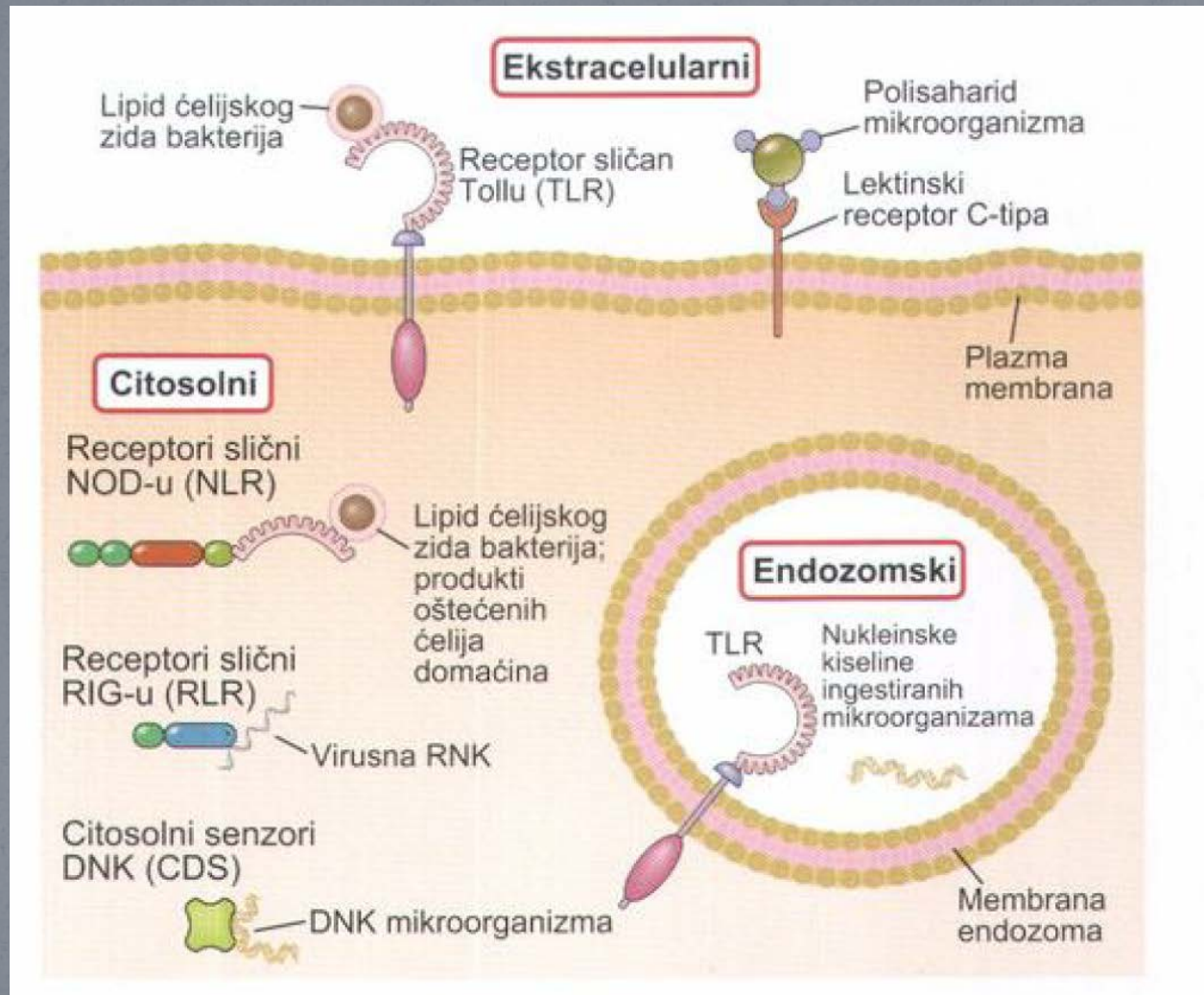


Imunski sistem prepoznavanje mikroorganizama

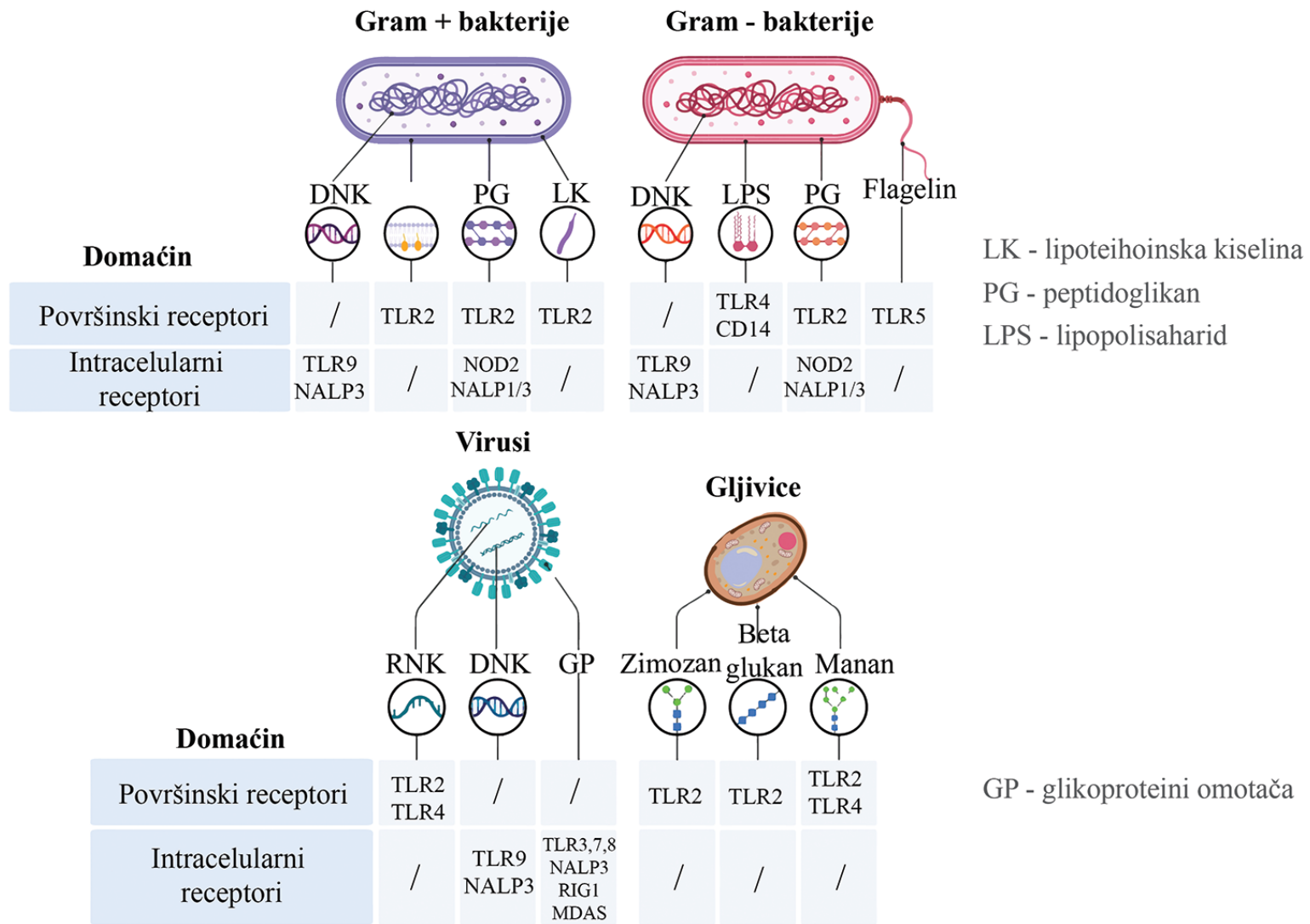
1. **Urođena imunost** molekularni obrasci patogena – PAMPs i receptori za njihovo prepoznavanje – makrofagi, neutrofili, komplement, C-reaktivni protein, manozna vezujući lektin...
2. **Stečena imunost** antigeni vs antitela i receptori T limfocita (CD4+ i CD8+)



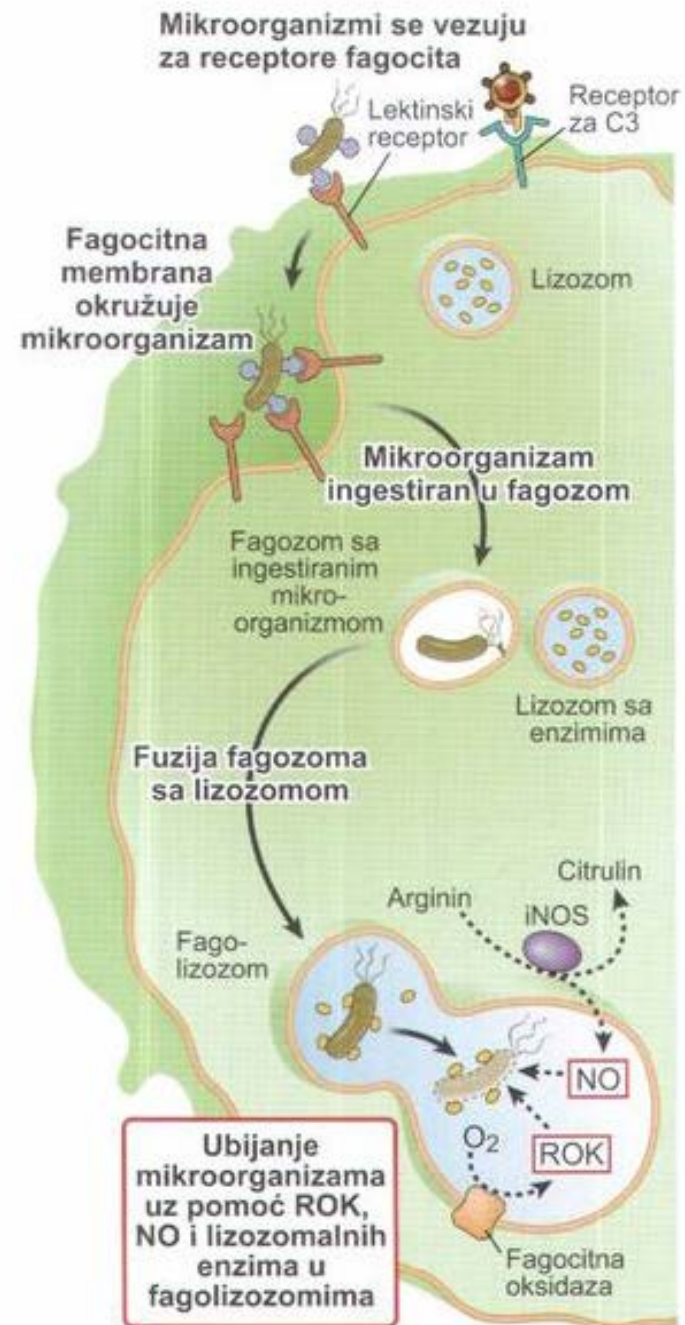
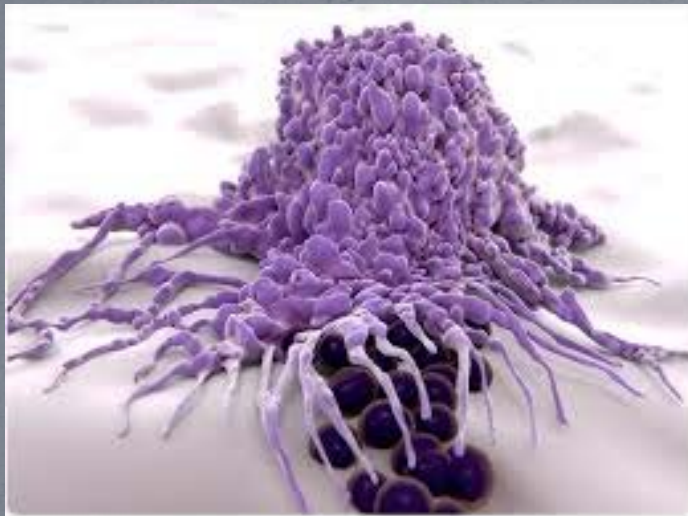
Receptori prepoznavanja molekulskih obrazaca



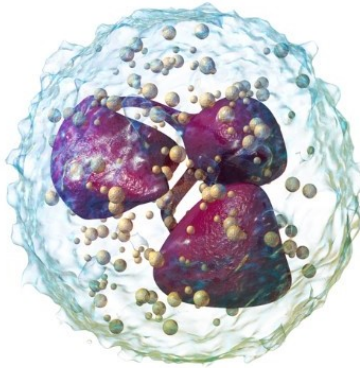
Prepoznavanje molekularni obrazca mikroorganizama PAMPs



Fagocitoza makrofagi i neutrofilni granulociti



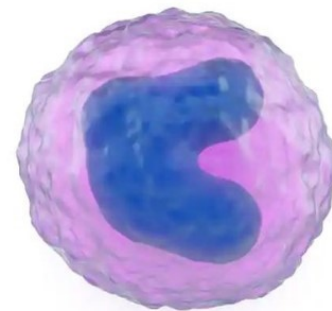
Fagocitoza



Neutrophils

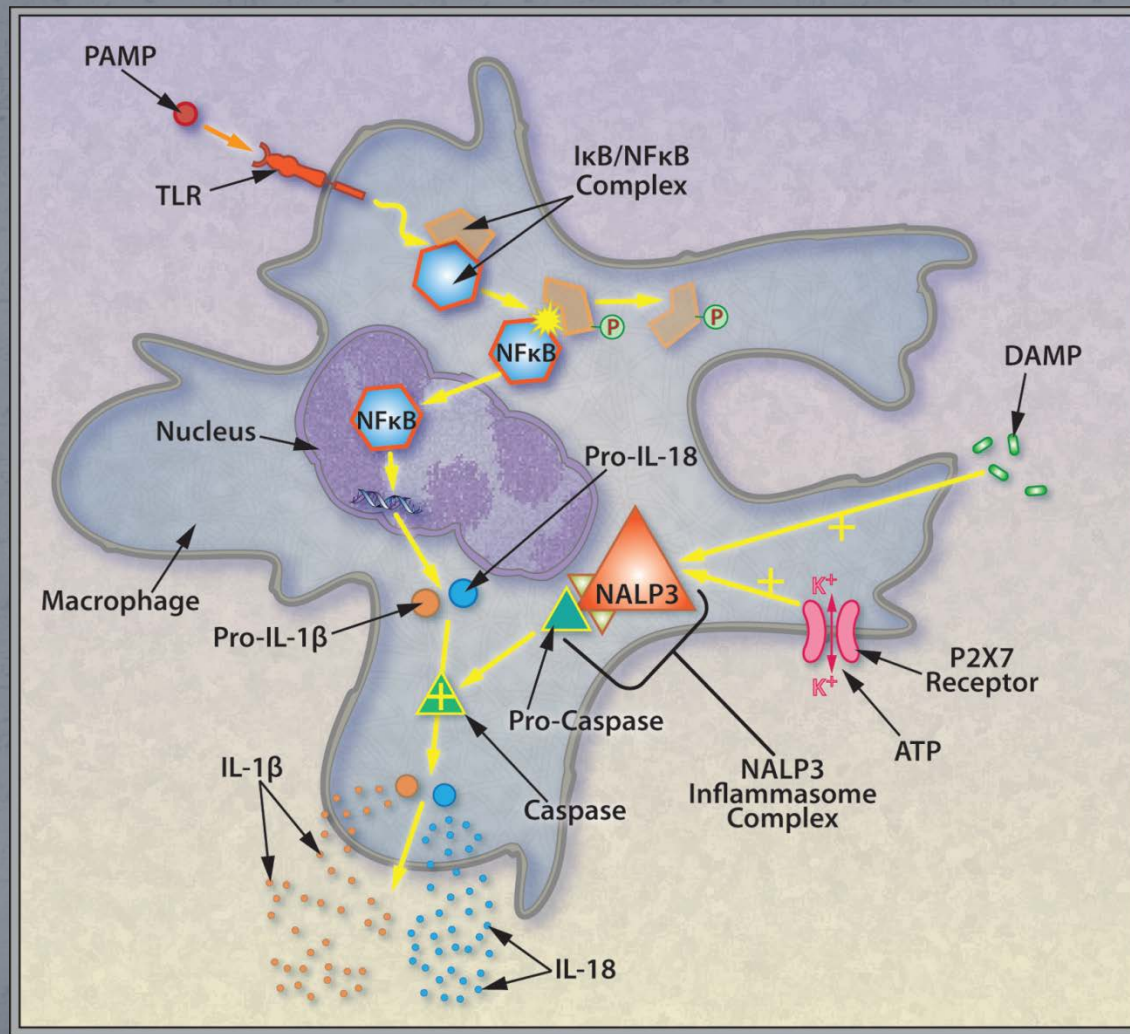


Macrophages

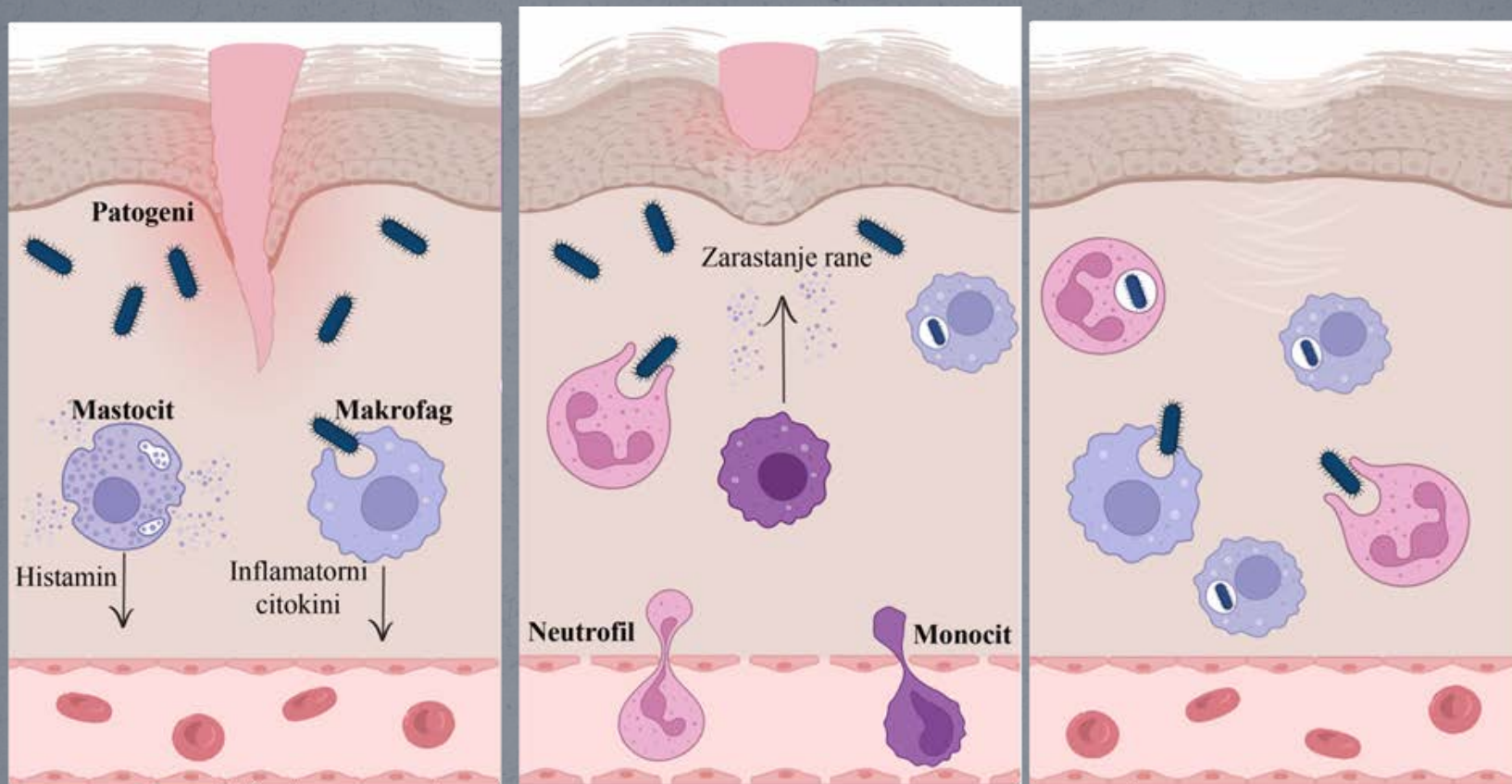


Monocytes

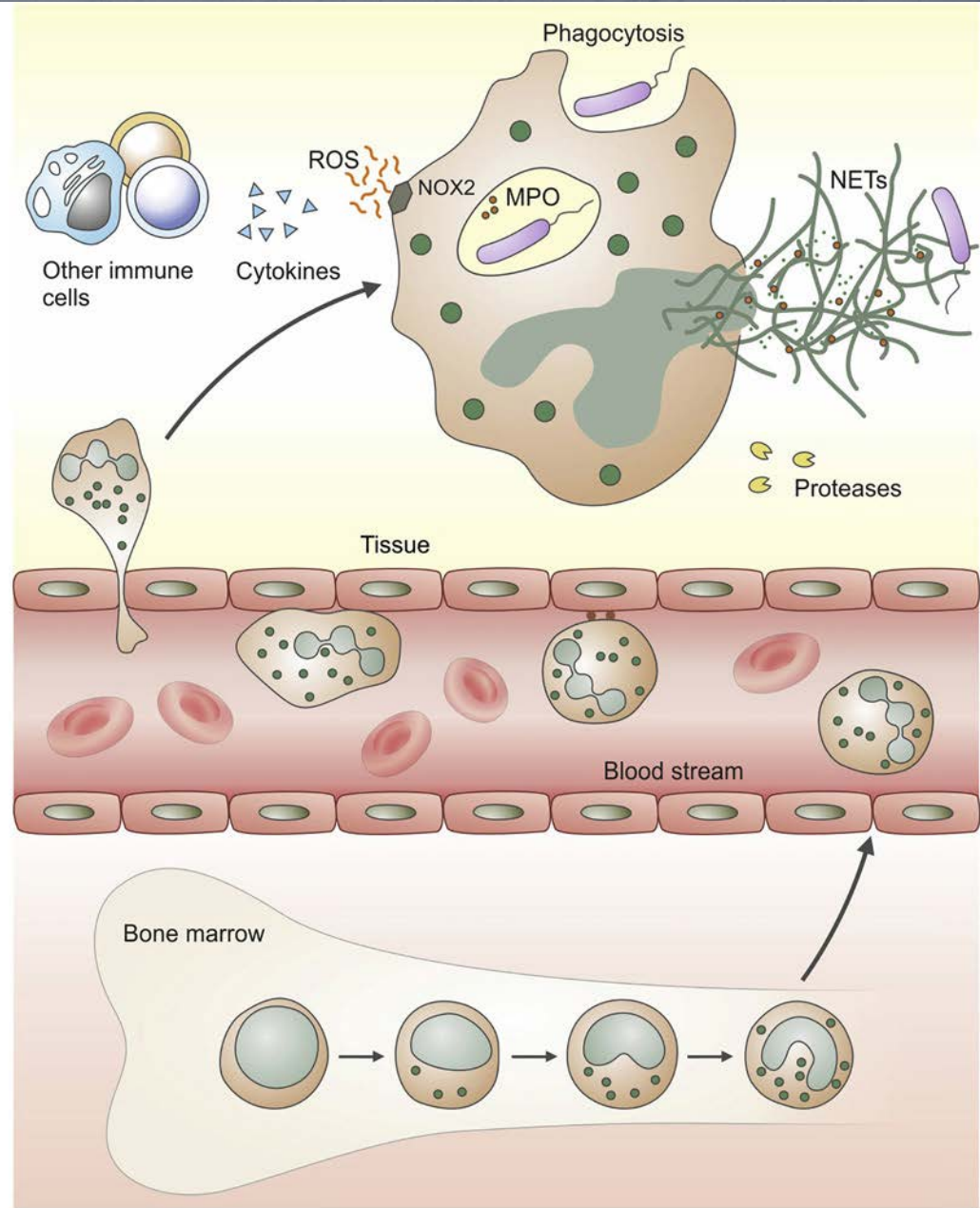
Fagocitoza i aktivacija NALP3 inflazoma – oslobađanje IL-1 β i IL-18 od strane makrofaga



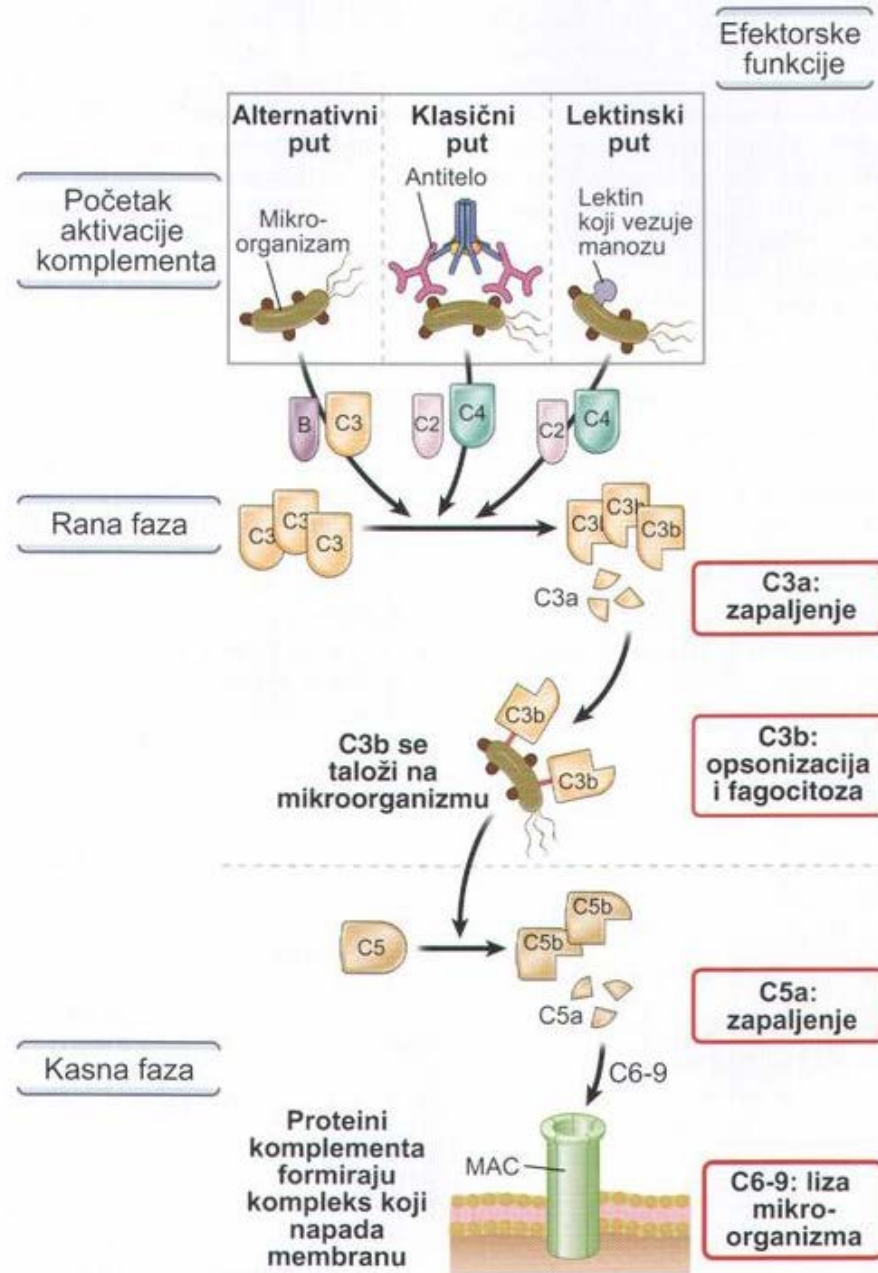
Inflamacija - zapaljenska reakcija



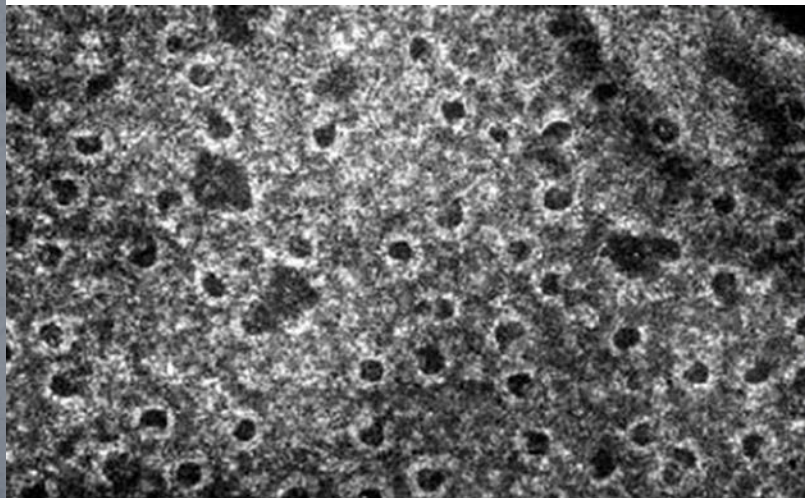
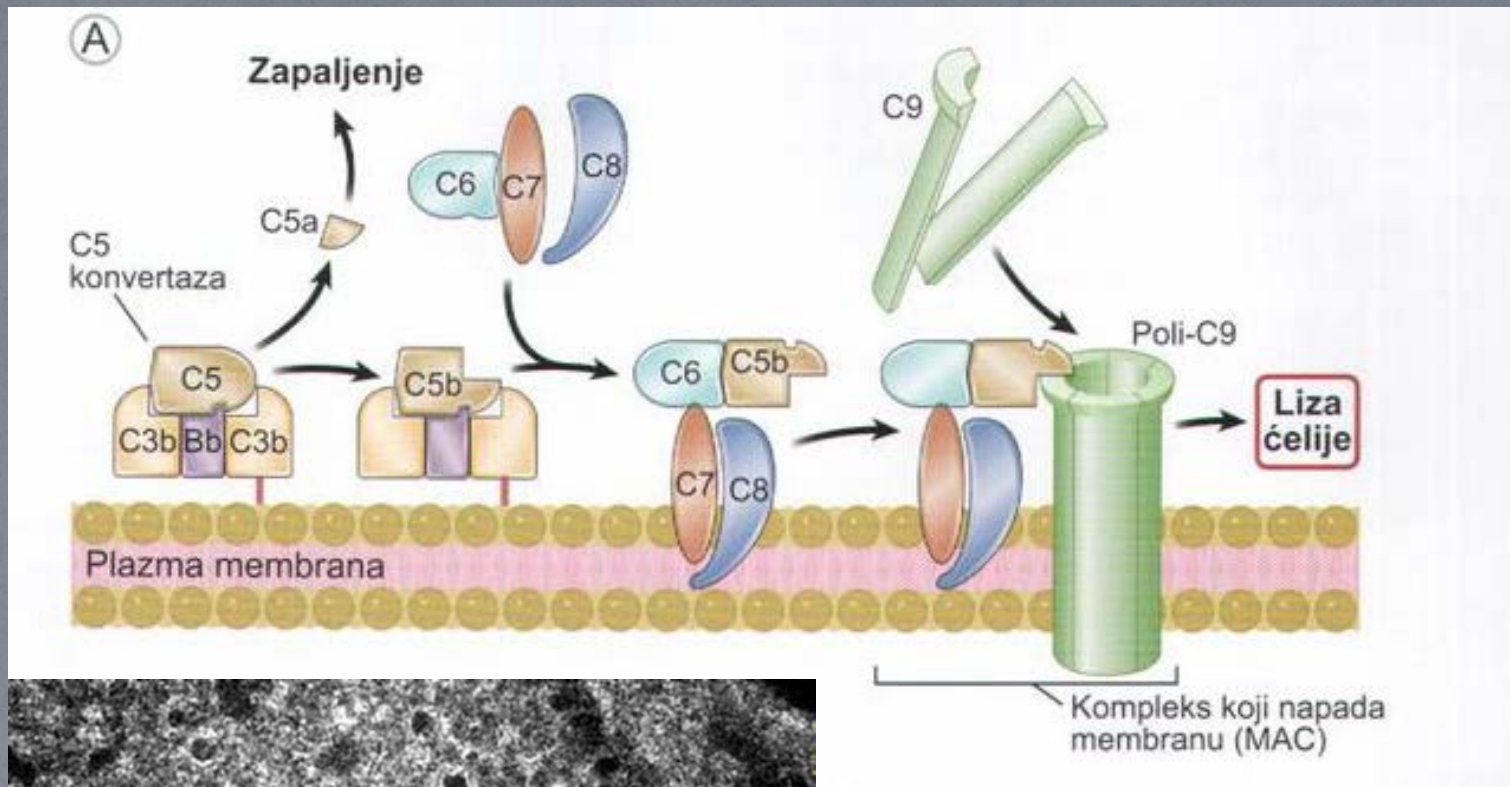
Neutrofilni granulociti



Komplement



Komplement

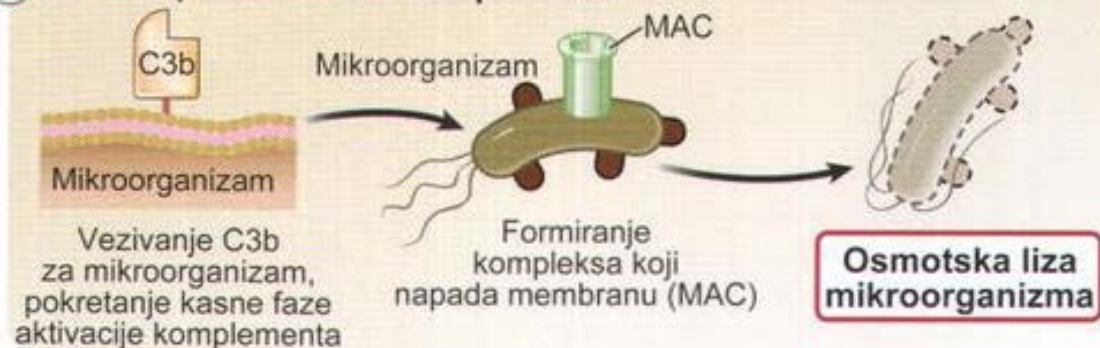


Komplement

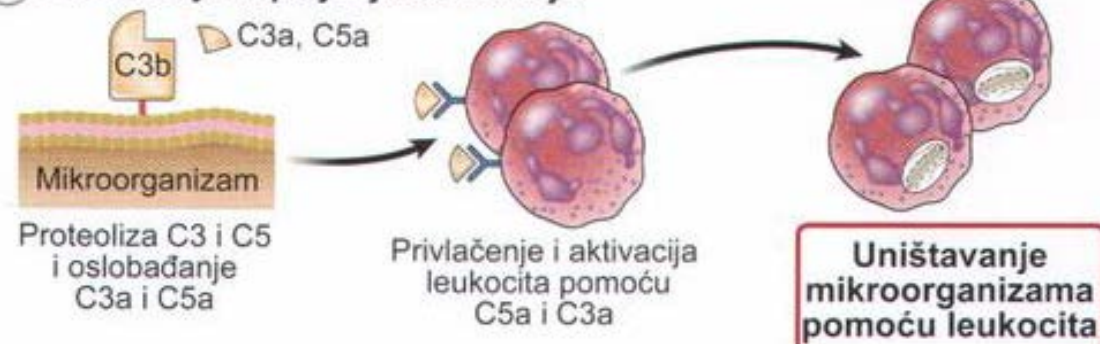
A Opsonizacija i fagocitoza



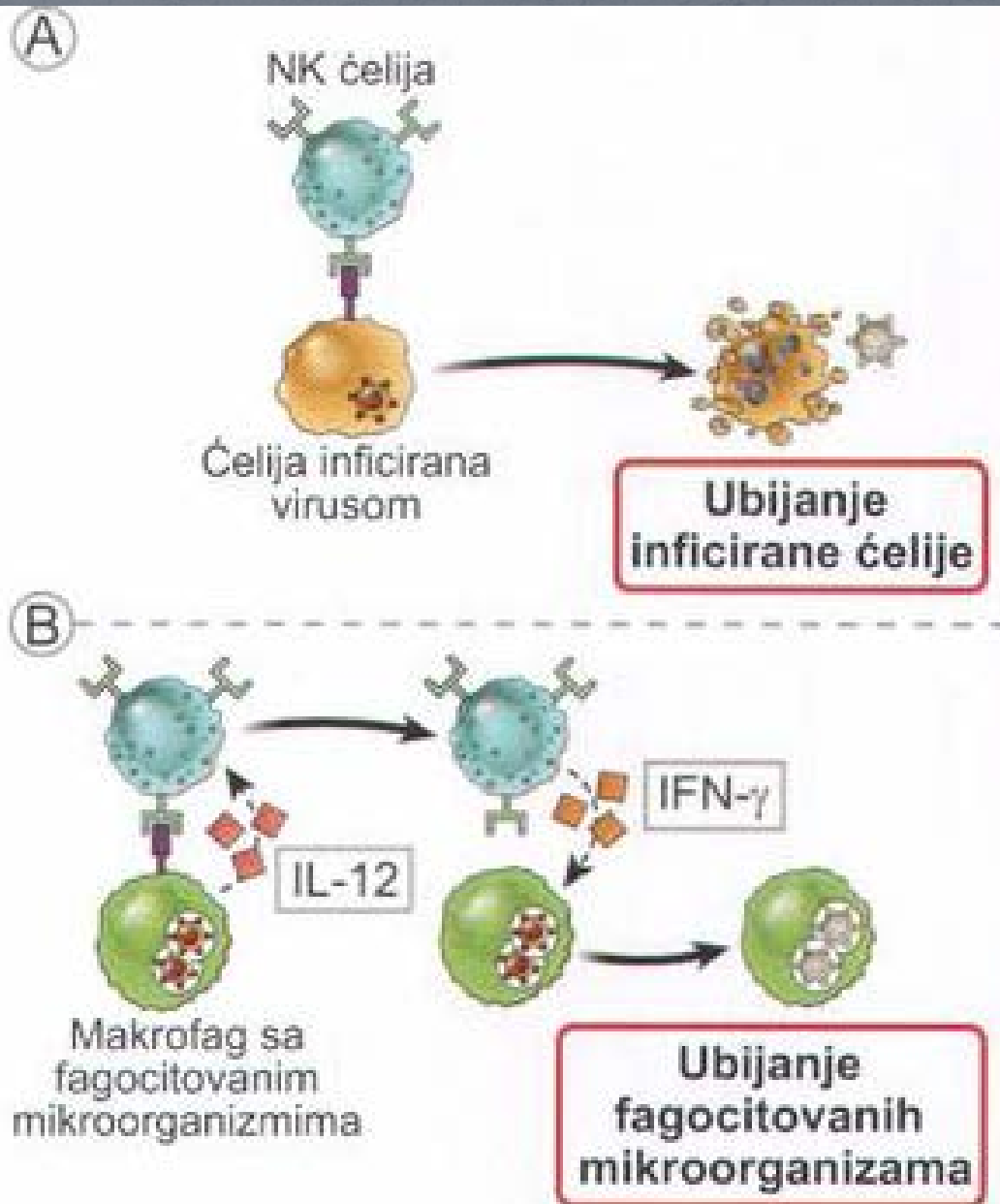
B Citoliza posredovana komplementom



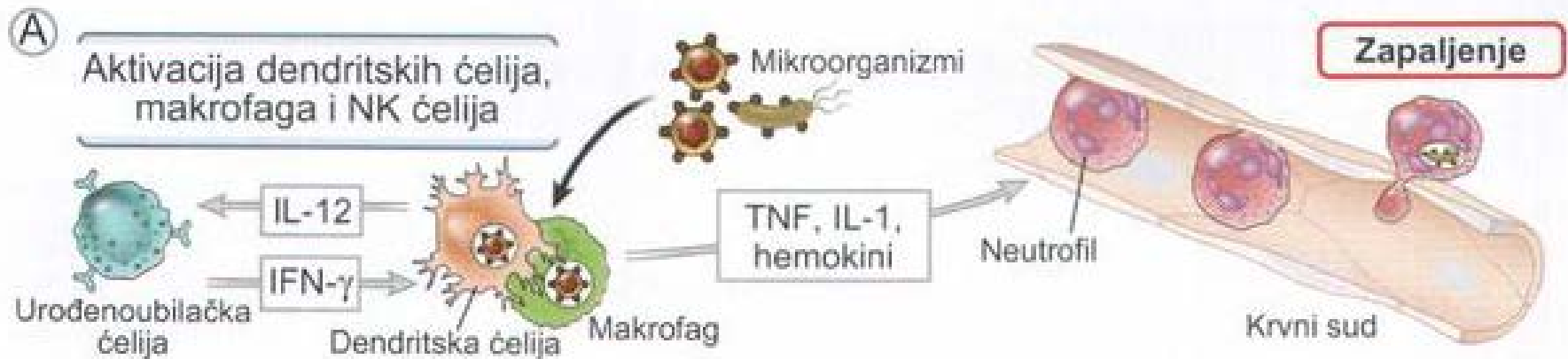
C Stimulacija zapaljenjske reakcije



NK ćelije



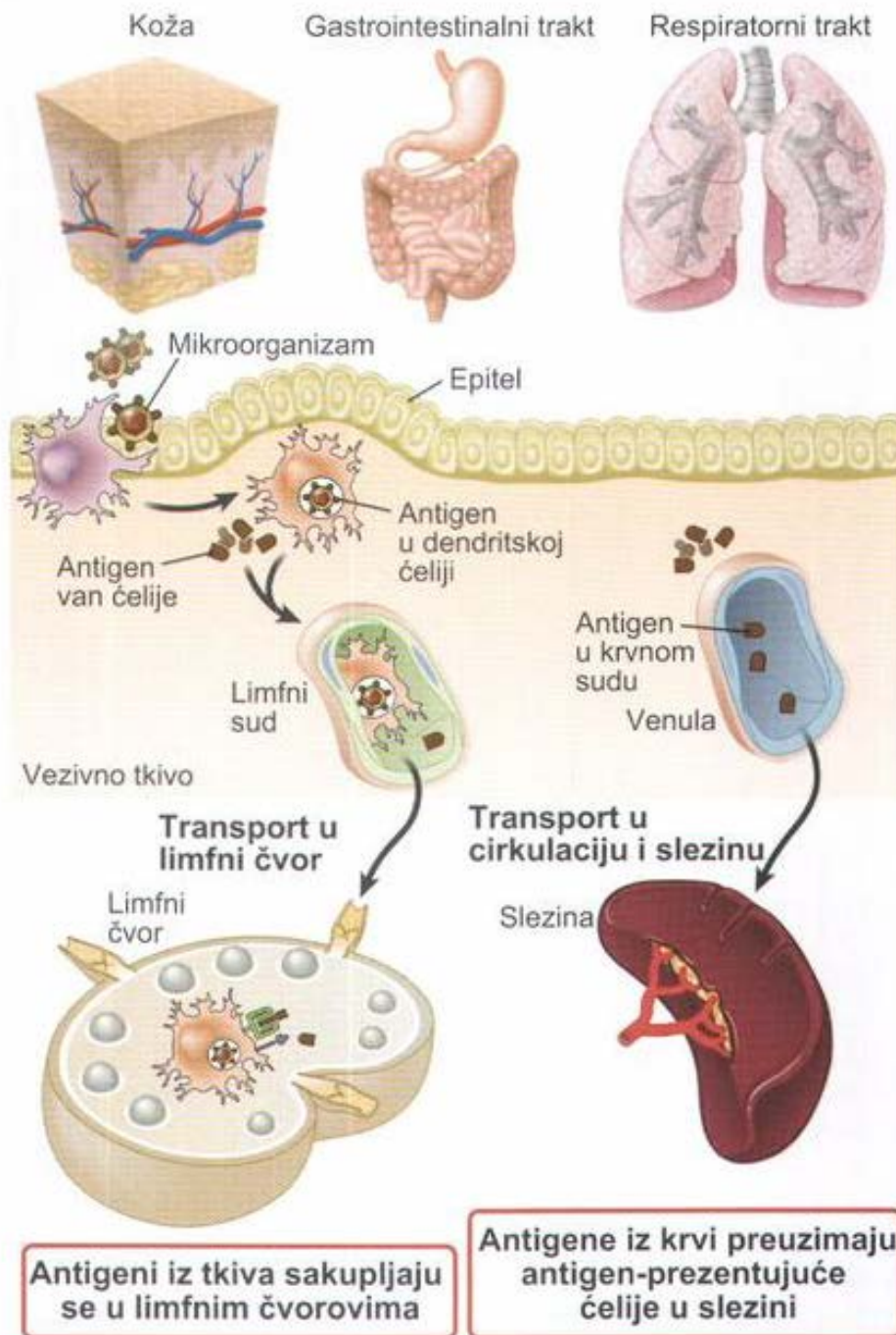
Međusobna aktivacija NK ćelija, dendritskih ćelija i makrofaga



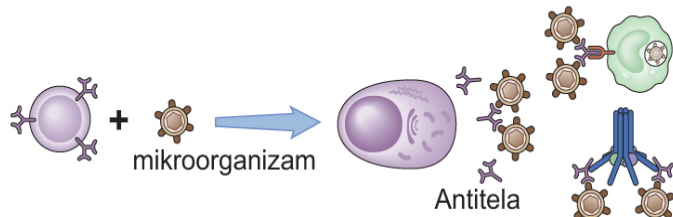
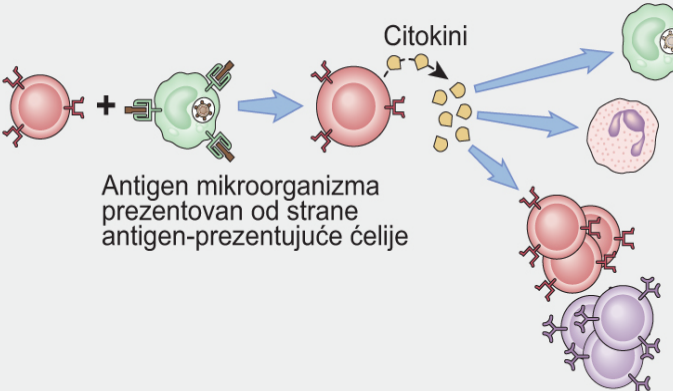
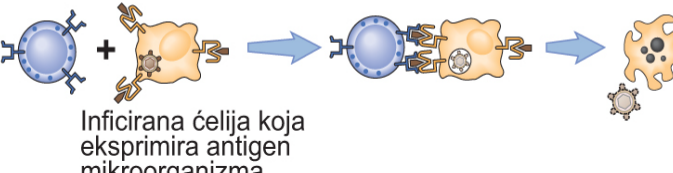
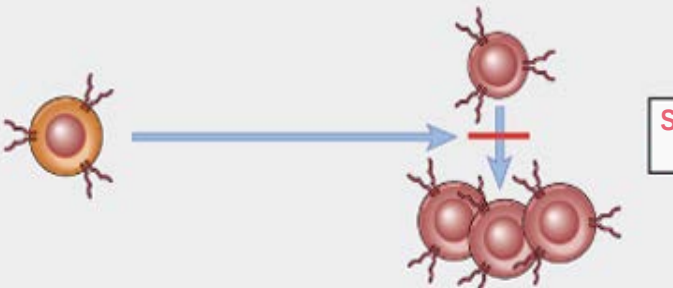
Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi izbegavaju urođenu imunost

Mehanizam izbegavanja imunosti	Organizam (primer)	Mehanizam
Otpornost na fagocitozu	Pneumokoke	Polisaharid kapsule inhibiše fagocitozu
Otpornost na reaktivne oblike kiseonika u fagocitima	Stafilokoke	Produkcija katalaze koja razlaže reaktivne oblike kiseonika
Otpornost na aktivaciju komplementa (alternativnim putem)	<i>Neisseria meningitidis</i>	Ekspresija sijalinske kiseline inhibiše C3 konvertazu i C5 konvertazu
	Streptokoke	M-protein blokira vezivanje C3 za mikroorganizam i C3b za receptore za komplement
Otpornost na antimikrobne peptidne antibiotike	<i>Pseudomonas</i>	Sinteza izmenjenog LPS-a koji je otporan na dejstvo peptidnih antibiotika

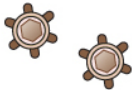
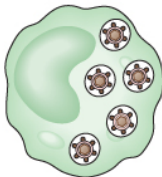
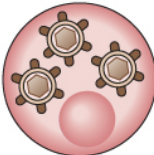
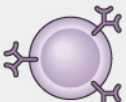
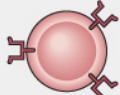
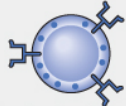
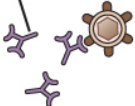
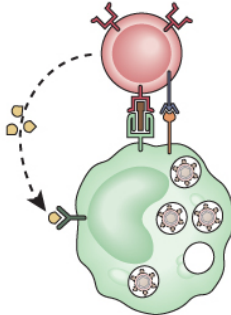
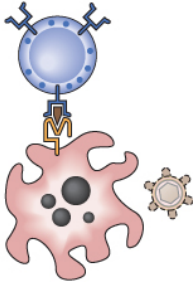
Preuzimanje i prezentacija antigena mikroorganizama



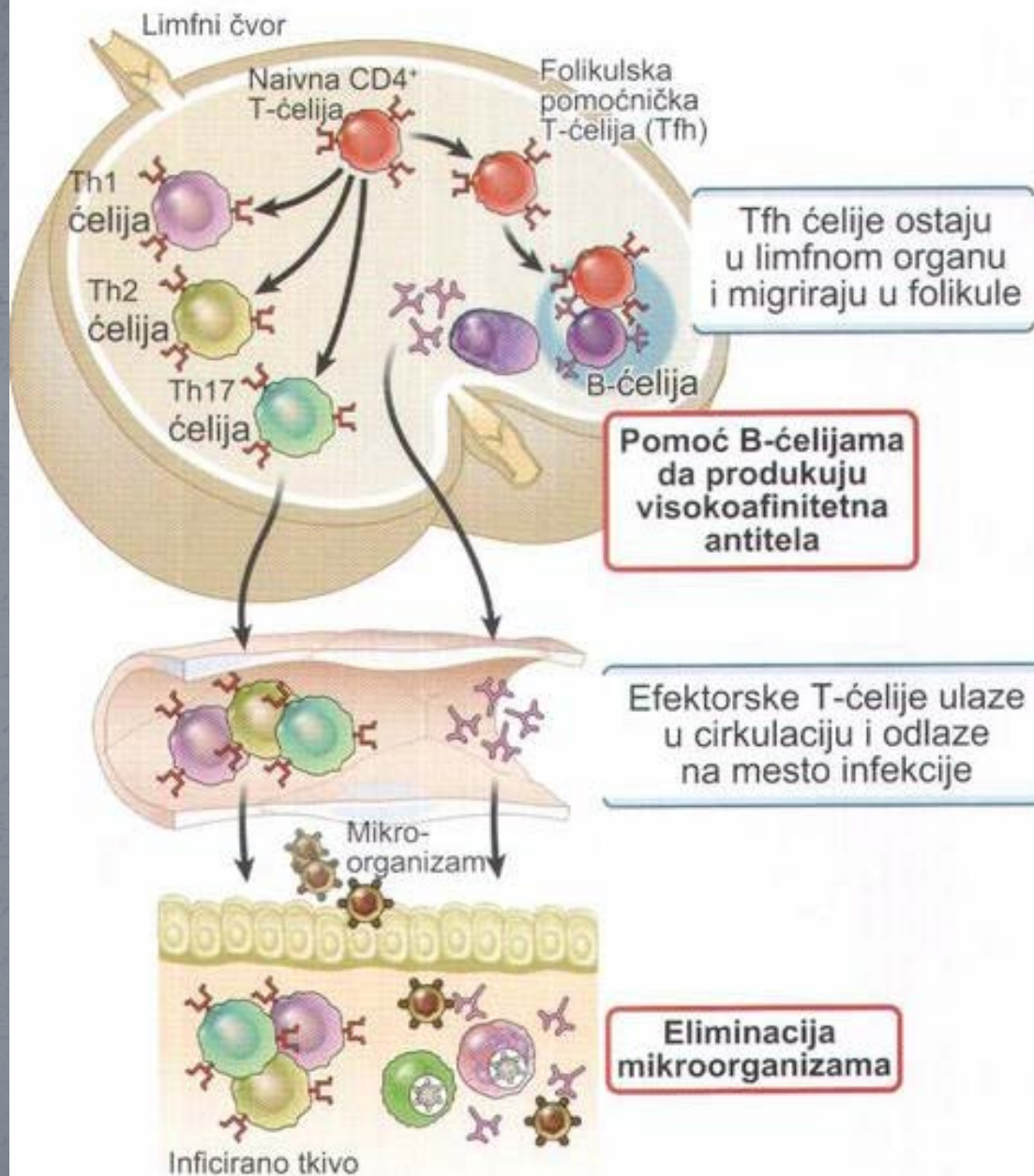
Stečena imunost prema mikroorganizmima

	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

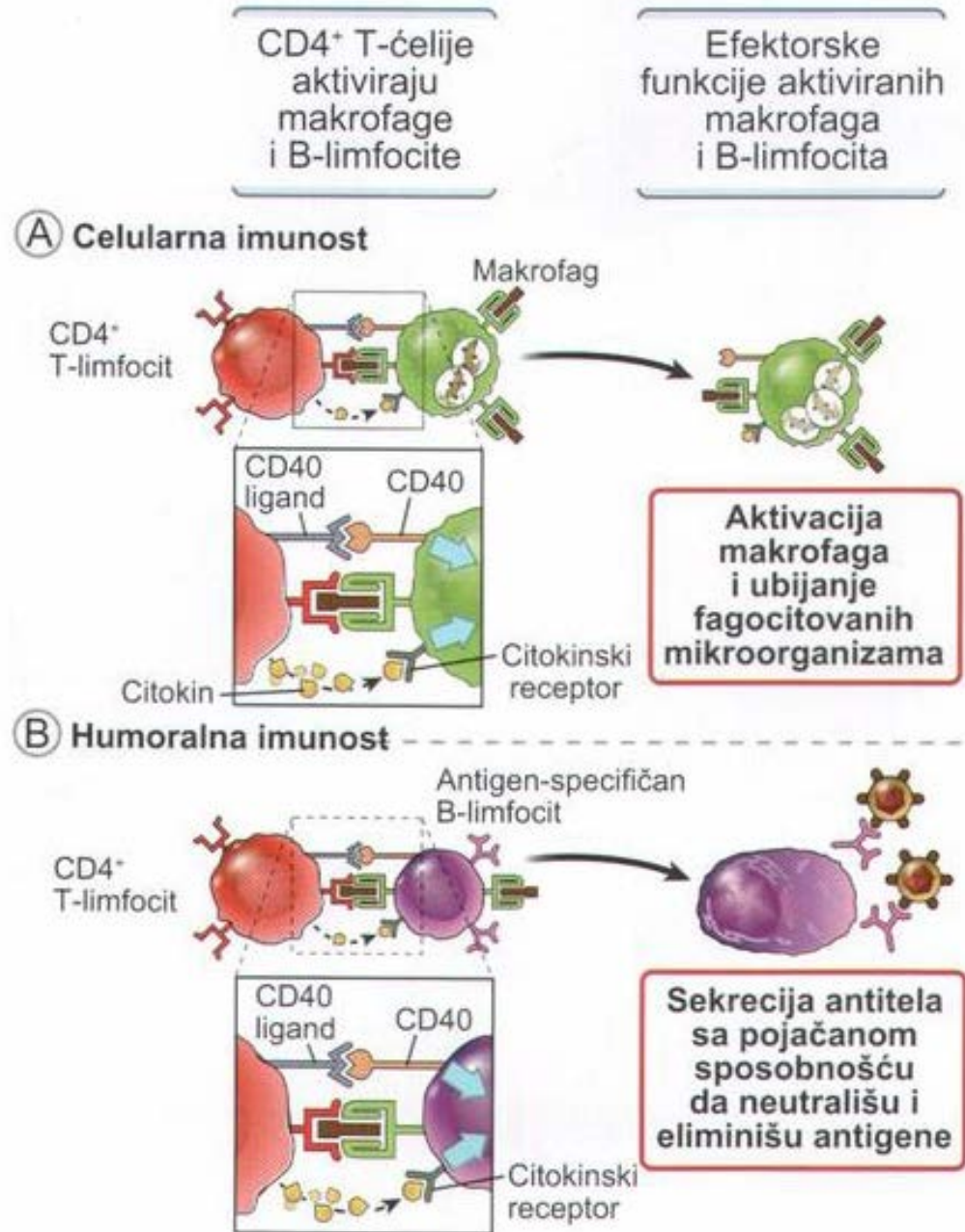
Stečena imunost prema mikroorganizmima

	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

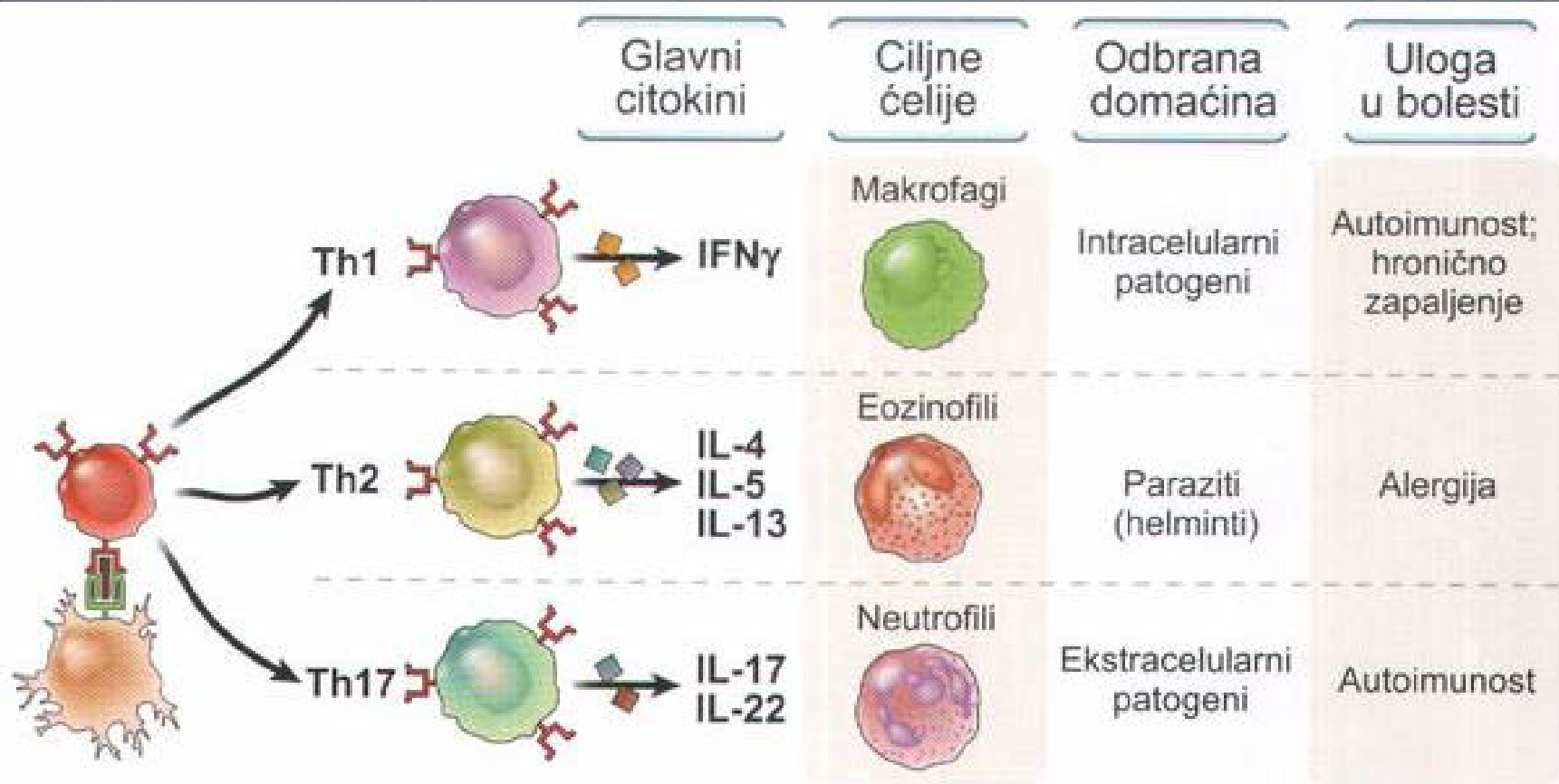
Nastanak T pomagačkih CD4 + ćelija



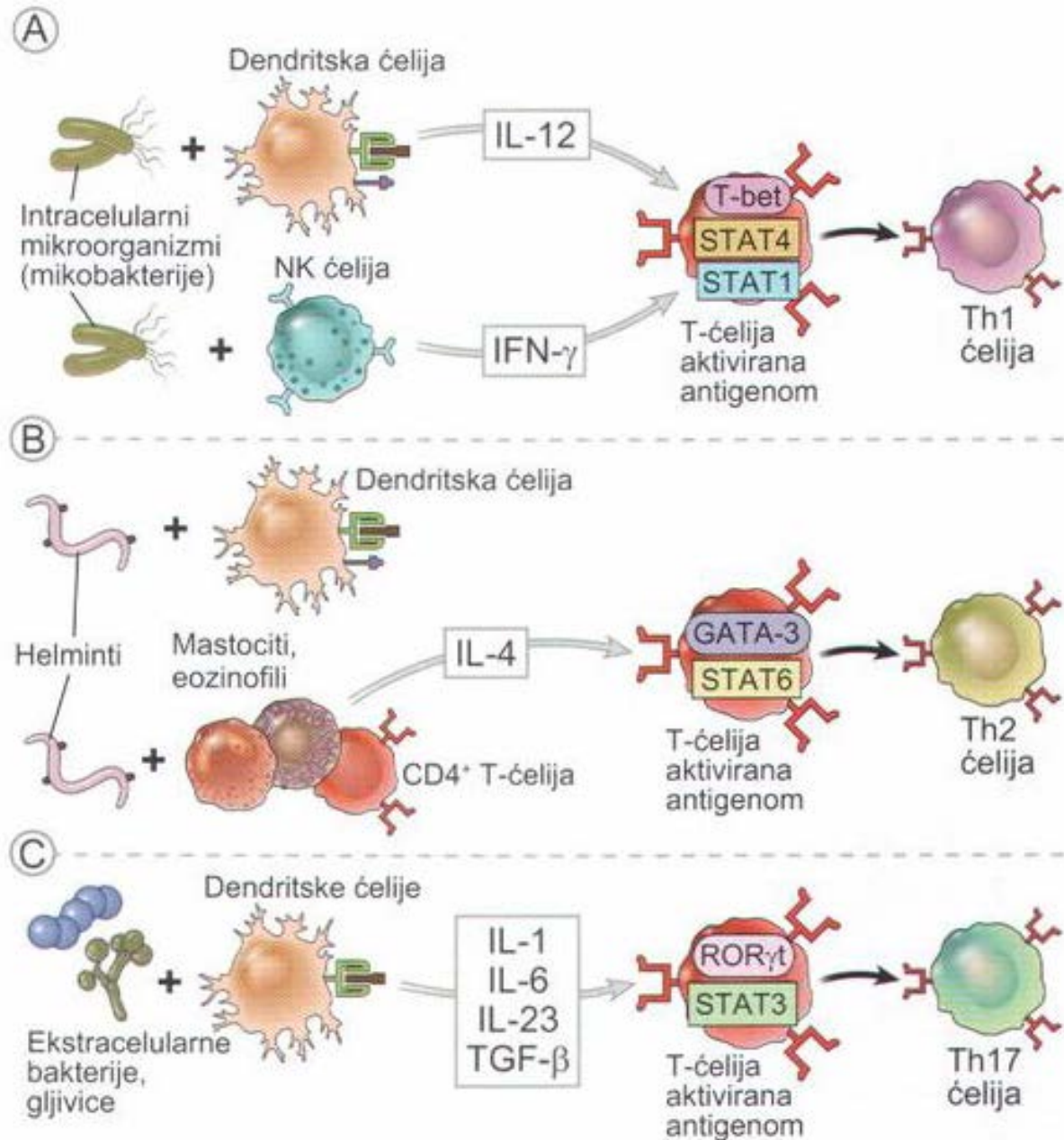
Uloga CD40L i citokina u efektorskim funkcijama Th CD4 + ćelijama



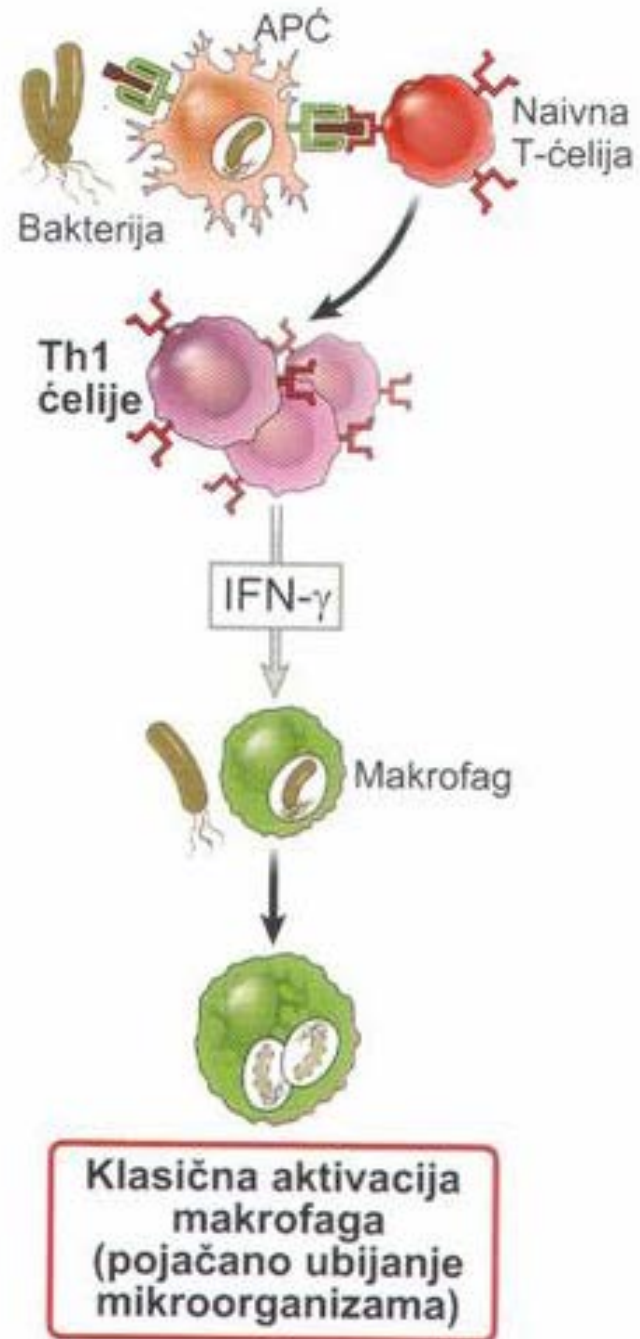
Osobine subpopulacija CD4 + ćelija



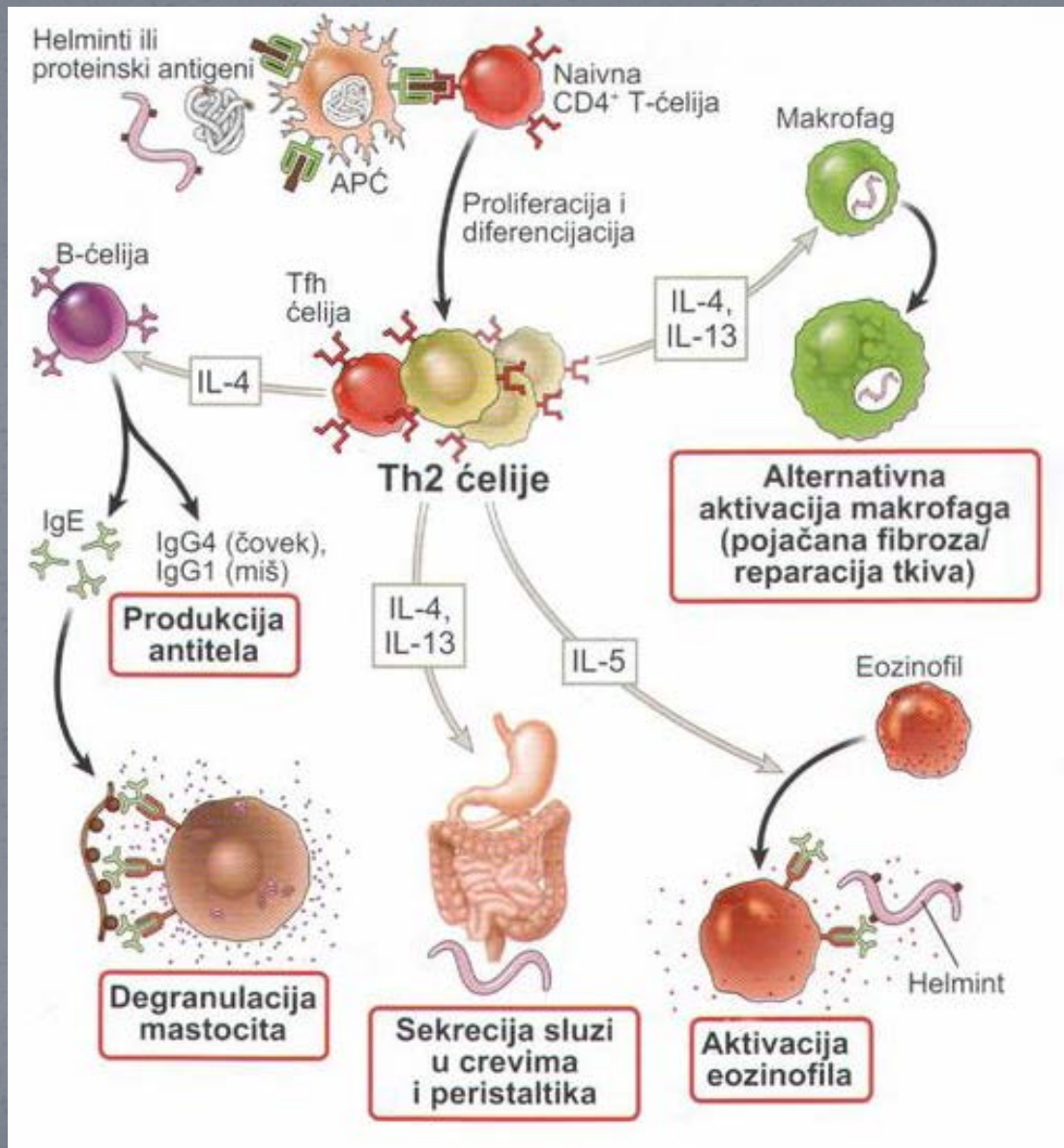
Th1, Th2 i Th 17 CD4 + ćelije



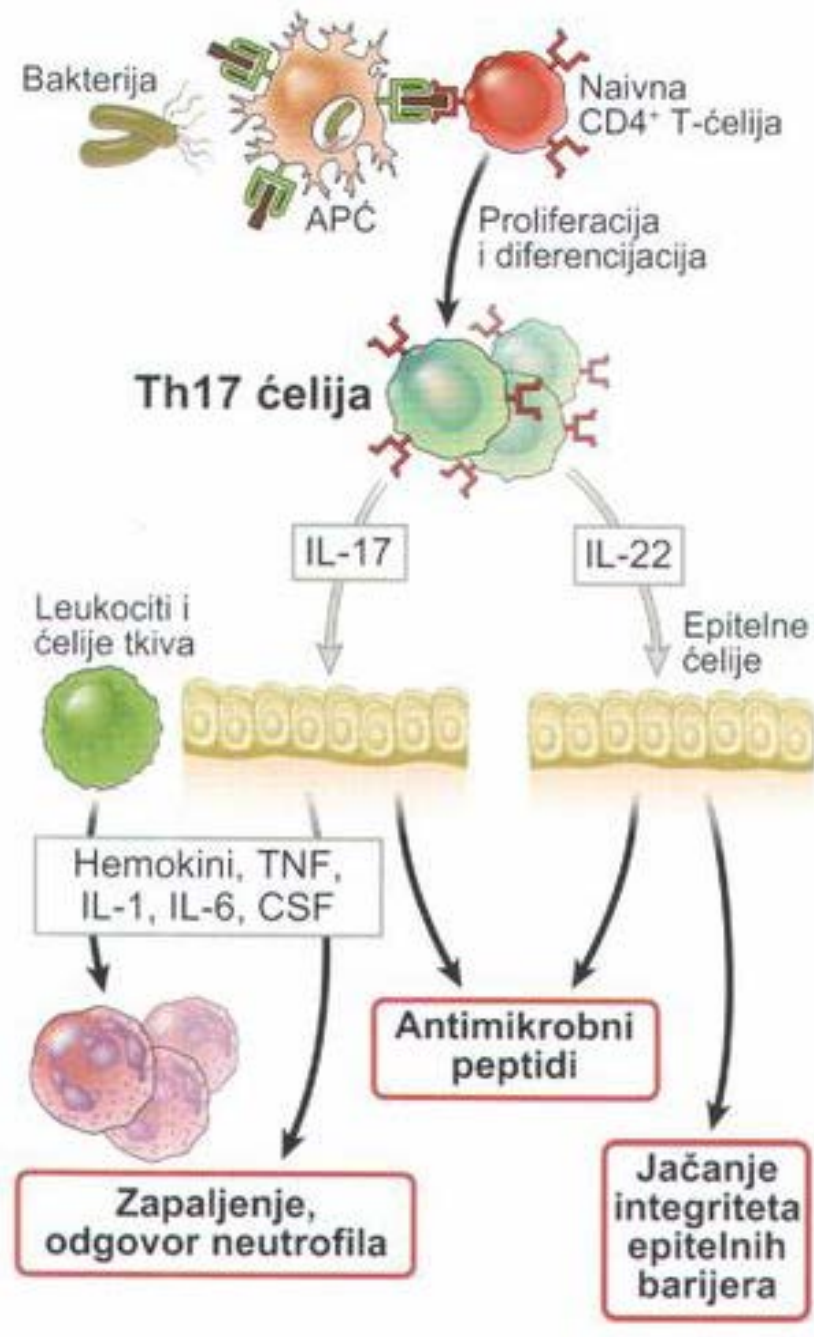
Klasična aktivacija makrofaga – Th 1 ćelija



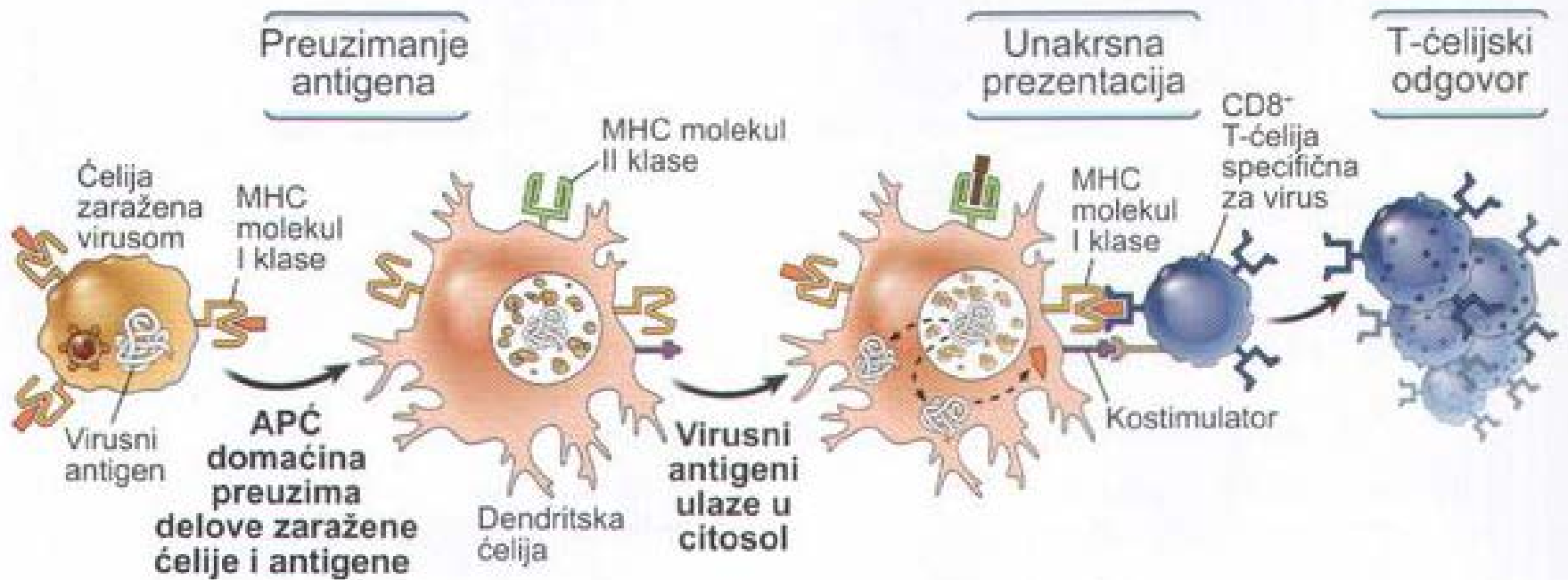
Funkcije Th2 CD4 + ćelija



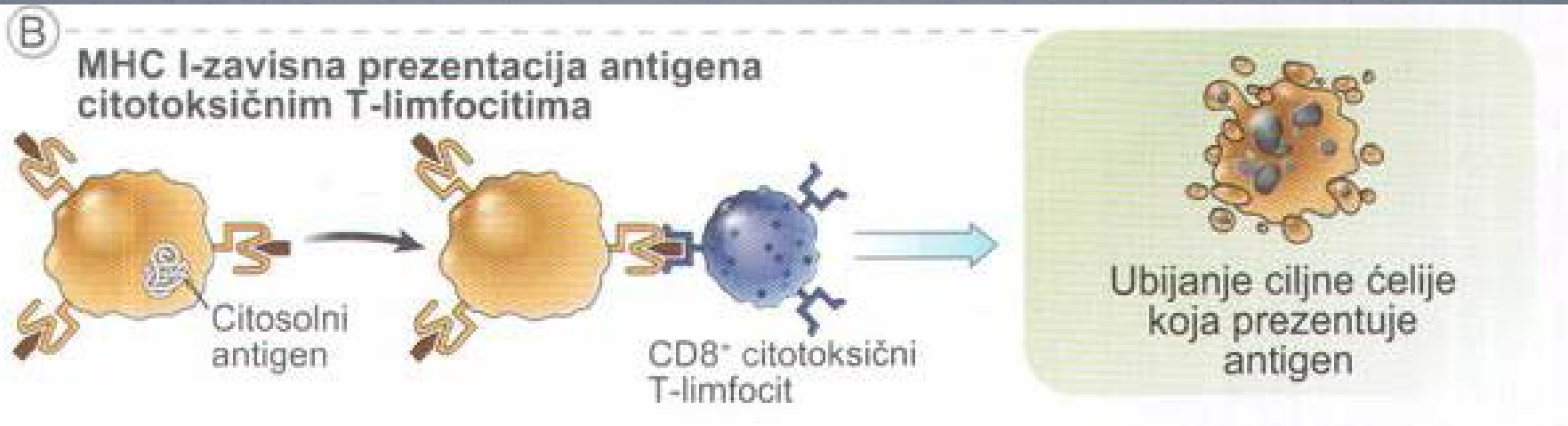
Funkcije Th17 CD4 + ćelija



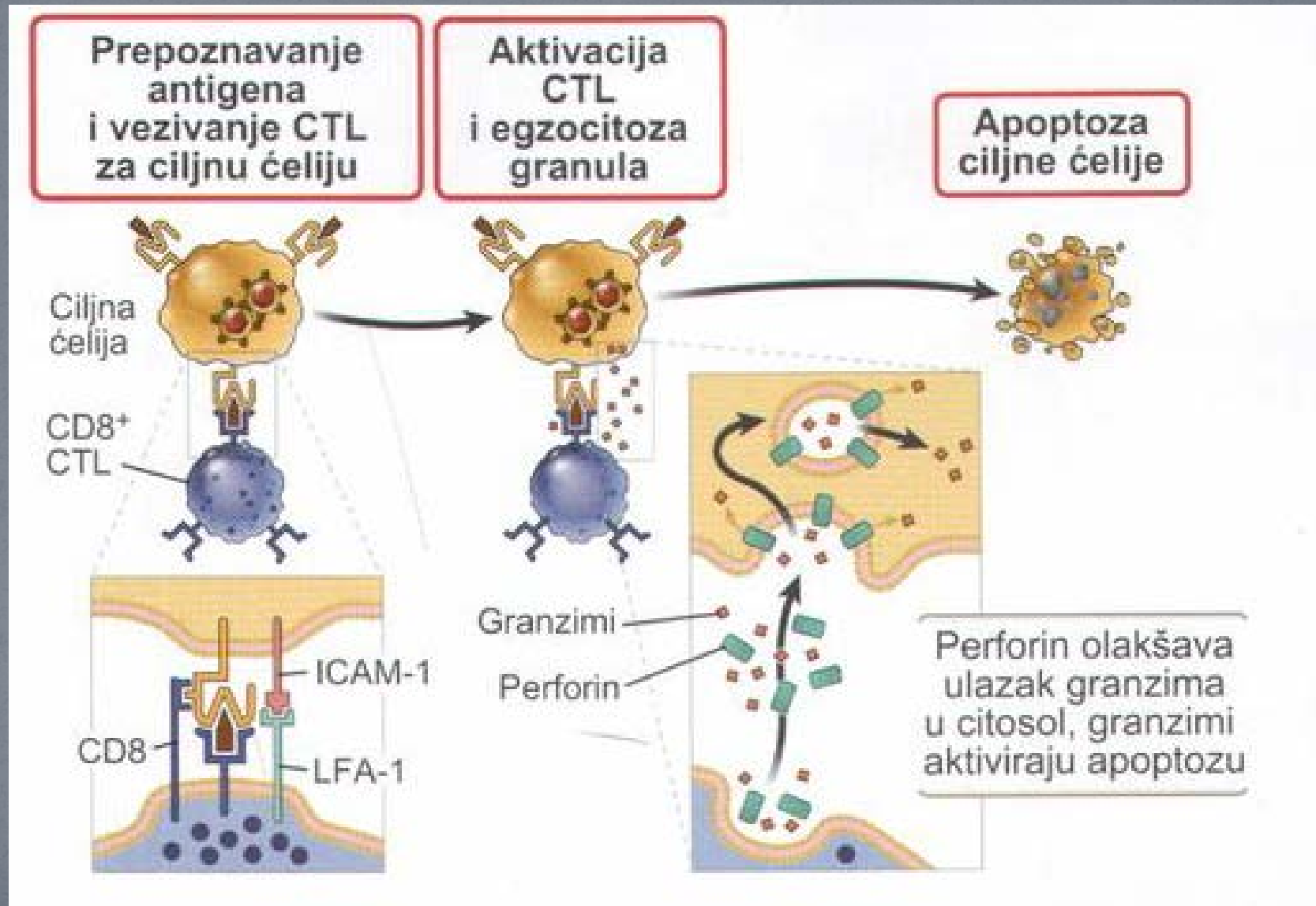
Unakrsna prezentacija antigena uz učešće dendritskih ćelija



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



Mehanizmi kojima citotoksične T ćelije – CTL ubijaju inficiranu ćeliju

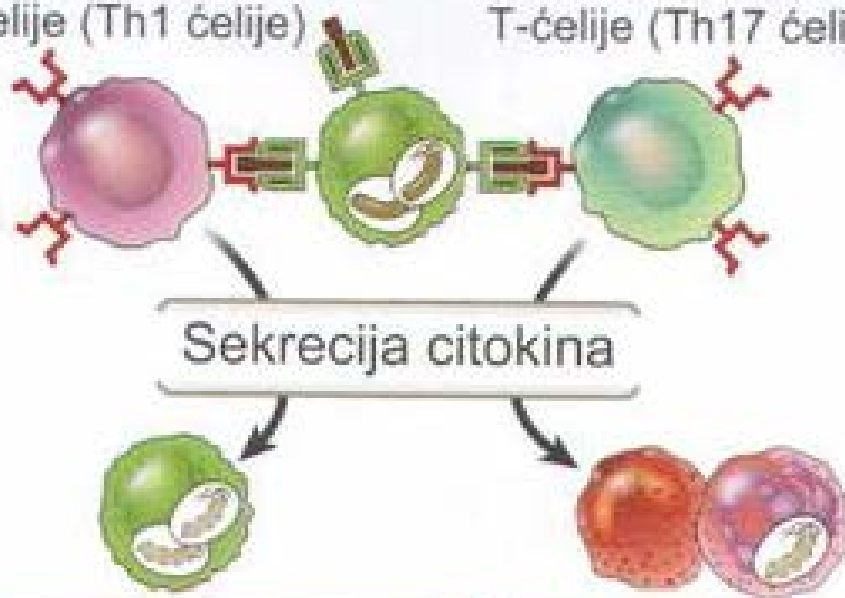


Celularna imunost

A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama

CD4⁺ efektorske
T-ćelije (Th1 ćelije)

CD4⁺ efektorske
T-ćelije (Th17 ćelije)

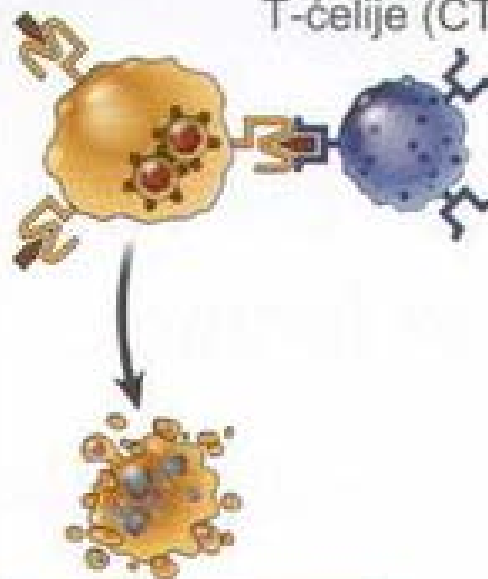


Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih
mikroorganizama

Zapaljenje,
ubijanje
mikroorganizama

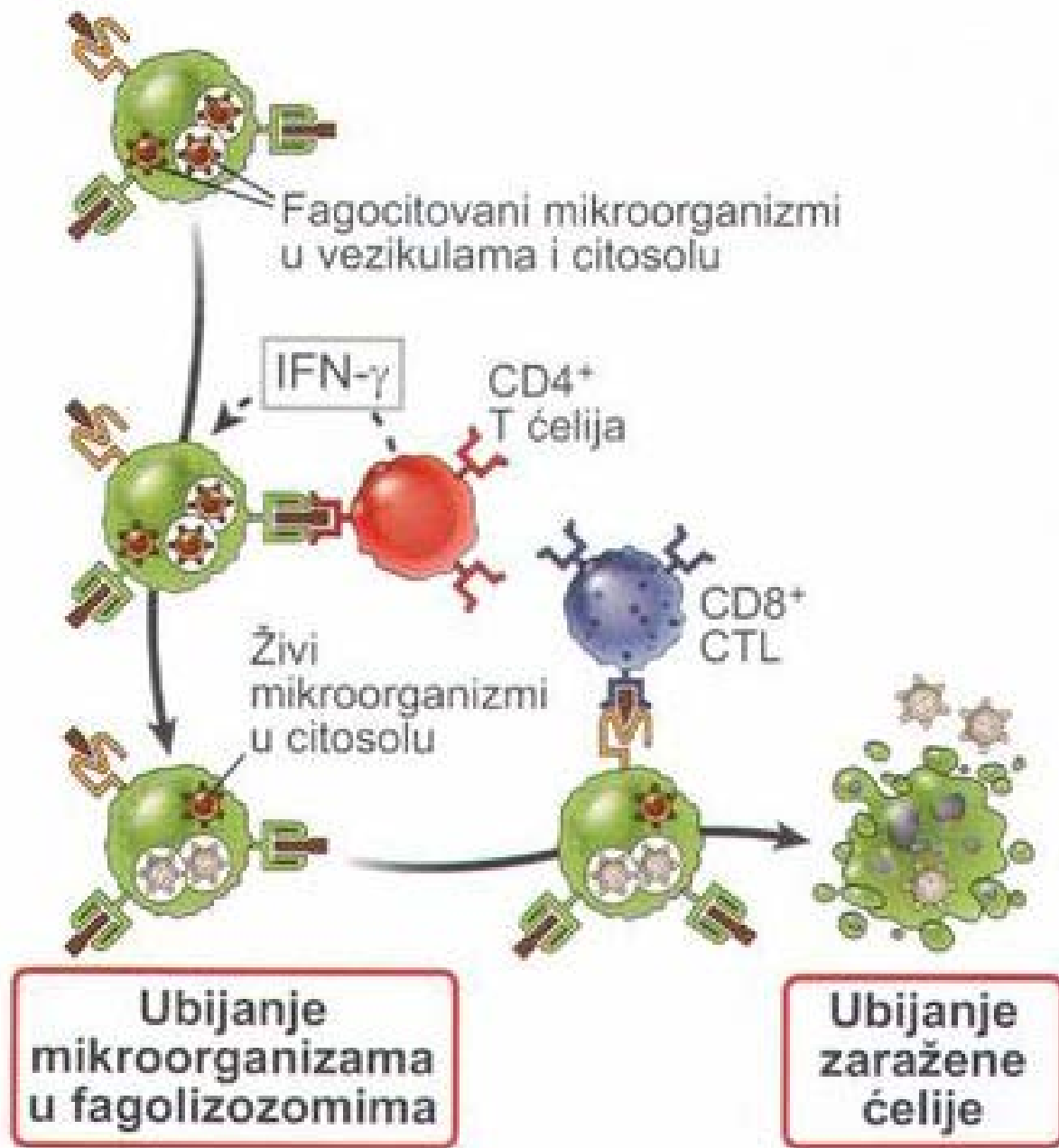
B Zaražena ćelija sa mikroorganizmima u citoplazmi

CD8⁺
T-ćelije (CTL)



Ubijanje
zaraženih ćelija

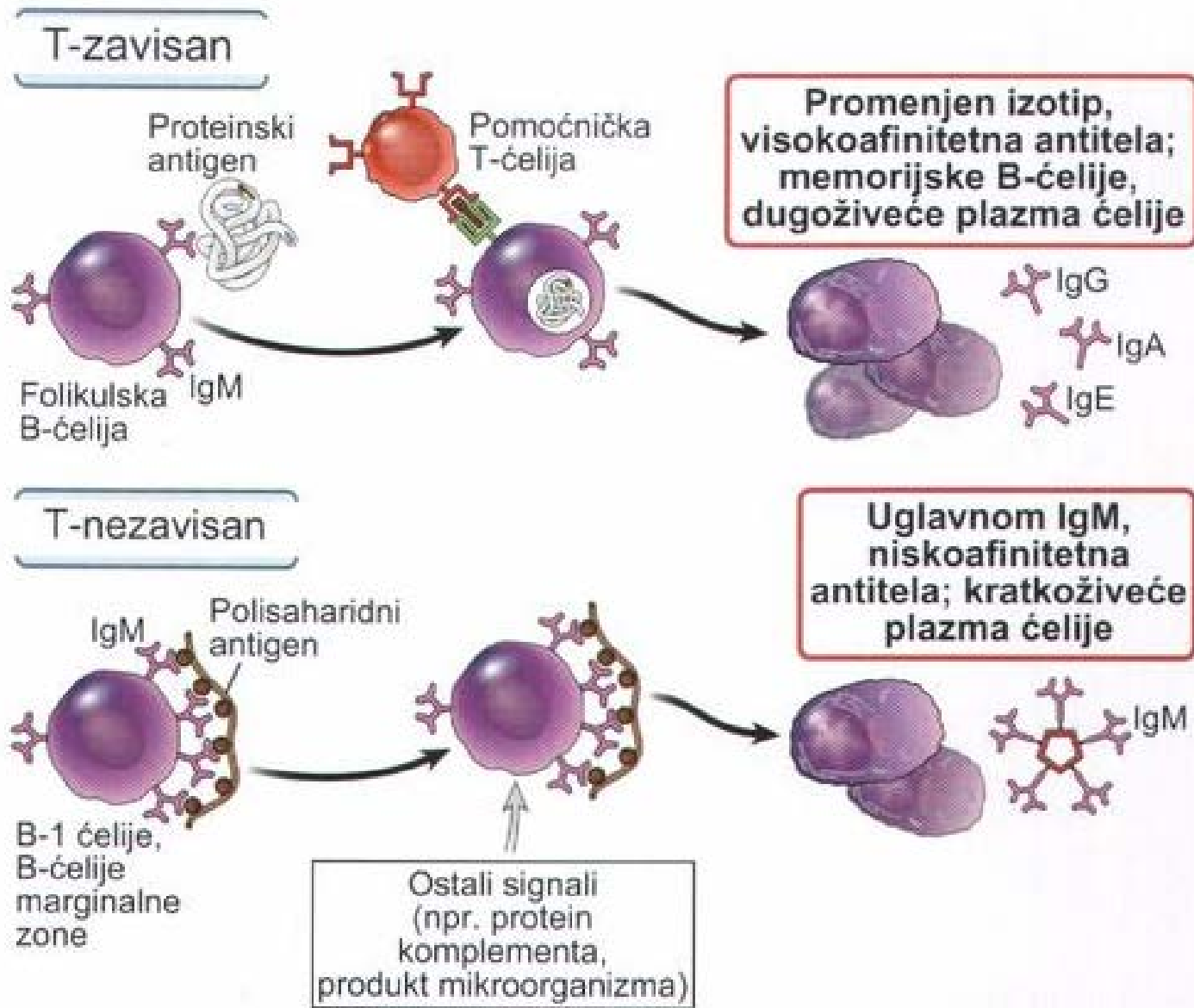
Saradnja
CD4+ ćelija i T
ćelija – CTL u
eliminaciji
intracelularnih
infekcija



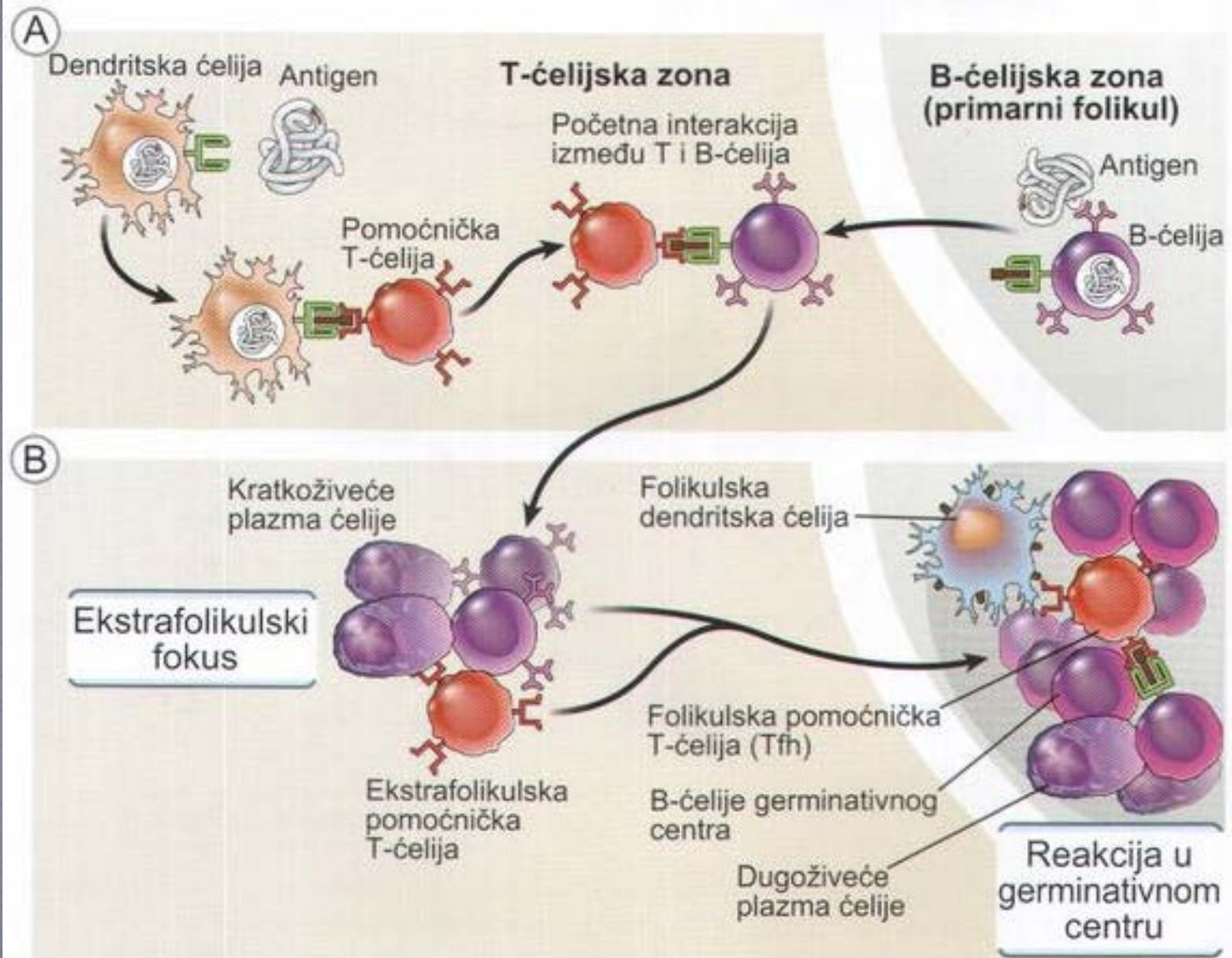
Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi izbegavaju celularnu imunost

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

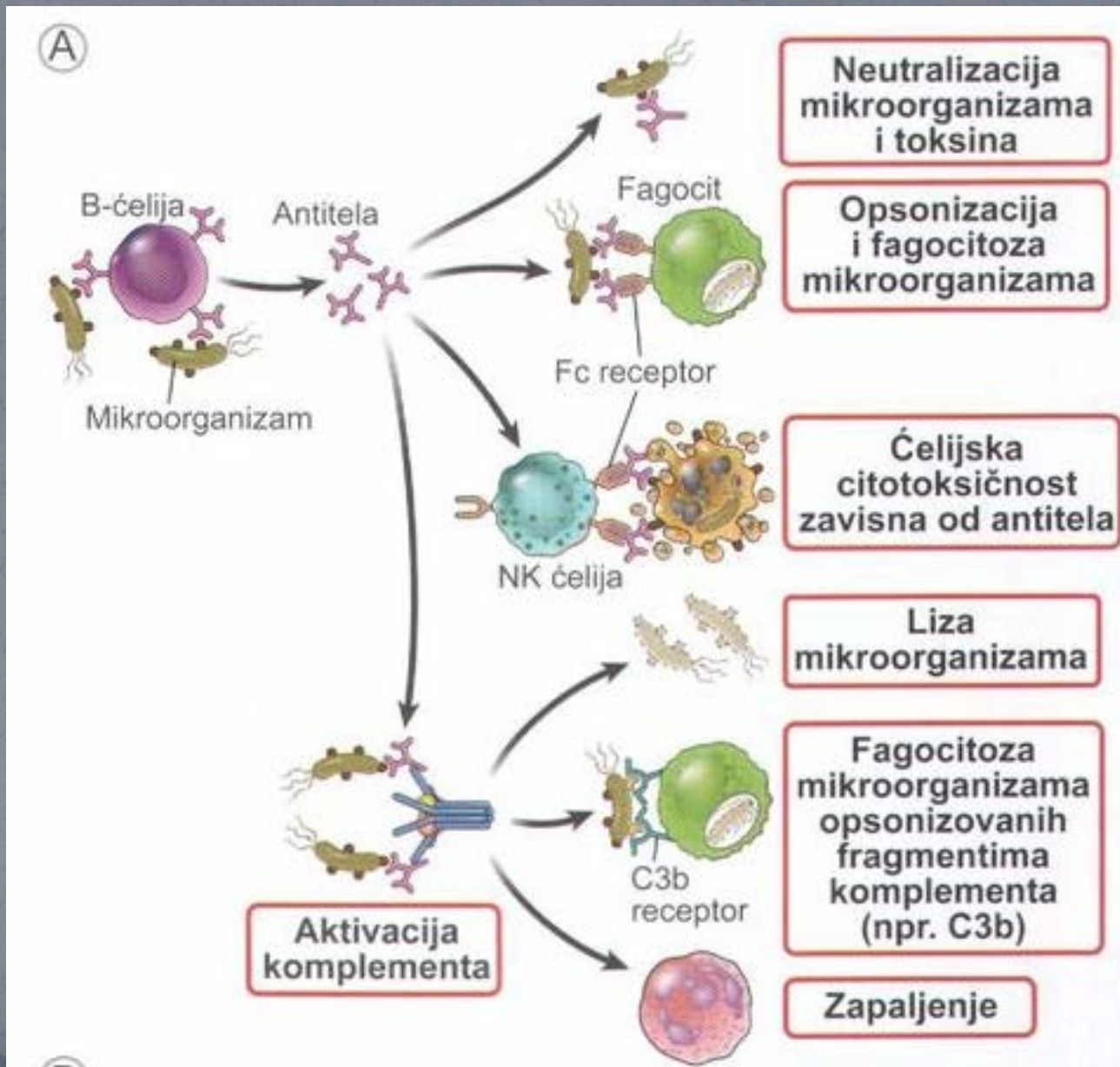
T-zavisna i T- nezavisna humoralna stečena imunost



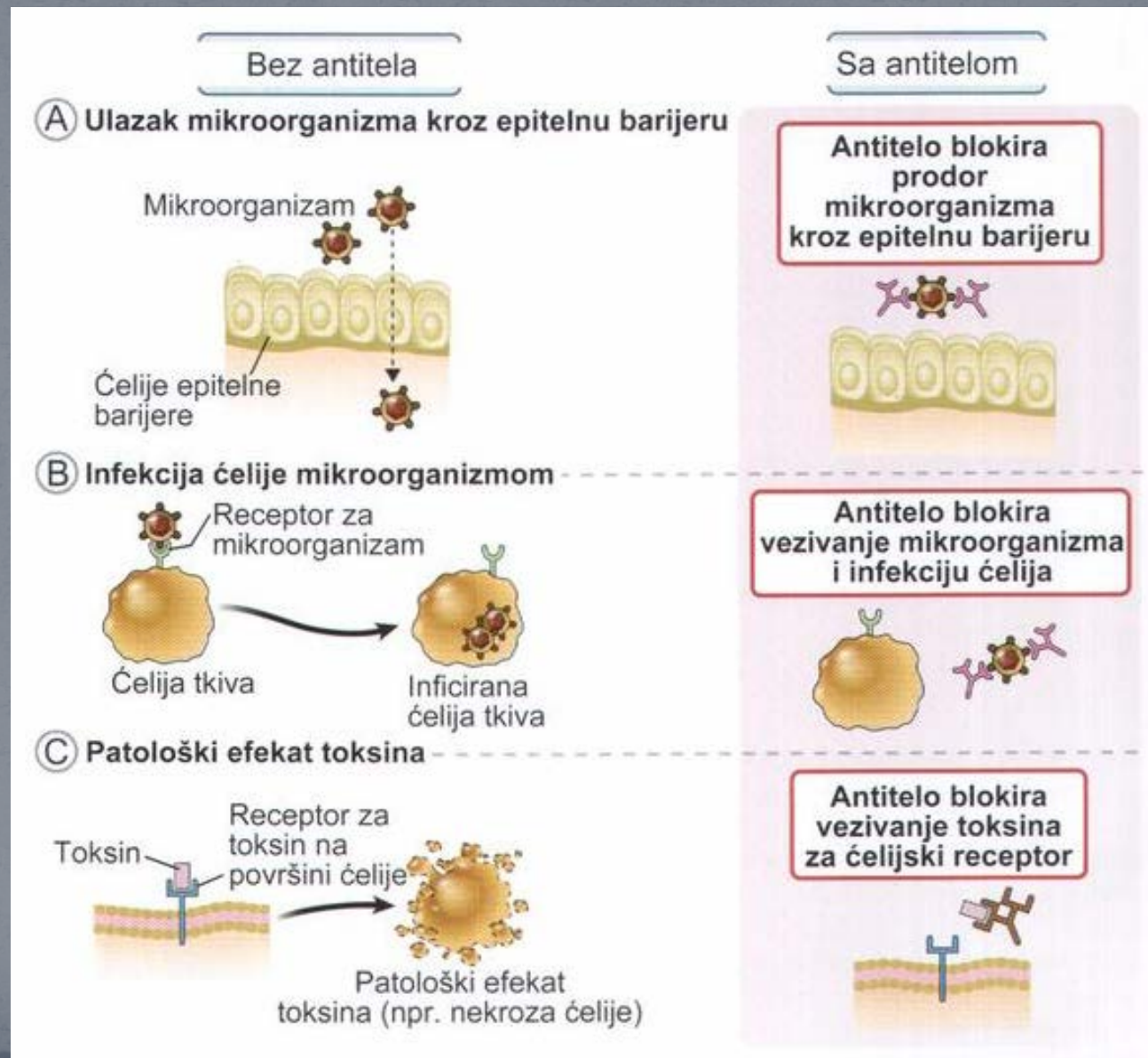
T-zavisna humoralna stečena imunost



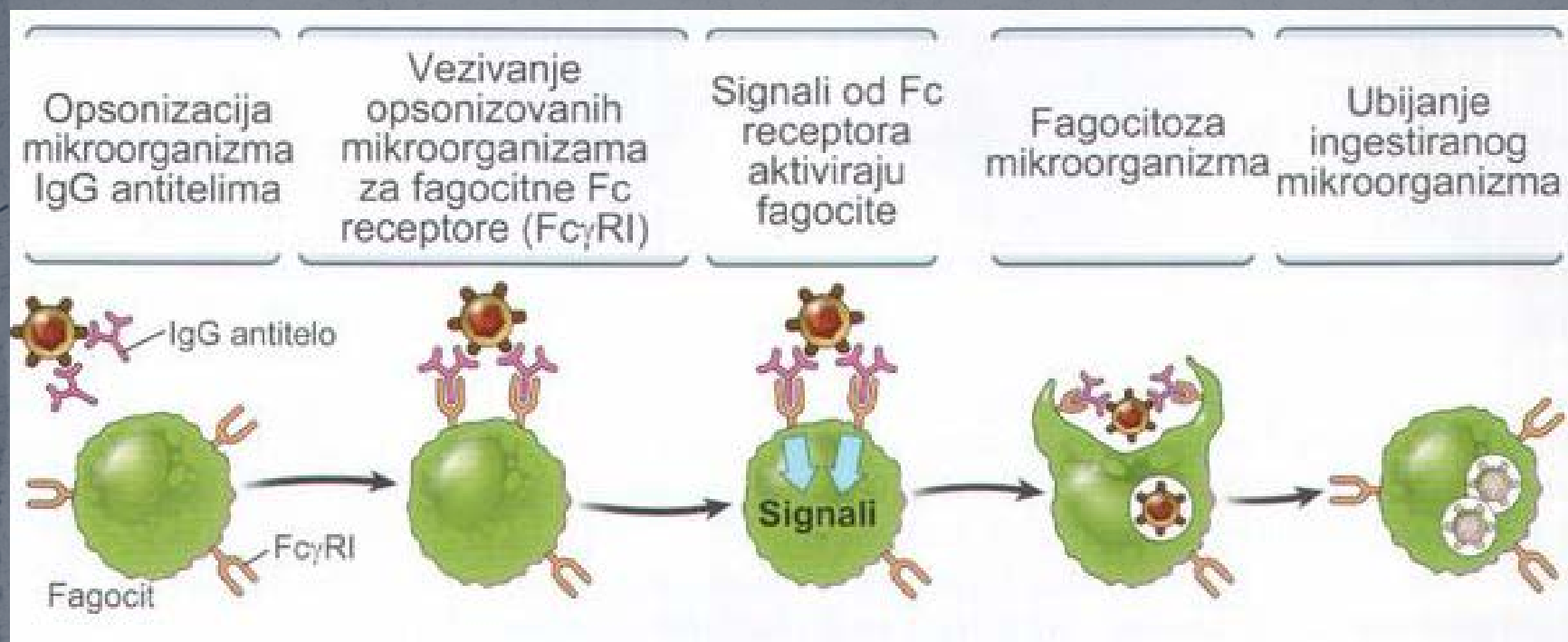
Efektorske funkcije antitela



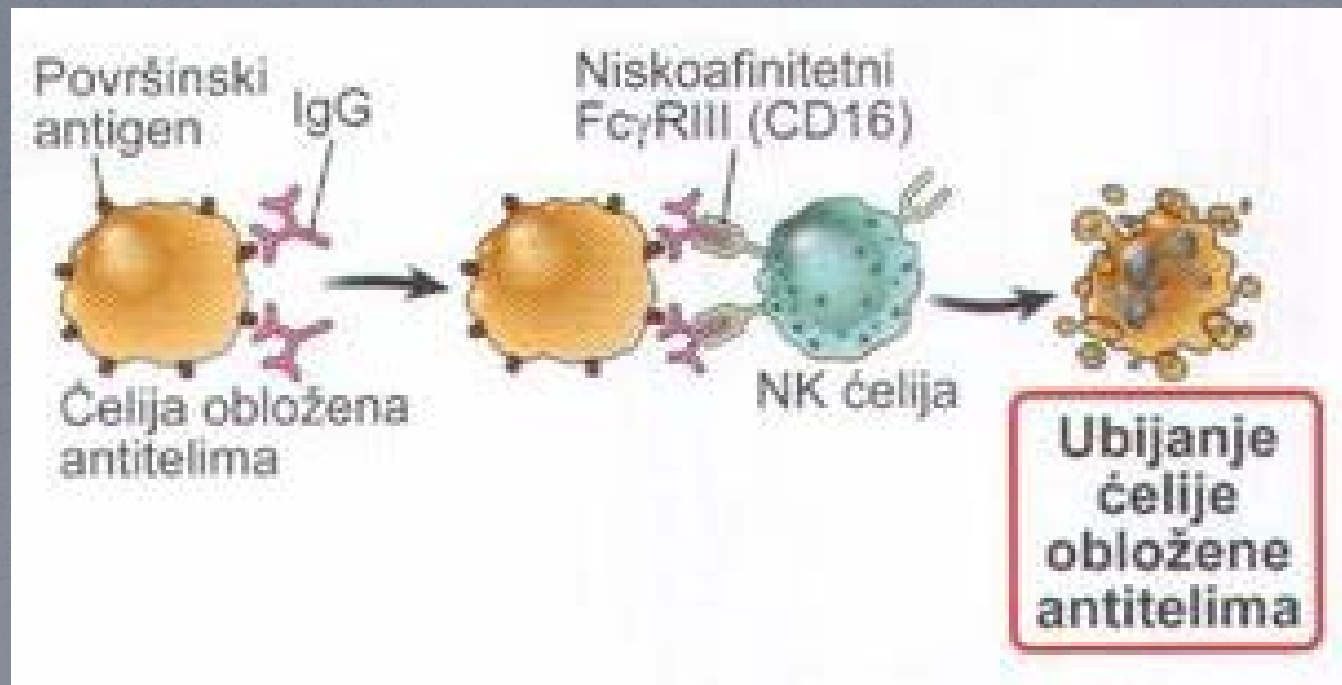
Neutralizacija mikroorganizama i toksina od strane antitela



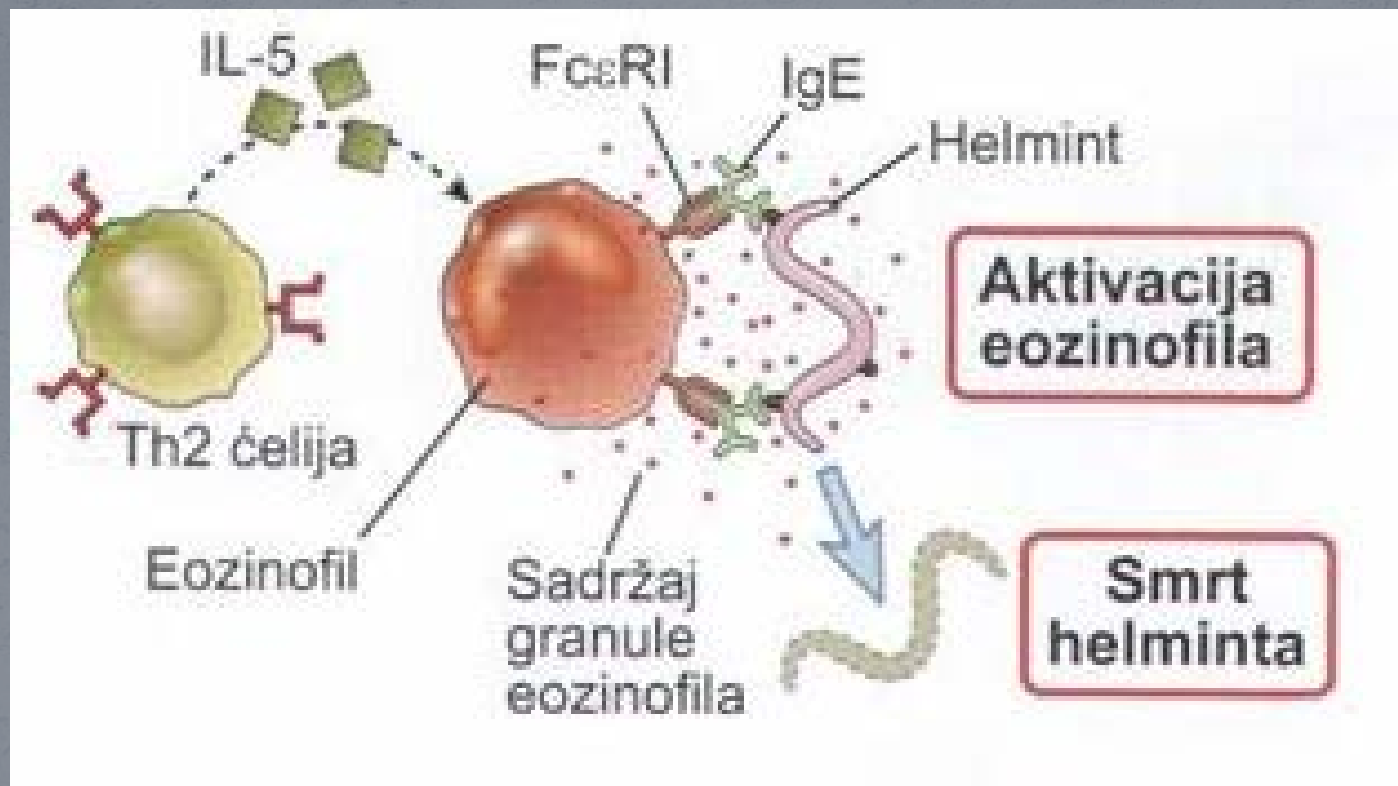
Opsonizacija posredovana antitelima i fagocitoza mikroorganizama



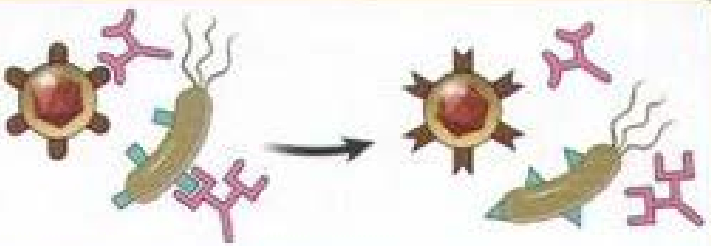
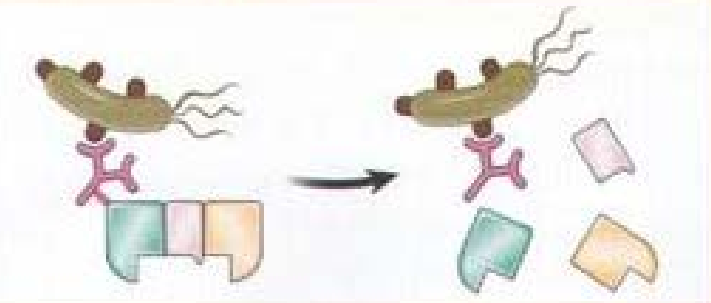
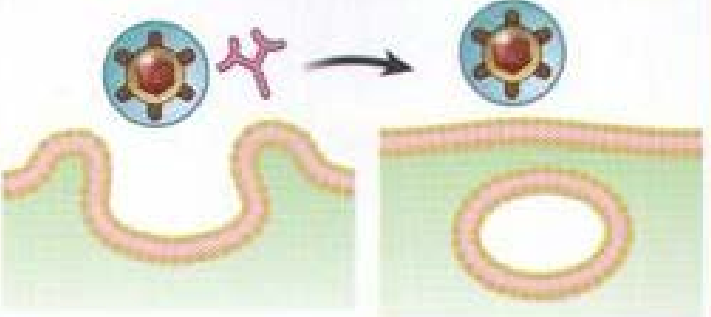
Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela



Ubijanja helminata posredovano IgE antitelima i eozinofilima



Mehanizmi pomoću kojih mikroorganizmi izbegavaju humoralnu imunost

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

Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija

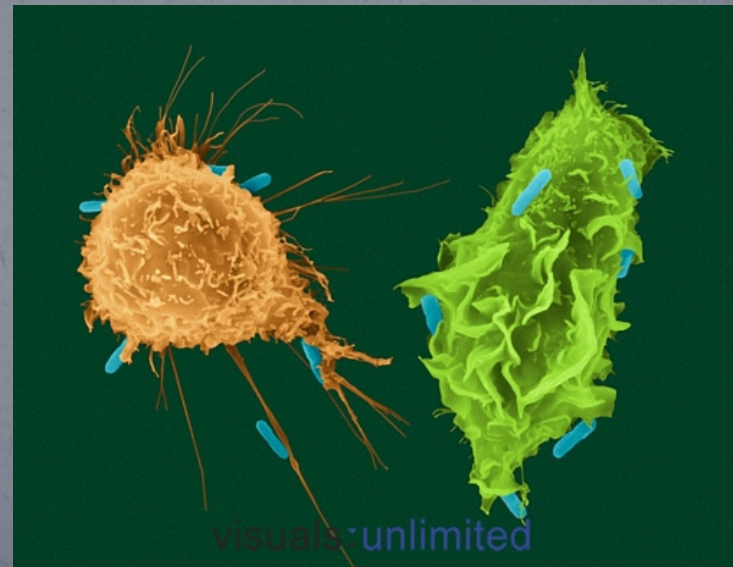
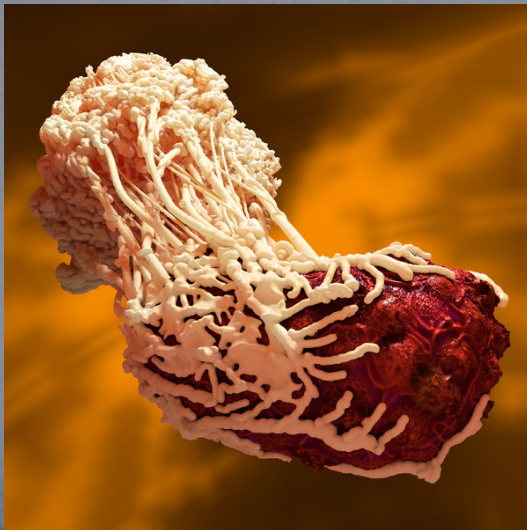
- Imunska odbrana od ekstracelularnih bakterija zasniva se pre svega na urođenoj imunosti i humoralnom (antitelima posredovanom) odgovoru, uz važnu pomoć Th17 i Th2.
- Cilj je neutralizacija, opsonizacija i eliminacija bakterija koje borave izvan ćelija.

Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija

- **Fagociti - neutrofili i makrofagi** imaju sposobnost da prepoznaju različite molekulske obrasce na bakterijama (i drugim patogenima) putem odgovarajućih receptora na svojoj površini (npr. receptora sličnih Tollu, TLR), aktiviraju se, **fagocituju i ubiju ingestirane bakterije.**

Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija i gljivica

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

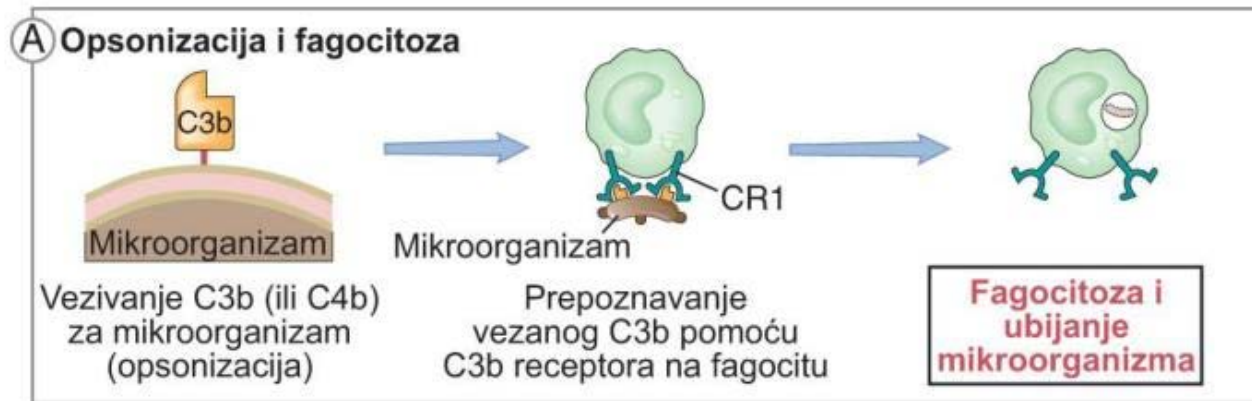


Mehanizmi urođene odbrane od ekstracelularnih bakterija

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

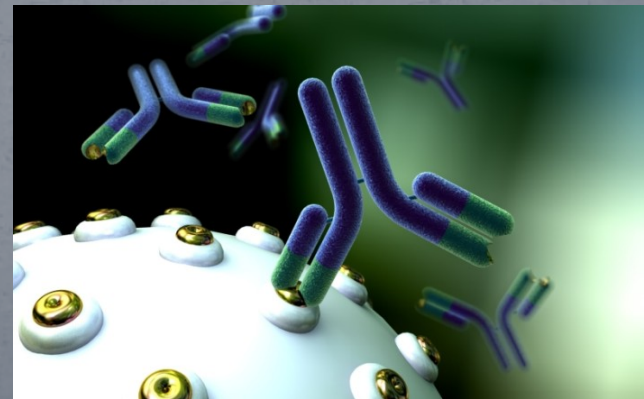
Opsonizacija bakterija uz pomoć komplementa

Opsonizacija (C3b, C4b)

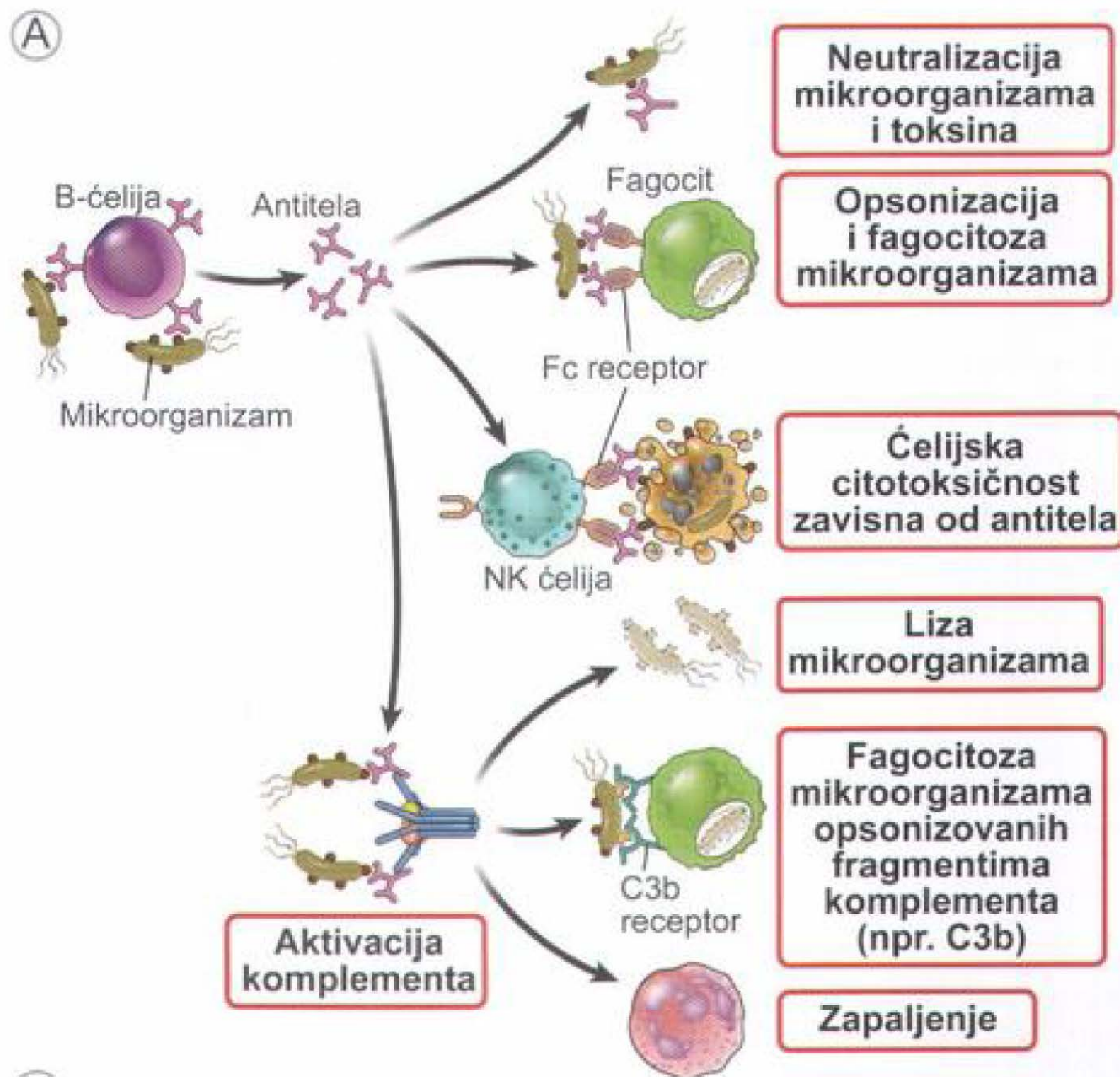


Mehanizmi stečene odbrane od ekstracelularnih bakterija i gljivica

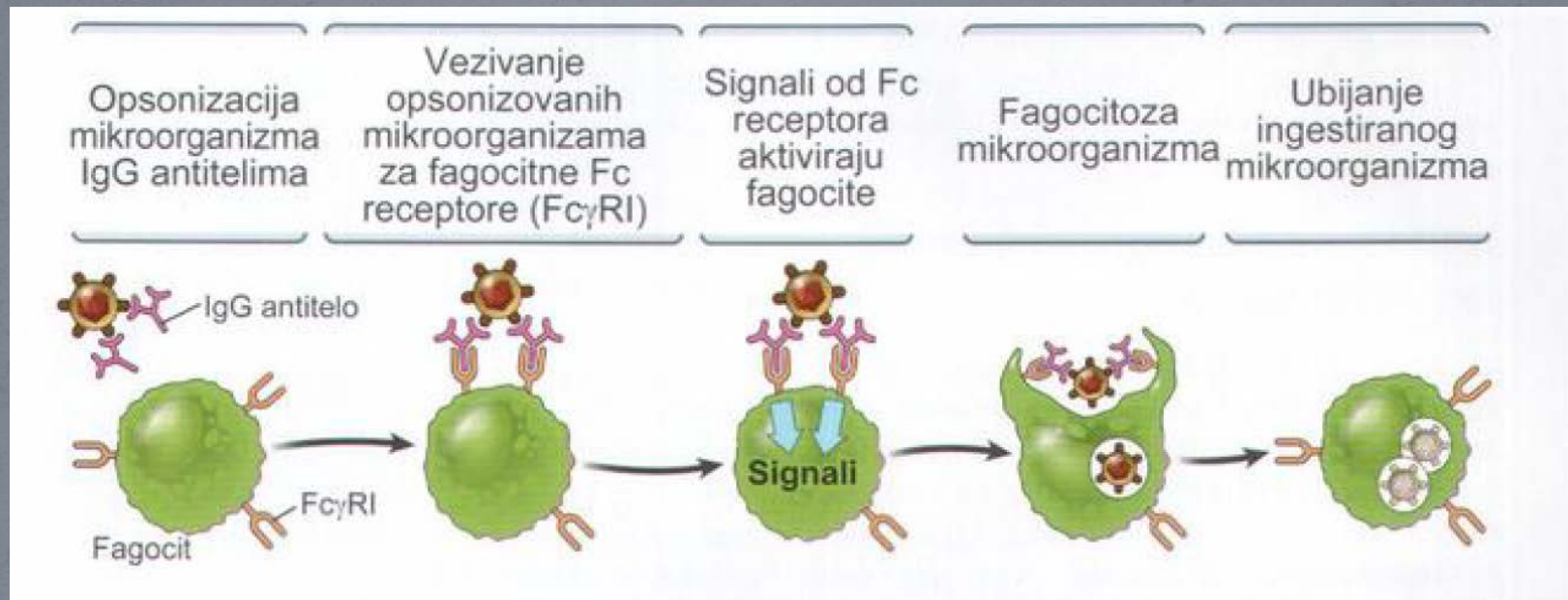
- Glavni mehanizam stečene imunosti u odbrani od ekstracelularnih mikroorganizama je humoralna imunost posredovana antitelima koje stvaraju B-limfociti nakon što su prepoznali antigen, aktivirali se i diferentovali u plazma ćelije.
- **Antitela** su po pravilu usmerena na antigene na površini bakterija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



Humoralna imunost – efektorske funkcije antitela



Opsonizacija bakterija uz pomoć antitela



Mehanizmi stečene odbrane od ekstracelularnih bakterija

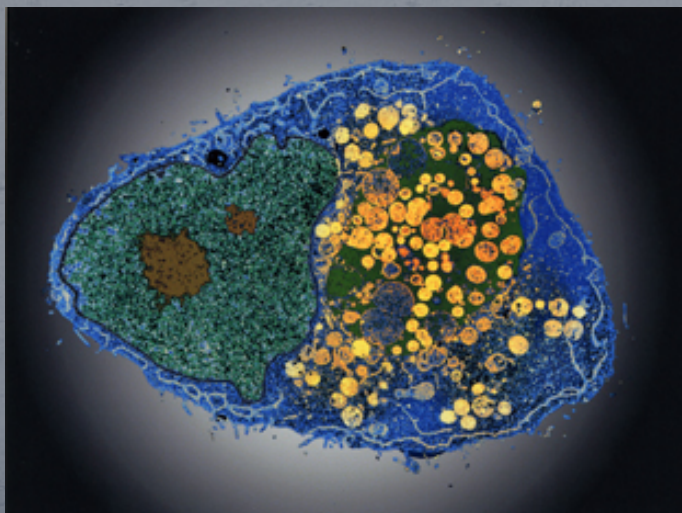
- **Pomoćnički / helper CD4+ T-limfociti** imaju važnu ulogu u odbrani od ekstracelularnih bakterija
 - **obezbeđuju pomoć B-limfocitima** u odgovoru na proteinske antigene i određuju koju će klasu antitela plazma ćelije da proizvode,
 - **stimulišu fagocite citokinima**, kao što su **IFN- γ** , kojeg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

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

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

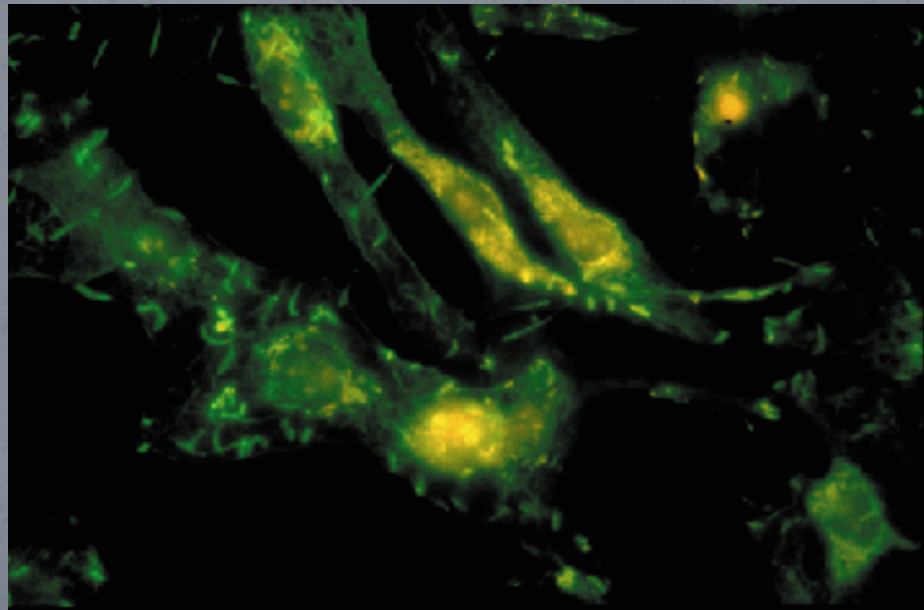
Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

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



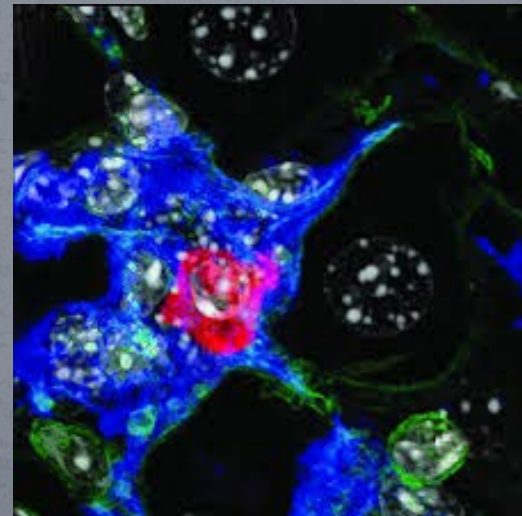
Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

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



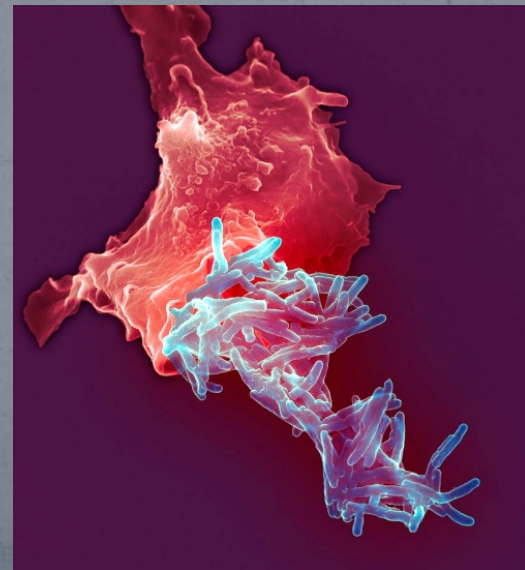
Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

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

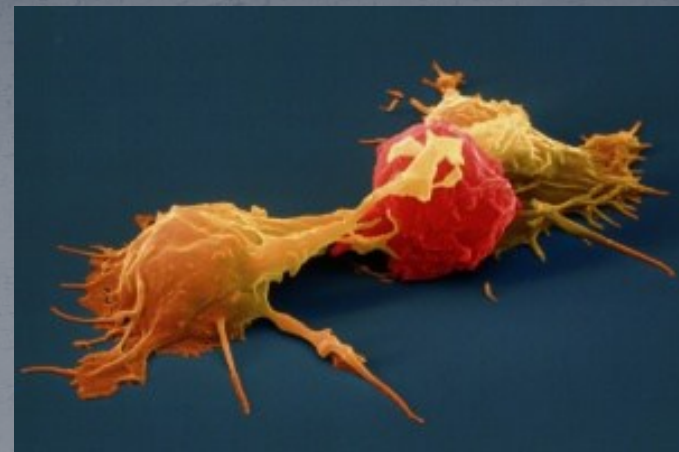


Mehanizmi urođene odbrane od intracelularnih bakterija

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

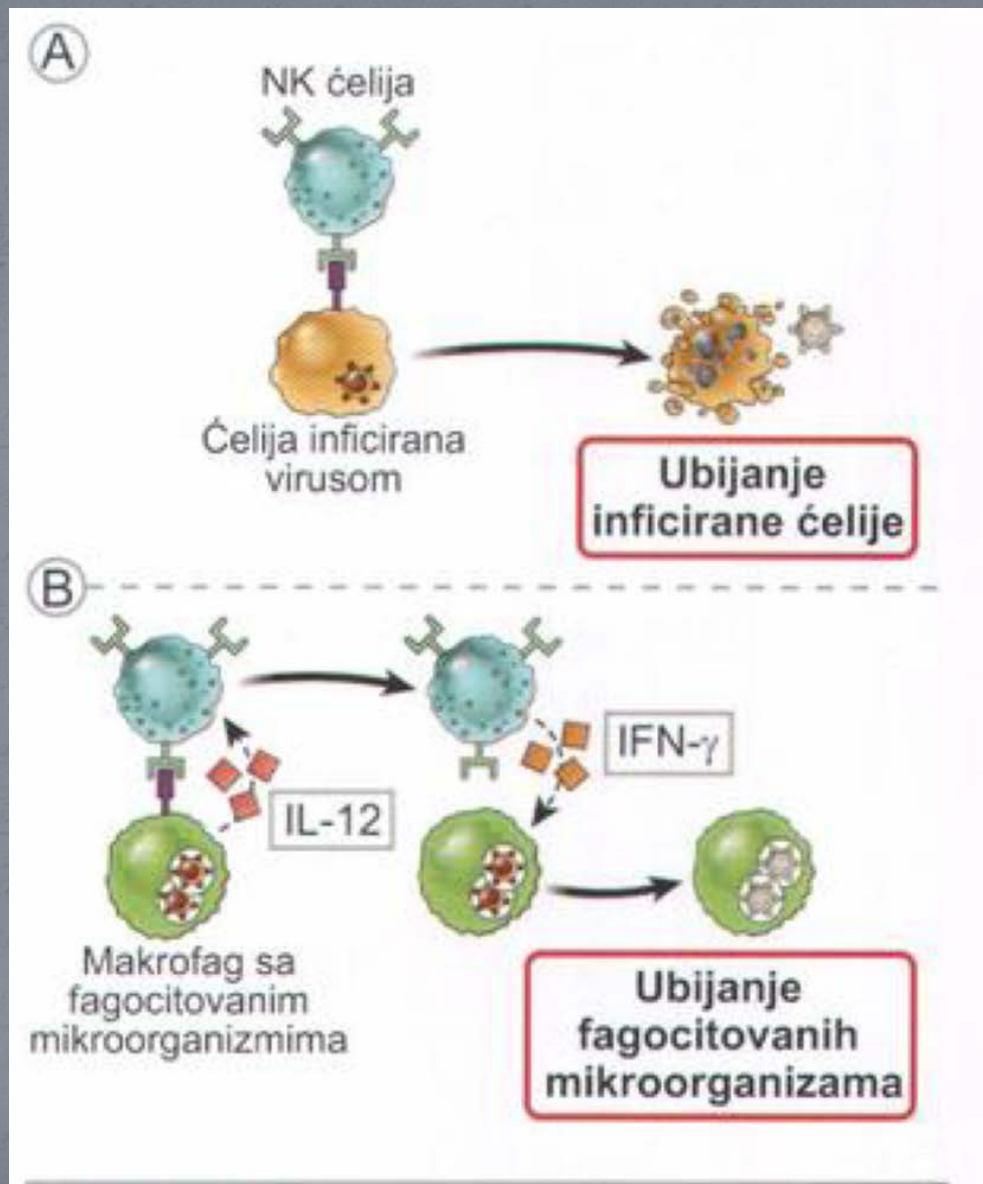


Mehanizmi urođene odbrane od intracelularnih bakterija



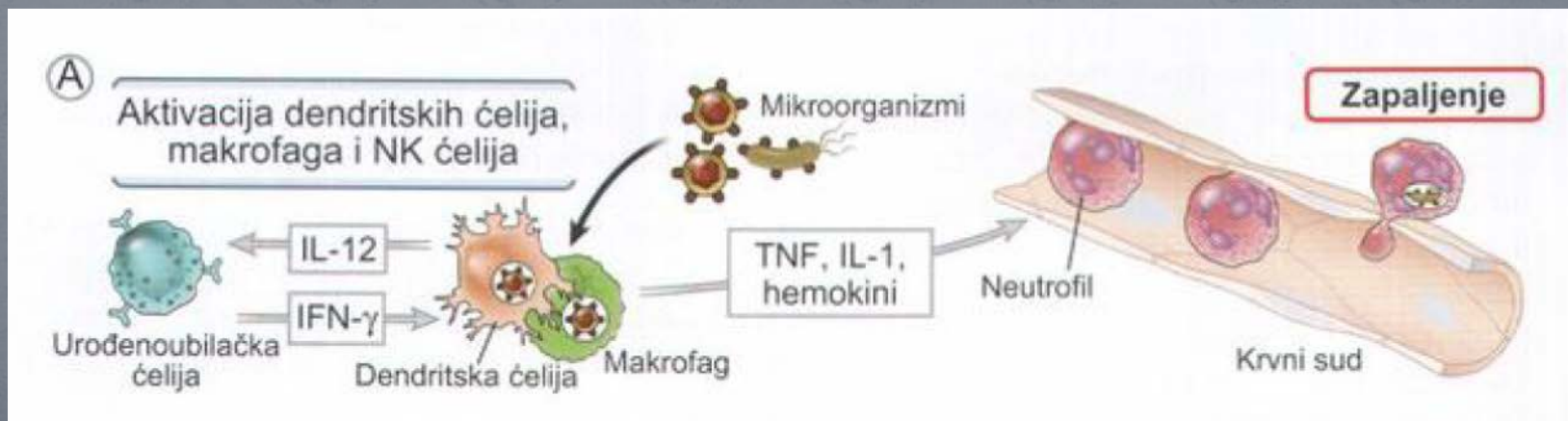
U okviru urođene imunosti, taj posao obavljaju NK ćelije. Naime, intracelularne bakterije stimulišu NK ćelije tako što na ćelijama koje inficiraju indukuju ekspresiju aktivacionih liganada za NK ćelije, ili stimulišu makrofage (i dendritske ćelije) da produkuju **IL-12**, koji potom deluje na NK ćelije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

NK ćelije – ćelije prirodne ubice

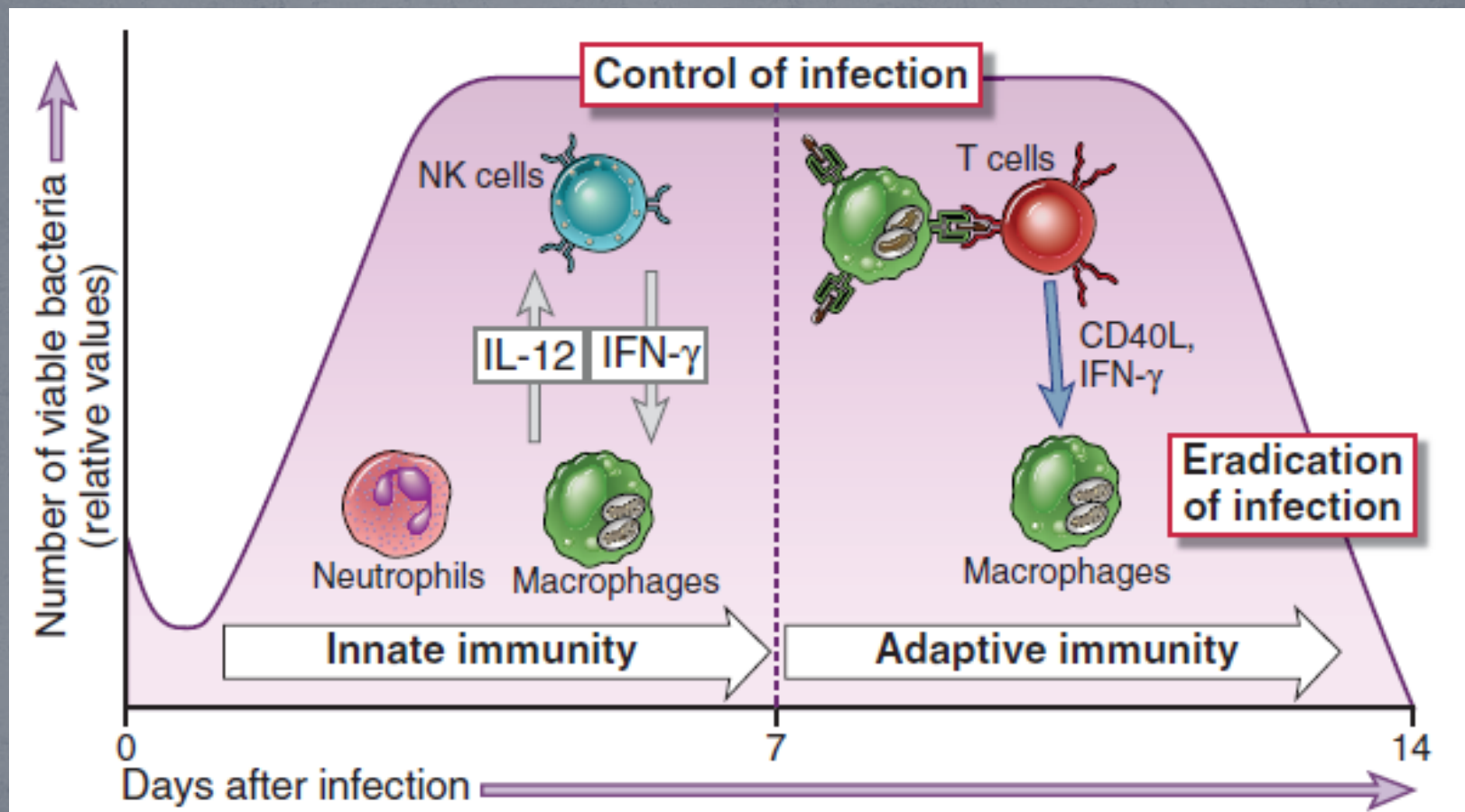


Mehanizmi urođene odbrane od intracelularnih bakterija

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



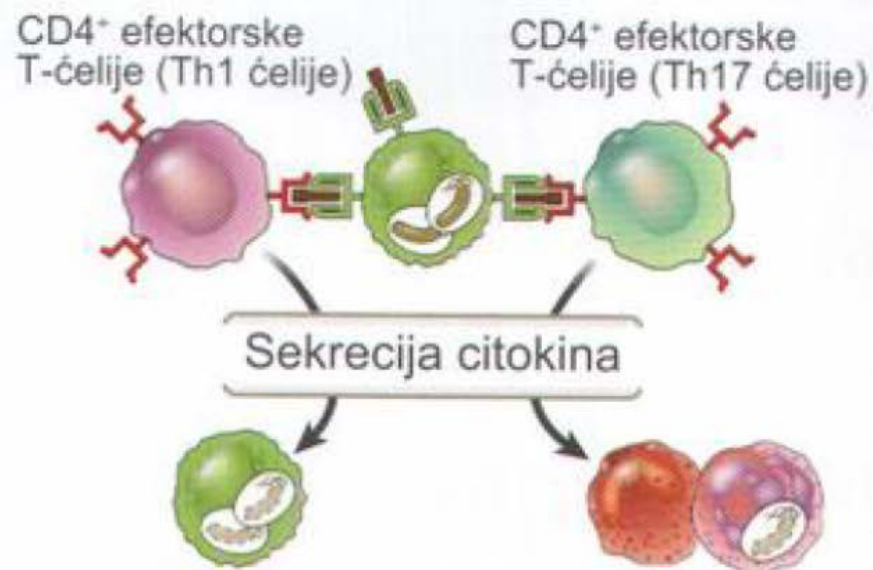
Mehanizmi urođene i stečene odbrane od intracelularnih bakterija



Mehanizmi stečene odbrane od intracelularnih bakterija

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

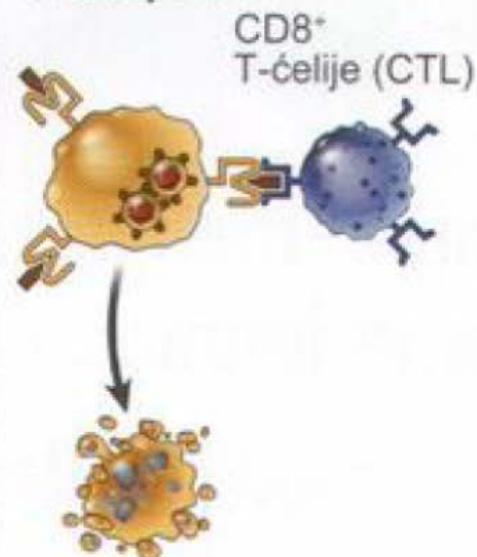
A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama



Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih
mikroorganizama

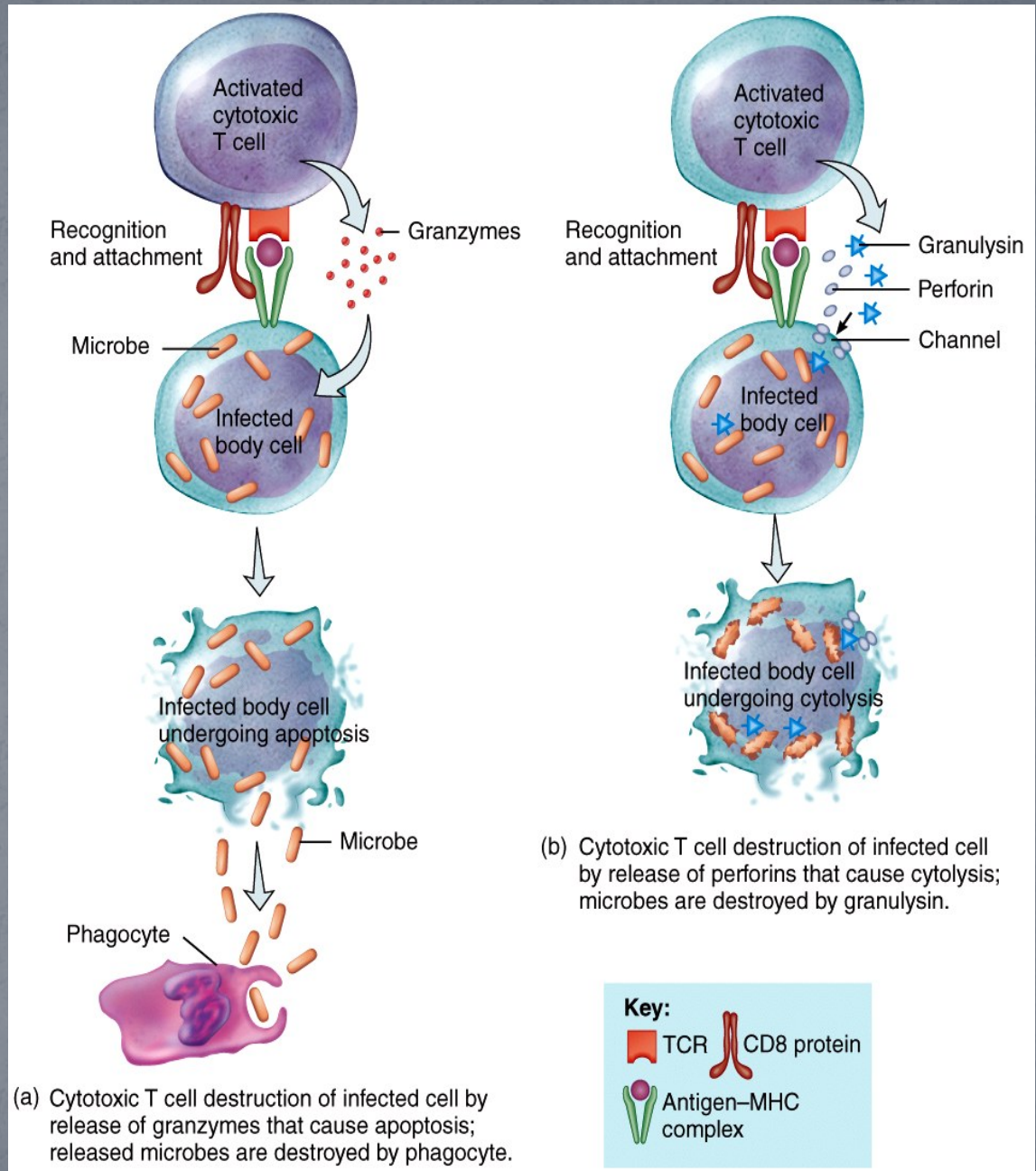
Zapaljenje,
ubijanje
mikroorganizama

B Zaražena ćelija sa mikroorganizmima u citoplazmi

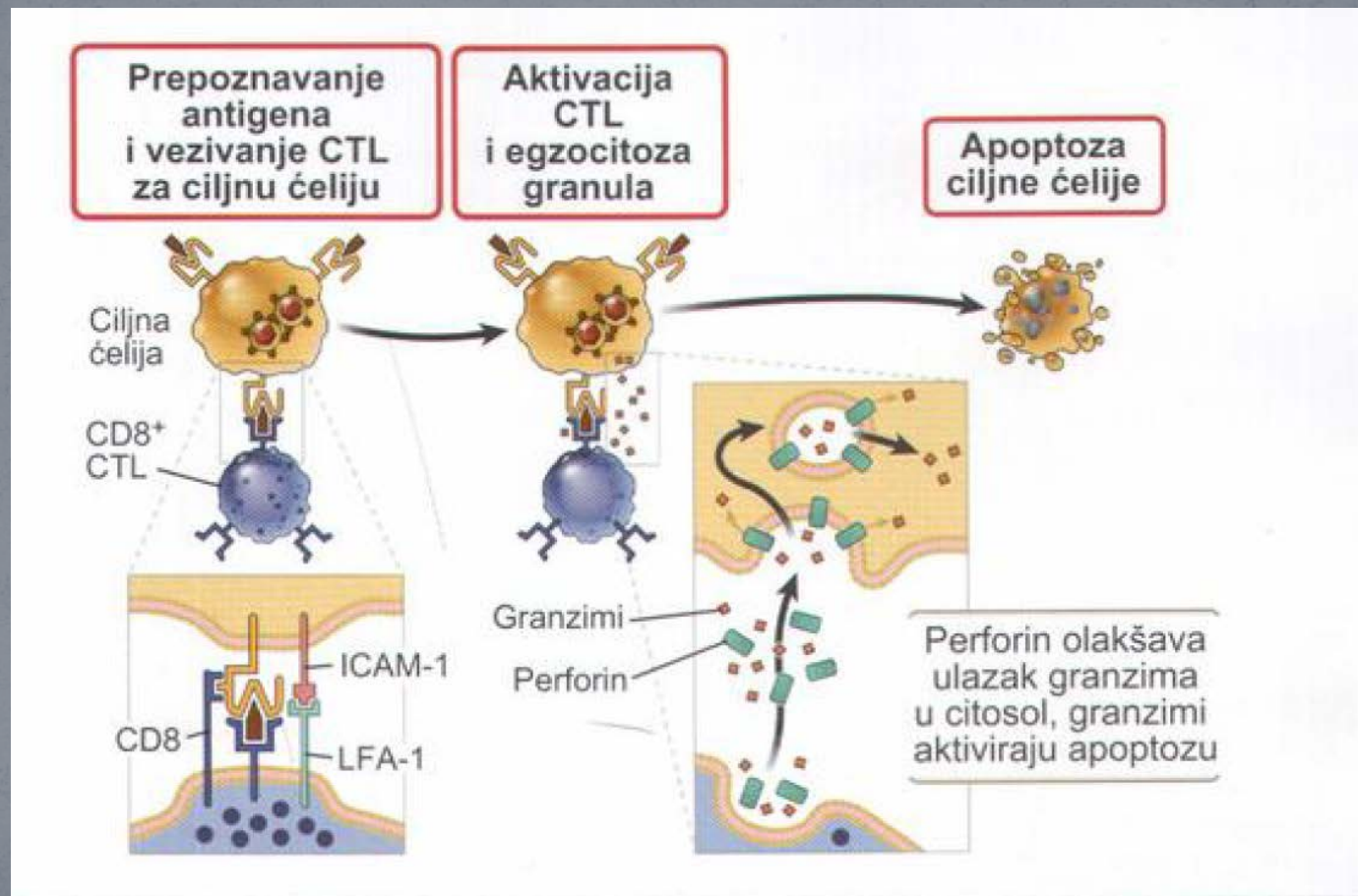


Ubijanje
zaraženih ćelija

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



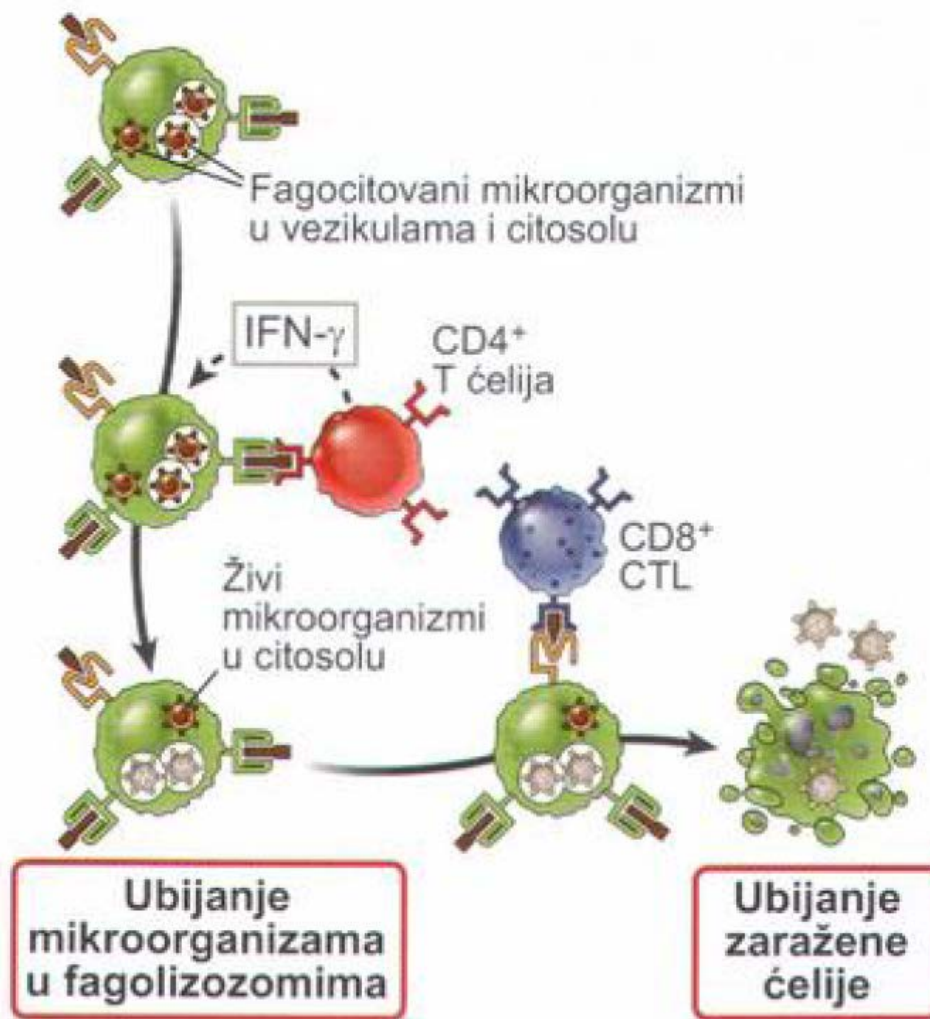
Stečena imunost prema intracelularnim bakterijama – aktivisane citotoksične ćelije CD8+ T-ćelije



Mehanizmi stečene odbrane od intracelularnih bakterija

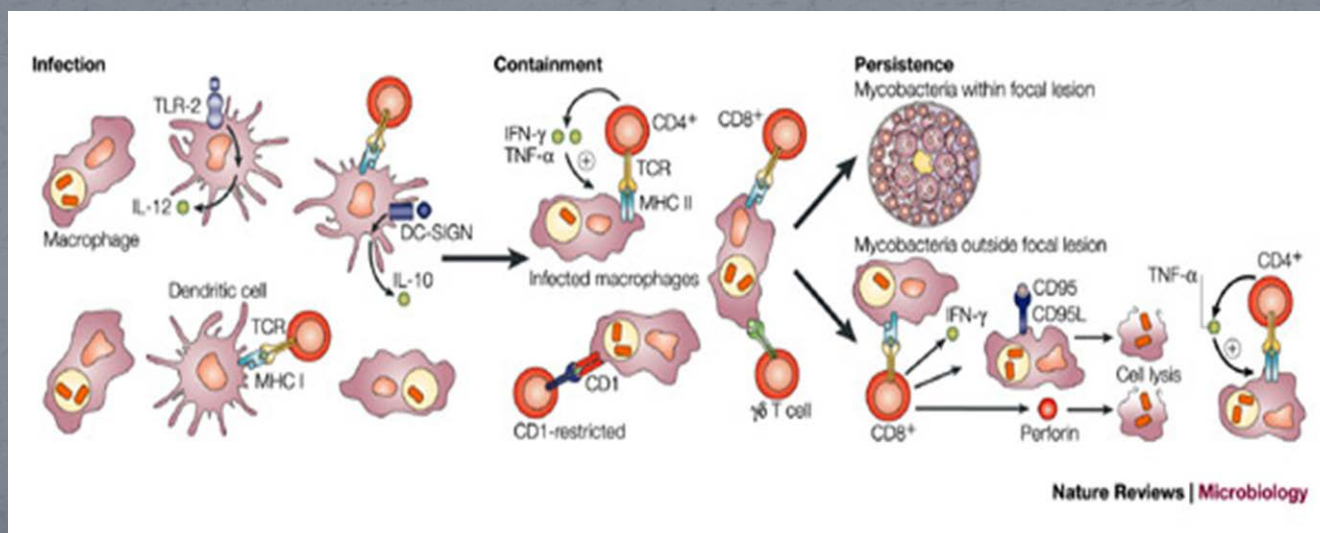
- Neke intracelularne bakterije imaju sposobnost da prežive unutar fagolizozoma odnosno da napuste fagolizozom i da pređu u citoplazmu izbegavajući na taj način lizu u fagocitnoj ćeliji - makrofagu.
- Za efikasnu borbu protiv datih bakterija neophodna je saradnja između CD4+ T-limfocita i CD8+ T-limfocita.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

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



Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija

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



Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija - tuberkulum

Glavne ćelije tuberkuluma od centra ka periferiji:

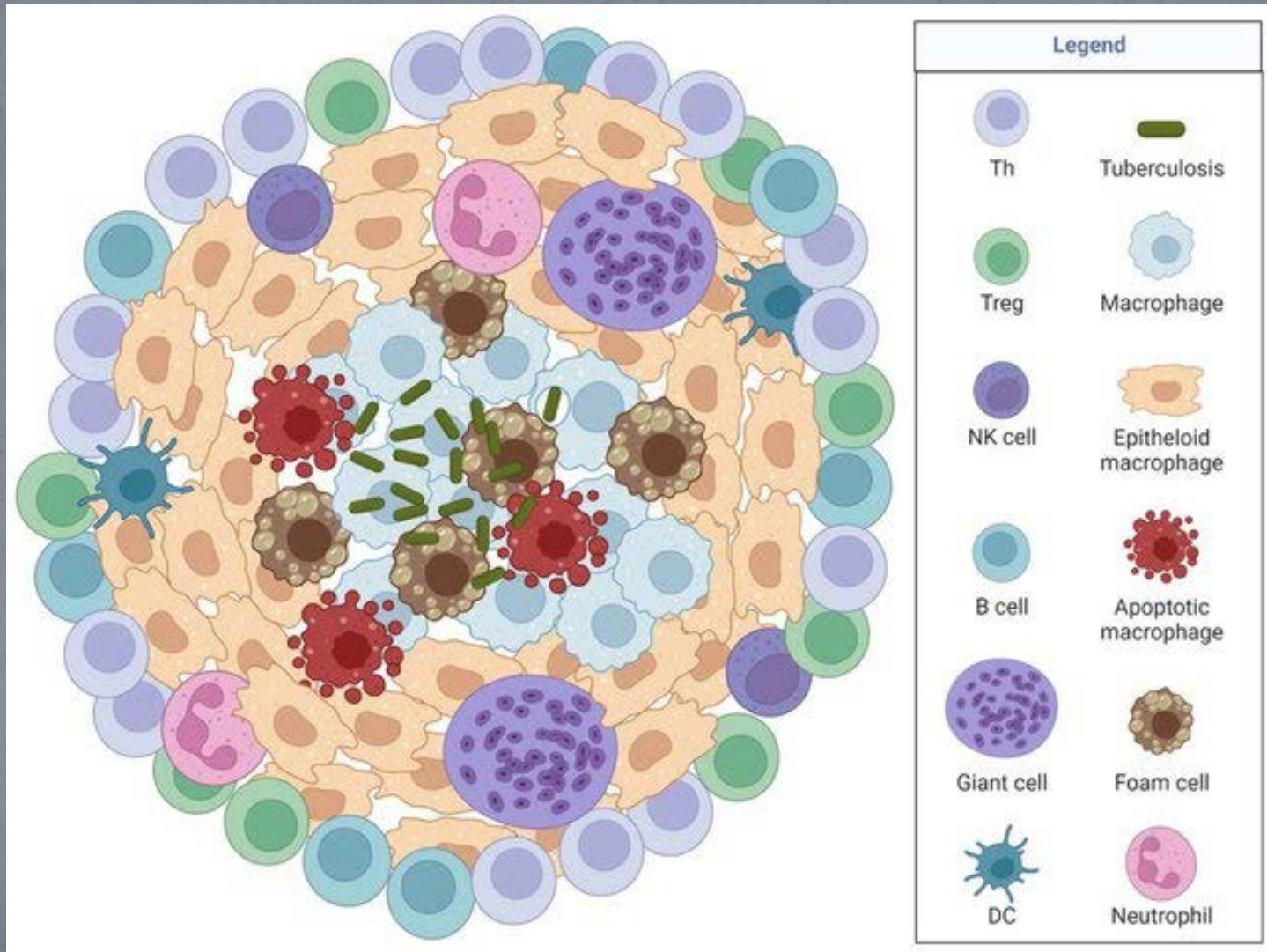
- Inficirani makrofagi - prve ćelije koje fagocituju mikobakterije koje često ne uspevaju da ih eliminišu i postaju rezervoar bakterija
- Epitelioidne ćelije - Diferencirani, aktivirani makrofagi koji imaju povećanu sekretornu i smanjenu fagocitnu aktivnost - čine strukturnu osnovu granulom
- Multinuklearne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

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija - tuberkulum

Glavne ćelije tuberkuluma od centra ka periferiji:

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

Mehanizmi odbrane od intracelularnih bakterija - tuberkulum



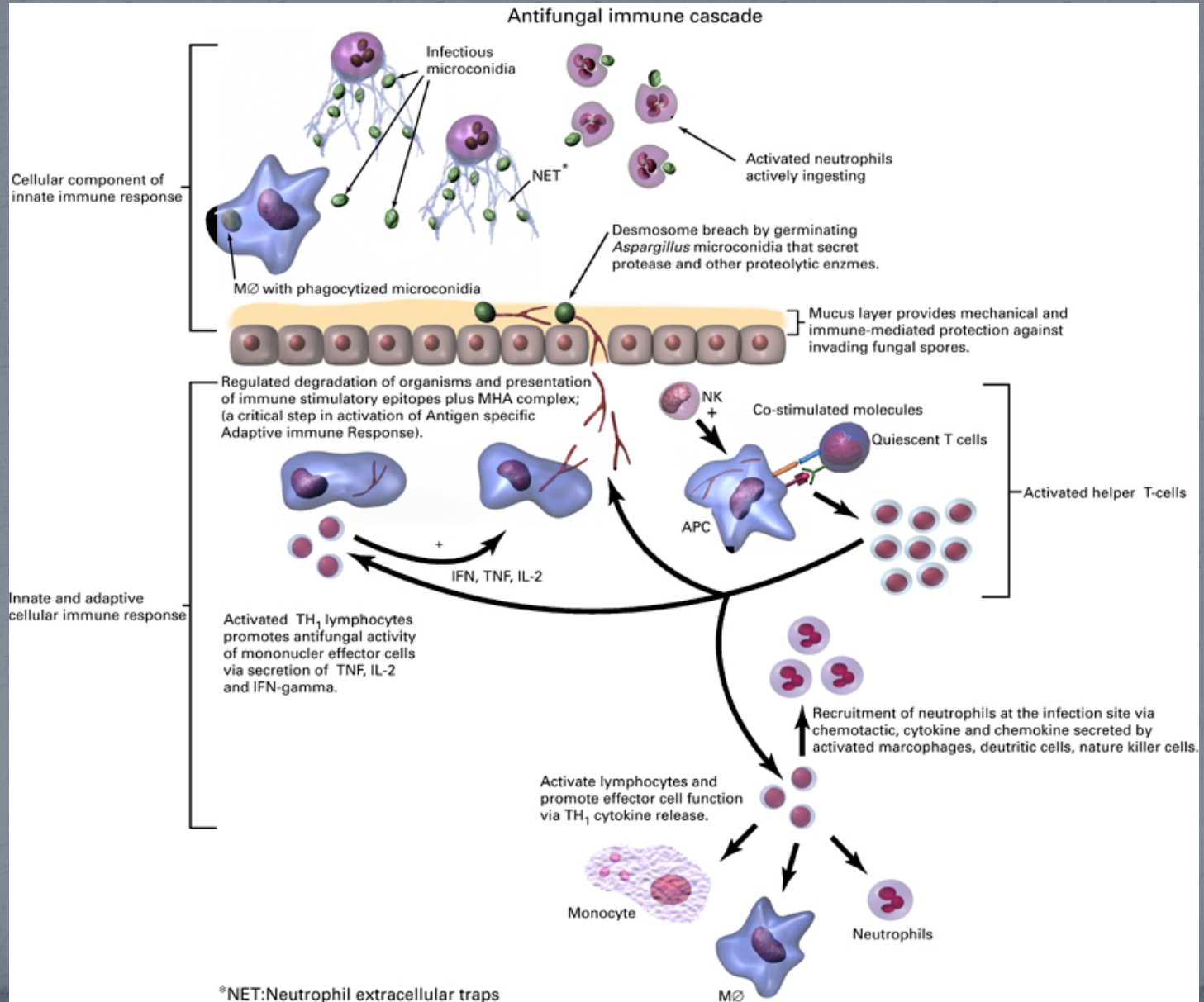
Mehanizmi urođene odbrane od gljivica

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

Mehanizmi stečene odbrane od gljivica

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

Stečena imunosti prema gljivicama

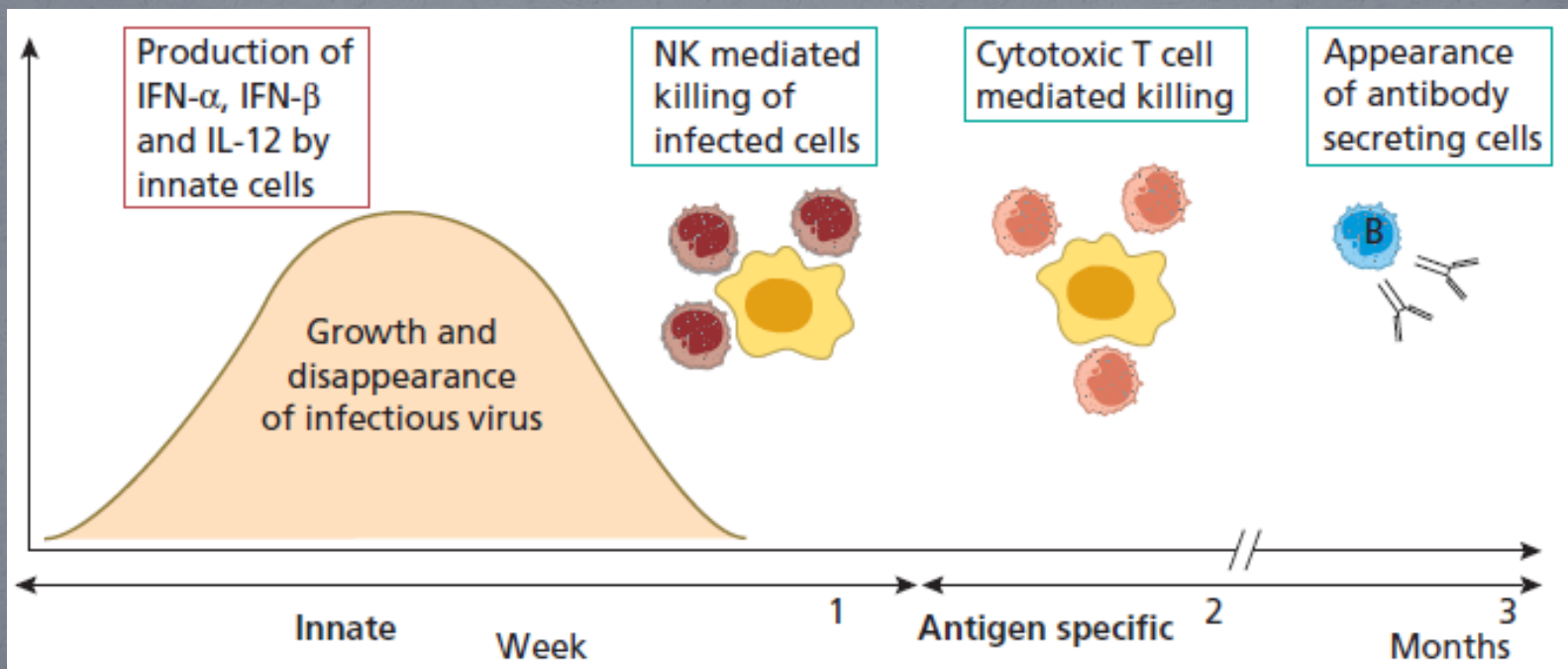


Odnosi između animalnih virusa i ćelije domaćina i ishodi virusne infekcije ćelije

- Virusne infekcije ćelije se mogu podeliti na **citocidne** kod kojih dolazi do lize inficirane ćelije i **necitocidne** kod kojih izostaje prethodno navedeni efekat.
- U nekim slučajevima genom virusa se nalazi u ćeliji ili kao integrisan sa genomom ćelije ili u formi epizoma.
- Perzistentna ili latentna virusna infekcija može biti povezana sa **transformacijom ćelije**. Transformaciju ćelija izaziva infekcija onkogenim virusima.

Mehanizmi odbrane od virusa

- Urođena imunosti u odbrani od virusa.
- Celularna stečena imunost – senzibilisani T limfociti
- Humoralna stečena imunost - antitela



Urođena antiviralna odbrana organizma

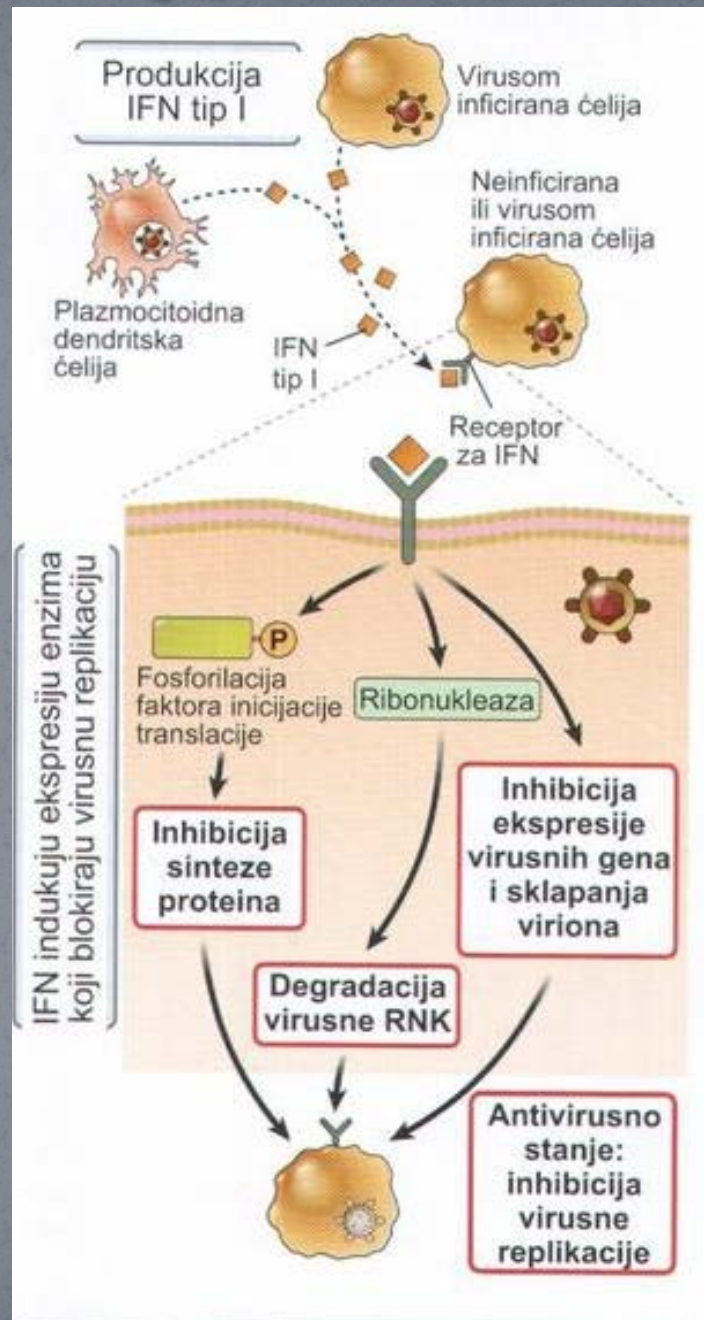
- Odmah reaguje - prvi sati–dani infekcije
- Prepoznavanje virusa – molekularni obrasci mikroorganizama
- Čelije prepoznaju virusne strukture pomoću receptora
 - TLR3 – virusna ds RNK
 - TLR7/8 – virusna ss RNK
 - TLR9 – CpG DNK
 - RIG-I, MDA5 – citosolna virusna RNK

Antivirusna urođena odbrana organizma

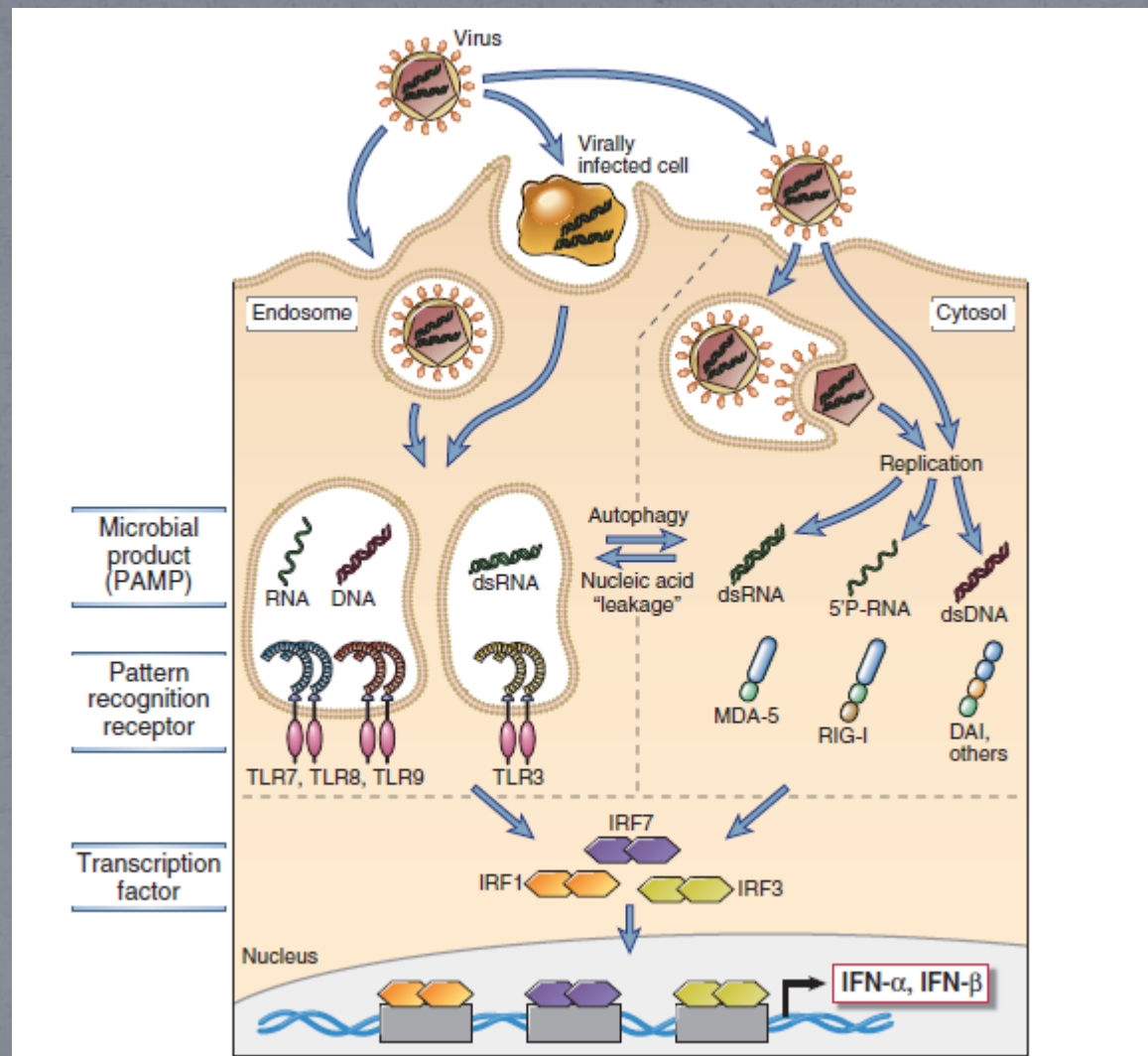
Urođena imunost – interferoni i NK ćelije

- Interferoni tipa I vrše inhibiciju replikacije virusa i indukuju antivirusno stanje ćelija koje postaju otporne na infekcije.
- $\text{INF-}\alpha$ i $\text{INF-}\beta$ – produkuju plazmocitoidne dendritske ćelije
- Inhibiraju replikaciju virusa i povećavaju ekspresiju MHC I.
- Ograničavaju širenje virusa dok se ne aktivira stečena imunost.

Antivirusna odbrana organizma – interferoni tipa I



Mehanizmi odbrane od virusa



Antivirusna urođena odbrana organizma

Urođena imunost – Komplement

- Ograničena uloga
- Može neutralisati viruse
- Opsonizacija virusnih čestica
- Sekundarni, ali koristan mehanizam.

Antivirusna urođena odbrana organizma

Urođena imunost – NK ćelije

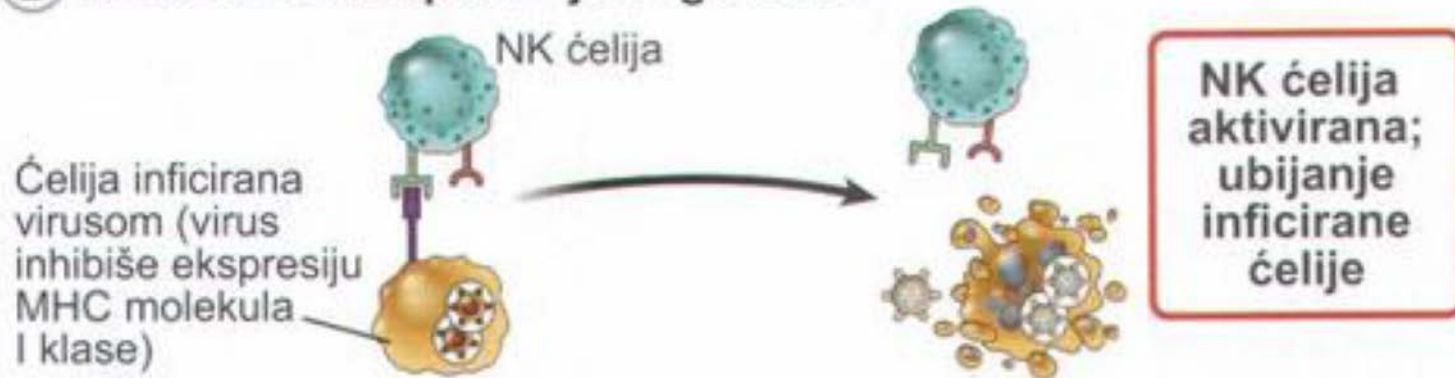
- NK ćelije - ubijaju ćelije sa smanjenim MHC I molekulom
- Ključne u ranoj kontroli virusnih infekcija.

NK ćelije – ćelije prirodne ubice

A Inhibitorni receptor angažovan



B Inhibitorni receptor nije angažovan



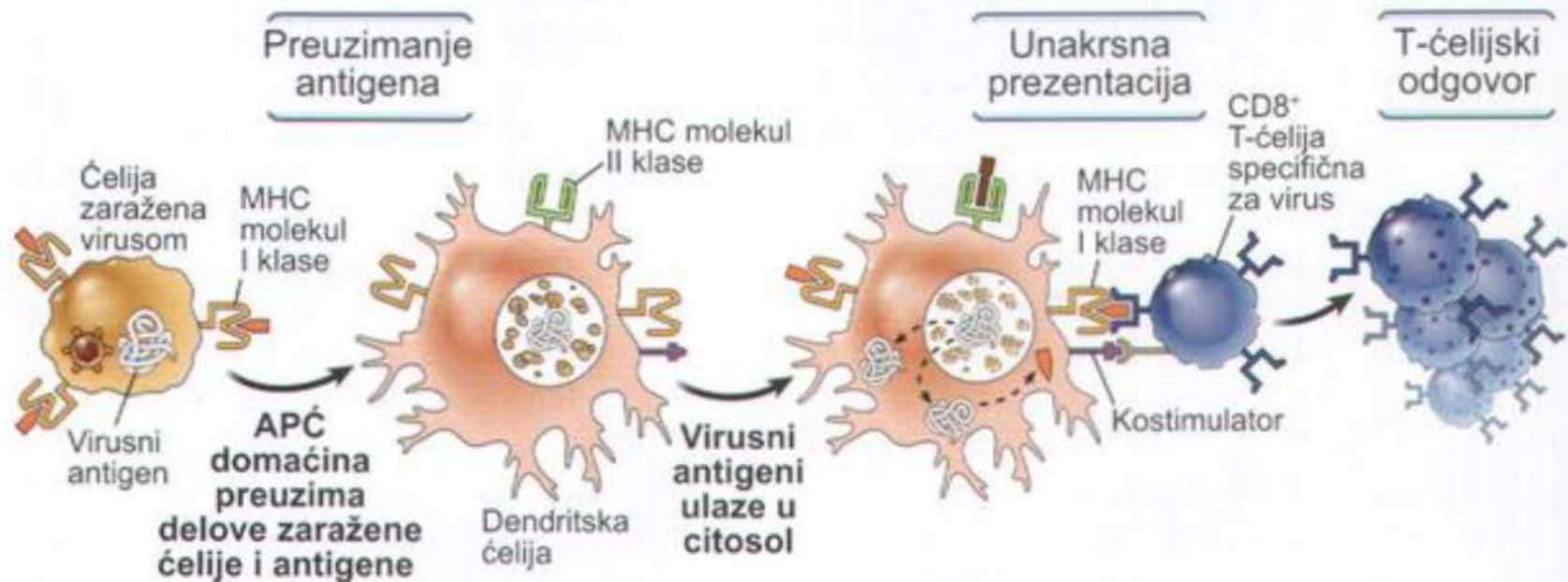
Antivirusna urođena odbrana organizma

Urođena imunost – Makrofagi i dendritske ćelije

- Fagocitoza virusnih čestica
- Produkcija interferona i citokina
- Prezentacija antigena T ćelijama
- Veza između urođene i stečene imunosti

Antivirusna urođena odbrana organizma

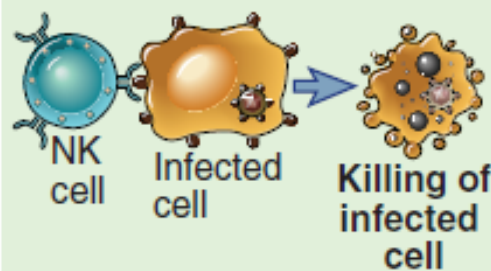
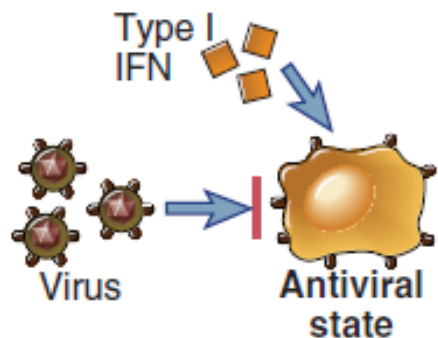
Urođena imunost – Makrofagi i dendritske ćelije



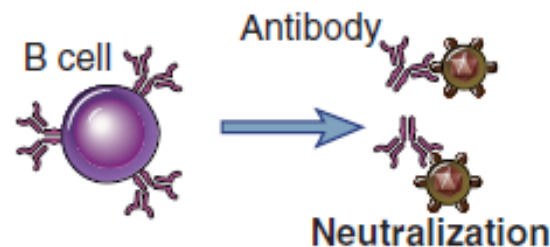
Mehanizmi urođene i stečene imunosti od virusa

B

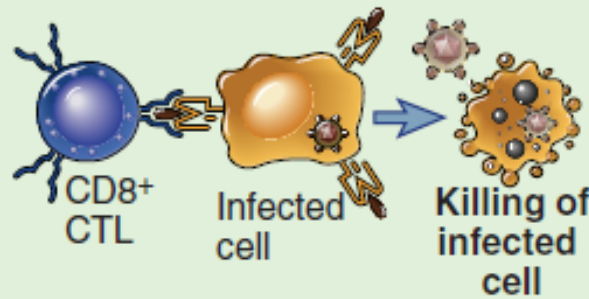
Innate immunity



Adaptive immunity



Protection
against
infection



Eradication
of established
infection

Antivirusna stečena odbrana organizma

CD8⁺ citotoksične T ćelije

- Glavni efektorski mehanizam protiv virusa
- Prepoznaju virusne peptide na MHC I
- Ubijaju inficirane ćelije - perforin/granzimi i Fas–FasL put
- Eliminišu rezervoar virusa.

Antivirusna stečena odbrana organizma

CD4⁺ Th1 ćelije

- Luče IFN- γ
- Aktiviraju CD8⁺ T ćelije i makrofage
- Bez Th1 pomoći → slab antivirusni odgovor.

Antivirusna stečena odbrana organizma

Antitela - humoralna imunost

- Antitela deluju uglavnom protiv slobodnih virusnih čestica
- Neutralizacija - sprečavanje ulaska u ćeliju
- Blokada vezivanja za receptore
- Aktivacija komplementa
- Indukuju ćelijsku citotoksičnost zavisnu od antitela
- IgG— sistemska zaštita, IgA — imunost na mukozama
- Ključna zaštita u prevenciji reinfekcije i dejstvu vakcina

Antivirusna stečena odbrana organizma

Imunska memorija

- Memorijske CD8⁺ i CD4⁺ T ćelije
- Memorijske B ćelije i dugovečne plazma ćelije
- Brži imunski odgovor pri ponovnoj infekciji
- Dugotrajnu zaštitu nakon vakcinacije

Mehanizmi odbrane od virusa

