



МИКРООРГАНИЗМИ, ИМУНОСТ И ТУМОРИ

МИКРОБИОЛОГИЈА И ИМУНОЛОГИЈА

Предмет се вреднује са 15 ЕСПБ. Недељно има 10 часова активне наставе
(5 часова предавања и 5 часова рад у малој групи)

СТРУКТУРА ПРЕДМЕТА:

Модул	Назив модула	Недеља	Предавања недељно	Рад у малој групи недељно	Наставник- руководилац модула
1	Имунологија	6	5	5	Проф. др Иван Јовановић
2	Бактериологија	4	5	5	
3	Паразитологија и вирусологија	5	5	5	
					$\Sigma 75+75=150$

ОЦЕЊИВАЊЕ:

Завршна оцена се формира на основу броја поена стечених кроз предиспитне активности и на завршном испиту:

ПРЕДИСПИТНЕ АКТИВНОСТИ: На овај начин студент може да стекне до 30 поена и то тако што у току рада у малој групи одговара на питања из те недеље наставе и у складу са показаним знањем стиче 0-2 поена, према приложеној табели. Да би положио модул студент мора да стекне више од 50% поена на том модулу. Део практичне наставе студенти ће обавити у лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија ФМН Крагујевац.

Студенти који не стекну више од 50% поена на предиспитним активностима, полажу активност у испитном року тако што одговарају на по 2 питања из сваког од модула који нису положили.

МОДУЛ		МАКСИМАЛНО ПОЕНА
		активност у току наставе
1	Имунологија	12
2	Бактериологија	8
3	Вирусологија и паразитологија	10
	Σ	30

ЗАВРШНИ ИСПИТ: На овај начин студент може да стекне до 70 поена. Студент полаже тест од 70 питања из целокупног градива предмета. Уколико студент не стекне више од 50% тачних одговора није положио завршни испит.

РАСПОРЕД ПРЕДАВАЊА

АМФИТЕАТАР (С1)

ПОНЕДЕЉАК

13:00-17:00

РАСПОРЕД ВЕЖБИ

ЖУТЕ САЛЕ

УТОРАК

08:00-11:45

11:50-15:35

I група

C35

V група

C35

II група

C37

VI група

C37

III група

C39

VII група

C39

IV група

C41

VIII група

C41

ПРВИ МОДУЛ

Имунологија

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 1 (ПРВА НЕДЕЉА)

Увод у имунски систем

Урођена имуност

Увод у имунски систем

Имуност – отпорност на болест

Имунски систем – ћелије, ткива и молекули

Имунски одговор – акција имунског система

Имунологија – изучава имунски систем и његов одговор на антигене

Значај имунског система

Uloga imunskog sistema	Implikacije
Odbrana od infekcija	Defektna imunost uzrokuje povećanu osetljivost na infekcije; takav primer je AIDS Vakcinacija pojačava imunski odgovor i štiti od infekcije
Odbrana od tumora	Mogućnost za imunoterapiju tumora
Kontrola regeneracije tkiva i stvaranje ožiljaka	Zarastanje oštećenih tkiva
Imunski sistem može da oštetiti ćelije i izazove patološko zapaljenje	Imunski odgovor je uzrok alergijskih, autoimunskih i drugih zapaljenjskih bolesti
Imunski sistem prepoznaje i odgovara na presađena tkiva i novounete molekule	Imunski odgovor je prepreka za transplantaciju i gensku terapiju

Bolest	Maksimalan broj slučajeva (godina)	Broj slučajeva u 2014.
Difterija	206.939 (1921)	0
Male boginje	894.134 (1941)	72
Zauške	152.209 (1968)	40
Veliki kašalj	265.269 (1934)	311
Poliomijelitis (paralitički oblik)	21.269 (1952)	0
Rubela	57.686 (1969)	0
Tetanus	1.560 (1923)	0
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	oko 20.000 (1984)	134
Hepatitis B	26.611 (1985)	58

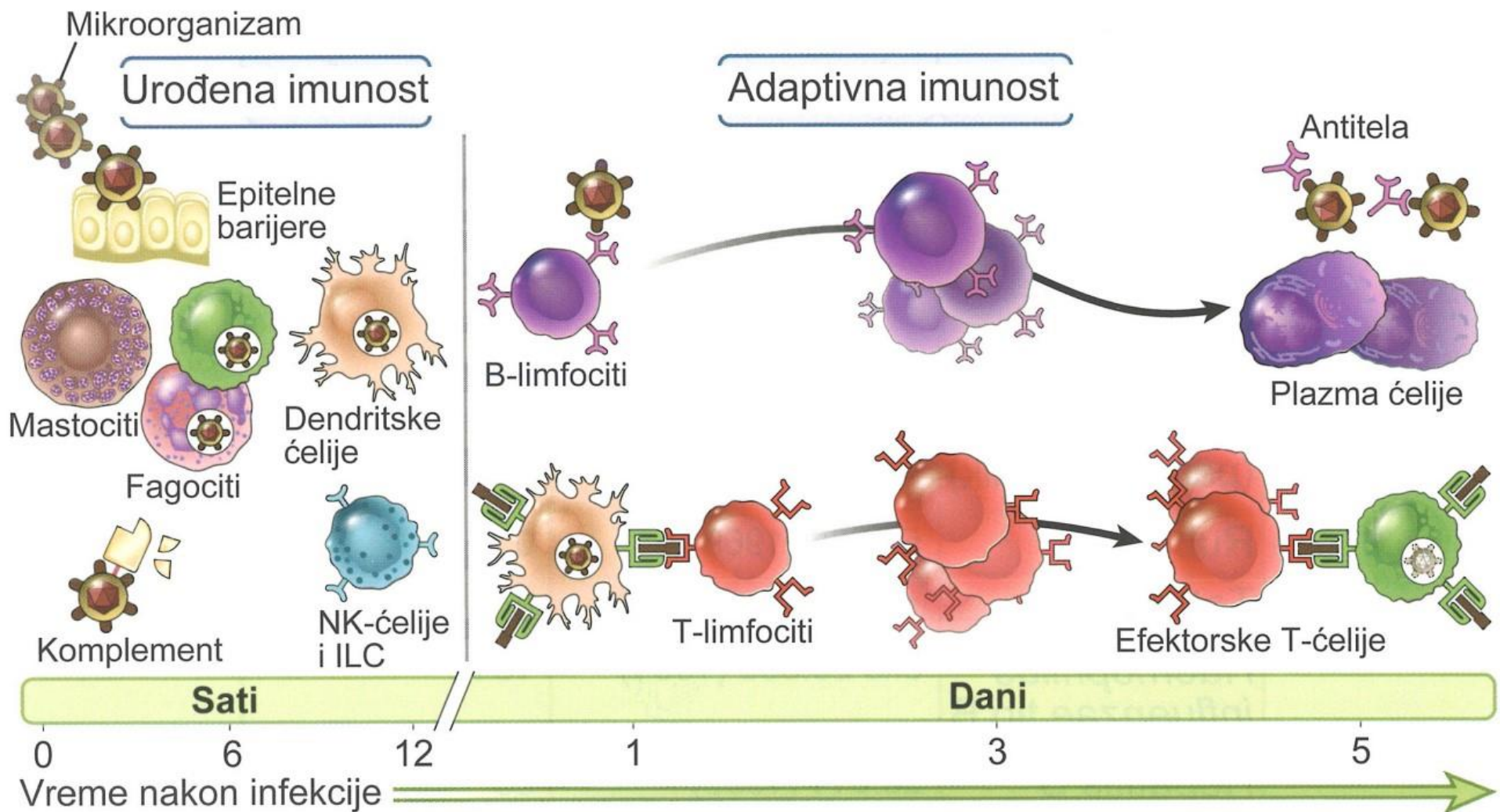
УРОЂЕНА И СТЕЧЕНА ИМУНОСТ

- *Урођена* (неспецифична, природна)

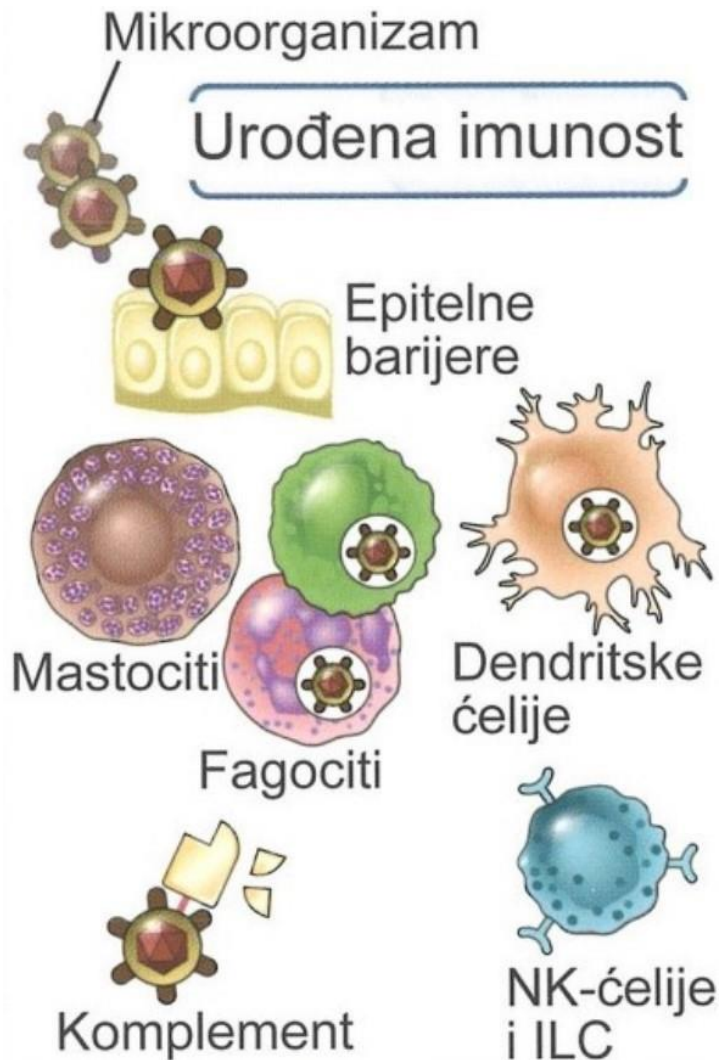
ИМУНОСТ – обезбеђује рану заштиту од инфекције

- *Стечена* (специфична, адаптивна)

ИМУНОСТ – развија се спорије и обезбеђује каснију али ефикаснију одбрану од инфекције



Урођена (неспецифична) имуност



Очуван интегритет
Специјализоване ћелије
Природни антибиотици

Фагоцити

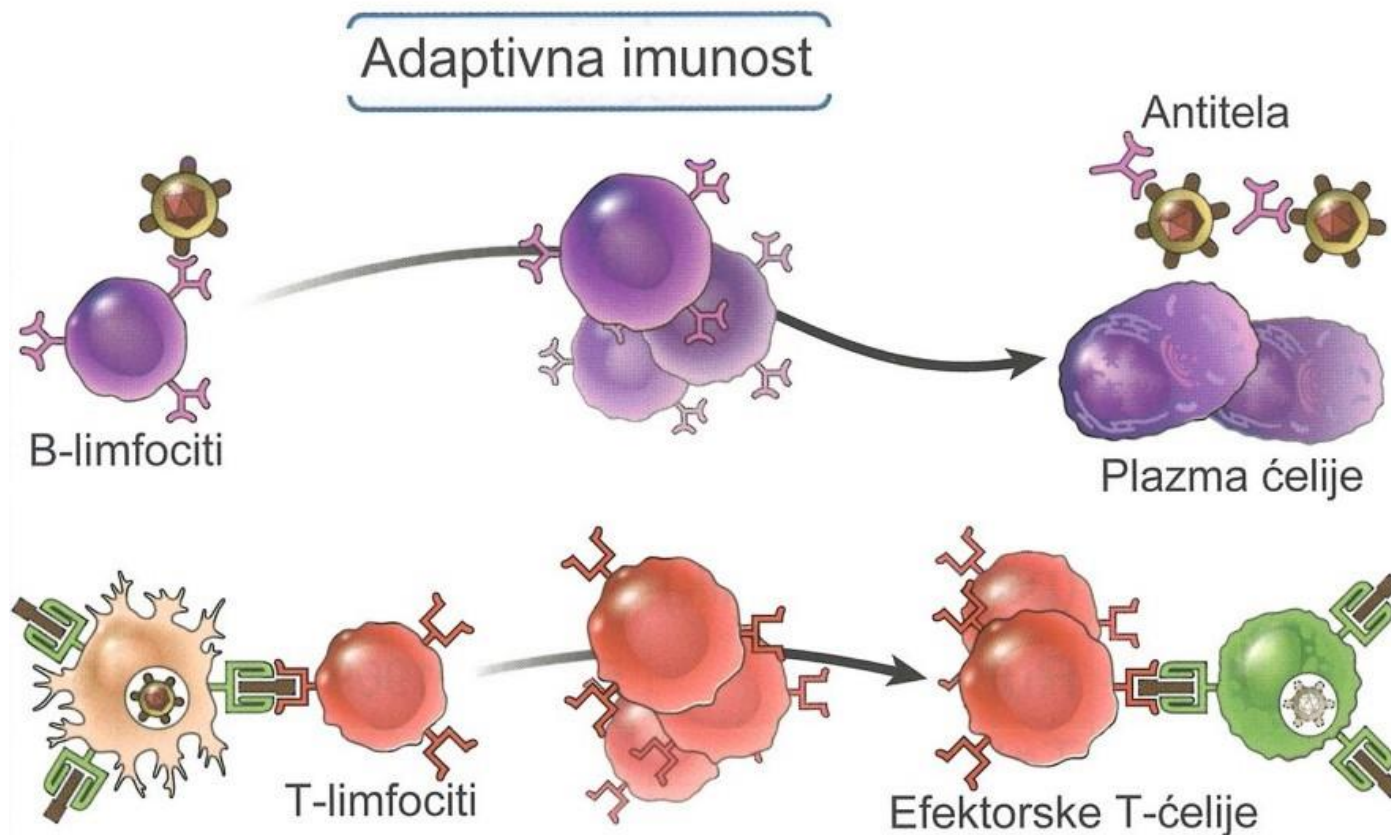
Дендритске ћелије

NK ћелије

Комплемент

Осим што обезбеђује рану
одбрану урођени имунски
одговор: усмерава, концентрише
и појачава стечени одговор

Стечена (специфична) имуност



Хуморална имуност – В лимфоцити, антитела

Целуларна имуност – Т лимфоцити

Стечена (специфична) имуност

Антиген – све оно за шта имунски систем има специфични рецептор

Типови стечене имуности:

- *Хуморална имуност* – антитела, В лимфоцити – одговор на екстраћелијске антигене
одговара на све врсте антигена (протеине, угљенехидрате, липиде, нуклеинске киселине...)
- *Целуларна имуност* – Т лимфоцити – одговор на интраћелијске антигене
одговара углавном на протеине

Humoralna imunost

Celularna imunost

Mikroorganizam



Ekstracelularni mikroorganizmi

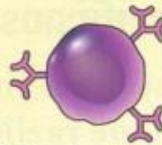


Fagocitovani mikroorganizmi u makrofagu

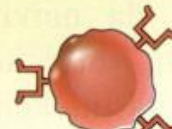


Intracelularni patogeni (npr. virusi) koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije

Limfociti koji odgovaraju



B-limfocit



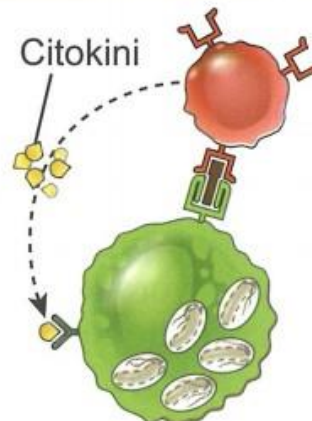
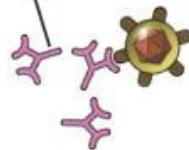
Pomoćnički T-limfocit



Citotoksični T-limfocit

Efektorski mehanizam

Sekretovana antitela



Aktivirani makrofag



Ubijena inficirana ćelija

Funkcije

Sprečavanje infekcije i uništavanje ekstracelularnih mikroorganizama

Uništavanje fagocitovanih mikroorganizama

Ubijanje inficiranih ćelija i uništavanje rezervoara infekcije

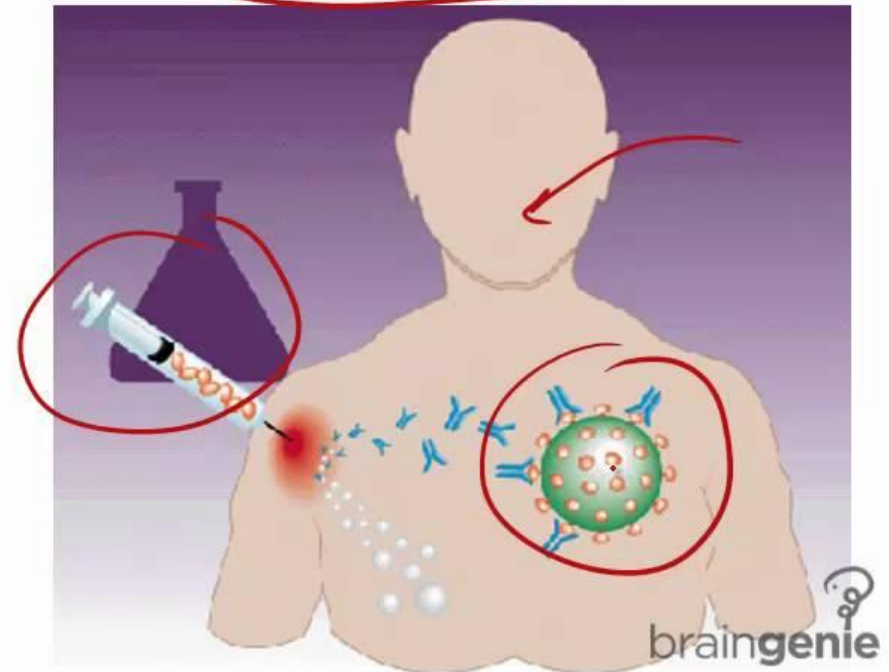
Активна и пасивна имуност

Passive Immunity

Short-term Immunity



Active Immunity



Особине стеченог имунског одговора

Особина	Значење и значај
Меморија	Сваки наредни одговор на исти антиген је бржи, снажнији и специфичнији. Вакцине, прележане болести.
Специфичност и разноликост	Посебан рецептор за сваки антиген. Клонска дистрибуција рецептора. Репертоар.
Клонска експанзија	Једном клону лимфоцита припадају лимфоцити који имају истоветан рецептор за антиген.

Osobine

Funkcionalni značaj

Specifičnost

Osigurava da različiti antigeni pokreću specifičan odgovor

Raznolikost

Omogućava imunskom sistemu da odgovori na veliki broj različitih antigena

Memorija

Omogućava pojačan odgovor nakon ponavljanog izlaganja istom antigenu

Klonska ekspanzija

Povećava broj limfocita specifičnih za antigen od malog broja naivnih limfocita

Specijalizacija

Uspostavlja optimalni odgovor na razne tipove mikroorganizama

Smanjenje i uspostavljanje homeostaze

Omogućava imunskom sistemu da odgovori na nove antigene

Nereaktivnost na sopstvene antigene

Sprečava oštećenje sopstvenih tkiva u odgovoru na strane antigene

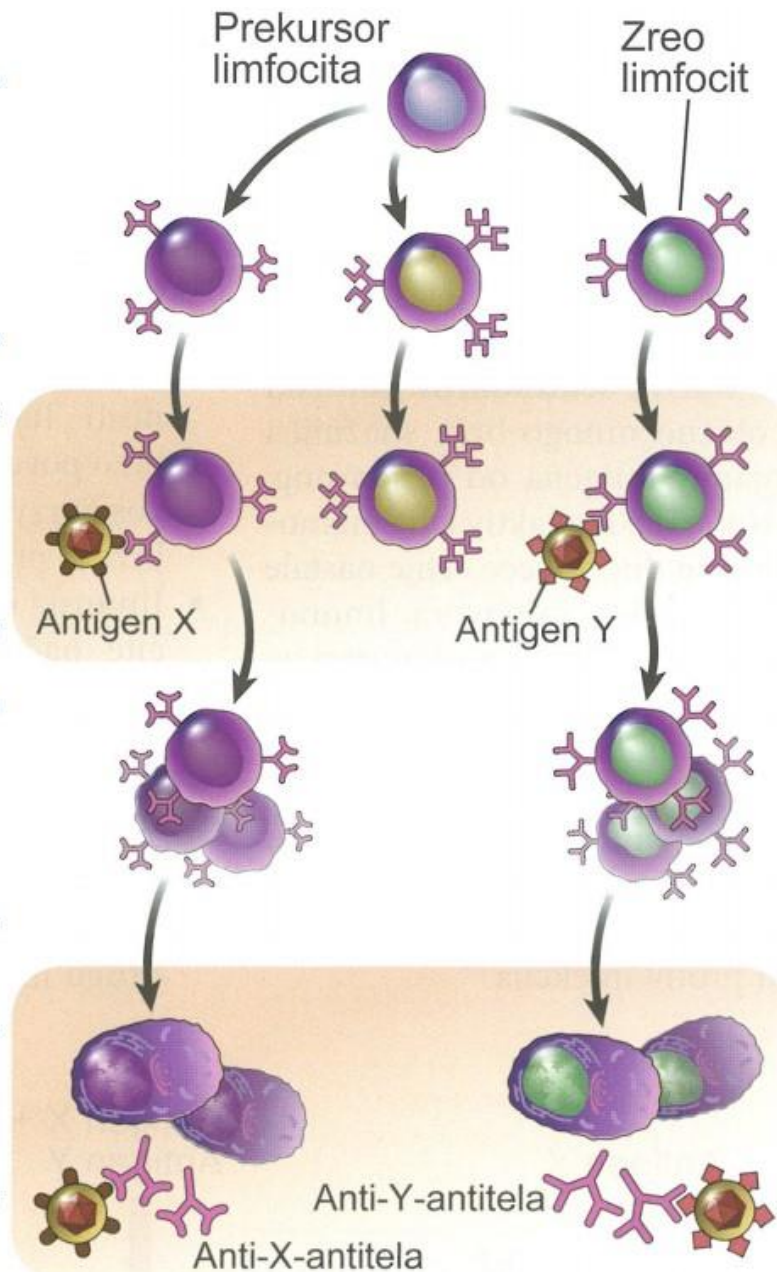
Клонска селекција и експанзија

Klonovi limfocita sa različitim receptorima nastaju u centralnim limfnim organima

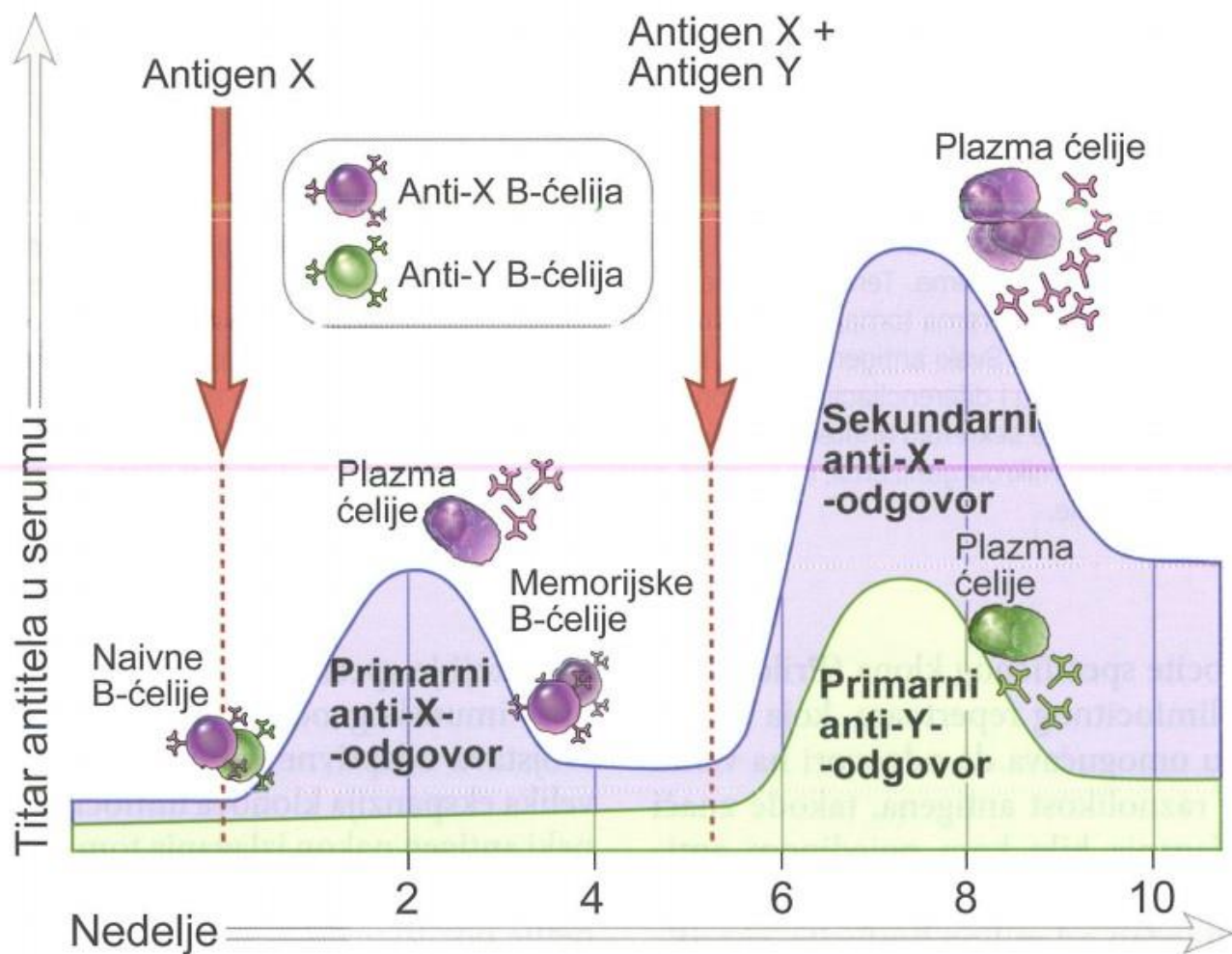
Klonovi zrelih limfocita specifični za različite antigene ulaze u limfna tkiva

Antigen-specifični klonovi su aktivirani („selektovani“) antigenima

Nastaje antigen-specifični imunski odgovor



Имунска меморија. Примарни и секундарни имунски одговор



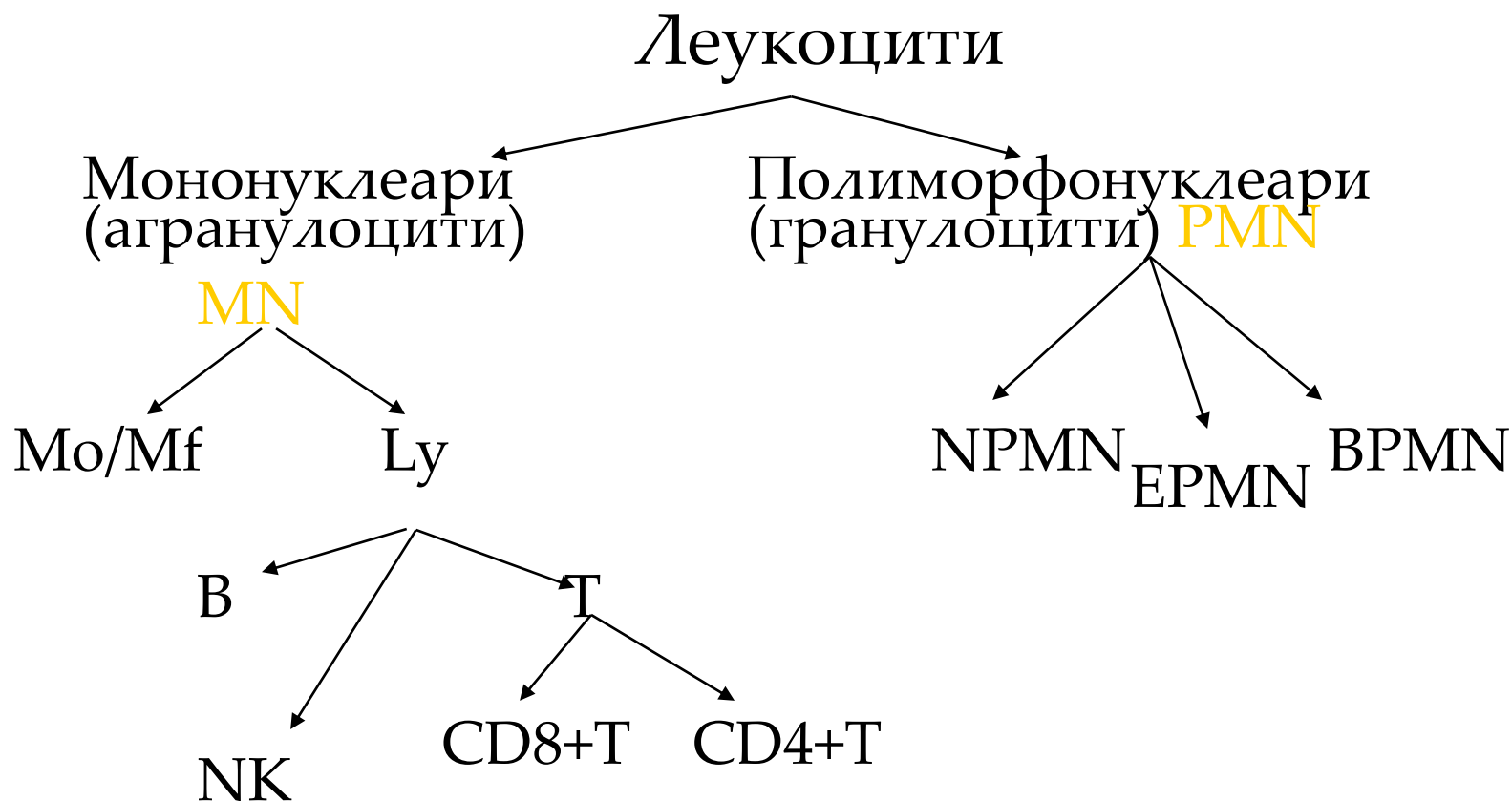
Први одговор на неки антиген назива се **примарни** имунски одговор.

Сваки наредни (други, трећи..) назива се **секундарни** имунски одговор

Сваки наредни одговор на исти антиген је:

- бржи
- снажнији
- специфичнији

Ћелије имунског система

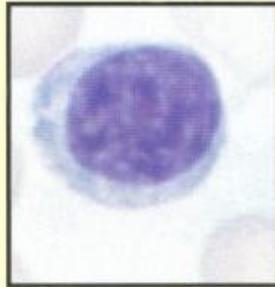


Tip ćelije

Glavne funkcije

Limfociti:

B-limfociti
T-limfociti



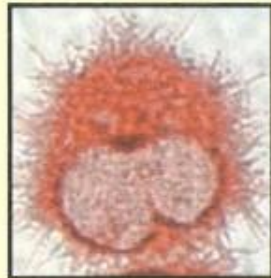
Limfocit u krvi

Specifično prepoznavanje antigena:

- B-limfociti: medijatori humoralne imunosti
- T-limfociti: medijatori celularne imunosti

Antigen-prezentujuće ćelije:

dendritske ćelije
makrofagi
B-ćelije
folikulske
dendritske ćelije



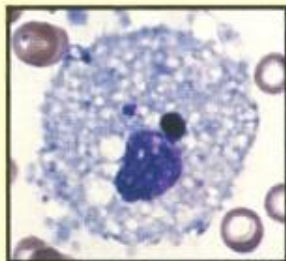
Dendritska ćelija

Hvatanje antigena radi prikazivanja limfocitima:

- Dendritske ćelije: započinjanje odgovora T-ćelija
- Makrofagi: efektorska faza celularne imunosti
- Folikulske dendritske ćelije: prikazivanje antigena B-limfocitima u humoralnom imunskom odgovoru

Efektorske ćelije:

T-limfociti
makrofagi
granulociti



Makrofag

Eliminacija antigena:

- T-limfociti: aktivacija fagocita, ubijanje inficiranih ćelija
- Makrofagi: fagocitoza i ubijanje mikroorganizama
- Granulociti: ubijanje mikroba

A

Prepoznavanje antigena

Efektorske funkcije

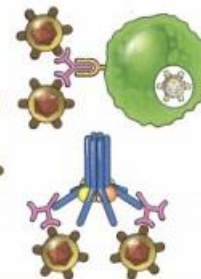
B-limfocit



Mikrob

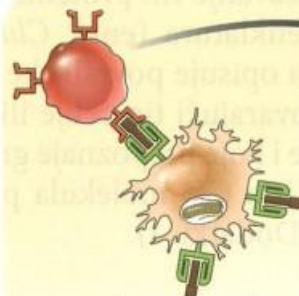


Antitela



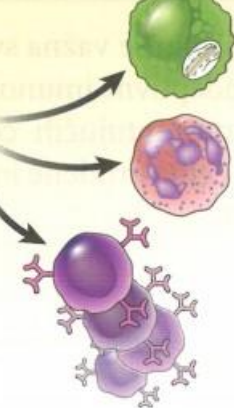
Neutralizacija
mikroba,
fagocitoza,
aktivacija
komplementa

Pomoćnički
T-limfocit



Antigen mikroorganizma
koji prikazuje
antigen-prezentujuća ćelija

Citokini



Aktivacija
makrofaga

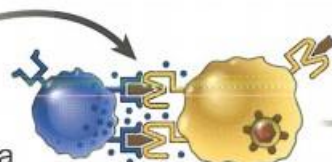
Zapaljenje

Aktivacija
B-limfocita

Citotoksični
T-limfocit
(CTL)

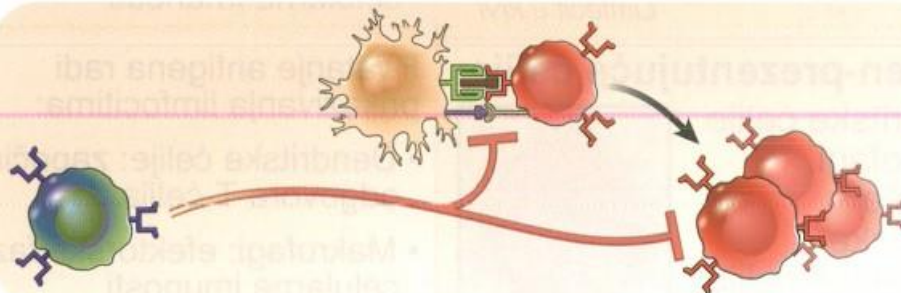


Inficirana
ćelija koja ekspirira
antigen mikroorganizma



Ubijanje
inficirane
ćelije

Regulatorni
T-limfocit



Supresija
imunskog
odgovora

B	Klasa	Funkcije	Receptor za antigen i specifičnost	Odabrani fenotipski markeri	Procenat ukupnih limfocita*		
αβ T-limfociti							
	CD4 ⁺ pomoćnički T-limfociti	Aktivacija B-ćelija (humoralna imunost) Aktivacija makrofaga (celularna imunost) Podsticanje zapaljenja	αβ heterodimeri Raznovrsne specifičnosti za komplekse peptid–MHC II klase	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 [–]	Krv 35–60	Limfni čvor 50–60	Slezina 50–60
	CD8 ⁺ citotoksični T-limfociti	Ubijanje ćelija inficiranih intracelularnim mikrobima i tumorskih ćelija	αβ heterodimeri Raznovrsne specifičnosti za komplekse peptid–MHC I klase	CD3 ⁺ CD4 [–] CD8 ⁺	15–40	15–20	10–15
	Regulatorne T-ćelije	Suprimiraju funkciju drugih T-ćelija (regulacija imunskog odgovora, održavanje tolerancije na sopstveno)	αβ heterodimeri Specifične za sopstvene i neke strane antigene (komplekse peptid–MHC II klase)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ (najčešće)	0,5–2	5–10	5–10
B-limfociti							
	B-ćelije	Stvaranje antitela (humoralna imunost)	Membranski Ig Raznovrsne specifičnosti za mnogo tipova molekula	Fc receptori MHC II klase CD19 CD23	Krv 5–20	Limfni čvor 20–25	Slezina 40–45

CD номенклатура (класификација)

CD – од енгл. Cluster of Differentiation

Ова класификација се односи на протеине ћелијске мембране који су белези (маркери) како зрелости ћелија тако и њихове функције. До данас је познато око 300 оваквих молекула и означени су бројевима (CD1, CD2...)

За нас су у овом моменту важни следећи:

CD3 – присутан на свим зрелим Т лимфоцитима

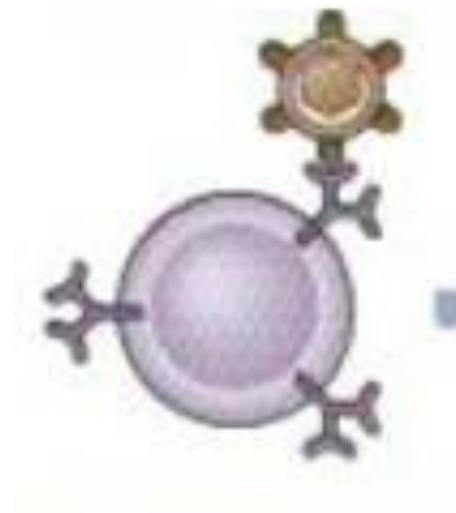
CD4 – исказан само на помагачким (хелперским) лимфоцитима

CD8 – исказан само на цитотоксичким лимфоцитима

Касније ће се помињати и многи други молекули из CD класификације (извод из ове класификације дат је у додатку II уџбеника)

В лимфоцити

Синтетишу и експримирају **мембранску** форму антитела (имуноглобулуна) која служе као рецептори за антиген (BCR – од енгл. B Cell Reseptor). Пошто препознају антиген пролиферишу и диференцирају у ефекторски В лимфоцит – **плазмоцит** који синтетише и секретује и **солубилну** форму антитела исте специфичности.



Т лимфоцити

Синтетишу и експримирају Т ћелијски рецептор за антиген (TCR - од енгл. T cell receptor). Овим рецептором препознају искључиво **пептидне** фрагменте **протеинских антигена** (о неким изузетцима од овог правила биће говора касније) који су везани за молекуле који су специјализовани за приказивање пептида – то су продукти главног генског комплекса ткивне подударности: МНС (од енгл. Major Histocompatibility Complex) синтетисани и исказани на APC (од енгл. Antigen Presenting Cells).

Субпопулације Т лимфоцита

CD4+ Т лимфоцити:

препознају пептиде у склопу (контексту) продукта II класе МНС. По функцији су помагачи (**хелпери- Th**) и продукују цитокине у великим количинама. Помажу В лимфоцитима да продукују антитела и фагоцитима да униште ингестиране микробе.

Неки CD4+ Т лимфоцити нису по функцији хелпери већ су тзв. регулаторне ћелије (**Treg**), чија је функција да спрече или ограничи имунски одговор.

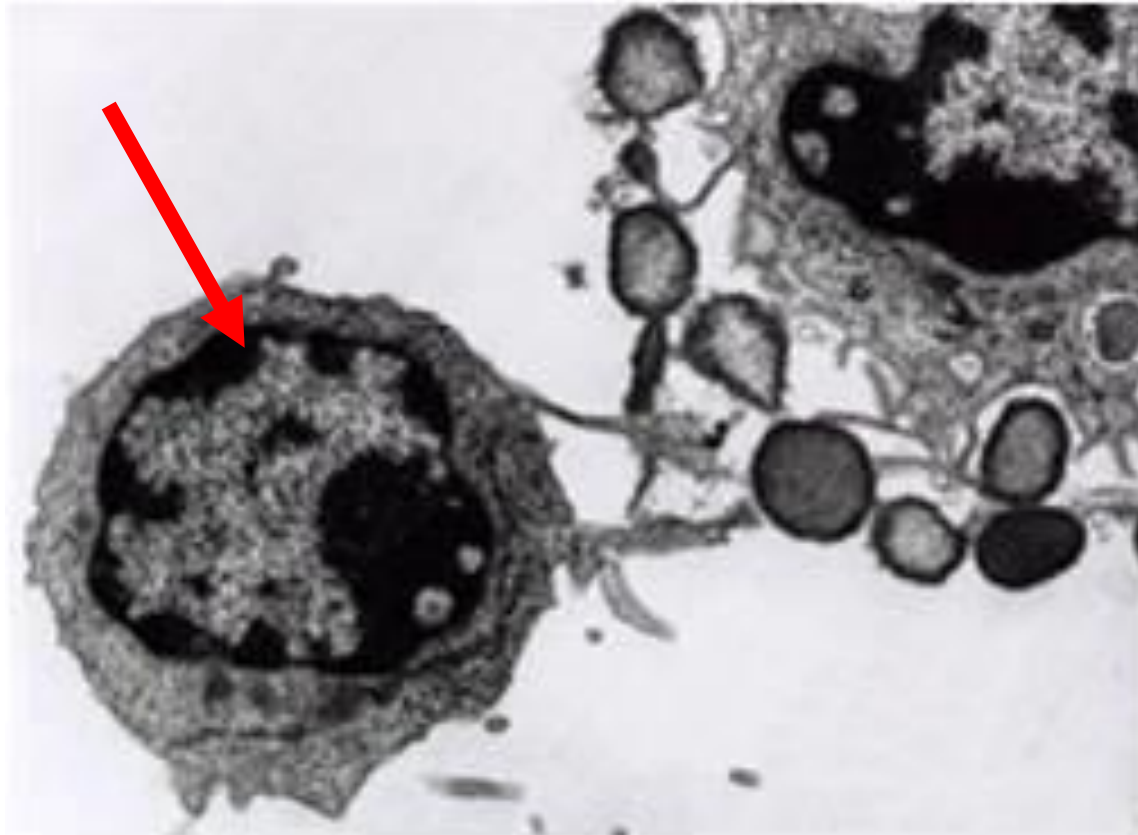
CD8+ Т лимфоцити:

препознају пептиде у склопу продукта I класе МНС. По функцији су цитотоксички или цитолитички лимфоцити (**CTL**). Ови лимфоцити убијају наше ћелије у којима се налазе интрацелуларни микроорганизми или туморске ћелије.

NK ћелије

NK (од енгл. Natural Killer) –

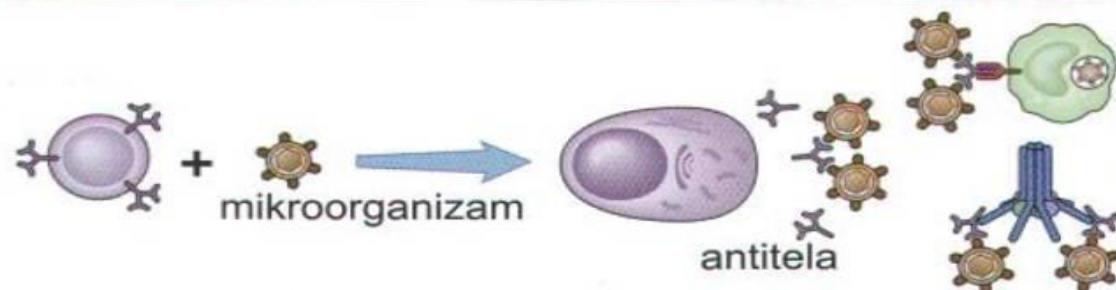
урођене убице, урођеноубилачке ћелије. Спадају у лимфоците иако не поседују специфичне клонски дистрибуиране рецепторе. Компонента су урођене имуности.



Prepoznavanje antigena

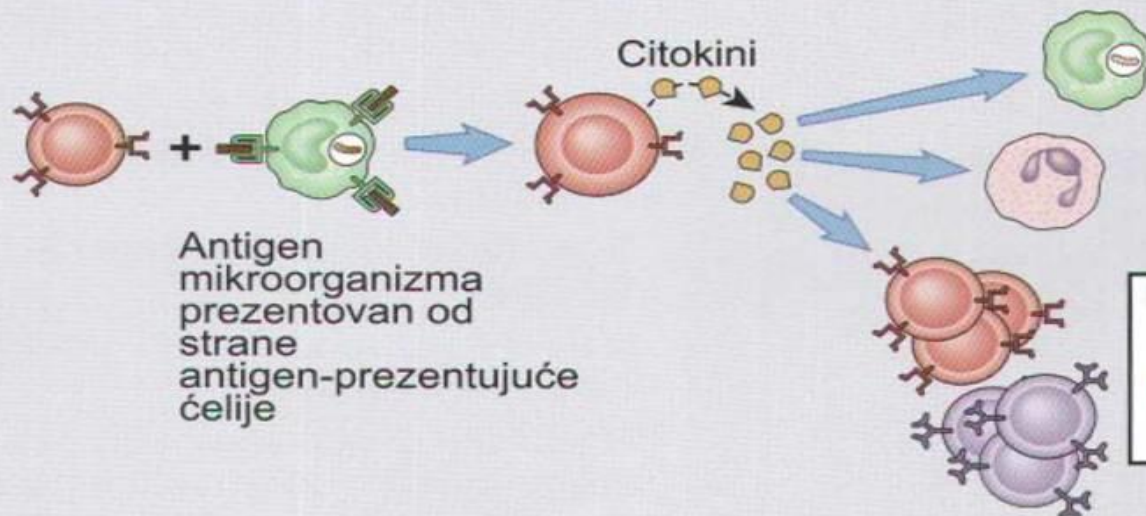
Efektorske funkcije

B-limfocit



Neutralizacija mikroorganizma, fagocitoza, aktivacija komplementa

Pomoćnički T-limfocit



Aktivacija makrofaga

Zapaljenje

Aktivacija (proliferacija i diferencijacija) T i B-limfocita

Citotoksični T limfocit (CTL)



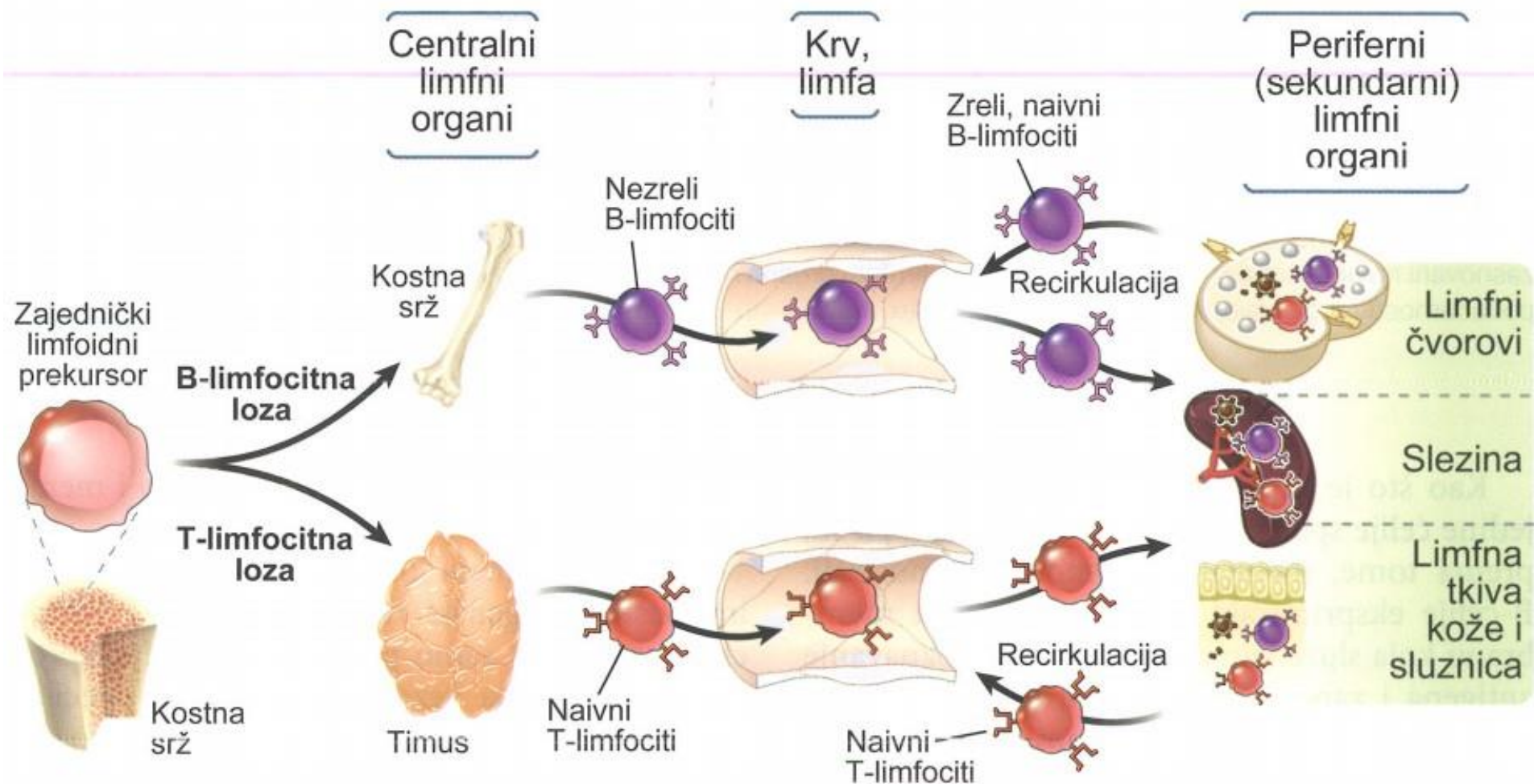
Ubijanje inficirane ćelije

Urođeno-ubilačke ćelije (NK ćelije)



Ubijanje inficirane ćelije

Сазревање лимфоцита



Лимфоцити

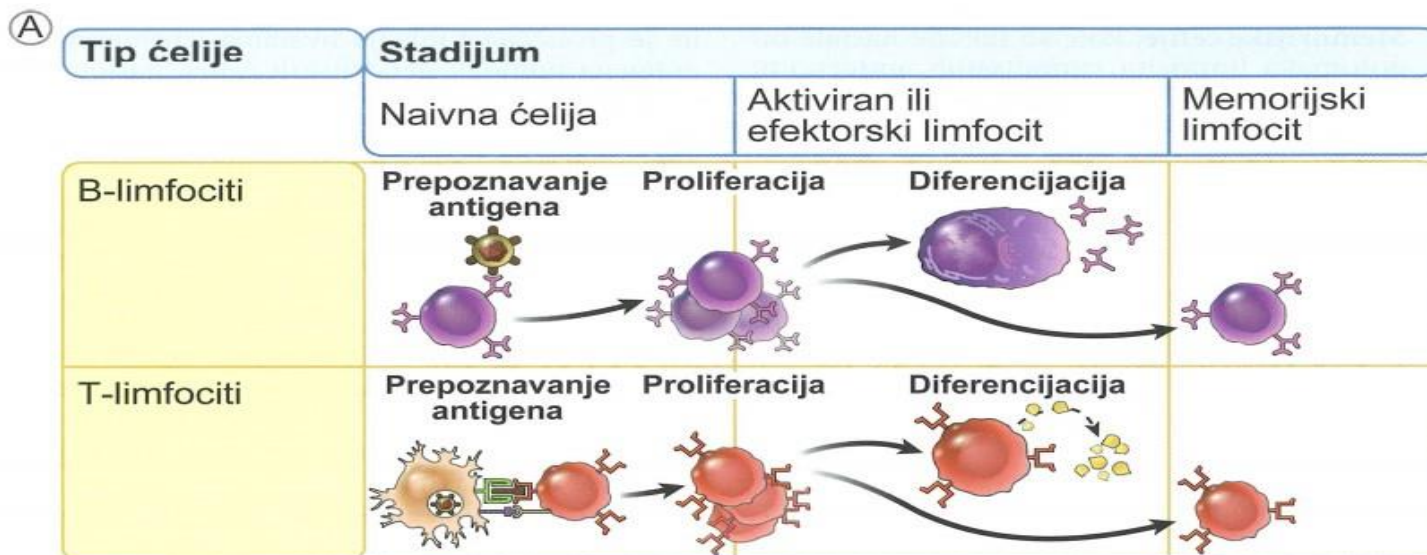
Наивни (невини) лимфоцити –

зрели имунокомпетентни лимфоцити. Препознају антиген али нису функционално способни да га елиминишу.

Ефекторски лимфоцити – способни да препознају и елиминишу антиген.

Меморијски лимфоцити

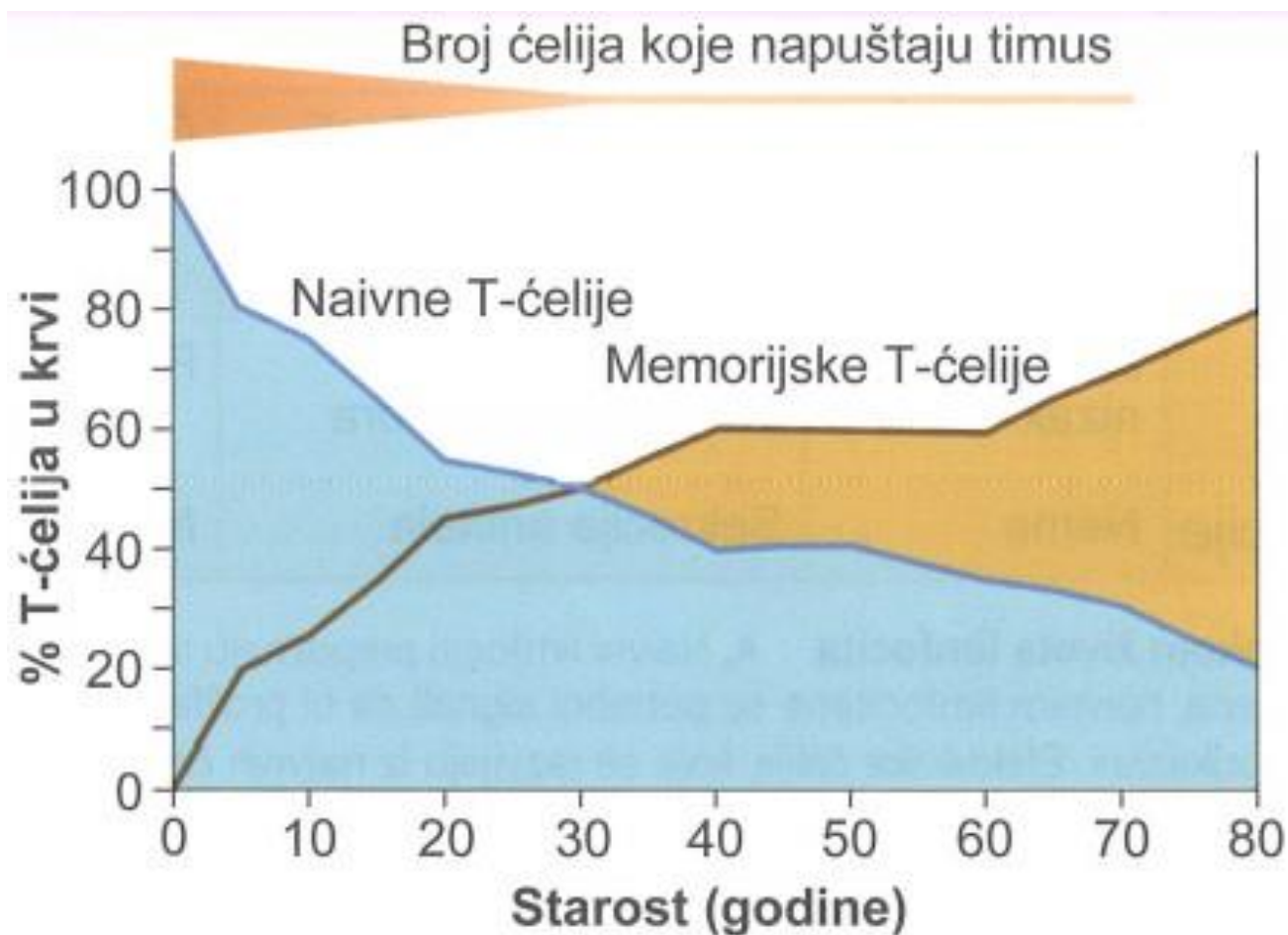
Стадијуми током живота лимфоцита



B

	Naivna ćelija	Aktiviran ili efektorski limfocit	Memorijski limfocit
T-limfociti			
Migracija	Prvenstveno u periferne limfne čvorove	Prvenstveno u zapaljena tkiva	Heterogena: jedna podgrupa u limfne čvorove, druga u mukoze i zapaljena tkiva
Učestalost ćelija koje odgovaraju na pojedini antigen	Vrlo niska	Visoka	Niska
Efektorske funkcije	Nema	Sekrecija citokina Citotoksična aktivnost	Nema
B-limfociti			
Klasa membranskog imunoglobulina (Ig)	IgM i IgD	Često IgG, IgA ili IgE (retko u plazma ćelijama)	Često IgG, IgA ili IgE
Afinitet stvorenih Ig	Relativno nizak	Raste tokom imunskog odgovora	Relativno visok
Efektorske funkcije	Nema	Sekrecija antitela	Nema

Промена удела наивних и меморијских Т лимфоцита са старењем



Антиген презентујуће ћелије- APC

Непрофесионалне APC (APC у ширем смислу)

- приказују пептидне антигене, у склопу молекула I класе MHC, ефекторским Tc лимфоцитима (CD8+ T = CTL). *То су све ћелије осим: еритроцита, сперматозоида и ћелија трофобласта.*

Професионалне APC (APC у ужем смислу)

- приказују пептидне антигене у склопу молекула II али и I класе MHC, Th лимфоцитима (CD4+ T). *То су: дендритске ћелије, Mo/Mf ћелије, B лимфоцити.*

ове ћелије су лоциране у кожи, слузокожама и везивном ткиву. Ту сакупљају антигене, транспортују их до лимфних чворова и тамо их приказују лимфоцитима. Осим тога обезбеђују друге контактне и солубилне сигнале за активацију T лимфоцита.

Ткива имунског система

- **Централни (примарни) лимфни органи:**

- Костна срж
- Тимус

У њима настају зрели наивни имунокомпетентни лимфоцити (о овим органима наредне недеље)

- **Периферни (секундарни) лимфни органи:**

- Лимфни чворови
- Слезина
- Имунски систем коже и слузокожа (Тонзиле, Пајерове плоче...)

У њима започиње стечени имунски одговор. Периферни лимфни органи су организовани тако да концентришу антигене, APC и лимфоците и стварају услове за отпочињање стеченог имунског одговора.

Периферни лимфни органи

Лимфни чворови,
Слезина,
Лимфна ткива слузокожа.

Ови органи су организовани тако да концентришу антигене, АРС и лимфоците на начин који омогућује рециркулацију лимфоцита, сусрет лимфоцита са антигеном, контакт и комуникацију међу ћелијама, пролиферацију лимфоцита... тј. настанак стеченог имунског одговора.

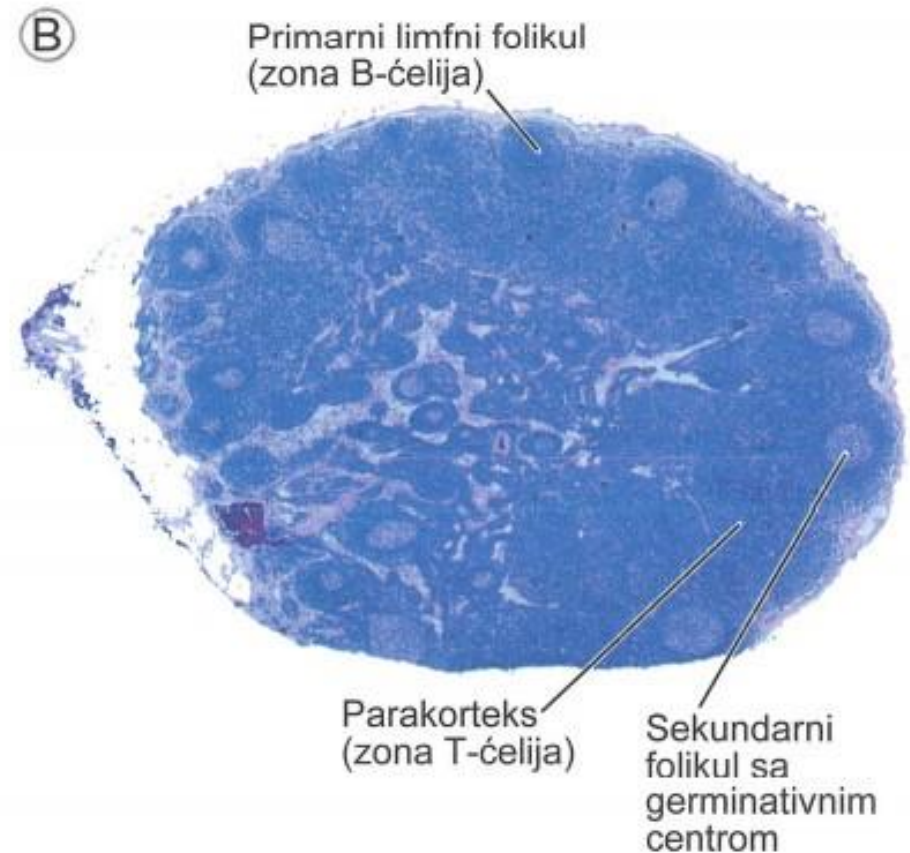
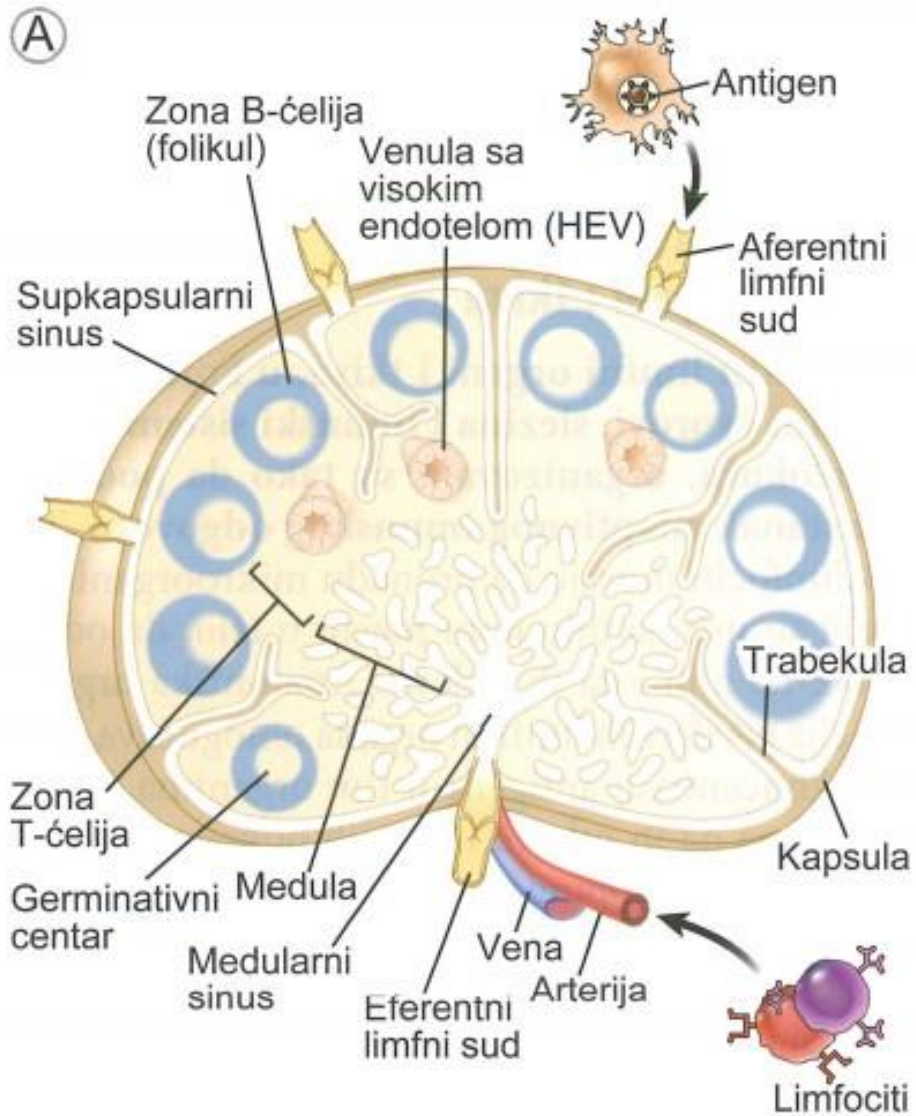
Лимфни чворови...

...су нодуларни агрегати лимфног ткива
локализовани дуж лимфних судова
целог организма.

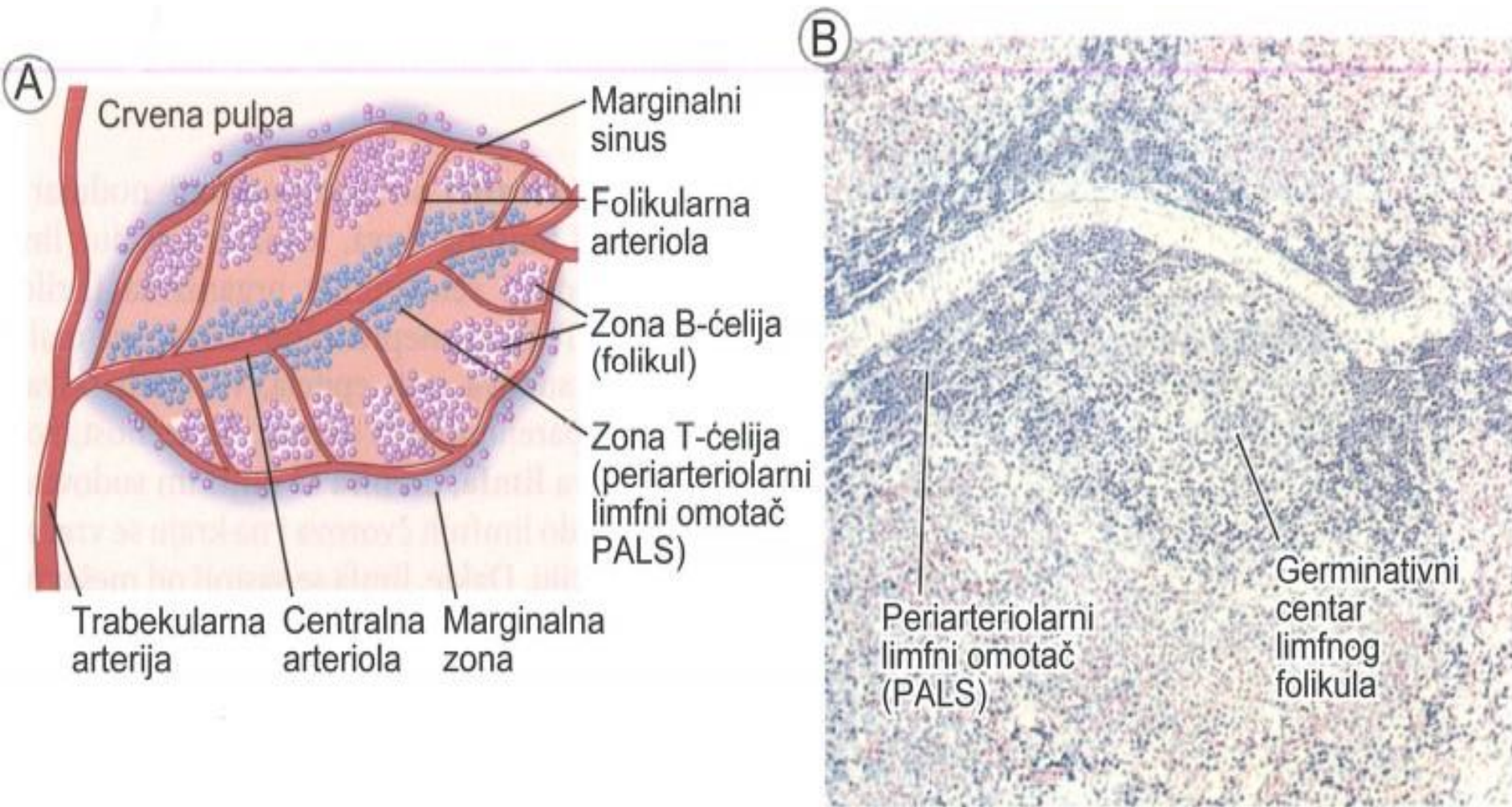
Екстрацелуларна течност (лимфа) из
свих епитела, везивног ткива
и већине паренхиматозних
органа дренира се
лимфним судовима
до лимфних чворова.

Тако у л.ч. доспевају солубилни антигени
и микроорганизми које прихватају АРС
лимфног чвора а такође и дендритичке
ћелије које су *стражариле*
у епителу носе ове антигене до л.ч.

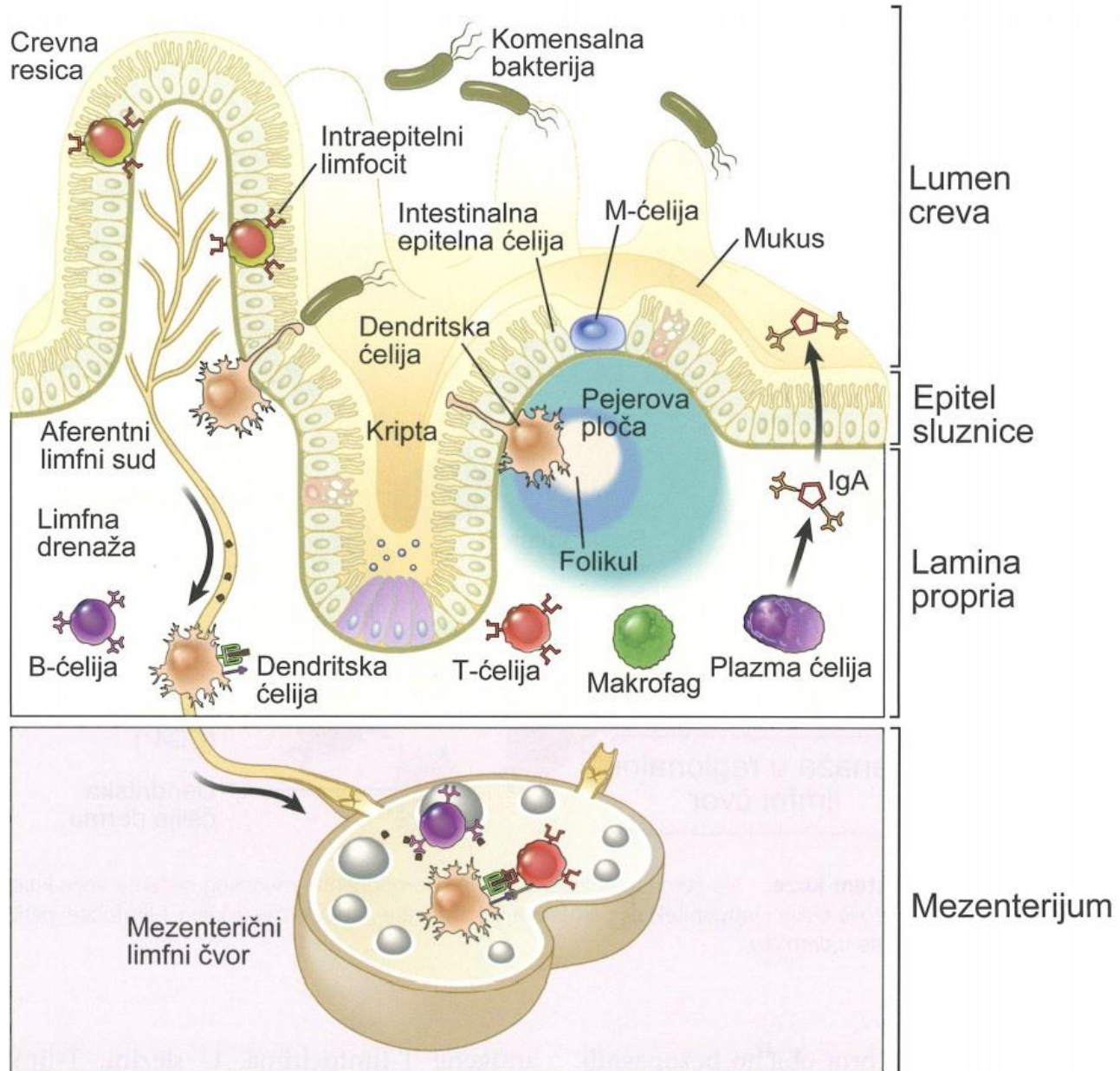
Лимфни чвор

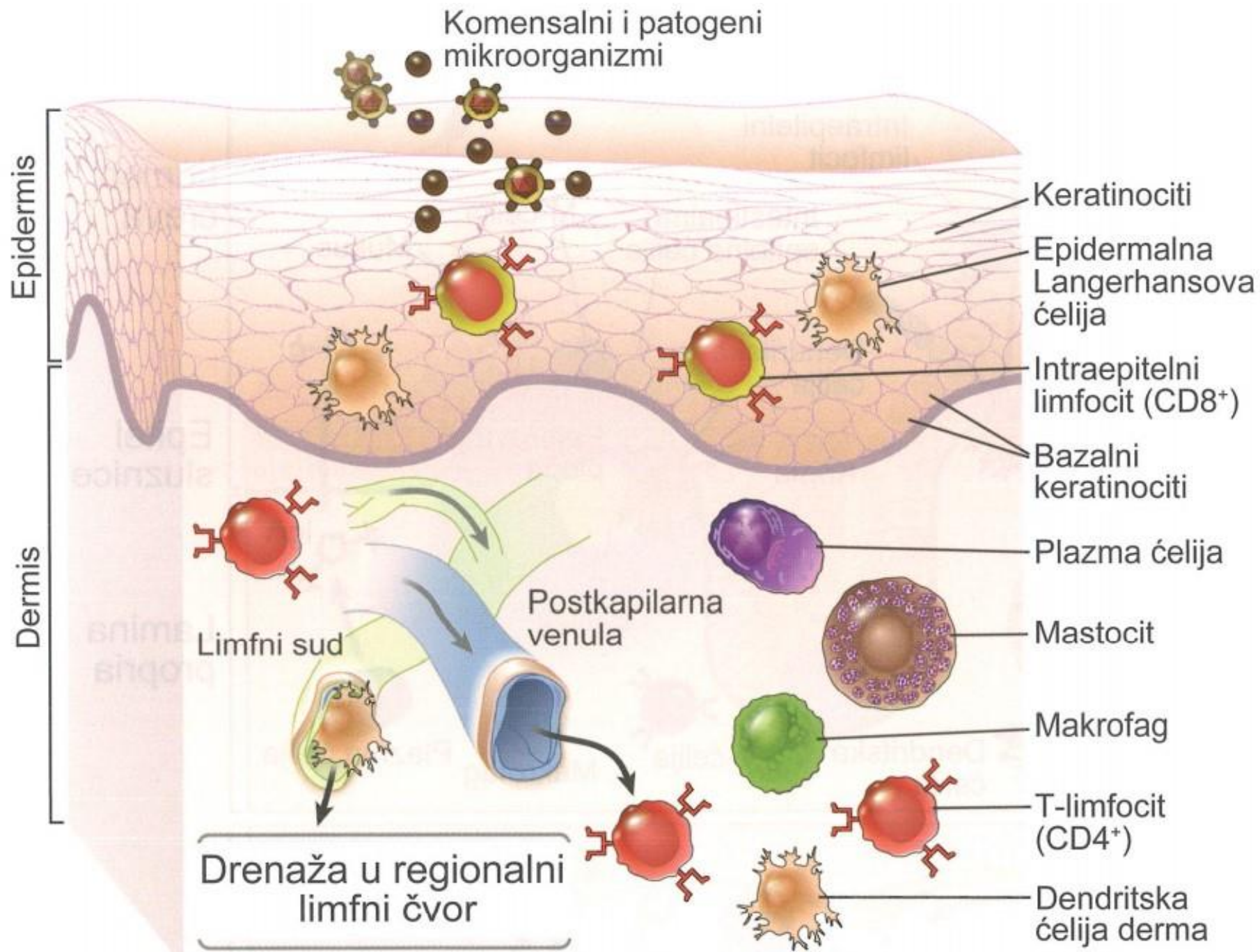


Слезина

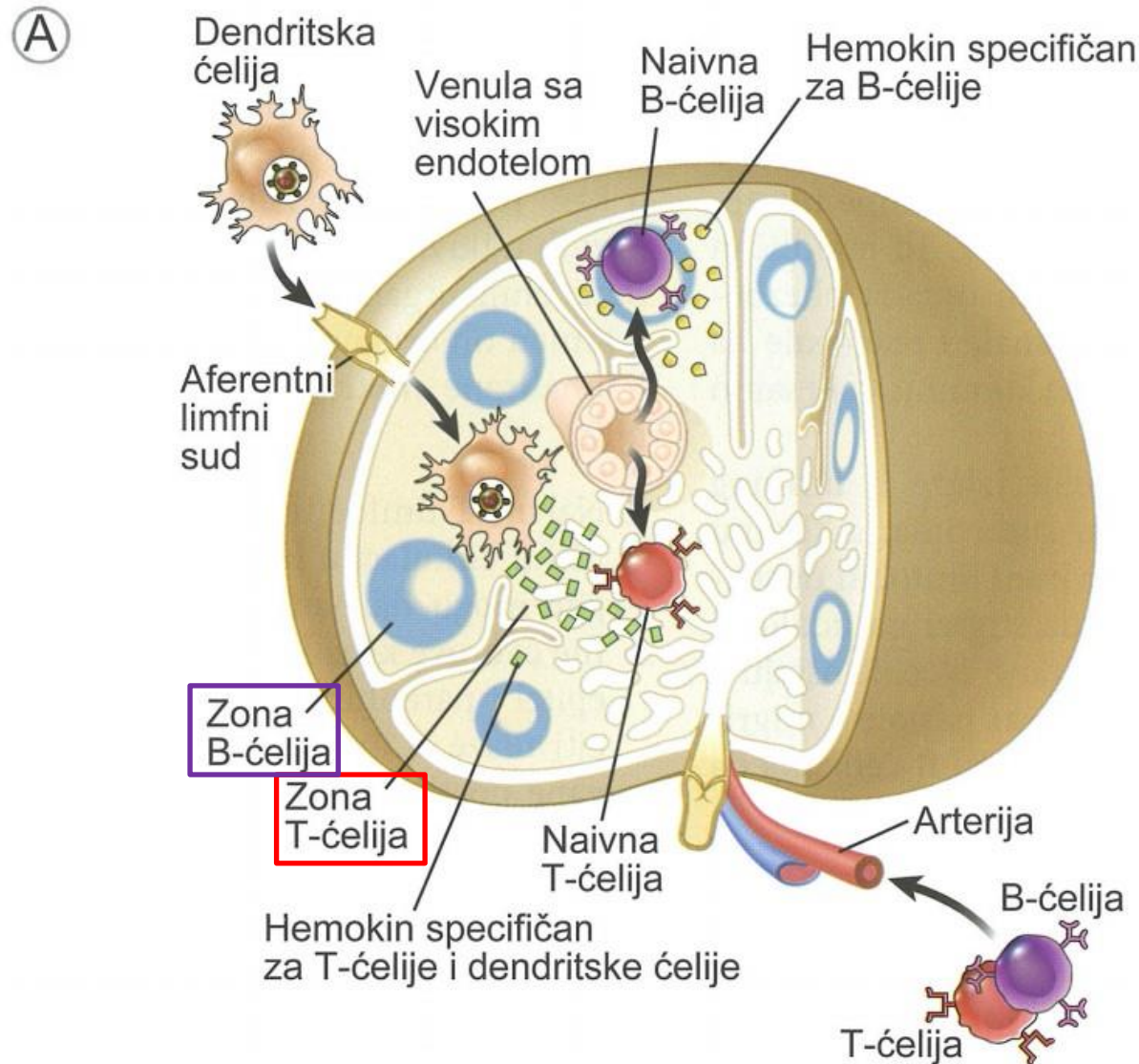


Имунски систем мукоза





Унутар периферних лимфних органа Т и В лимфоцити су раздвојени и налазе се у различитим анатомским одељцима



Рециркулација и миграција лимфоцита

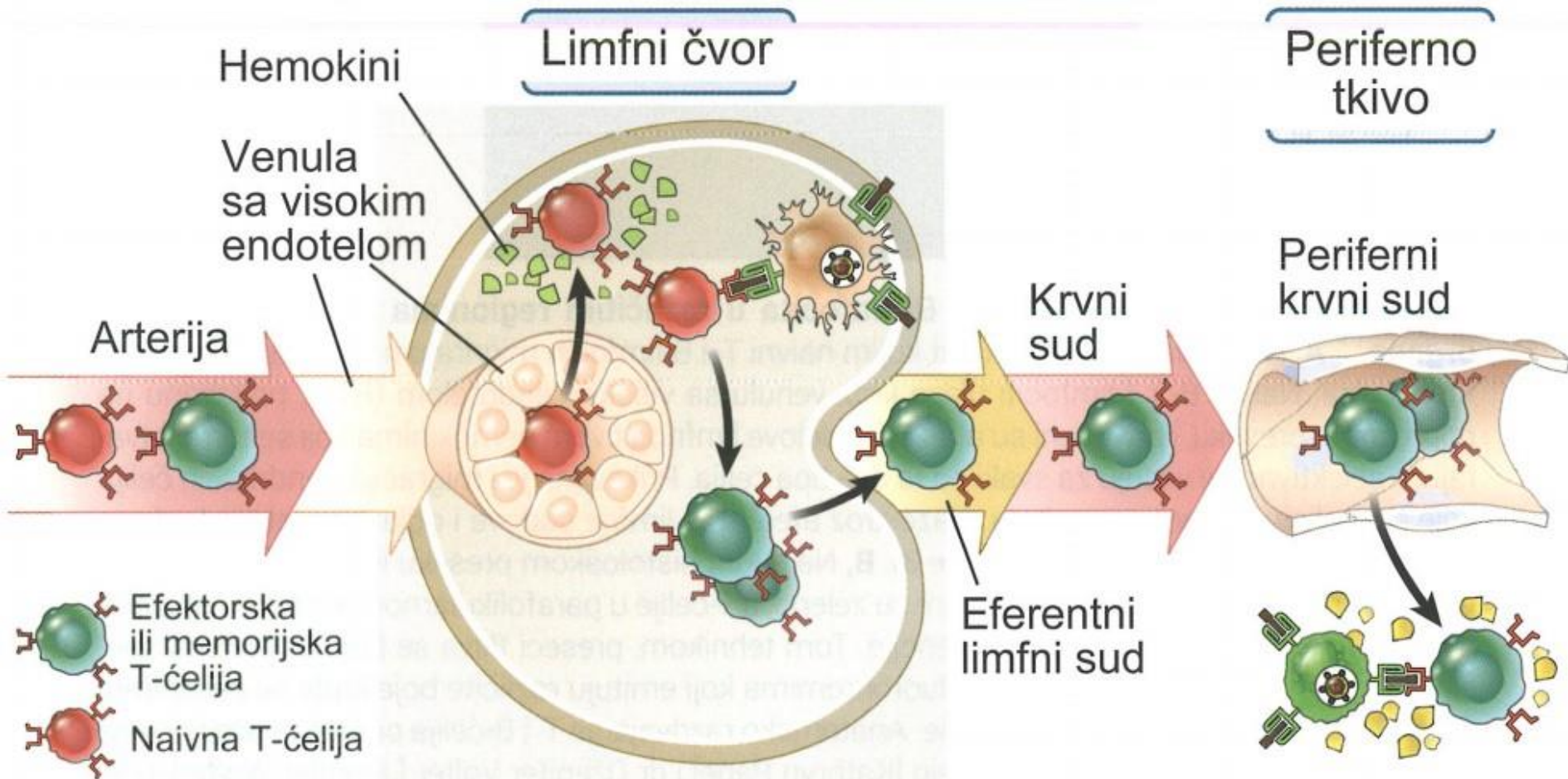
Наивни лимфоцити стално рециркулишу на релацији крв- периферни лимфни органи.

Кад постану ефекторски лимфоцити (после контакта са антигеном) мигрирају на места инфекције где елиминишу микроорганизме.

Углавном рециркулишу и мигрирају Т лимфоцити.

(В лимфоцити не морају да рециркулишу и мигрирају да би обавили функцију)

...Рециркулација и миграција лимфоцита

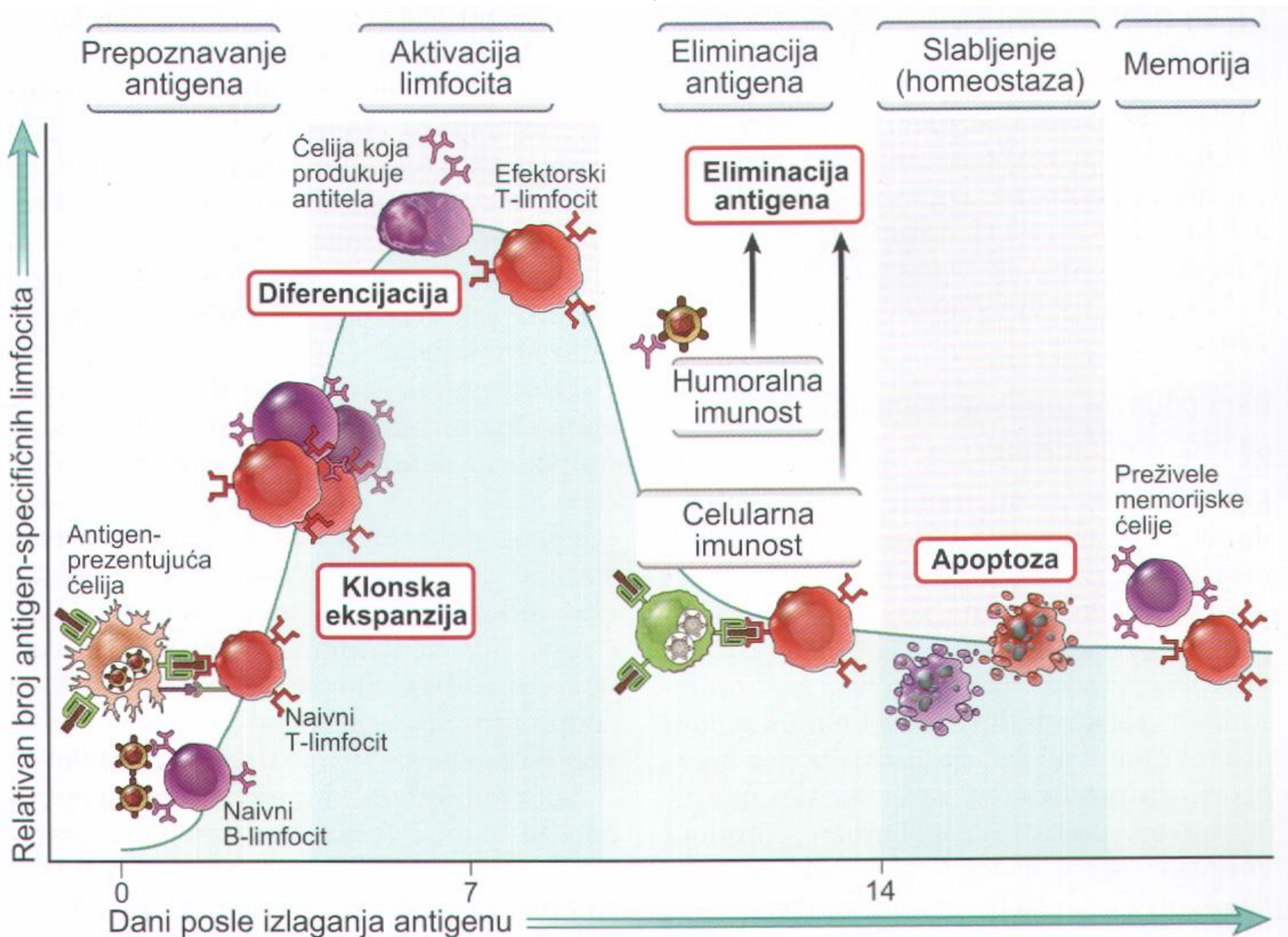


...Рециркулација и миграција лимфоцита

Наивни Т лимфоцит налази, у периферним лимфним органима, ендотелне ћелије HEV-а (од енгл. High Endothelial Venules) помоћу L- селектина (протеин исказан на мембрани Т лимфоцита) који се везује за угљенохидратне молекуле исказане само на ћелијама HEV-а. Ова веза је лабава али ако су присутни хемокини ова веза постаје снажнија што им омогућује да прођу кроз ендотел и мигрирају у зоне богате дендритским ћелијама.

Кад специфично одреагује са пептидом исказаним на APC, лимфоцит се активира, пролиферише и диференцира у **ефекторски** – губи експресију адхезивних молекула и рецептора за хемокине (CCR7), а истовремено почиње да исказује рецепторе за фосфолипид назван сфингозин-1-фосфат (чија је концентрација у крви већа него у л.ч.) и тако прелази у циркулацију и иде ка инфицираном ткиву.

Фазе стеченог имунског одговора



Урођена (неспецифична) имуност

Рана одбрана од инфекција

Урођена имуност...

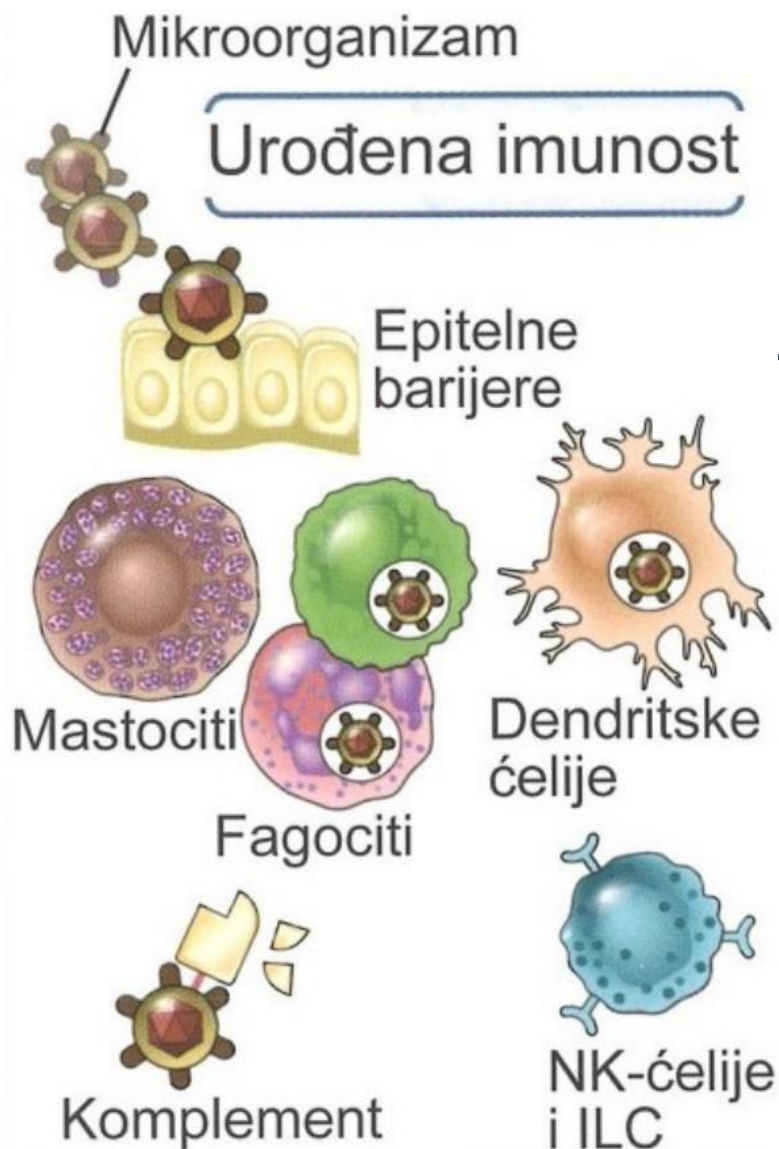
...омогућује рану одбрану од инфекције

...одређује снагу и усмерава стечени имунски одговор...

...стечени имунски одговор често користи механизме урођене имуности у елиминацији инфекције

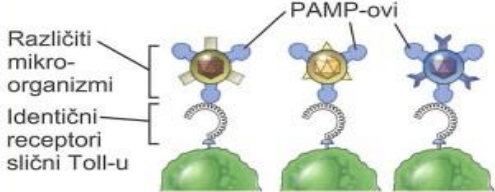
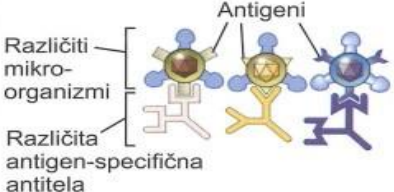
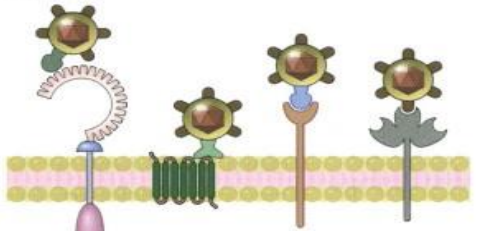
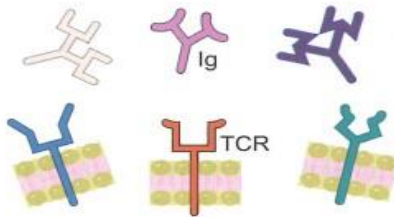
Дакле ради се о целовитом имунском одговору у којем елементи урођене и стечене имуности блиско сарађују (у оба смера)

...да се подсетимо урођена имуност...



...осим што обезбеђује рану одбрану усмерава, концентрише и појачава стечени имуност

Како урођена (неспецифична) имуност препознаје микроорганизме?

Osobina	Urođena imunost	Adaptivna imunost
Specifičnost	<p>Za strukture zajedničke za klase mikroba (molekulske obrasce patogena)</p> 	<p>Za strukturne detalje molekula mikroba (antigene); mogu da prepoznaju neinfektivne antigene</p> 
Broj prepoznatih molekula mikroba	Oko 1000 molekulskih obrazaca (procena)	$> 10^7$ antigena
Receptori	<p>Kodirani nasleđenom DNK; ograničene raznolikosti (receptori za prepoznavanje obrazaca)</p> 	<p>Kodirani genima nastalim somatskom rekombinacijom genskih segmenata; veća raznolikost</p> 
Broj i tipovi receptora	< 100 različitih tipova nepromenljivih receptora	Samo 2 tipa receptora (Ig i TCR), sa milionima varijanti svakog od njih
Distribucija receptora	Neklonska: identični receptori na svim ćelijama jedne linije	Klonska: klonovi limfocita različite specifičnosti ekspimiraju različite receptore
Geni koji kodiraju receptore	Kodirani nasleđenom DNK, u svim ćelijama	Formirani somatskom rekombinacijom genskih segmenata samo u B- i T-ćelijama
Razlikovanje sopstvenog od stranog	Da; zdrave ćelije domaćina nisu prepoznate ili mogu da ekspimiraju molekule koji sprečavaju reakcije urođene imunosti	Da; na osnovu eliminacije ili inaktivacije autoreaktivnih limfocita; može da bude nepotpuno (stoga postoji mogućnost da se pojavi autoimunost)

Препознавање патогена

	Неспецифична имуност	Специфична имуност
Специфичност	Ниска и односи се на “молекулске обрасце” заједничке за класе микроба	Висока - за детаље молекула карактеристичне за појединачне патогене
Рецептори	Ограничена разноликост. Кодирају их наслеђено функционални гени – нема преустројавања	Ig, TCR. Велика разноликост. Кодирају их гени активни тек после реаранжирања
Дистрибуција рецептора	Неклонска – исти на свим ћелијама једне линије (пр. иста специфичност на свим макрофагама)	Клонска
Разликовање сопственог и страног	Да. Стриктна	Да. Могућа аутоимуност

Укратко

Компоненте урођене имуности препознају структуре – **молекулске обрасце патогена** (LPS, манозу, дволанчану РНК...) које су заједничке за поједине класе микроорганизама а **нема их на ћелијама домаћина.**

Молекулски обрасци су често оне структуре микроорганизама које су неопходне за њихово преживљавање и инфективност, тако да мутирањем ових продукта микроорганизам нема шансе да опстане или губи инфективност.

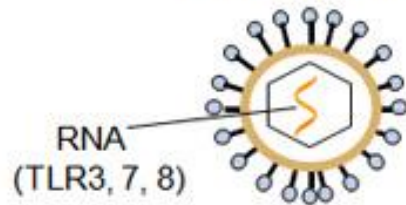
Рецептори за препознавање образаца не настају соматском рекомбинацијом већ су наслеђени као функционални гени. Дакле нису клонски дистрибуирани и укупни репертоар ових рецептора не прелази **10^3 .**

Урођени имунски систем не реагује против домаћина.

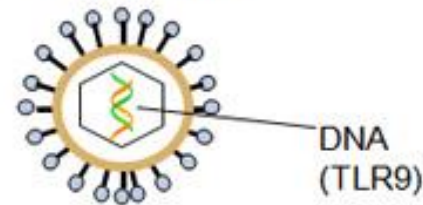
Урођени имунски систем нема меморију.

Молекулски обрасци патогена (енгл. *Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs*)

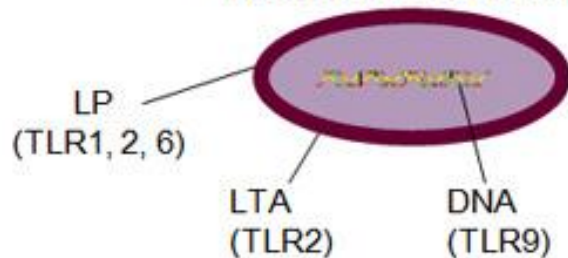
RNA viruses



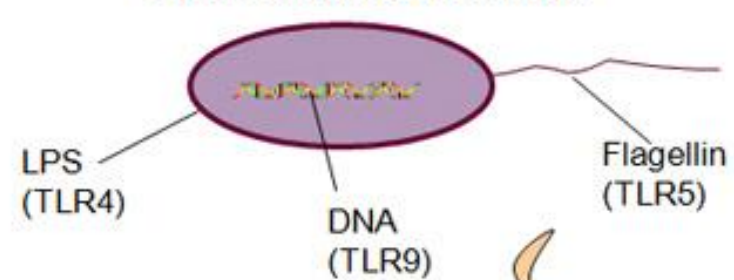
DNA viruses



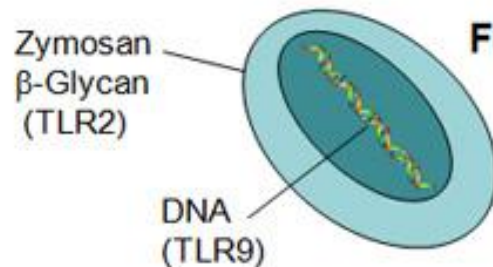
Gram-positive bacteria



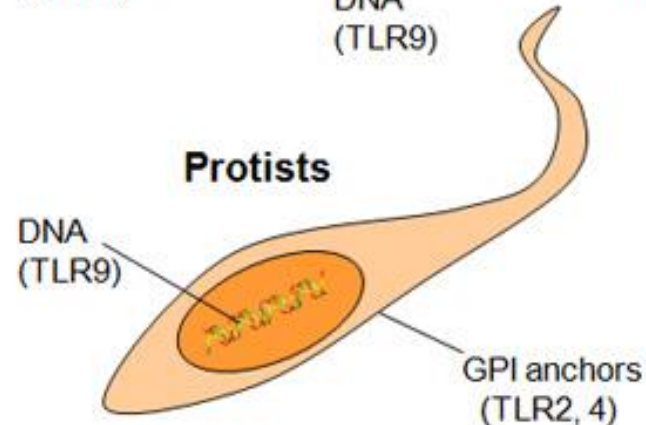
Gram-negative bacteria



Fungi



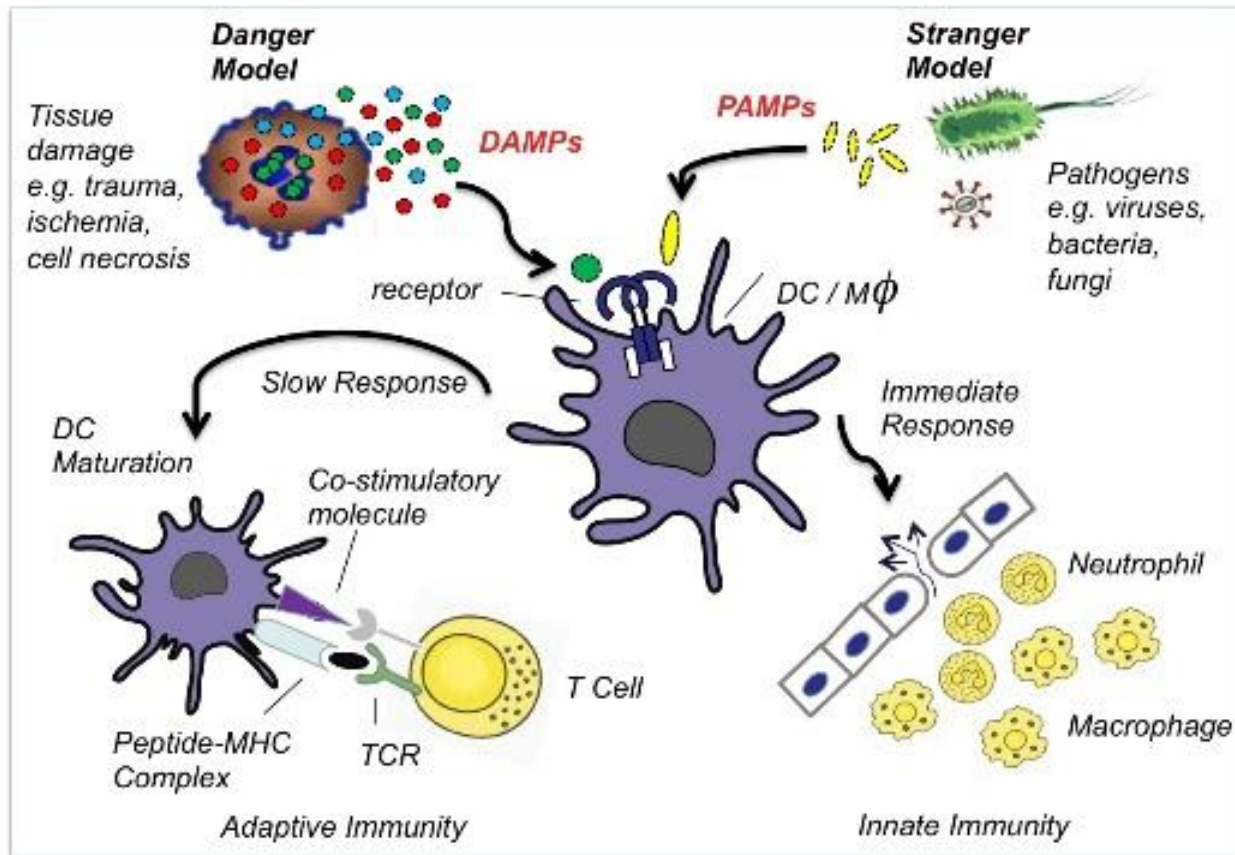
Protists



Молекулски обрасци оштећења -енгл. *Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs-*

Necrotic cells release Damage Associated Molecular Patterns

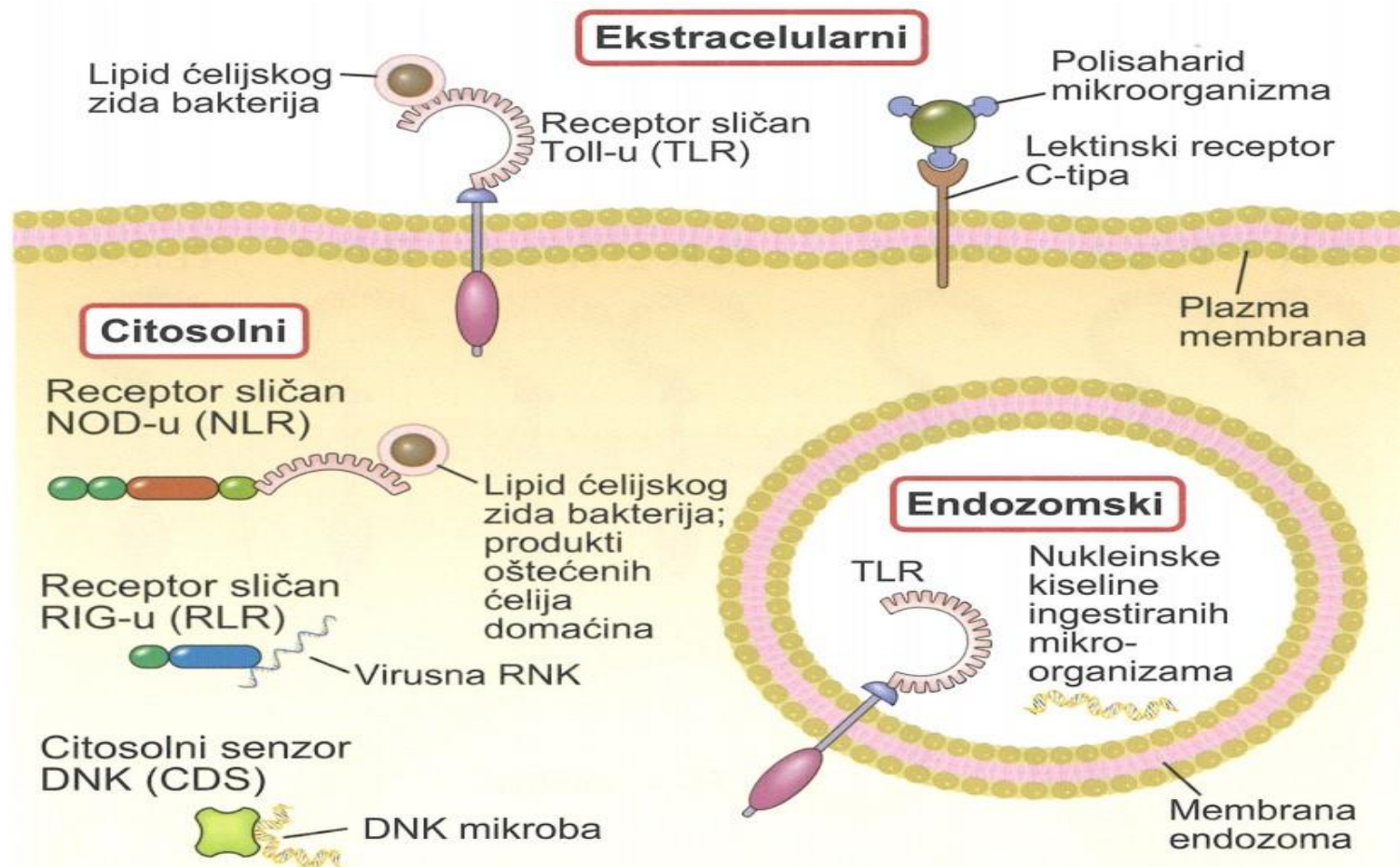
Damaged cells are also evidence of danger, and they signal through Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs). HMGB1 is a DAMP.



Локализација рецептора

Ови рецептори су експримирани на: фагоцитима, дендритским ћелијама, лимфоцитима, епителним и ендотелним ћелијама.

Лоцирани су у различитим одељцима ћелија:



Рецептори на ћелијама урођене имуности (рецептори за препознавање молекулских образаца патогена)

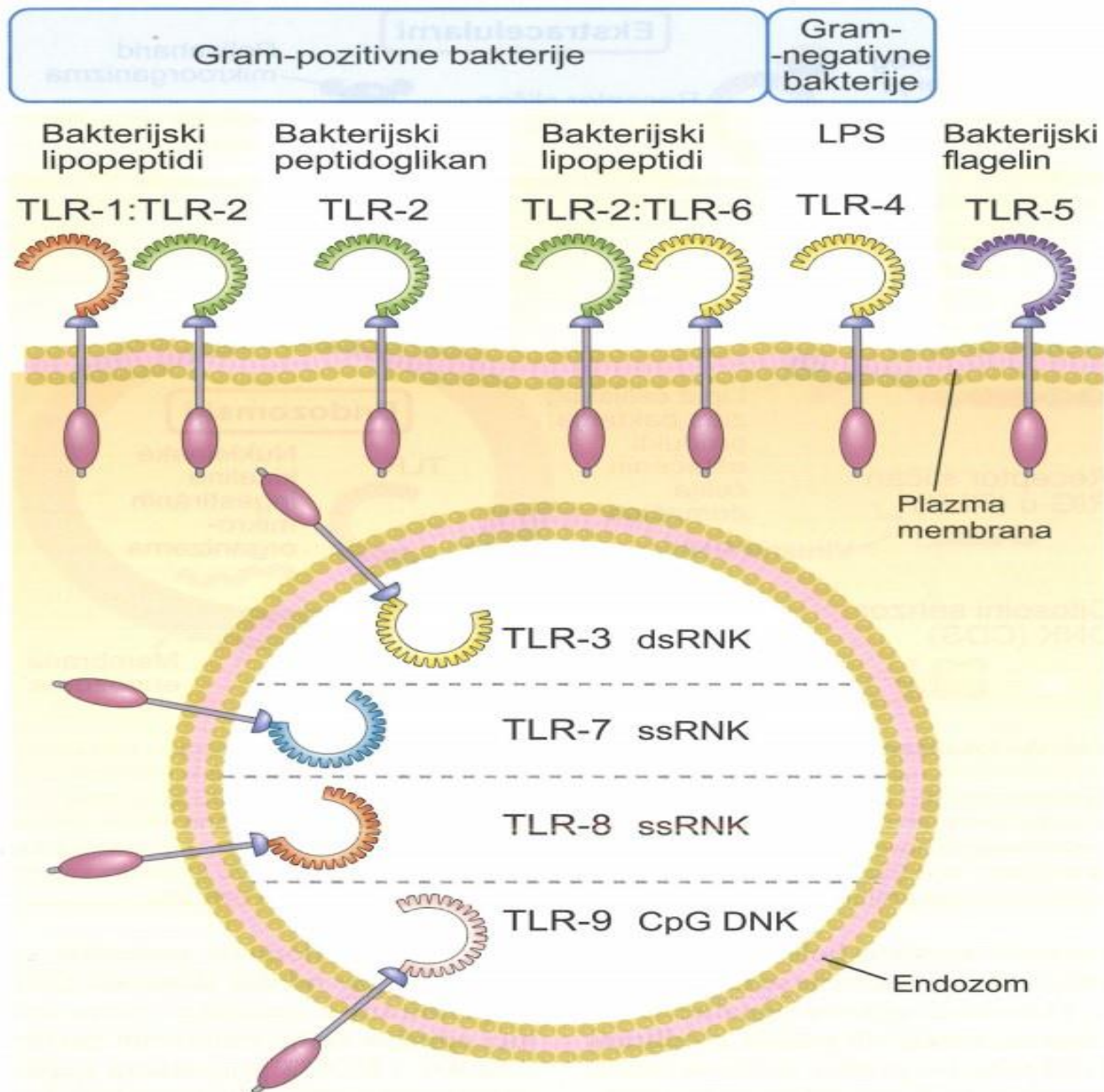
Нема реаранжирања!!!!

Нема меморије!!!!

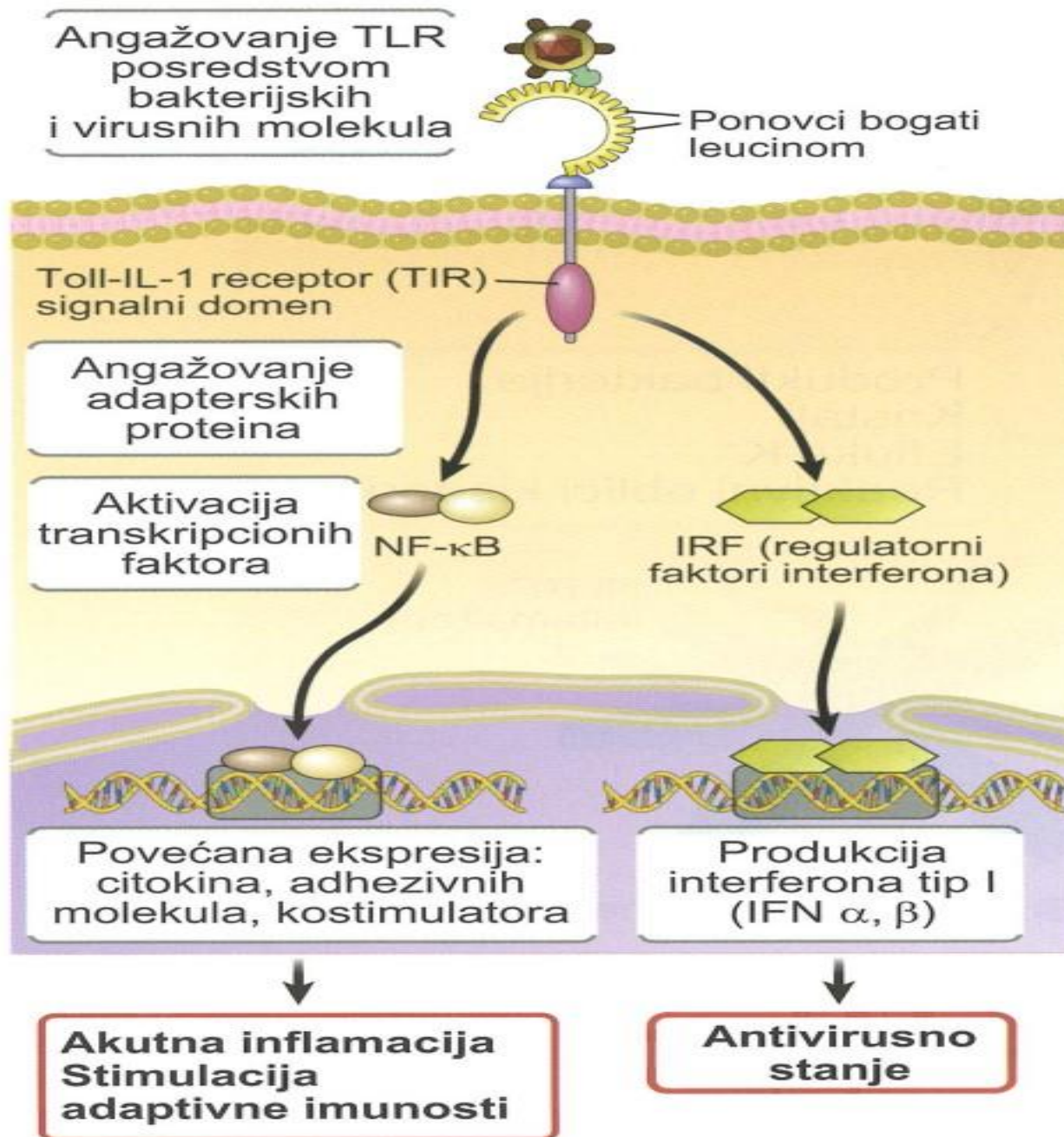
Фагоцити:

- R за ендотоксин (LPS)– TLR4
- R за терминалне резидуе манозе
- R за дволанчану RNK
- R за неметиловане CpG динуклеотиде – TLR9
- R за флагелин– TLR5
- R за пептиде који почињу са N-формилметионином

Рецептори слични Toll-y



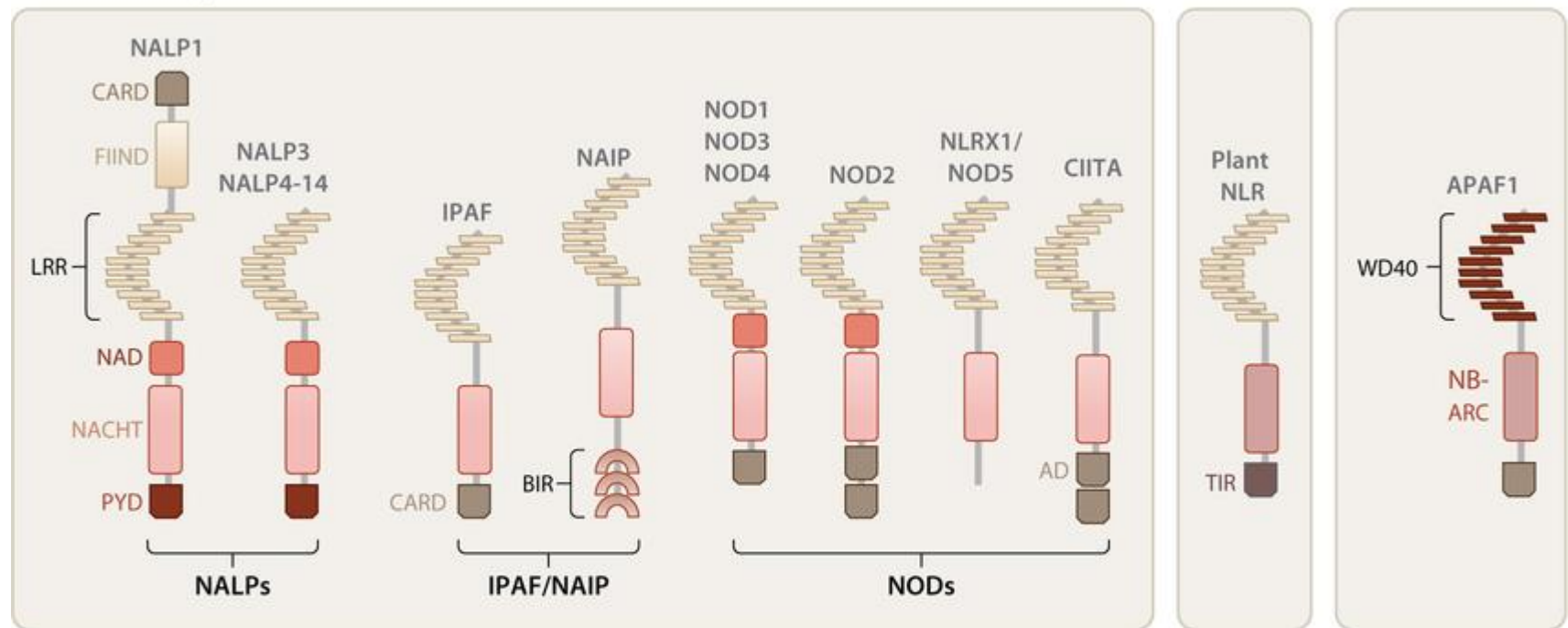
Рецептори слични Toll-у



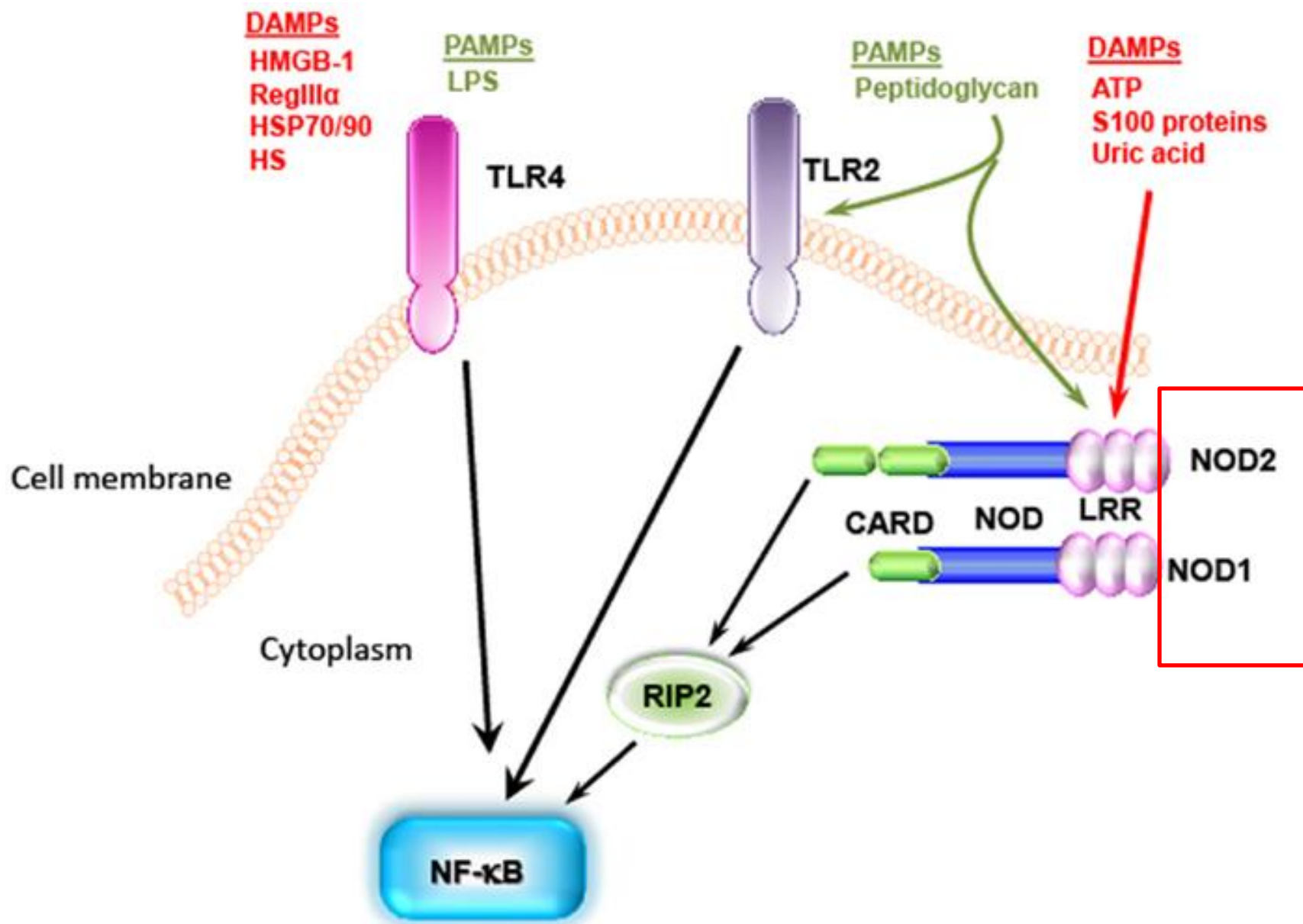
Рецептори слични NOD-у (енгл. *NOD-like receptors, NLRs*)

- Велика фамилија рецептора који детектују DAMP и PAMP у цитоплазми.
- Садрже централни домен олигомеризације нуклеотида (енгл. *Nucleotide Oligomerization Domain-NOD*)

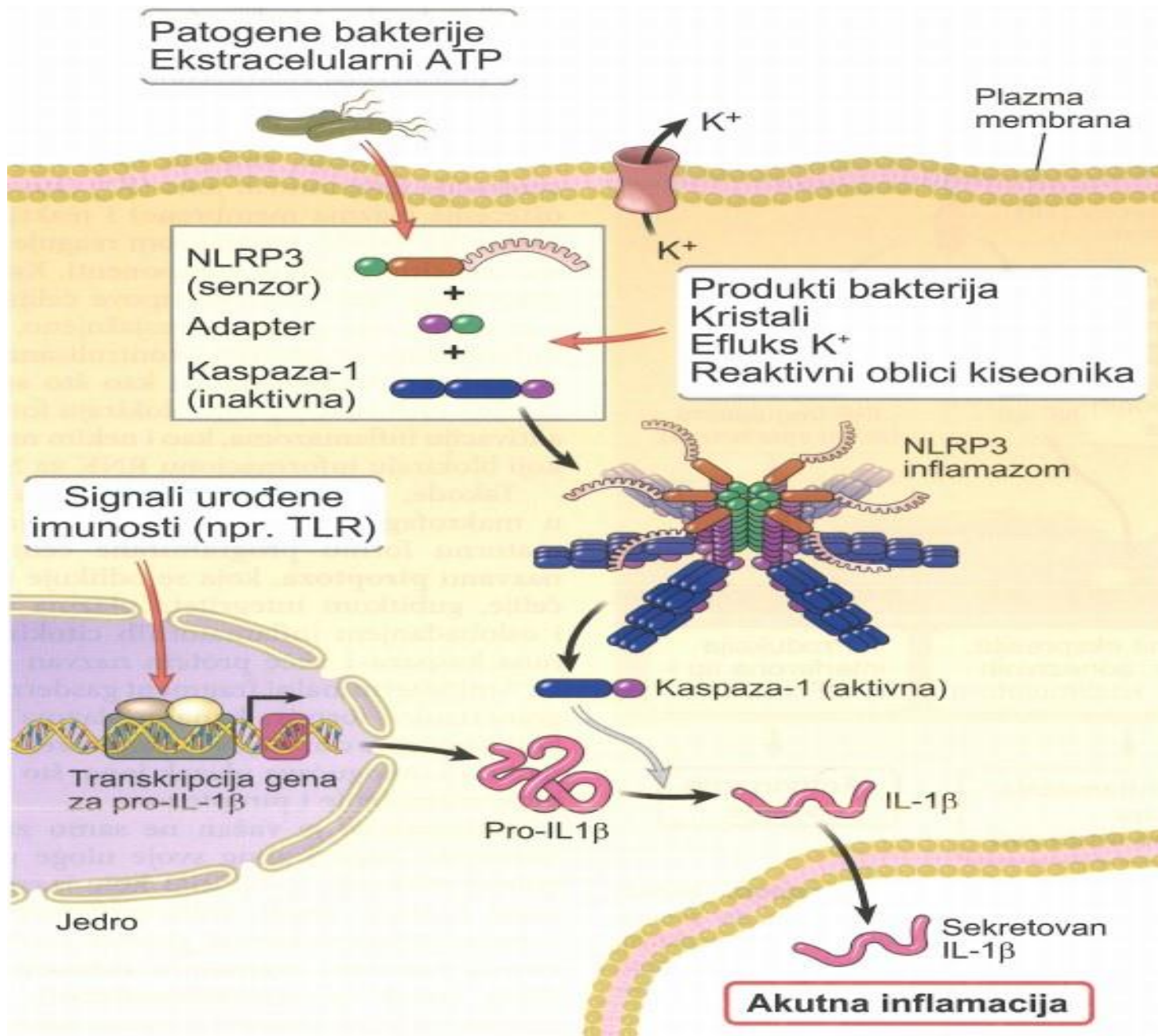
NOD-like receptors



NOD-1 и NOD-2



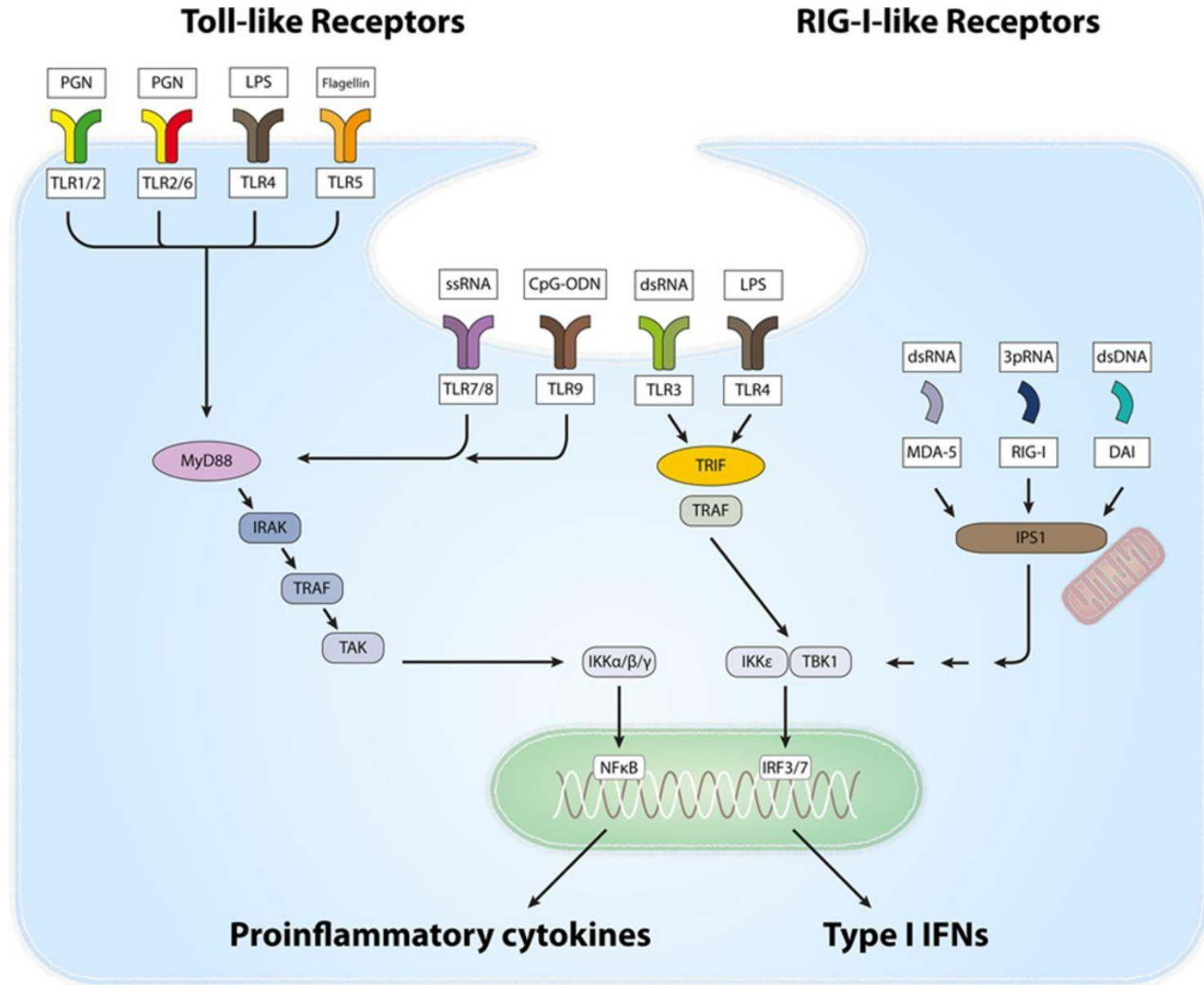
NLRP-3 и инфламазом



Остали рецептори урођене имуности

- **Фамилија рецептора сличних RIG-у (RLR):** препознају вирусну RNK и индукују продукцију IFN тип I;
- **Цитосолни сензори DNK (CDS):** препознају вирусну DNK и индукују продукцију IFN тип I;
- **Лектински рецептори:** препознају глукане гљива и терминалне резидуе манозе
- **Рецептори експримирани на фагоцитима који препознају пептиде који почињу са N-formilmethionin-ом,** специфичним за бактеријске протеине

Рецептори урођене имуности



Компоненте урођене имуности

Епителне баријере су физичка и хемијска препрека:

Континуираност

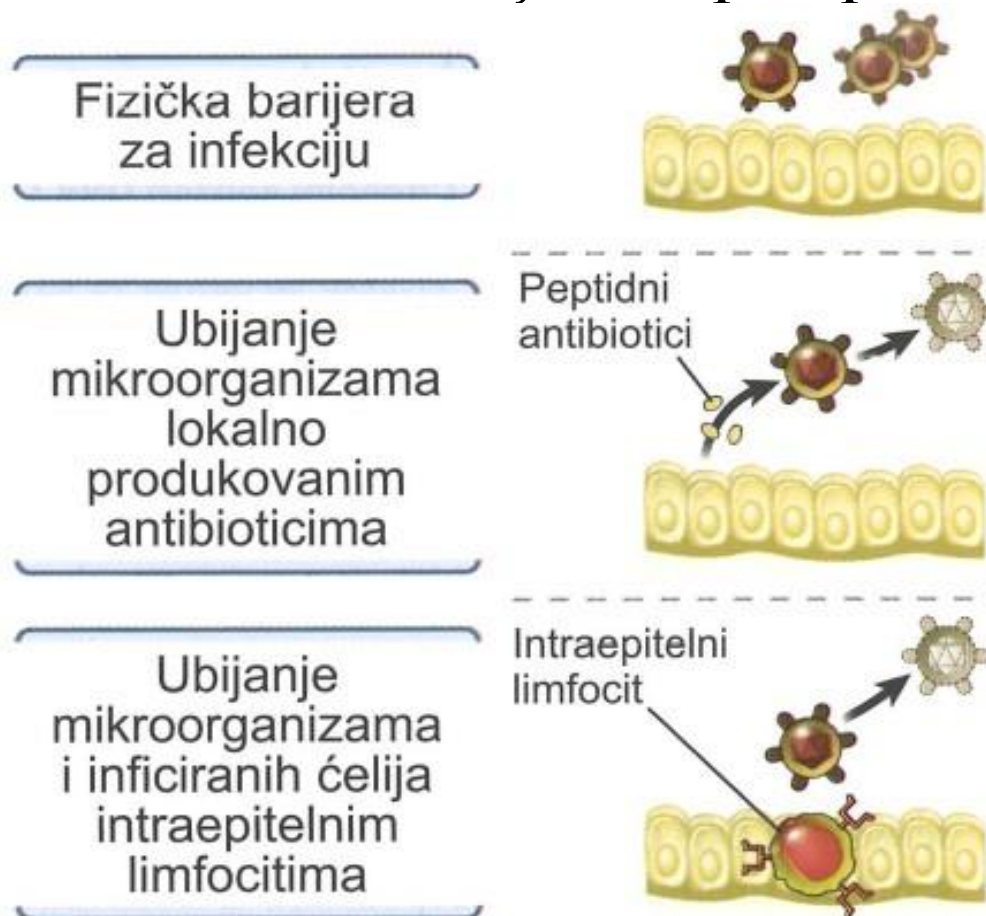
пептидни антибиотици

$\gamma\delta$ Т лимфоцити

NK-T ћелије

препознају липиде микроорганизама
везане за молекулу сродан МНС I (CD1)

В-1 В и В лимфоцити
маргиналне зоне



γδ T лимфоцити

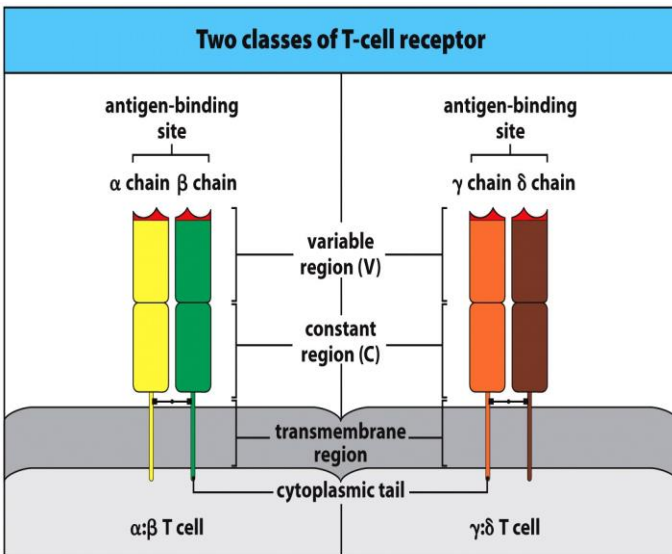
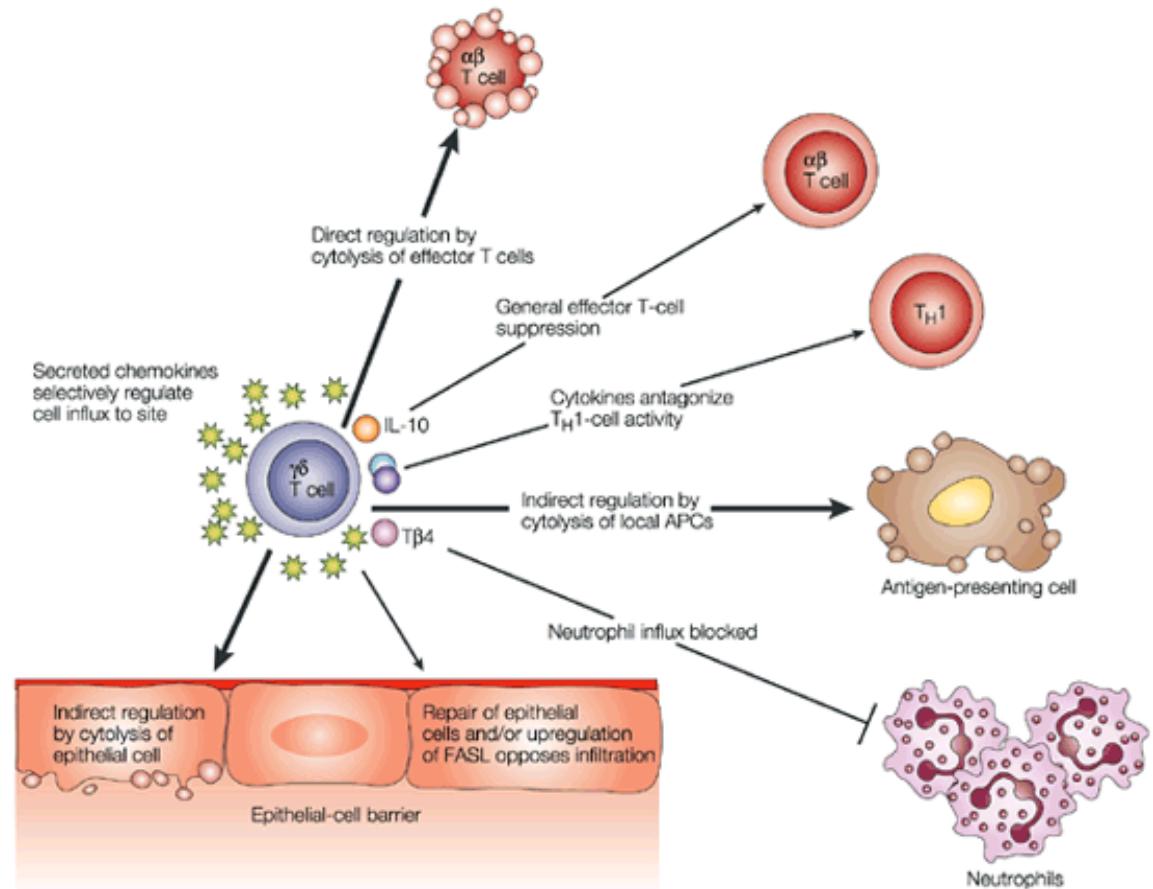
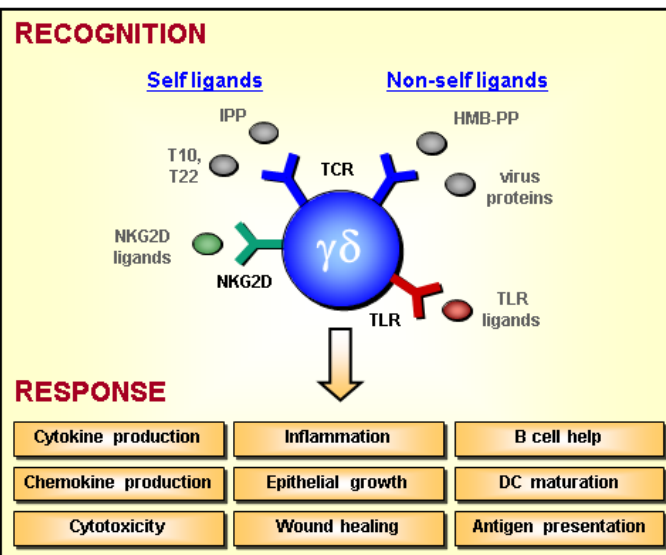
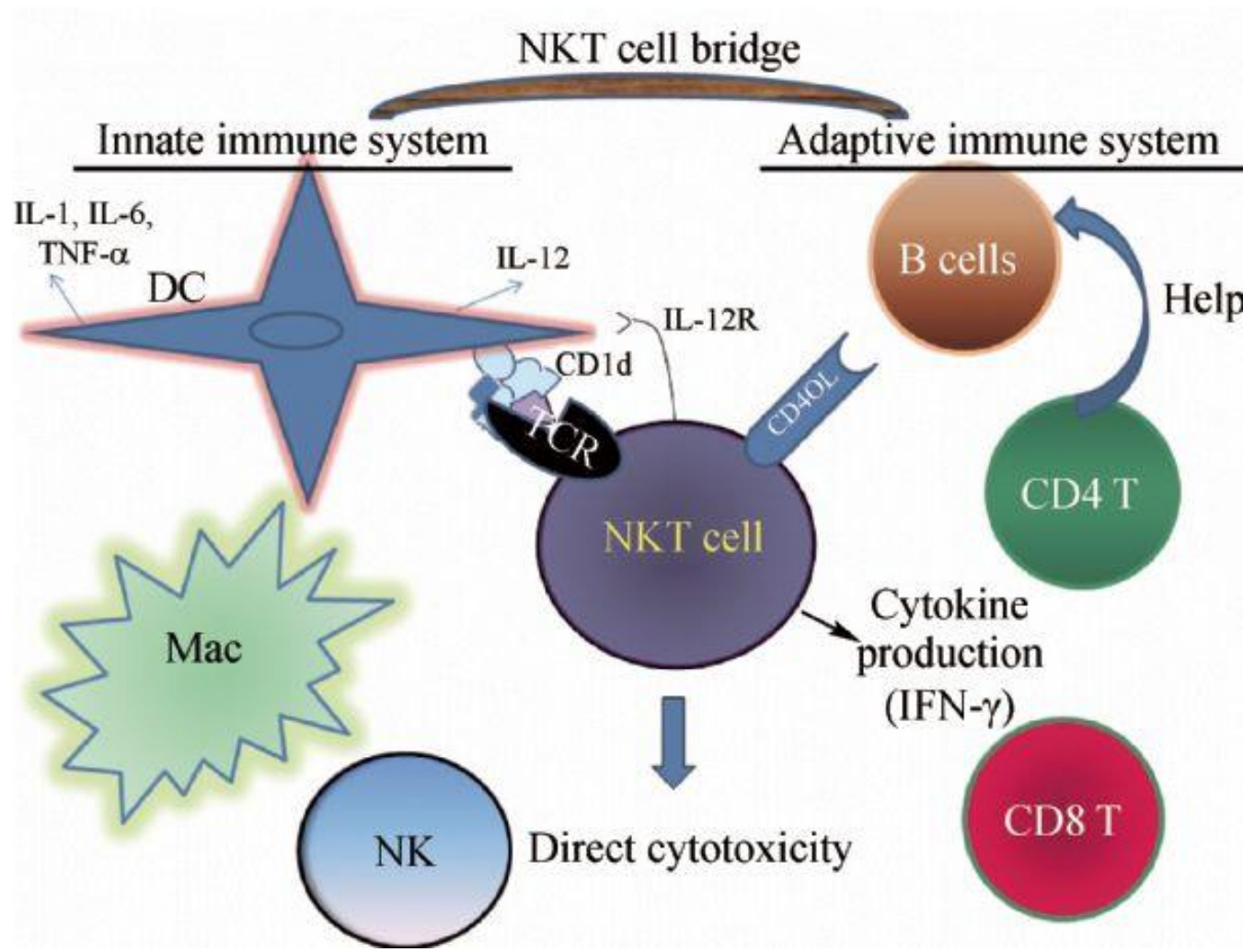
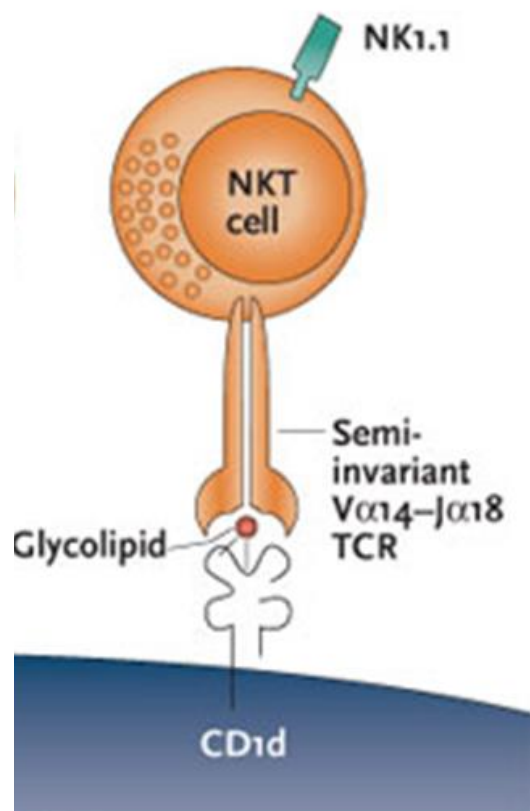


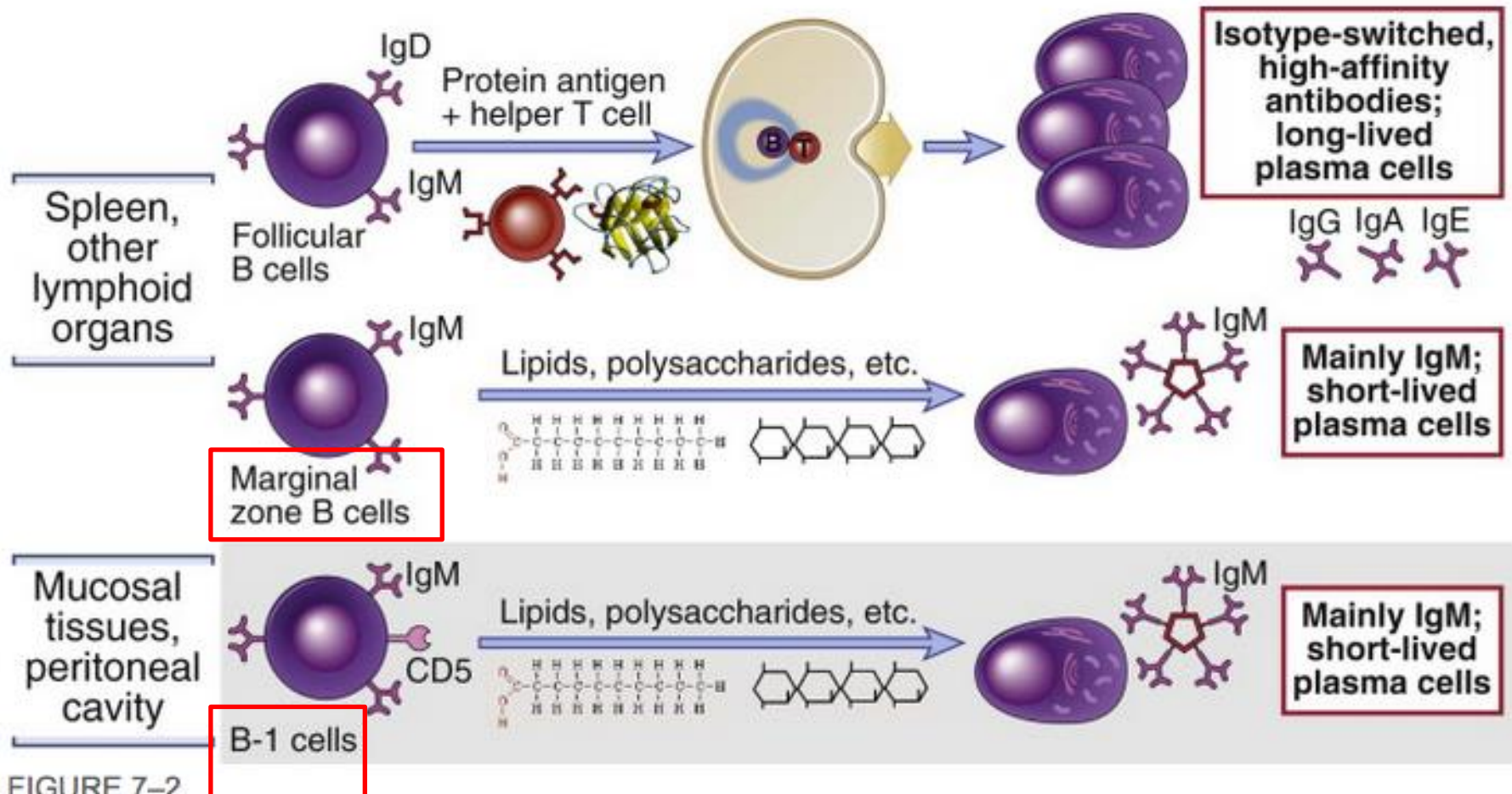
Figure 5.7 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



NKT ћелије



B-1 ћелије и В ћелије маргиналне зоне



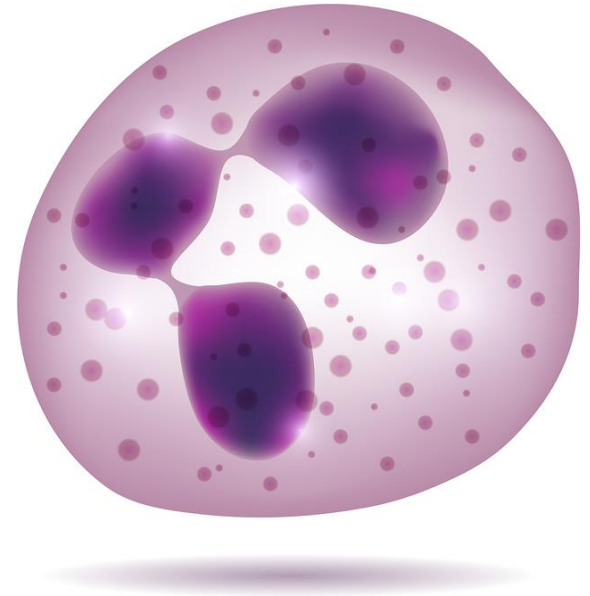
Неутрофили

NEUTROPHIL

Полиморфонуклеарни леукоцити
(мутилобуларно једро, цитоплазматске
грануле, углавном лизозоми)

Доминантне ћелије у акутној инфламацији

Фагоцити

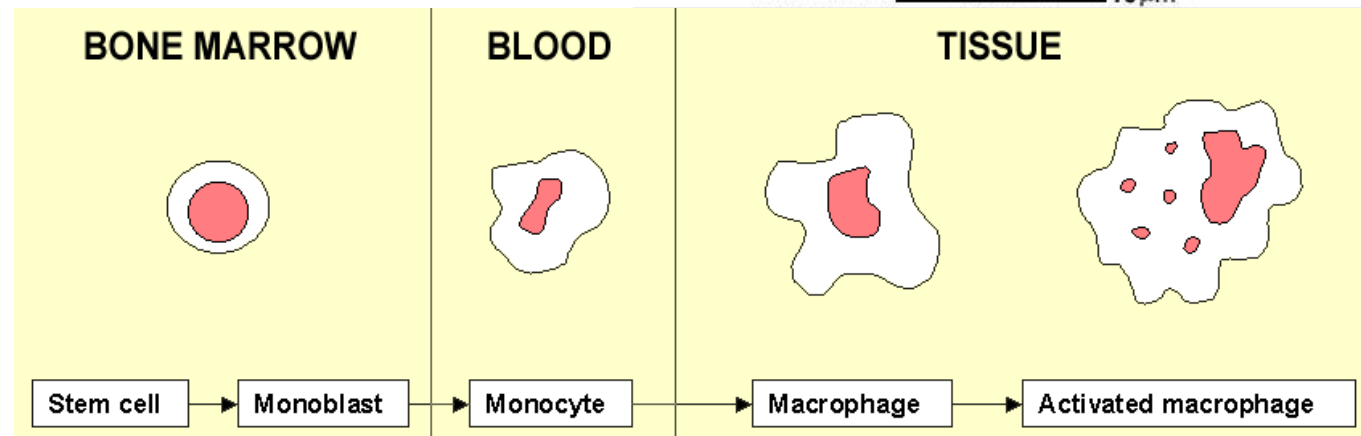
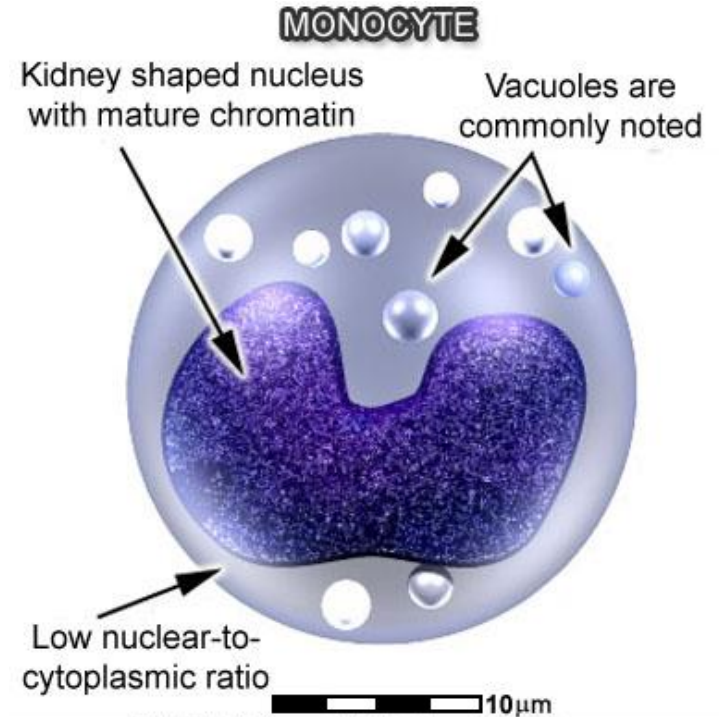


Моноцити/макрофаги

Једро у облику потковице или бубрега

Током запаљења моноцити улазе у екстраваскуларне просторе ткива и диференцирају у макрофаге

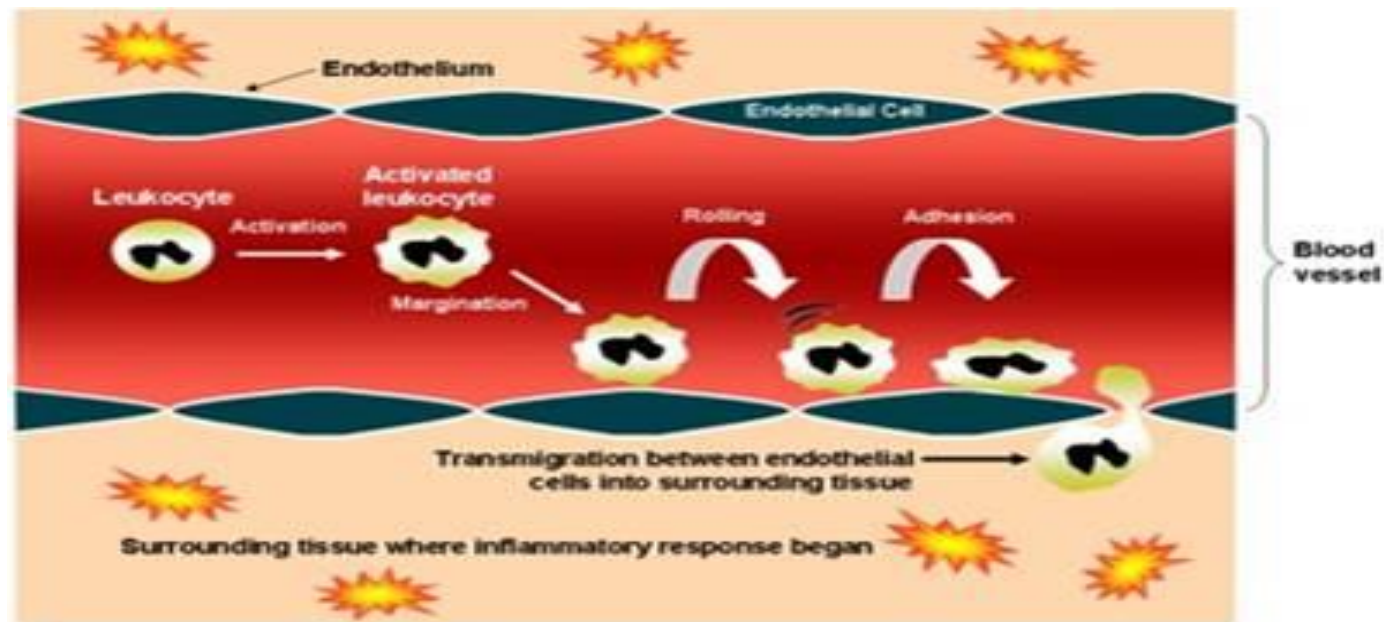
Фагоцити



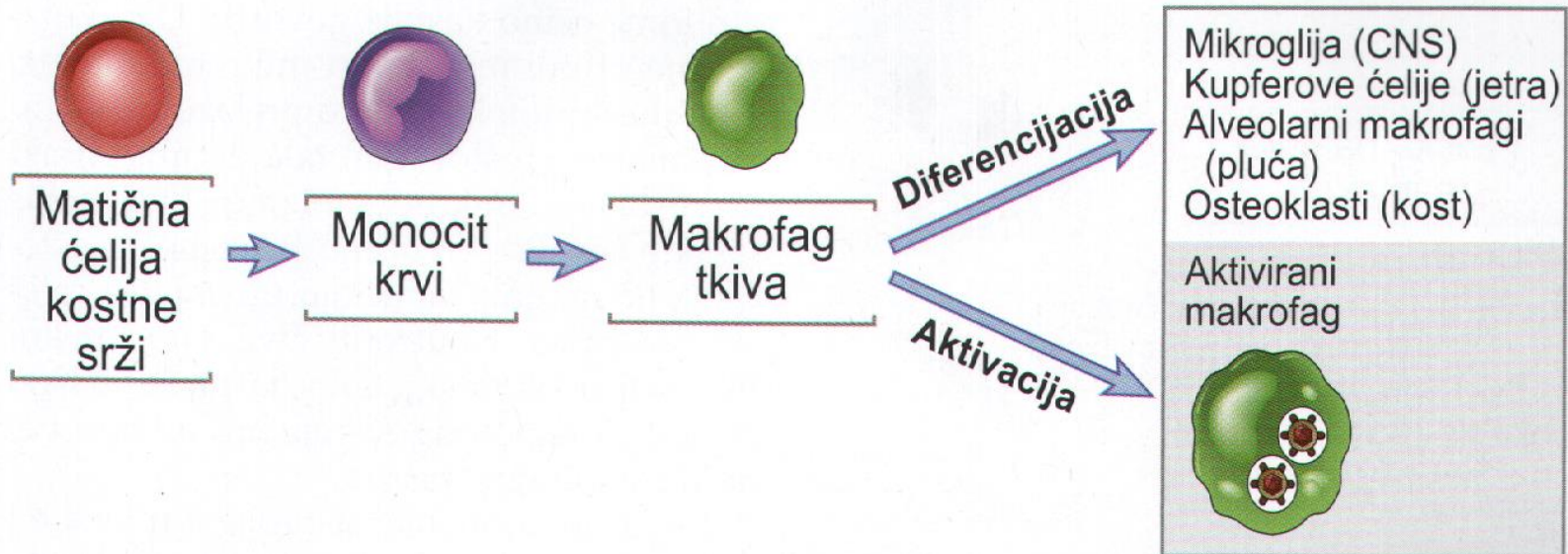
Фагоцити (nPMN; Mo/Mf)

nPMN

GM-CSF

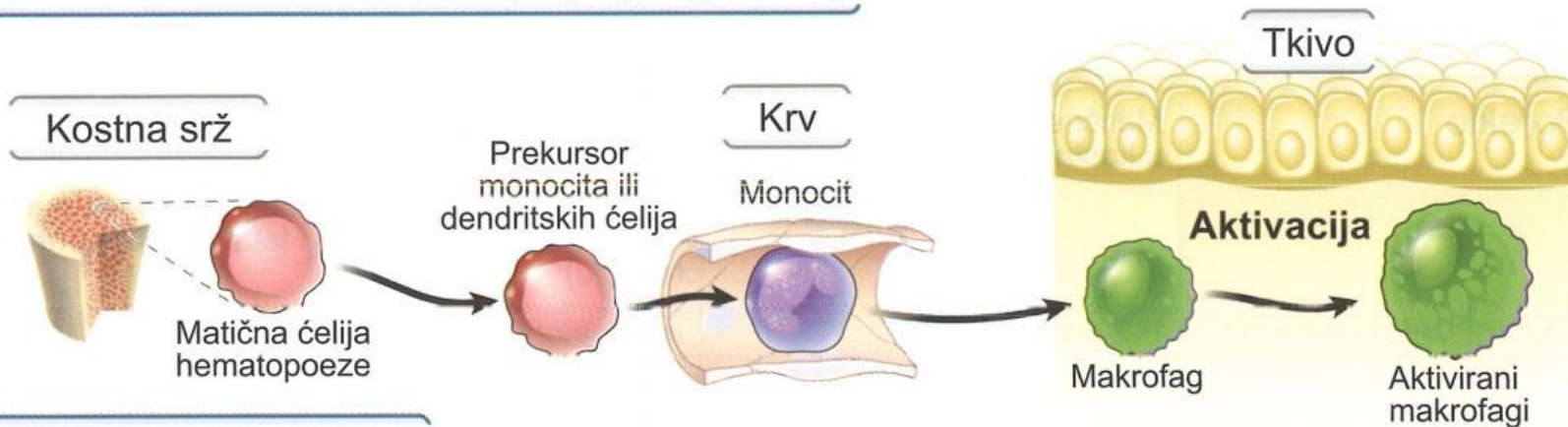


M-CSF



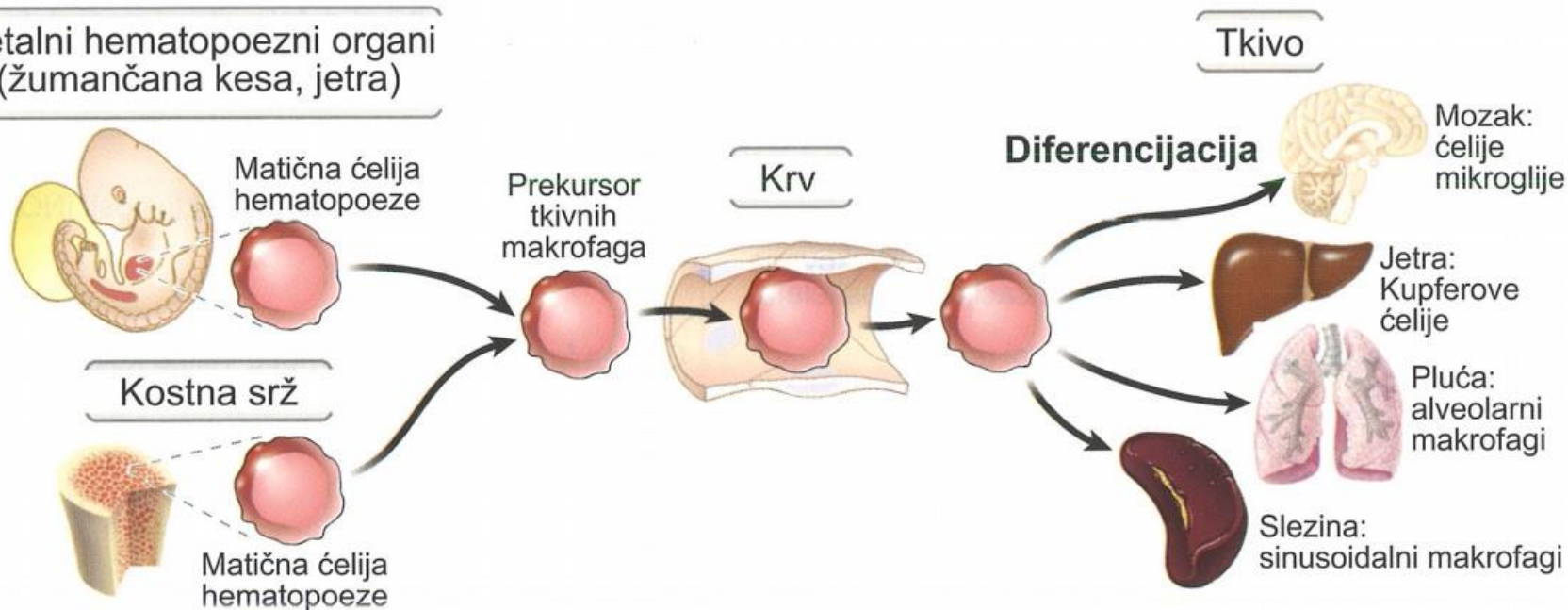
Сазревање мононуклеарних фагоцита

Kod odraslih u homeostazi i zapaljenjskoj reakciji



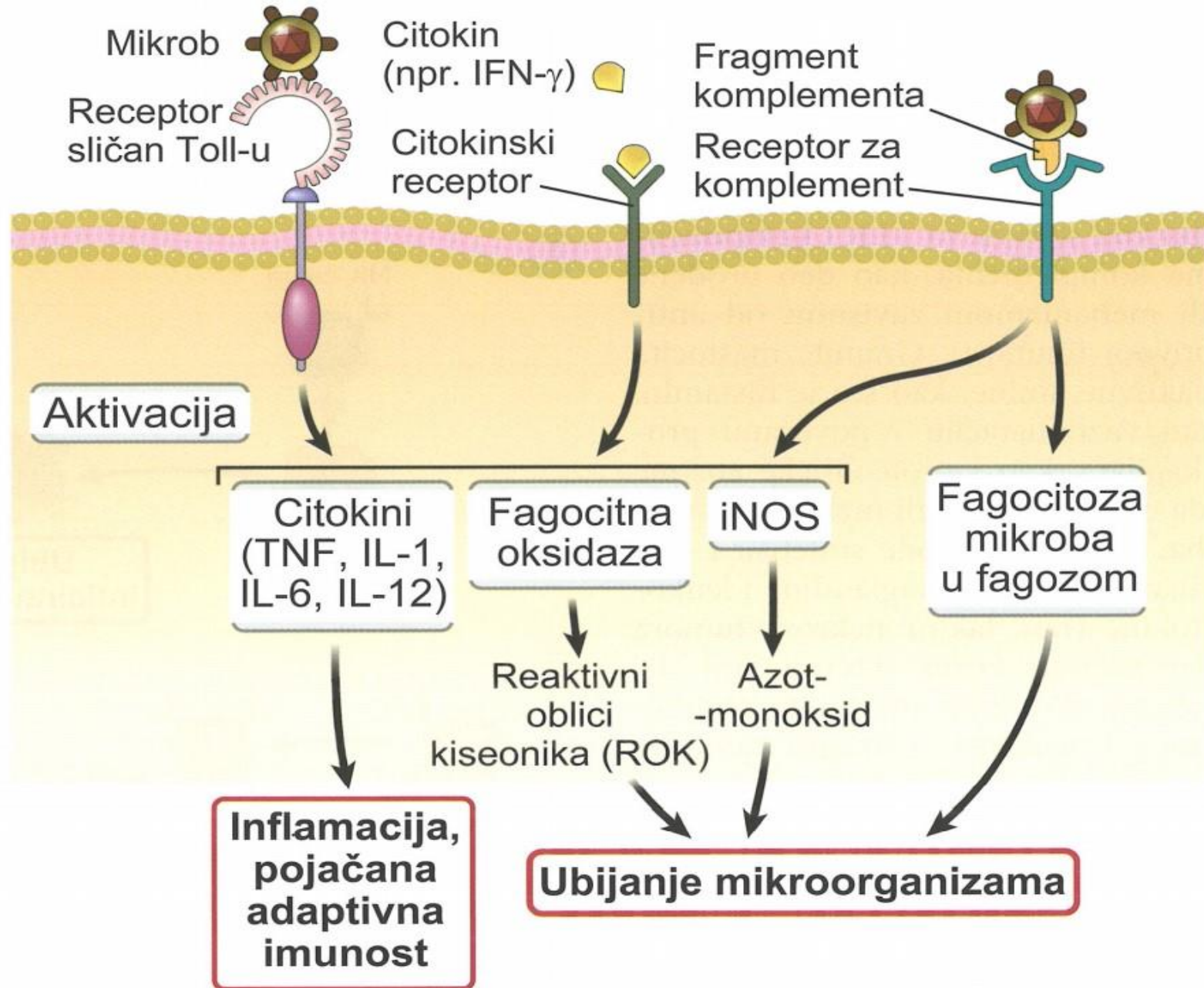
Tokom ranog razvića

Fetalni hematopoezni organi
(žumančana kesa, jetra)

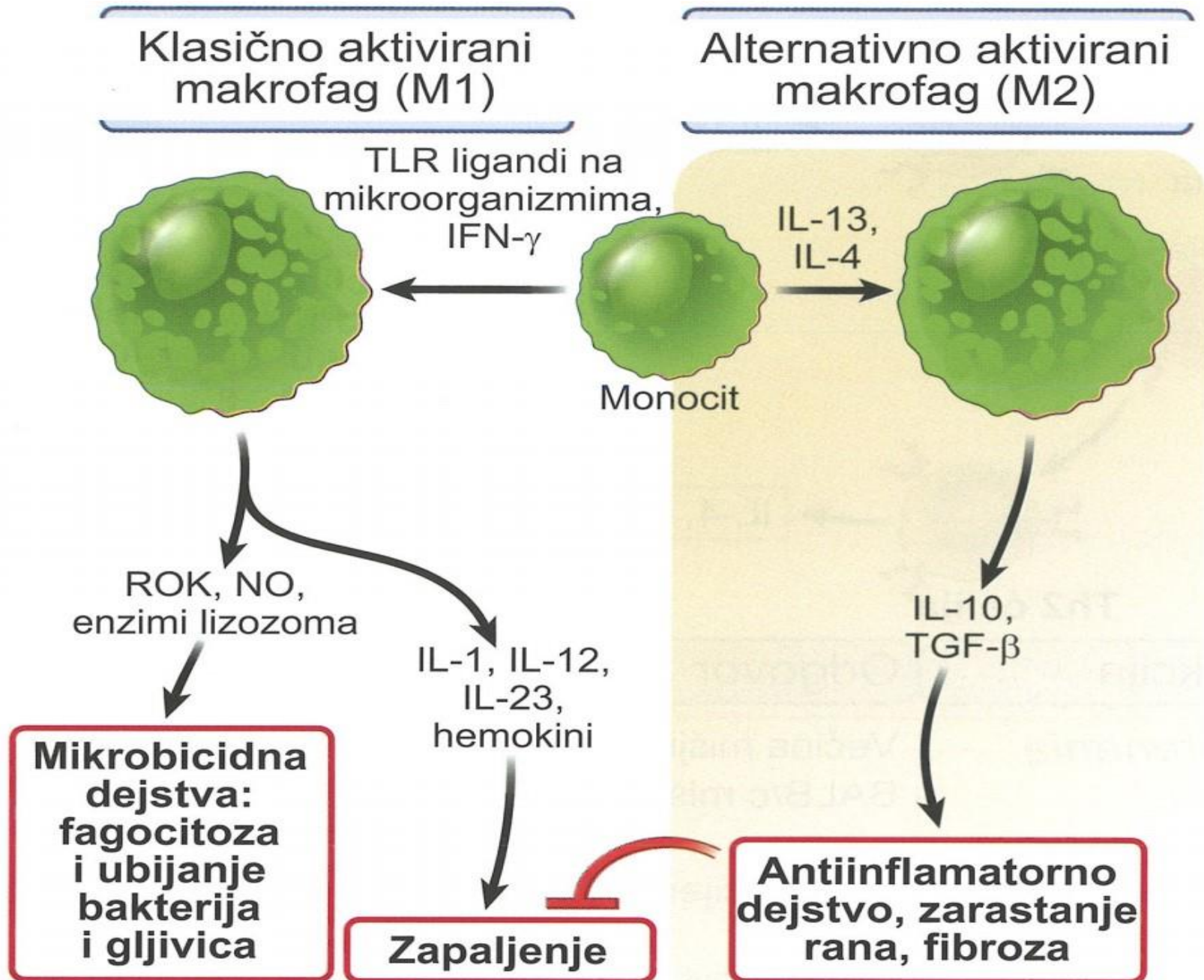


Osobina	Neutrofili	Makrofagi
Poreklo	Matične ćelije hematopoeze u kostnoj srži	Matične ćelije hematopoeze u kostnoj srži (u zapaljenjskim reakcijama) Rezidentni makrofagi u mnogim tkivima; matične ćelije u žumančanoj kesi i fetalnoj jetri (u ranom razvoju)
Životni vek u tkivima	1–2 dana	Inflamatorni makrofagi: dani ili nedelje Rezidentni makrofagi u tkivima: godine
Odgovori na aktivirajuće stimulanse	Brzi, kratkotrajni, enzimska aktivnost	Produženi, sporiji, često zavisni od nove genske transkripcije
Fagocitoza	Brza ingestija mikroorganizama	Produžena sposobnost da ingestira mikroorganizme, apoptotske ćelije, tkivni debris, strani materijal
Reaktivni oblici kiseonika	Brzo indukovani formiranjem fagocitne oksidaze (respiratorni prasak)	Manje izraženo
Azot-monoksid	Niski nivoi ili ih nema	Indukovan nakon transkripcione aktivnosti iNOS-a
Degranulacija	Glavni odgovor: indukovana reorganizacijom citoskeleta	Nije izražena
Produkcija citokina	Niski nivoi po ćeliji	Glavna funkcionalna aktivnost, velike količine po ćeliji, zahteva transkripcionu aktivnost citokinskih gena
Ekstracelularne zamke	Brzo indukovane, izbacivanjem jedarnog sadržaja	Malo
Sekrecija lizozomalnih enzima	Izraženo	Manje

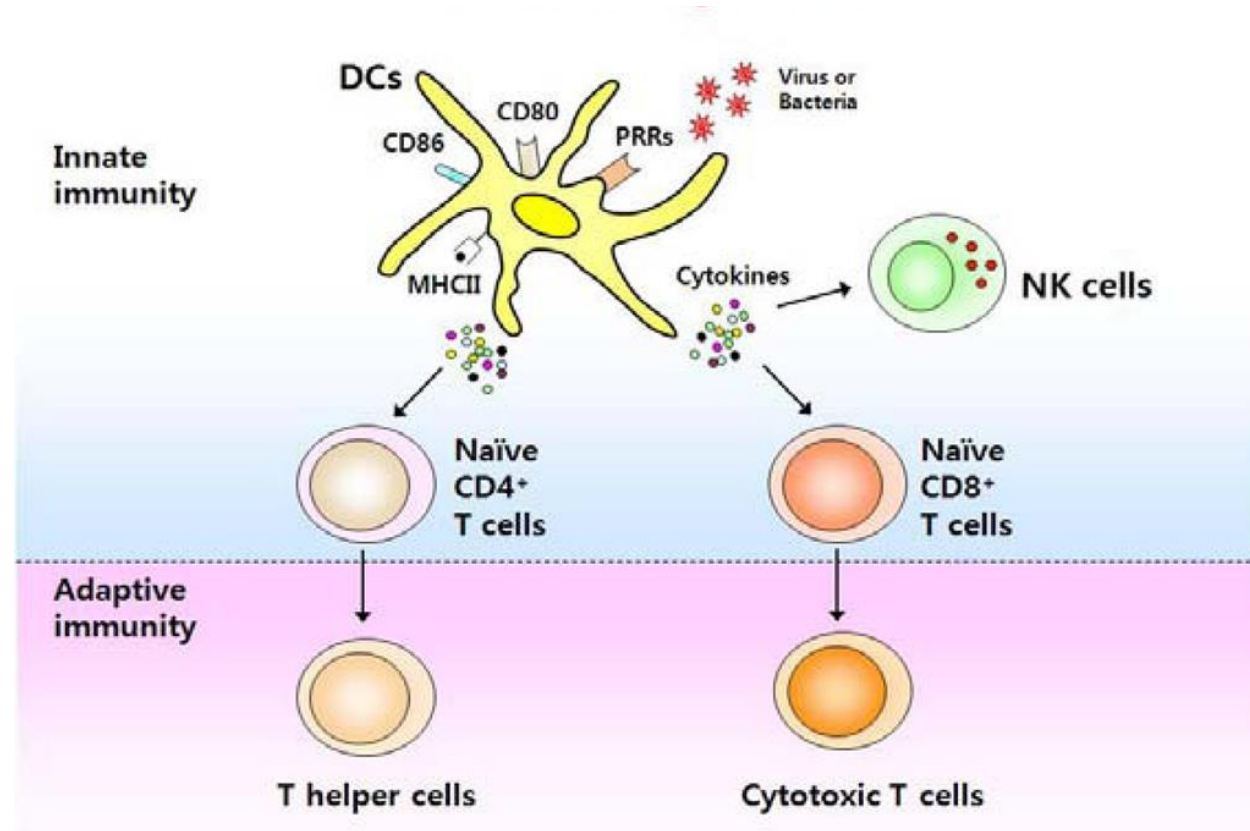
Активација и функција макрофага



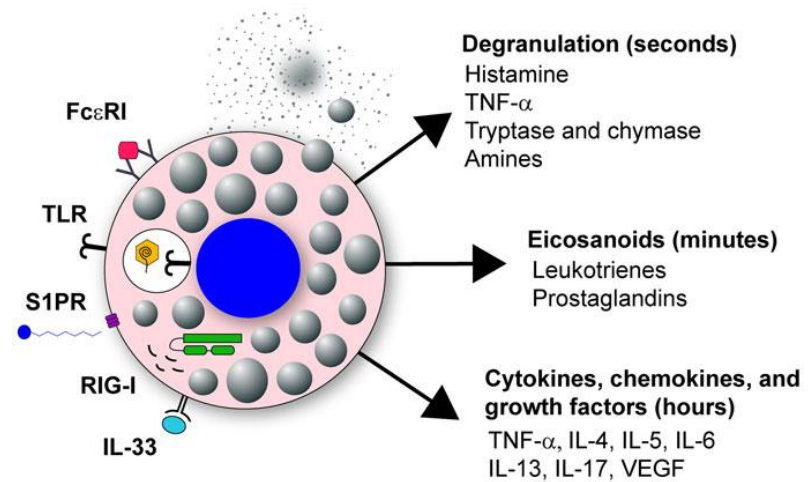
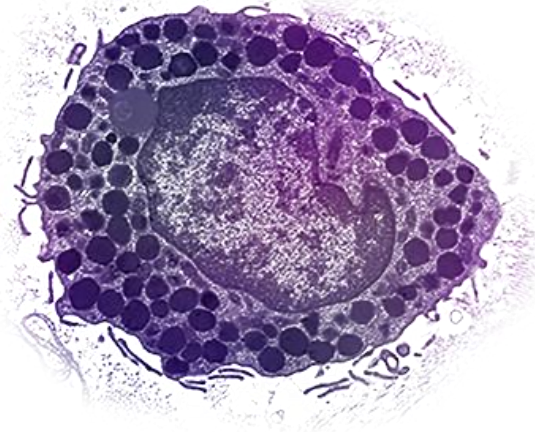
Класична и алтернативна активација макрофага



Дендритске ћелије



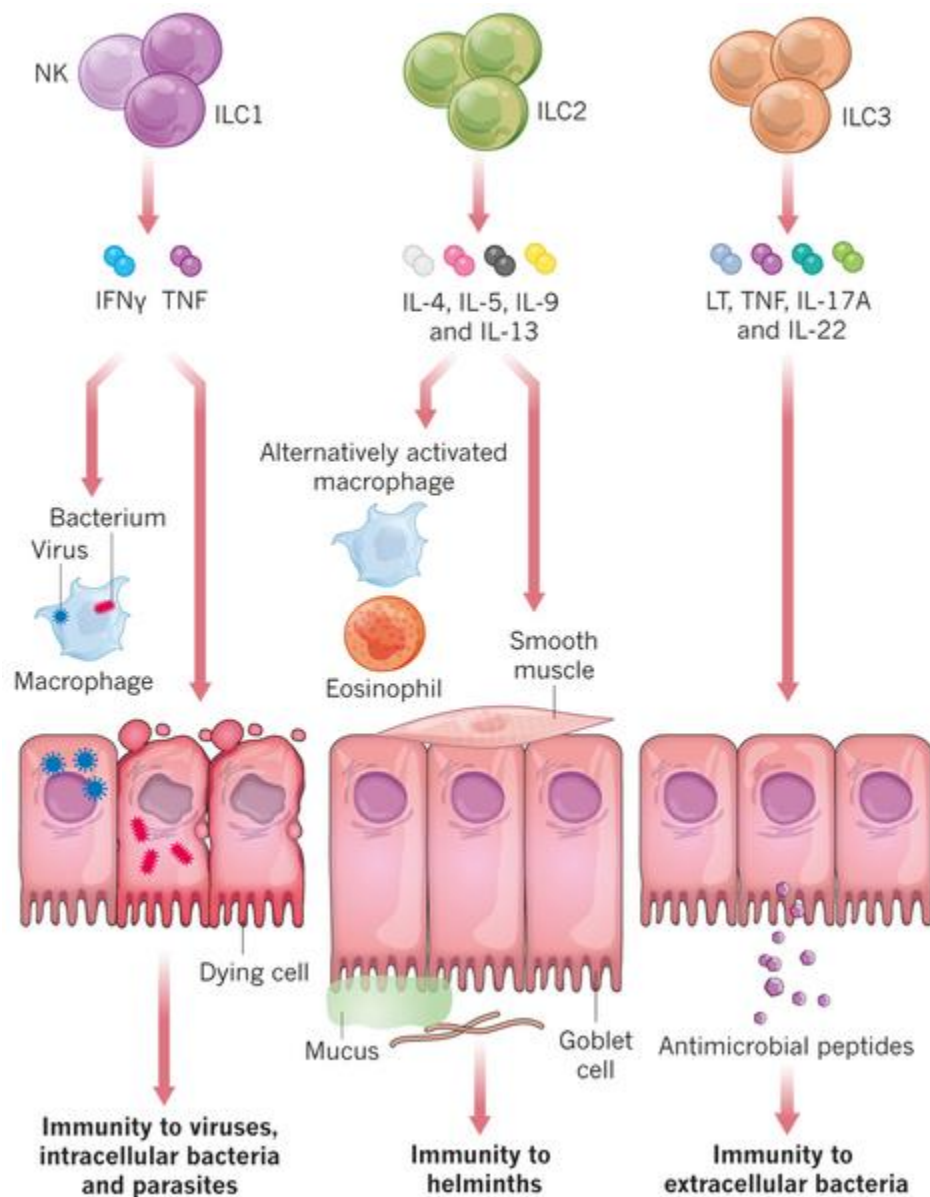
Мастоцити



Resting Mast Cell	Activated Mast Cell
<p>Fcϵ Receptor 1 IgE antibody</p> <p>Mast-cell</p>	<p>Mast-cell</p>
Resting mast cell contains granules containing histamine and other inflammatory mediators	Multivalent antigen cross-links bound IgE antibody, causing release of granule contents

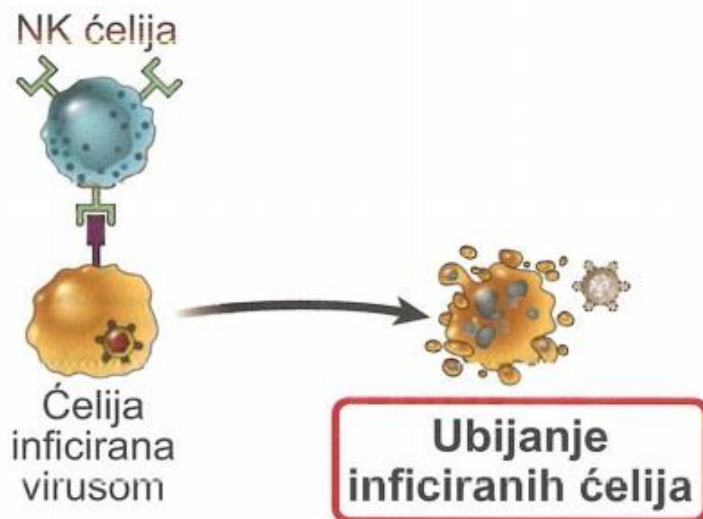
Урођене лимфоидне ћелије

- Урођене лимфоидне ћелије (енгл. **Innate lymphoid cells, ILC**) су ћелије које продукују цитокине и обављају функцију као и Т лимфоцит, али не експримирају антигенске рецепторе Т ћелија (TCR).
- Деле се у три групе на основу цитокина које секретирају (ILC1, ILC2, ILC3).
- Одговори су често стимулирани цитокинима које продукују епителне и друге ћелије на мести инфекције.



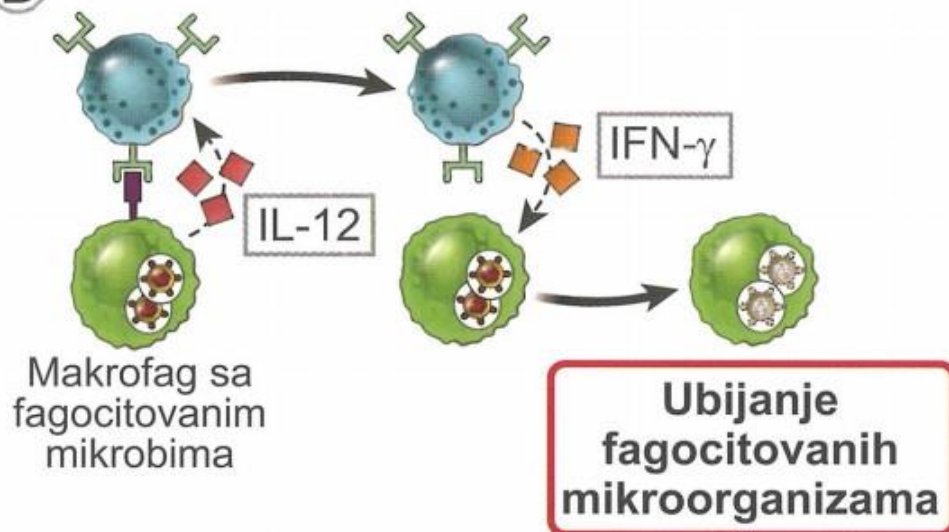
NK ћелије

Ⓐ



Убијају инфициране, туморске остареле и оштећене ћелије

Ⓑ



У одговору на IL12 синтетишу и секретују IFN γ

...NK ћелија.....рецептори

Активациони

NKG2D – препознају протеине које исказују ћелије које су претрпеле стрес (вируси, интрацелуларне бактерије, оштећење DNA, малигна трансформација). Овај рецептор препознаје молекуле сличне MHC I молекулима који се експримирају у одговору на стрес.

Рецептори за антитела Fcγ – ADCC

Активациони рецептори имају у својим цитоплазматским деловима сигналне подјединице (имунорецепторске тирозинске активационе мотиве ITAM од енгл. Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motive). Ови делови рецептора се фосфорилишу кад се рецептор веже за лиганд, што активира и фосфорилише протеин тирозин-киназе у цитоплазми...каскада...егзоцитоза гранула и продукција IFNγ

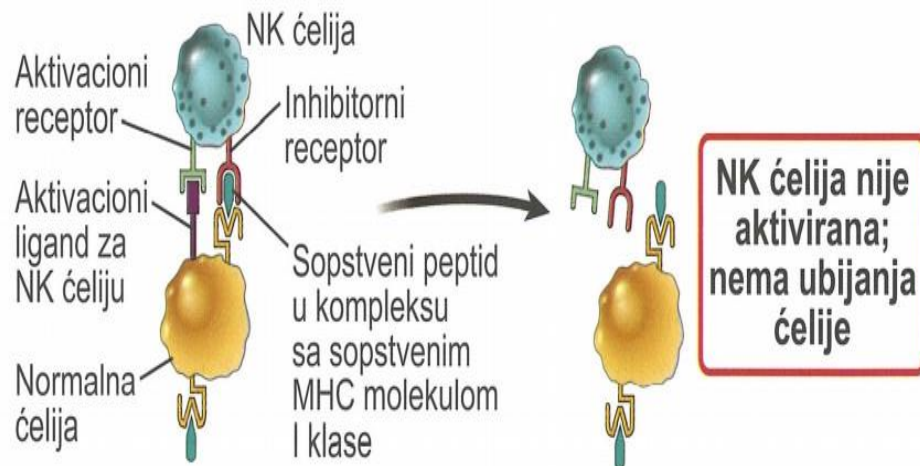
Инхибициони

препознају сопствене MHC I класе. Ови рецептори имају уместо ITAM-а, ITIM чији се тирозински остаци фосфорилишу кад се R веже за MHC I што везује и активира протеин тирозин фосфатазу која уклања фосфатне групе што блокира активацију.

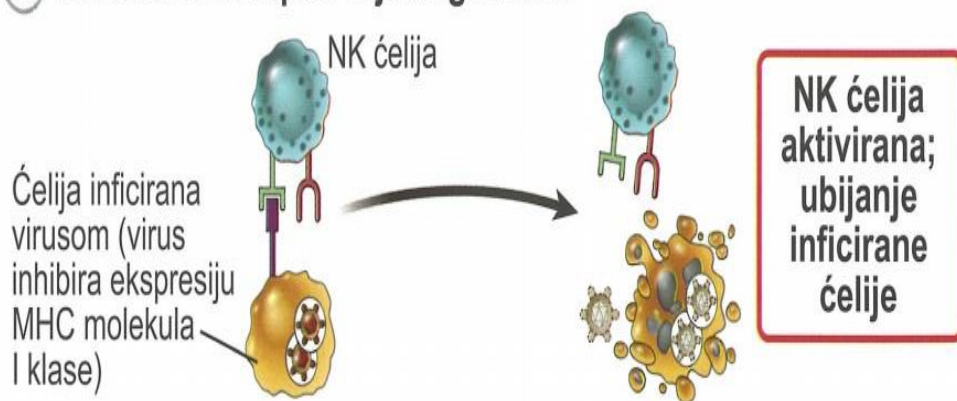
KIR (енгл. Killer cell Immunoglobulin-like Receptor)

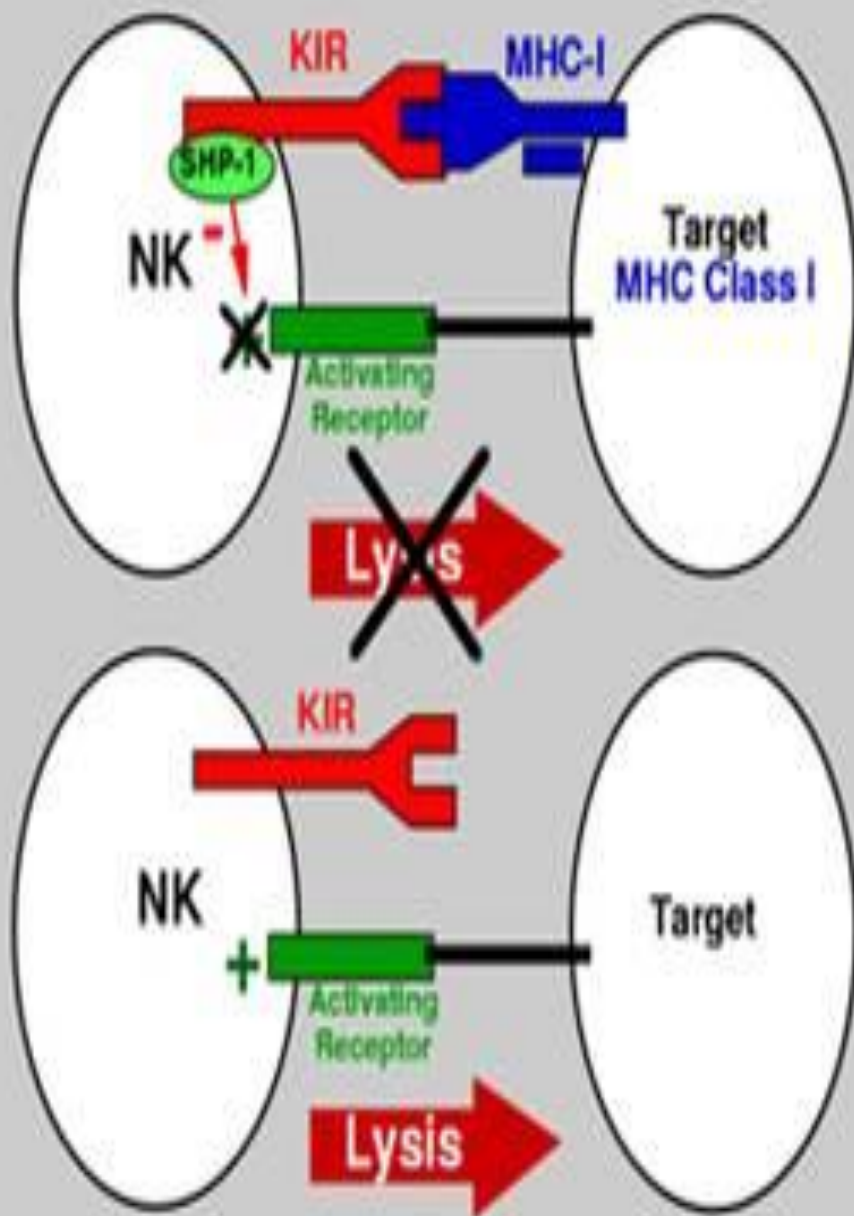
CD94 + NKG2

A Inhibitorni receptor jeste angažovan



B Inhibitorni receptor nije angažovan



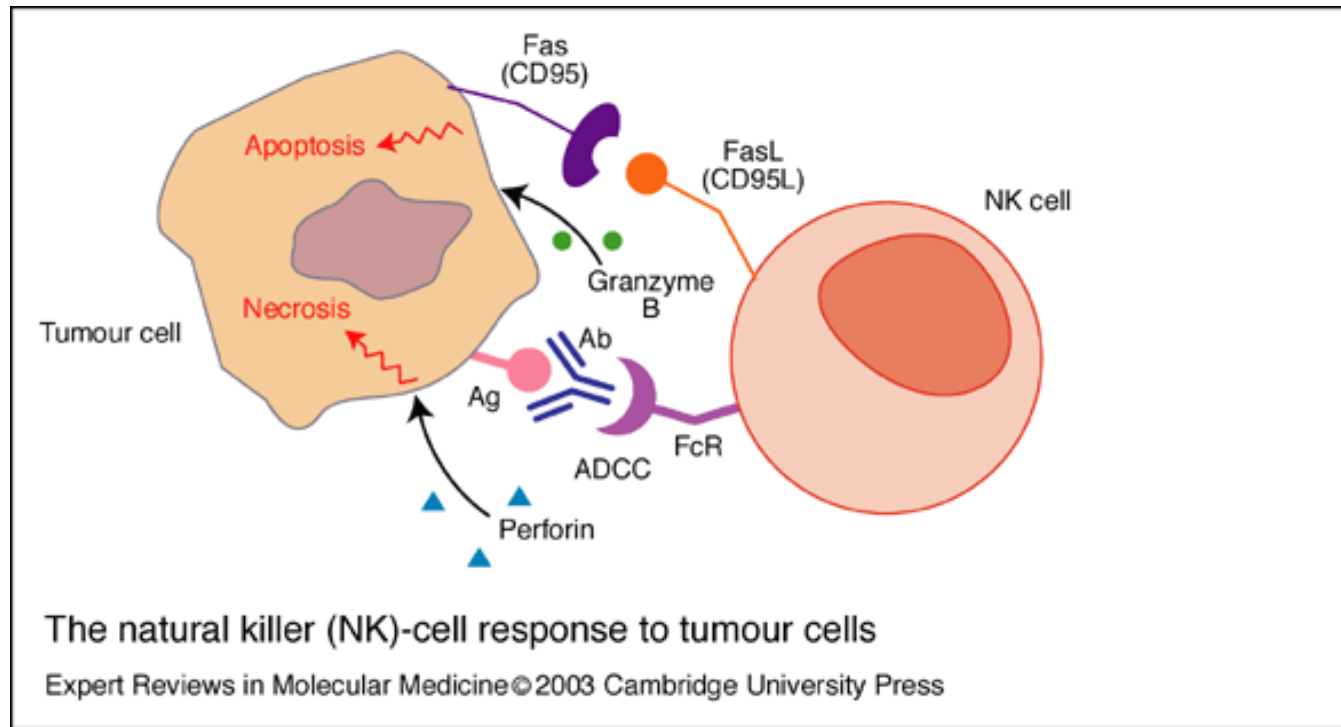


IL-15 је важан за
развој и сазревање
NK ћелија

IFN α , IFN β и IL-12
појачавају убилачке
функције

...NK ћелије.....убијање

- Перфорины– лиза
- Гранзими– апоптоза
- Рецептори смрти- апоптоза
- ADCC реакција



<https://www.youtube.com/watch?v=HNP1EAYLhOs>

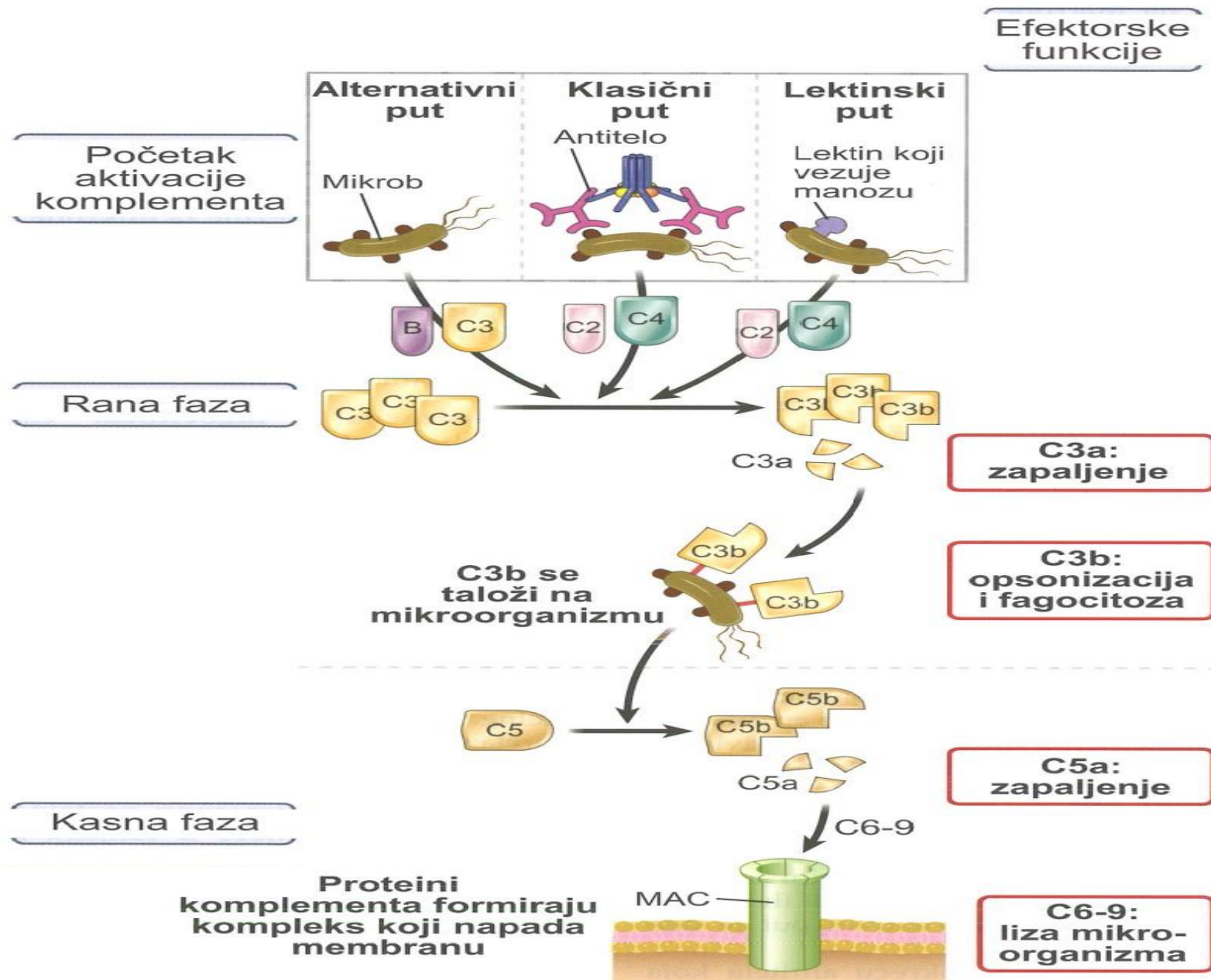
Систем комплемента

Каскада

Амплификација

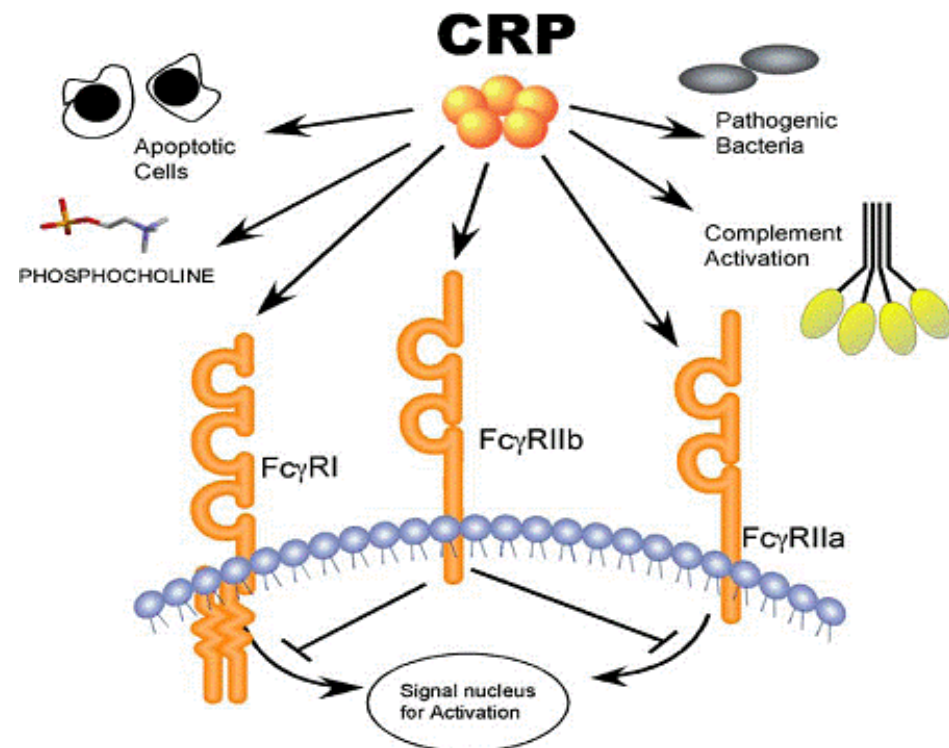
1. Алтернативни пут
2. Класични пут
3. Лектински пут

...Комплемент...активација и последице

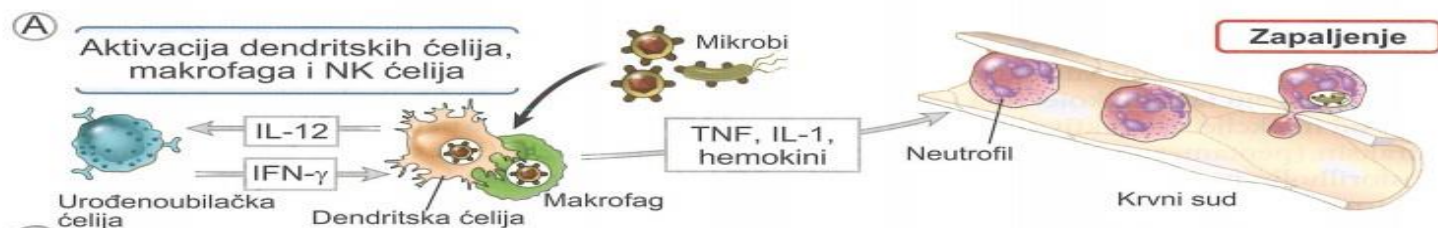


Остали протеини плазме који припадају урођеној имуности

- Лектин који везује манозу (MBL)
- Протеини сурфактанта у плућима
- Ц реактивни протеин (CRP): опсонин
- (везује фосфорилисани холин микроорганизама)

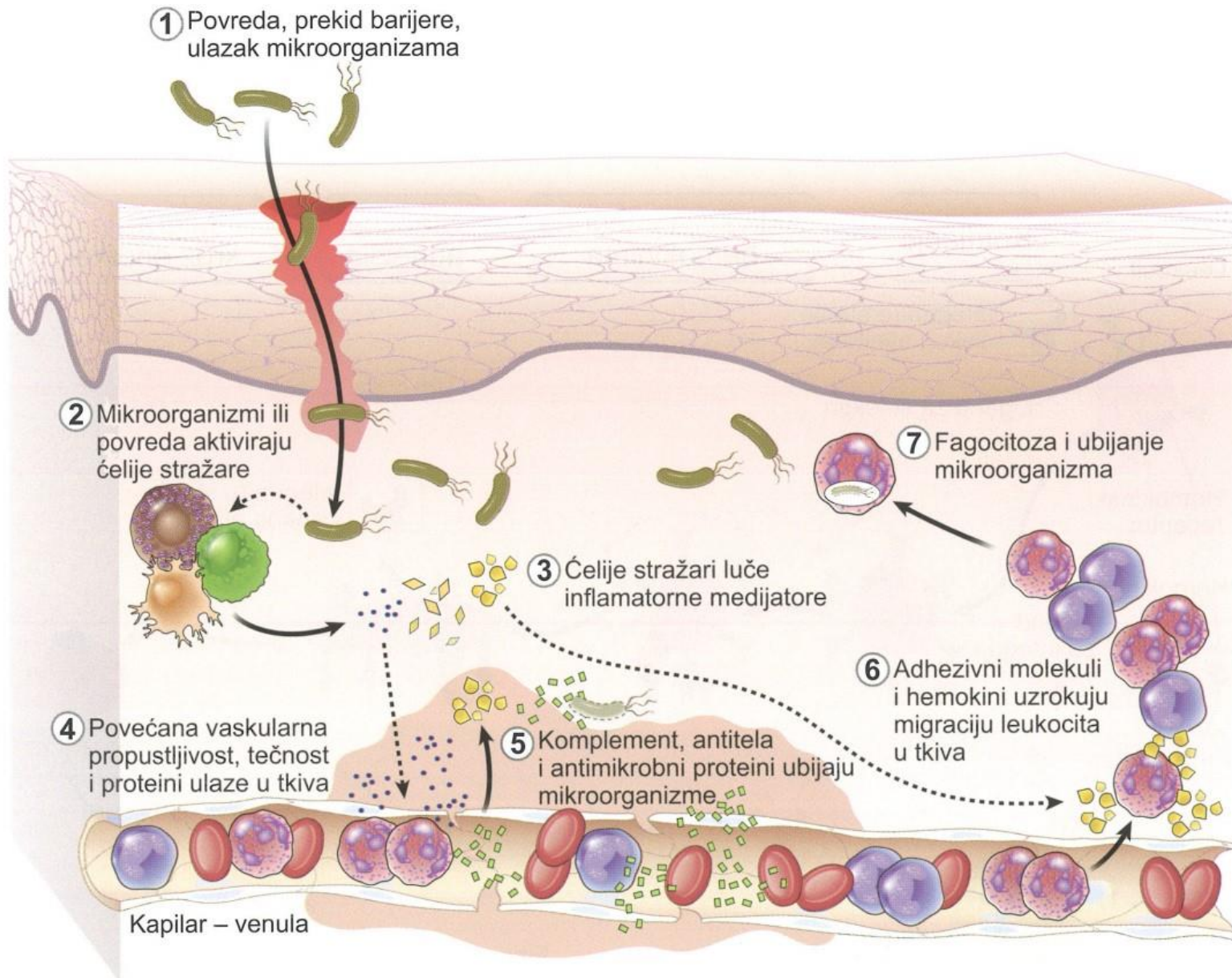


Цитокини урођене имуности

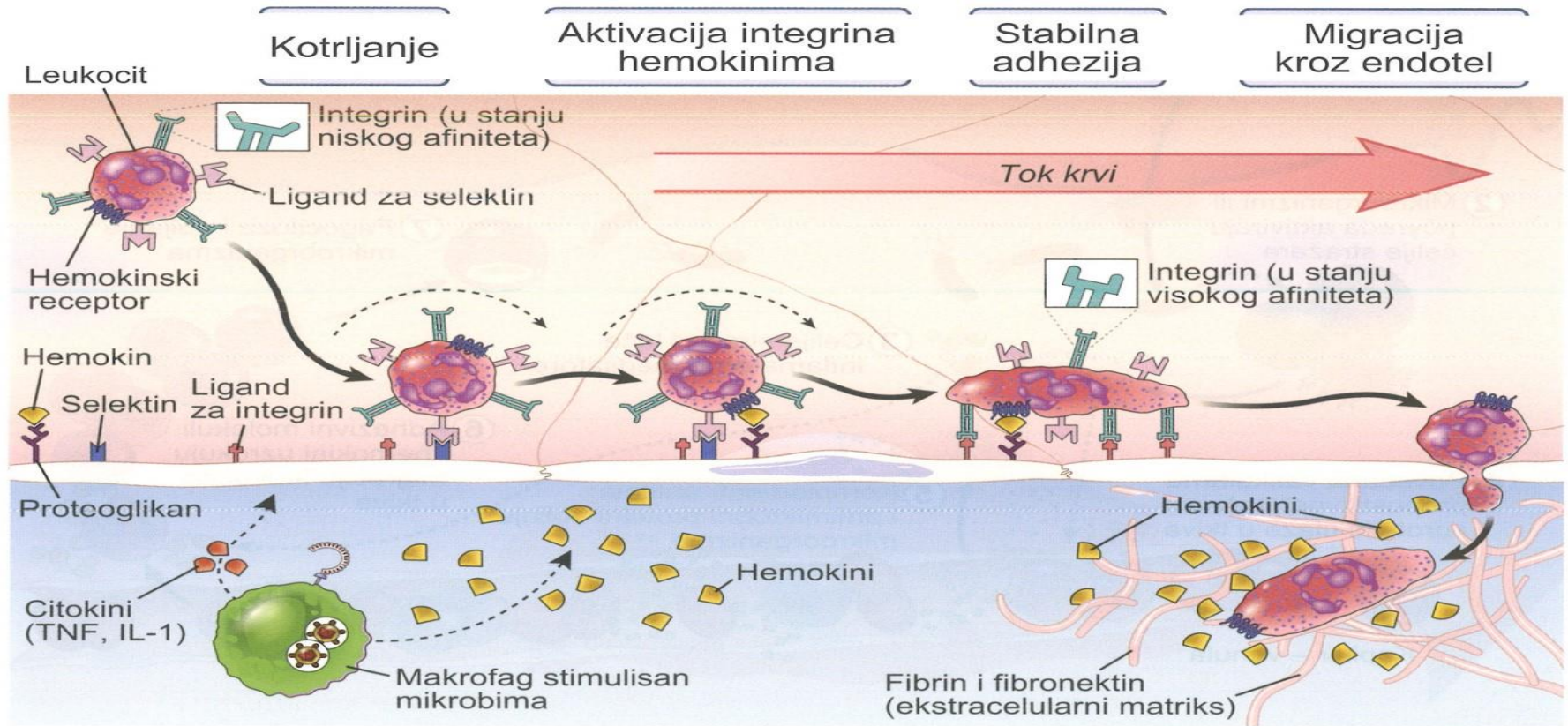


Citokin	Glavni ćelijski izvor(i)	Glavne ćelije na koje deluje i najvažniji biološki efekti
Faktor nekroze tumora (TNF)	Makrofagi, T-ćelije, mastociti	Endotelne ćelije: aktivacija (zapaljenje, koagulacija) Neutrofili: aktivacija Hipotalamus: groznica Jetra: sinteza proteina akutne faze Mišić, masno tkivo: katabolizam (kaheksija) Mnogi ćelijski tipovi: apoptoza
Interleukin-1 (IL-1)	Makrofagi, dendritske ćelije, endotelne ćelije, neke epitelne ćelije, mastociti	Endotelne ćelije: aktivacija (zapaljenje, koagulacija) Hipotalamus: groznica Jetra: sinteza proteina akutne faze T-ćelije: diferencijacija Th17 ćelija
Hemokini	Makrofagi, dendritske ćelije, endotelne ćelije, T-limfociti, fibroblasti, trombociti	Leukociti: povećan afinitet integrina, hemotaksija, aktivacija
Interleukin-12 (IL-12)	Dendritske ćelije, makrofagi	Urođenoubilačke (NK) ćelije i T-ćelije: produkcija IFN-γ, povećana citotoksična aktivnost T-ćelije: diferencijacija Th1 ćelija
Interferon-γ (IFN-γ)	NK ćelije, T-limfociti	Aktivacija makrofaga Stimulacija nekih humoralnih odgovora
IFN tip I (IFN-α, IFN-β)	IFN-α: dendritske ćelije, makrofagi IFN-β: fibroblasti, epitelne ćelije	Sve ćelije: antivirusno stanje, povećana ekspresija molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC molekula) I klase NK ćelije: aktivacija
Interleukin-10 (IL-10)	Makrofagi, dendritske ćelije, T-ćelije	Makrofagi, dendritske ćelije: inhibicija produkcije citokina i hemokina, smanjena ekspresija kostimulatora i MHC molekula II klase
Interleukin-6 (IL-6)	Makrofagi, endotelne ćelije, T-ćelije	Jetra: sinteza proteina akutne faze B-ćelije: proliferacija ćelija koje produkuju antitela
Interleukin-15 (IL-15)	Makrofagi, druge ćelije	NK ćelije: proliferacija T-ćelije: proliferacija
Interleukin-18 (IL-18)	Makrofagi	NK ćelije i T-ćelije: sinteza IFN-γ
TGF-β	Mnogi tipovi ćelija	Inhibicija zapaljenja T-ćelije: diferencijacija Th17 ćelija i regulatornih T-ćelija

Реакције урођене имуности- акутни инфламаторни одговор



Миграција леукоцита из крви на место инфекције



После ингестије микроорганизама макрофаге и дендритске ћелије стварају цитокине (TNF, IL-1) који активирају ендотелне ћелије венула да продукују селектине, лиганде за интегрине и хемокине.

Селектини (Е-селектин и Р-селектин): слабо везивање и котрљање неутрофила. Селектини у основи назива имају лектин што указује на својство да се везују за угљенхидрате

Интегрини: чвршћа адхезија неутрофила за ендотел. Интегрини јер интегришу спољашње сигнале са променом цитоскелета.

Хемокини: активирају неутрофиле и омогућују миграцију у ткиво. Хемокини – хемотактички цитокини

...детаљније

Ако микроорганизам продре у ткиво, ткивни макрофаг га препозна и фагоцитује, што га описним механизмом активише и између осталог он почиње да ствара TNF, IL-1 и хемокине. Они делују на ендотел венула да експримирају Е- и Р- селектине.

Циркулишући неутрофили и моноцити експримирају лиганде за селектине (угљенихидрати) који се везују слабом везом која омогућава котрљање. Ове ћелије исказују на мембрани и интегрине који су у нормално стању ниског афинитета али под дејством хемокина, који су се везали за гликопротеине (пептидогликне) на ендотелним ћелијама, расте афинитет интегрина. Истовремено TNF и IL-1 стимулишу експресију лиганада за интегрине што све заједно зауставља котрљање леукоцита по ендотелу. Они реорганизују цитоскелет и издужују се по површини. Хемокини стимулишу и покретљивост леукоцита и они почињу да мигрирају између ендотелних ћелија кроз зид крвног суда дуж градијента концентрације.

...дакле

Котрљање - **селектини**

Чврсто везивање – **интегрини**

Покретљивост - **хемокини**

Пролаз кроз ендотел - **PECAM-1 (CD31)**

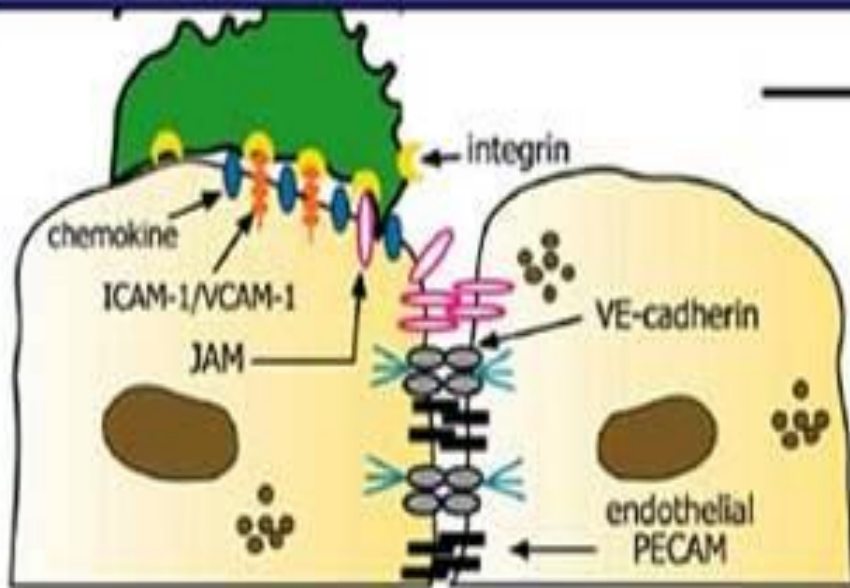
Све се ово одиграва у неколико минута од продора микроорганизма. Овај улазак леукоцита на место инфекције заједно са вазодилатацијом и екстравазацијом течности и протеина у ткиво представља запаљење (инфламацију).

Урођени недостаци интегрин и лиганада за селективне повећавају осетљивост на инфекције и називају се дефицијенције адхезивних молекула.

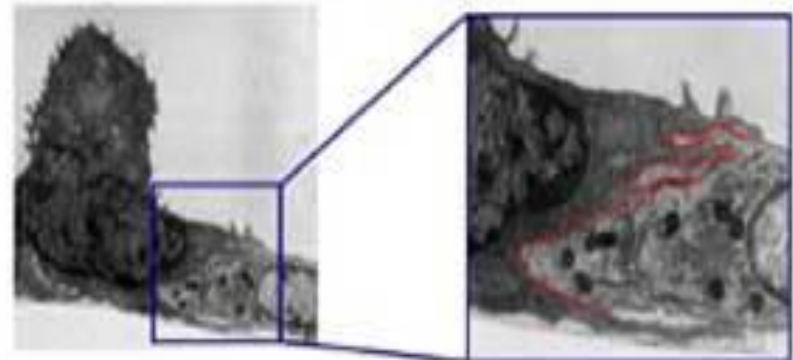
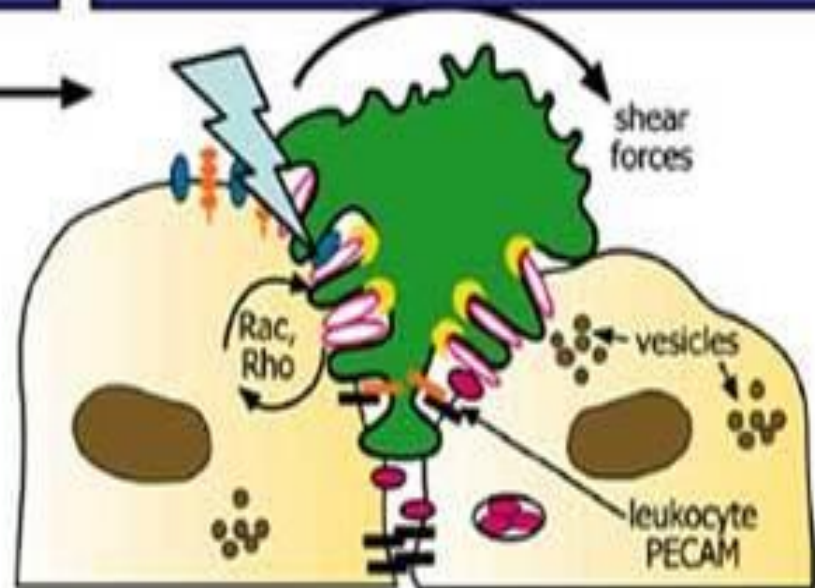
Nota bene:

Исте механизме уласка у ткиво коористе и активирани Т лимфоцити и моноцити.

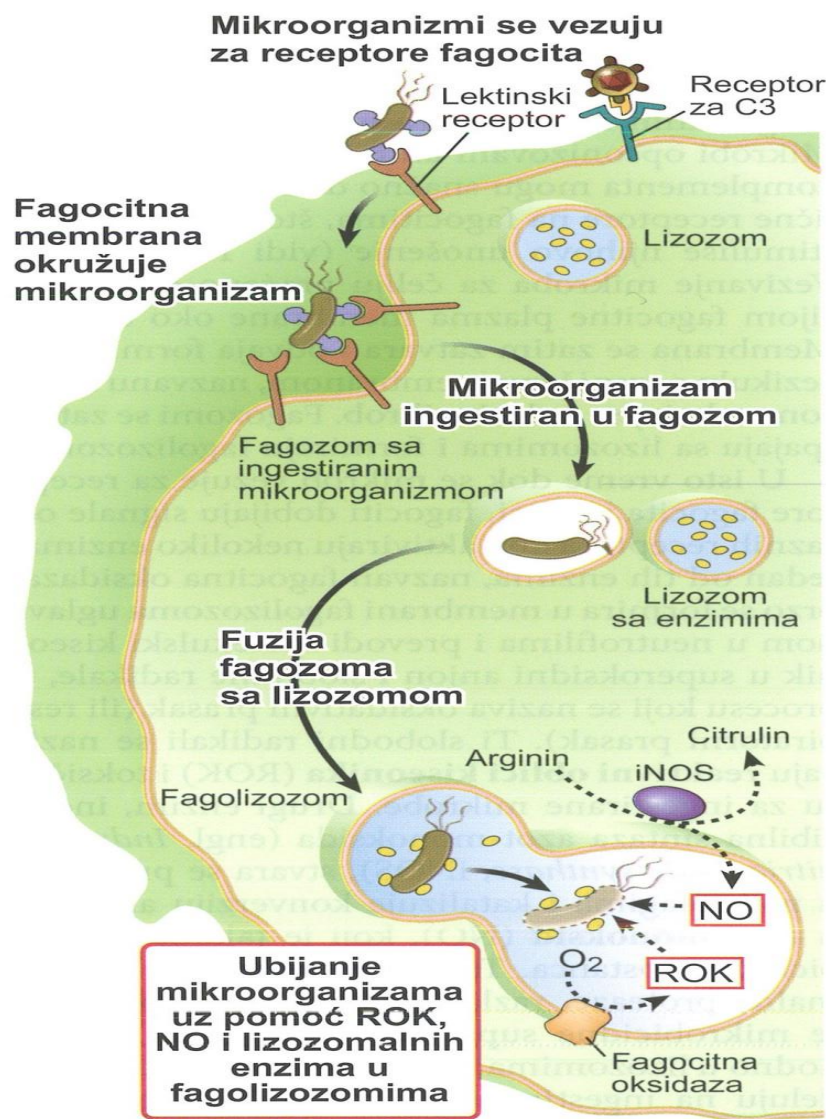
Locomotion (shear-independent)



Protrusion (shear-dependent)



Фагоцитоза и интрацелуларно убијање микроба



ROS = реактивни облици кисеоника (од енгл. Reactive Oxygen Species) настају дејством фагоцитне оксидазе

iNOS = индуцибилна NO синтетаза, преводи аргинин у NO

Лизозомалне протеазе

Ослобађање ензима у околину оштећује ткива

Наследни недостатак фагоцитне оксидазе – хронична грануломатозна болест. Фагоцити нису способни да елиминишу ингестиране микробе па на место инфекције долази све више макрофага и лимфоцита на место инфекције - ГРАНУЛОМ

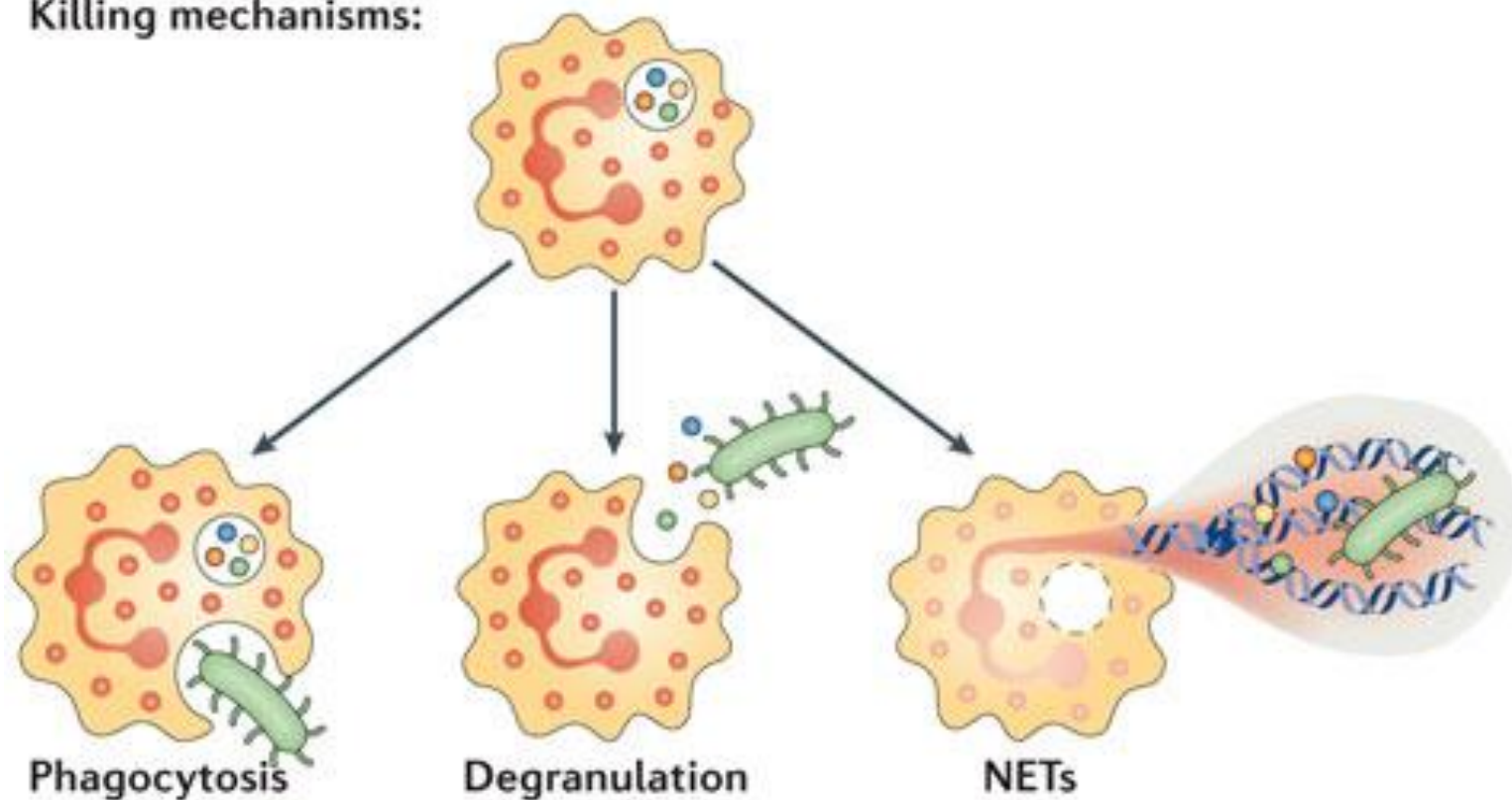
...и још о фагоцитима

Осим што фагоцитују и убијају микроорганизме они производе и цитокине који привлаче и активирају друге леукоците, луче факторе раста и ензиме који који поправљају оштећена ткива и замењују их везивом.

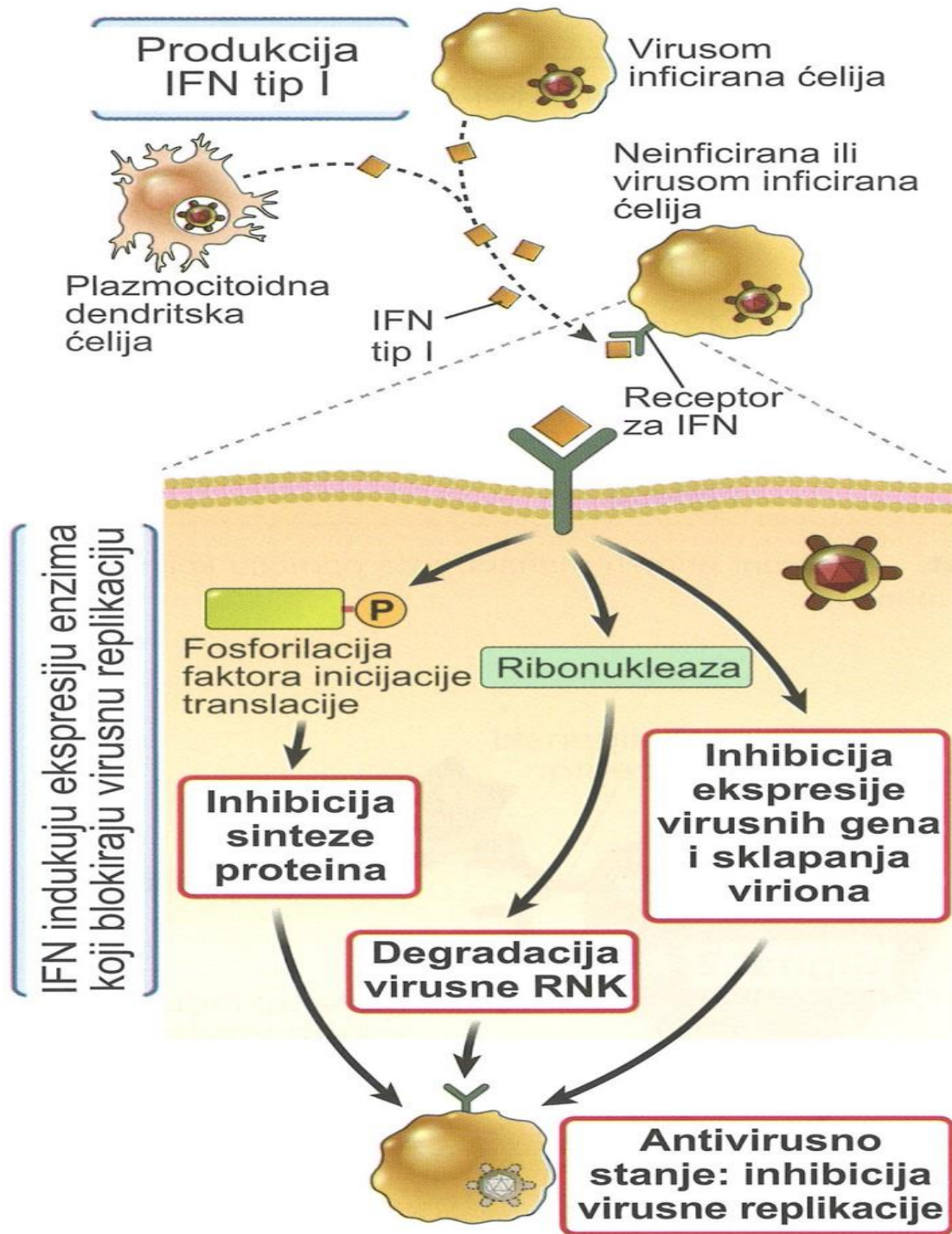
Макрофаги стимулишу Т лимфоците али и одговарају на цитокине и друге сигнале који потичу од Т лимфоцита па функционишу и као ефекторске ћелије целуларне имуности.

Екстрацелуларне замке неутрофила (енгл. *Neutrophil Extracellular Traps, NET*)

Killing mechanisms:



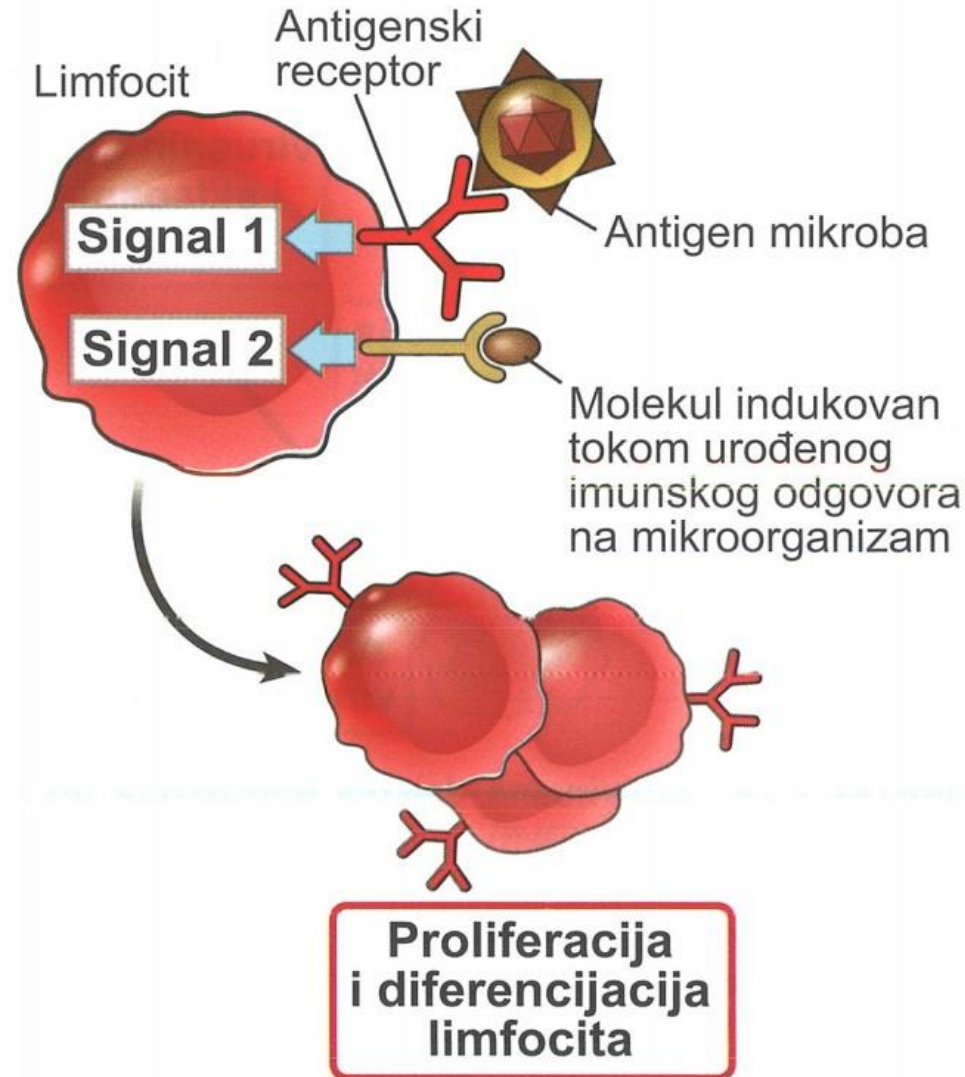
Антивирусна дејства интерферона тип I



Како микроорганизми избегавају урођену имуност?

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

Како урођена имуност стимулише стечени имунски одговор?



Обезбеђује **други сигнал** за активацију лимфоцита (адјуванси)

...други сигнал...примери...наруџбина од стечене имуности

