



# НЕСПЕЦИФИЧНА И СПЕЦИФИЧНА ЗАШТИТА ОРГАНИЗМА

доц. др Бојана Стојановић

# Садржај предавања

- Неспецифична заштита организма
- Циркулишуће ефекторске ћелије и фагоцитоза
- Специфична заштита организма
- Типови реакција преосетљивости
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у I типу преосетљивости
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у II типу преосетљивости.
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у III типу преосетљивости.
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у IV типу преосетљивости.
- Имунска толеранција и ауто толеранција
- Аутоимунске болести

# Увод у имунски систем

Имуност – отпорност на болест

Имунски систем – ћелије, ткива и молекули

Имунски одговор – акција имунског система

# 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

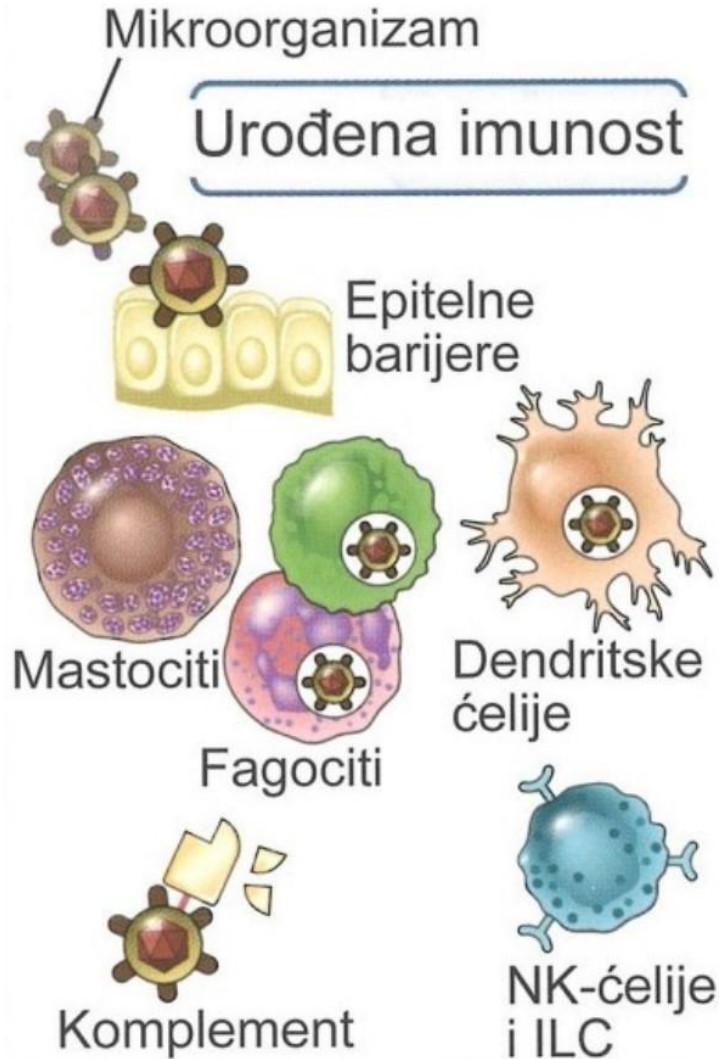
# УРОЂЕНА И СТЕЧЕНА ИМУНОСТ

- 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

- **Не-инфламаторна заштита**
  - интактна кожа и слузокоже
  - кретање течности и мукуса у респираторном, гастроинтестиналном и генитоуринарном систему механички чисти површину слузокожа
  - рН у желуцу, лизозим у сузама, пљувачка, мукус
  - нормална бактеријска флора коже и слузокожа
- **Инфламаторна заштита**
  - циркулишуће ефекторске ћелије
  - циркулишући ефекторски протеини
  - цитокини
  - Запаљењска реакција

# Урођена (неспецифична) имуност



Очуван интегритет  
Специјализоване ћелије  
Природни антибиотици

Фагоцити

Дендритске ћелије

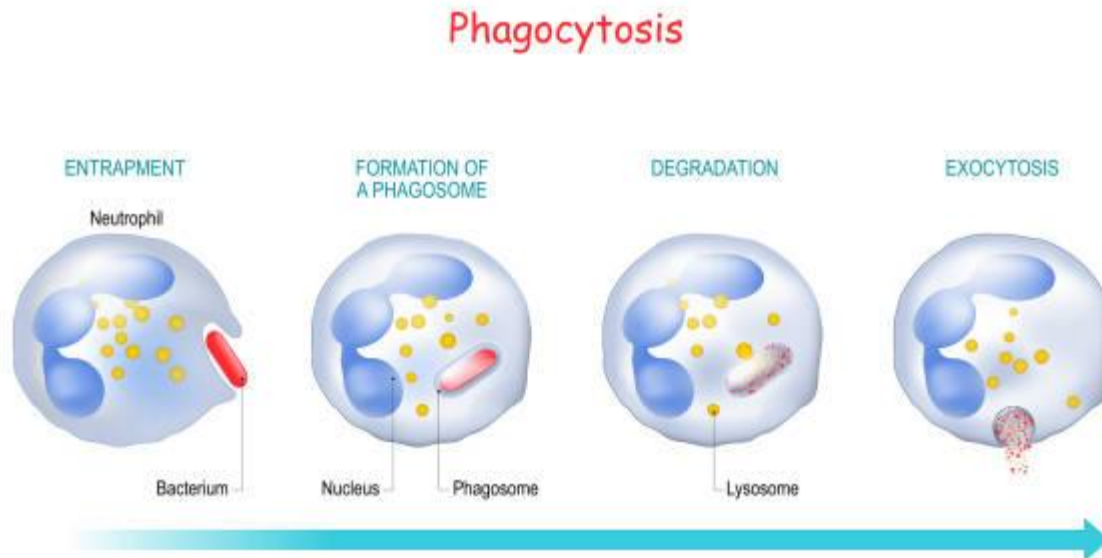
NK ћелије

Комплемент

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

# Фагоцитоза

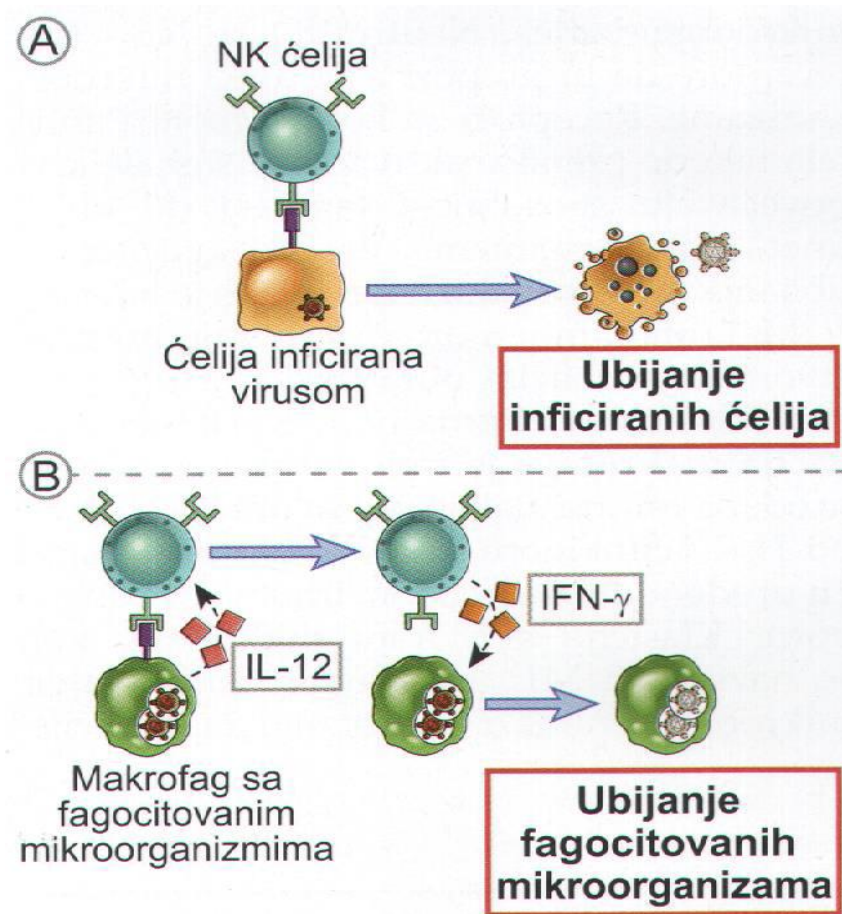
- Фазе фагоцитозе
- фаза препознавања
  - директно препознавање
  - индиректно препознавање
- фаза увлачења („енглобисања“)
- фаза интраћелијске елиминације патогеног агенса





# NK ћелије

- убијају инфициране, туморске, старе и оштећене ћелије

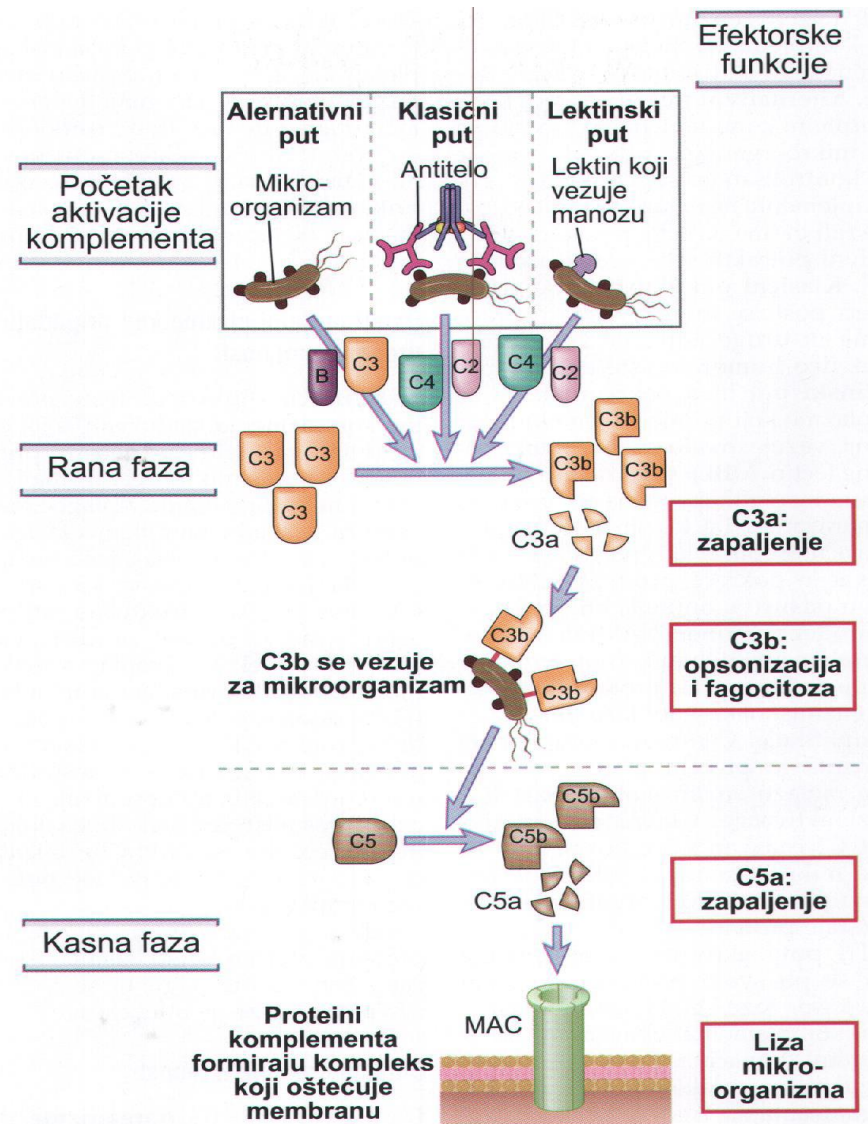


# Циркулишући ефекторски протеини

- **Систем комплемената**- протеини који се активирају класичним и алтернативним путем (C3b, C5)
- **Протеини акутне фазе** из јетре после дејства IL-1
- **С реактивни протеин** (опсонизација, активира комплемент)
- **Лектин, C1q** на мастоцитима
- **Лизозоми** (протеолитички ензим у макрофагима, делује на Гр+ бактерије)
- **Пропердин** активира алтернативни пут комплемената
- **Базни протеини** имају антибактеријско дејство
- **Цитокини**

# Систем комплемента

- чини двадесетак протеина плазме, који се нормално налазе у неактивном облику
- могу се активирати
  - алтернативним путем (неспецифична заштита)
  - класичним путем (антиген-антитело комплексима – специфична заштита) и
  - лектинским путем

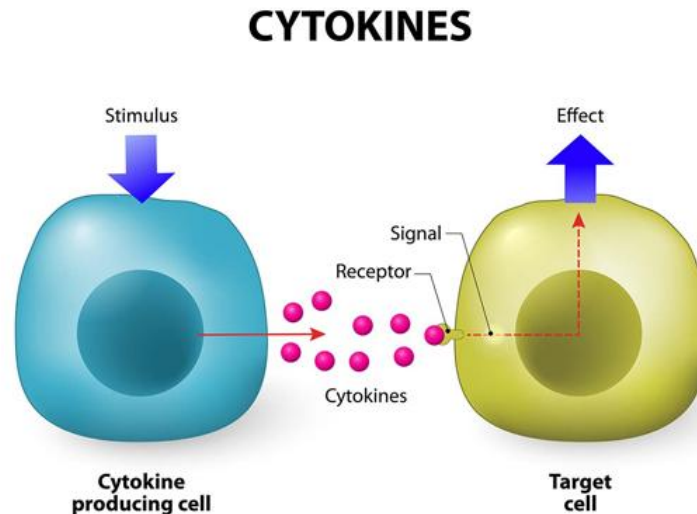


# Протеини акутне фазе запаљења

- синтетишу се у јетри под дејством проинфламаторних цитокина
- улога протеина акутне фазе у неспецифичној заштити је вишеструка:
  - укључени су у позитивну хемотаксу
  - стимулацију опсонизације и адхеренције фагоцита
  - активација комплемента алтернативним путем
- у протеине акутне фазе убрајају се: С реактивни протеин, лектин који везује манозу, алфа 1 антитрипсин, алфа 2 макроглобулин, фибриноген и серумски амилоид А

# Цитокини

- су солубилни продукти ћелија који омогућавају међућелијску комуникацију
- синтетишу се у одговору на стимулацију
- механизам њиховог дејства може бити:
  - аутокрини
  - паракрини
  - ендокрини

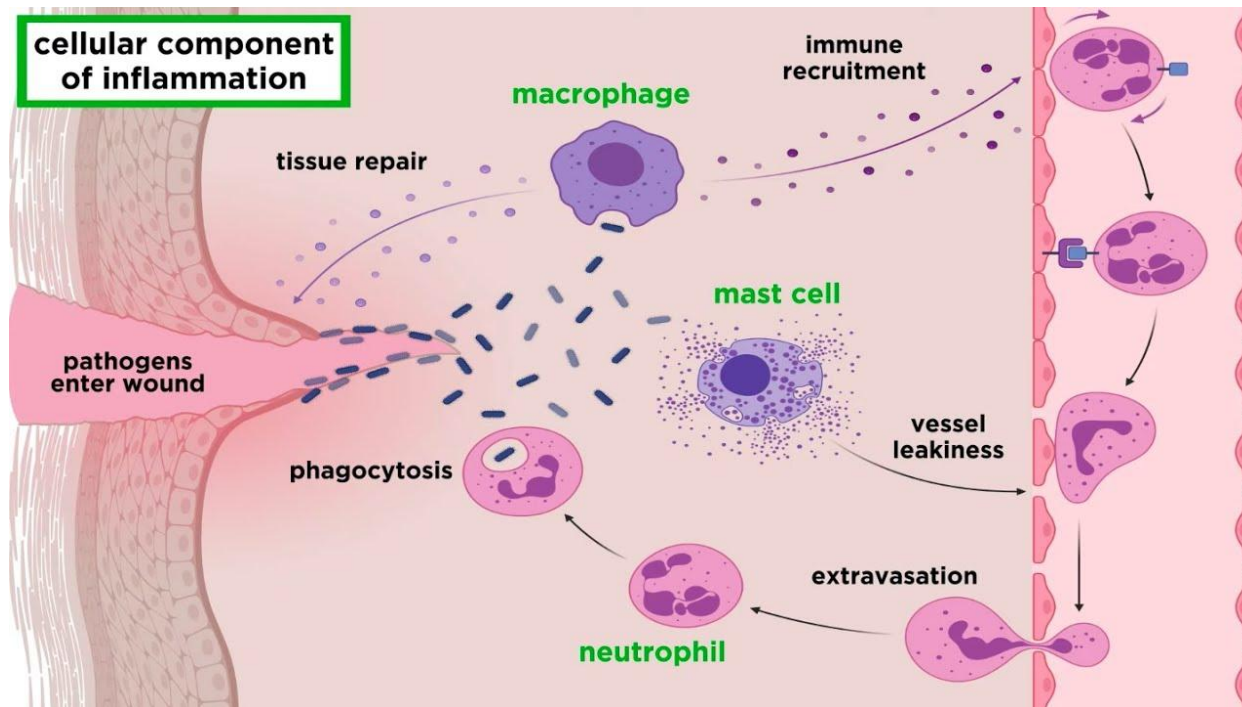


# ЦИТОКИНИ

- контролишу вирусну инфекцију: интерферон алфа (IFN- $\alpha$ ) и интерферон бета (IFN- $\beta$ )
- укључени у настанак запаљењске реакције: интерлеукин 1 (IL-1), фактор некрозе тумора (TNF) и хемокини
- стимулишу пролиферацију и активацију NK ћелија: интерлеукин 15 (IL-15) и интерлеукин 12 (IL-12)
- активишу макрофаге: интерферон гама (IFN- $\gamma$ )
- локализују запаљењски процес: интерлеукин 10 (IL-10) и трансформишући фактор раста бета (*transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ )
- стимулишу пролиферацију неутрофилних леукоцита (у костној сржи) и синтезу протеина акутне фазе (у хепатоцима): интерлеукин 6 (IL-6)

# Запаљење

- запаљење или инфламација представља неспецифичну одбрамбену реакцију, која настаје као одговор организма на оштећење или смрт ћелија
- запаљење је реакција живог ткива на повреду



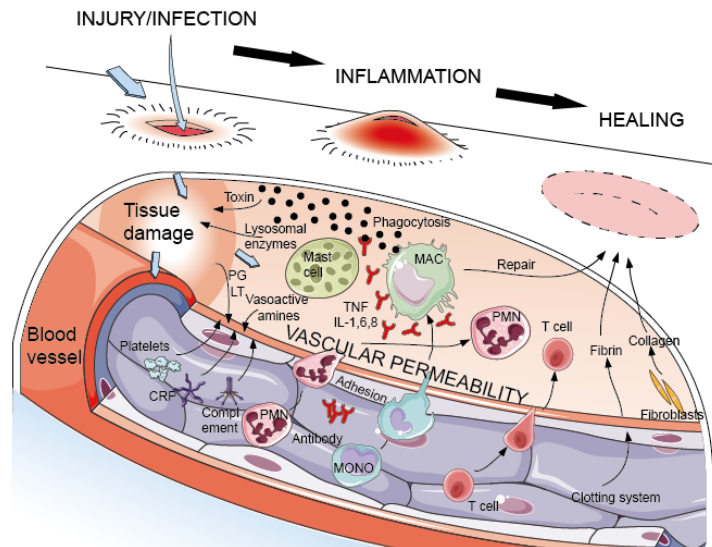
# Запаљење

- Према пореклу, узрочници запаљења деле се на:
  - факторе неживе природе и
  - факторе живе природе
- Према дужини трајања разликују се:
  - акутно запаљење
  - субакутнозапаљење
  - хроничнозапаљење



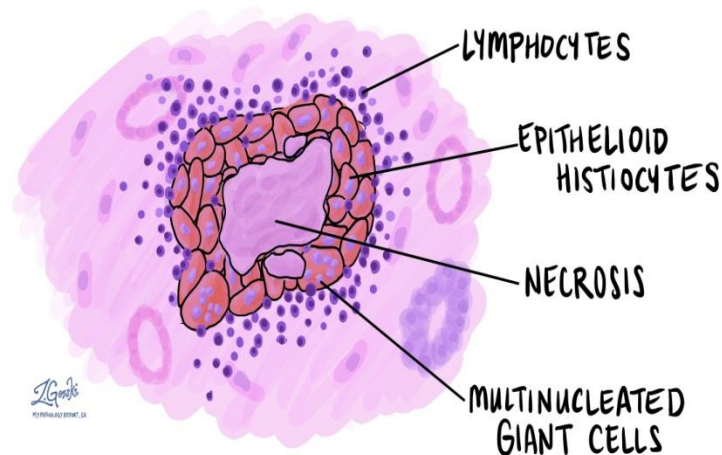
# Акутно запаљење

- Запаљенску реакцију карактеришу:
  - васкуларне промене (промене у микроциркулацији у подручју запаљења)
  - стварање отока (излазак крвне плазме из микроциркулације у периваскуларно ткиво)
  - формирање целуларног ескудата (акумулација инфламаторних ћелија)
  - убрзани метаболички процеси у подручју запаљења и
  - поремећај функције ткива/органа који је захваћен запаљењем



# Хронично запаљење

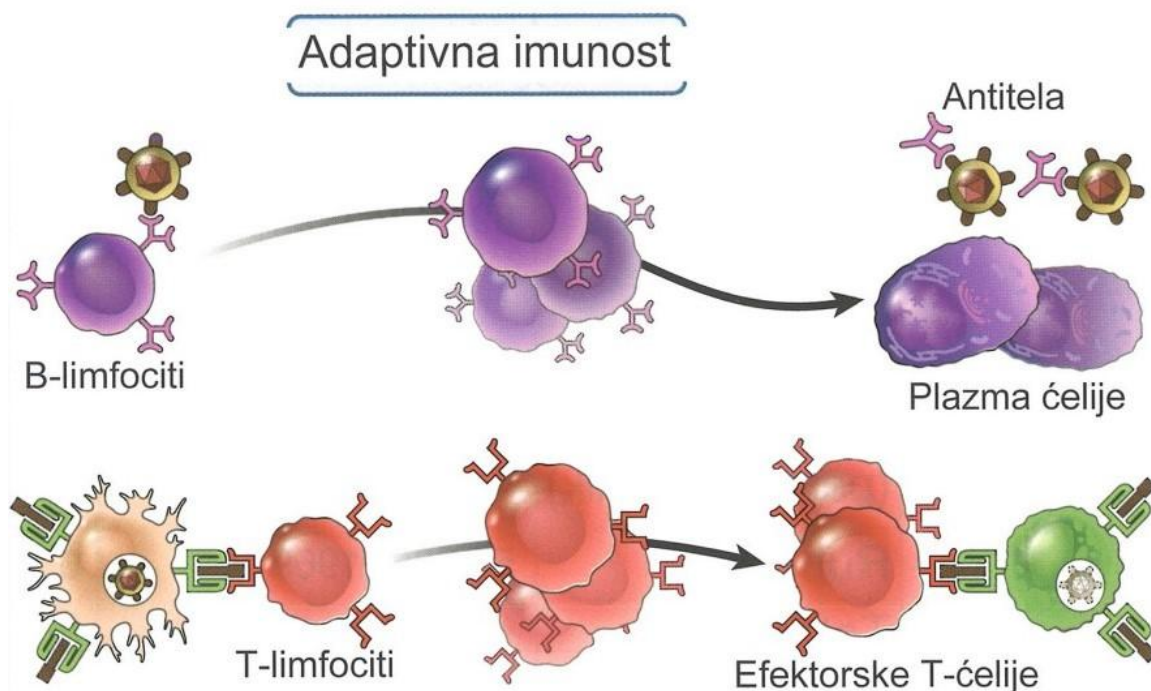
- Дуготрајно запаљење у којем се удружено јављају процеси активног запаљења, ткивних оштећења и опоравка (репарације) оштећеног ткива
- Хронично запаљење се одликује постепеним настанком, слабијим интензитетом и дужом еволуцијом запаљенског процеса, са предоминацијом пролиферативних промена



# Стечена (специфична) имуност

Хуморална имуност – антитела, В лимфоцити – одговор на екстраћелијске антигене, одговара на све врсте антигена (протеине, угљене хидрате, липиде, нуклеинске киселине...)

Целуларна имуност – Т лимфоцити – одговор на интраћелијске антигене, одговара углавном на протеине



# Особине стеченог имунског одговора

Особине	Функционални значај
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



A

## Prepoznavanje antigena

## Efektorske funkcije

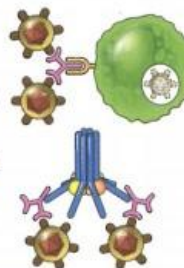
B-limfocit



Mikrob

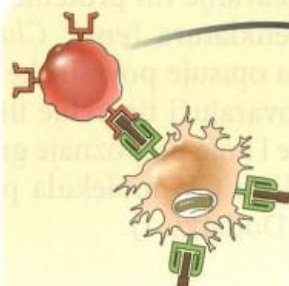


Antitela



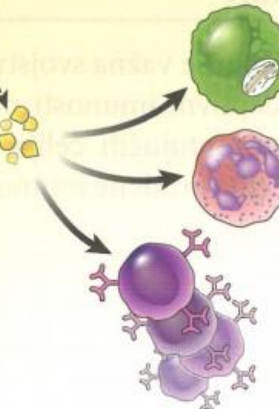
Neutralizacija  
mikroba,  
fagocitoza,  
aktivacija  
komplementa

Pomoćnički  
T-limfocit



Antigen mikroorganizma  
koji prikazuje  
antigen-prezentujuća ćelija

Citokini



Aktivacija  
makrofaga

Zapaljenje

Aktivacija  
B-limfocita

Citotoksični  
T-limfocit  
(CTL)

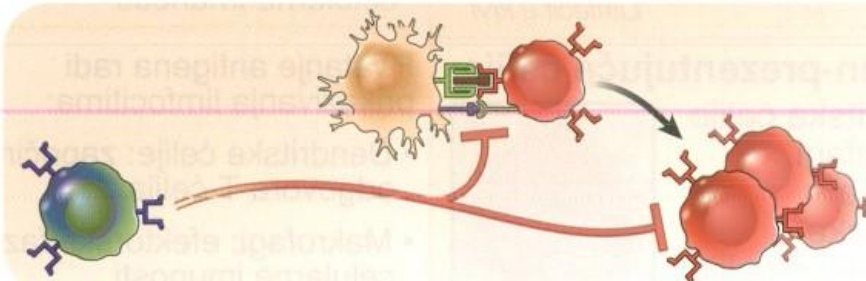


Inficirana  
ćelija koja eksprimira  
antigen mikroorganizma



Ubijanje  
inficirane  
ćelije

Regulatorni  
T-limfocit

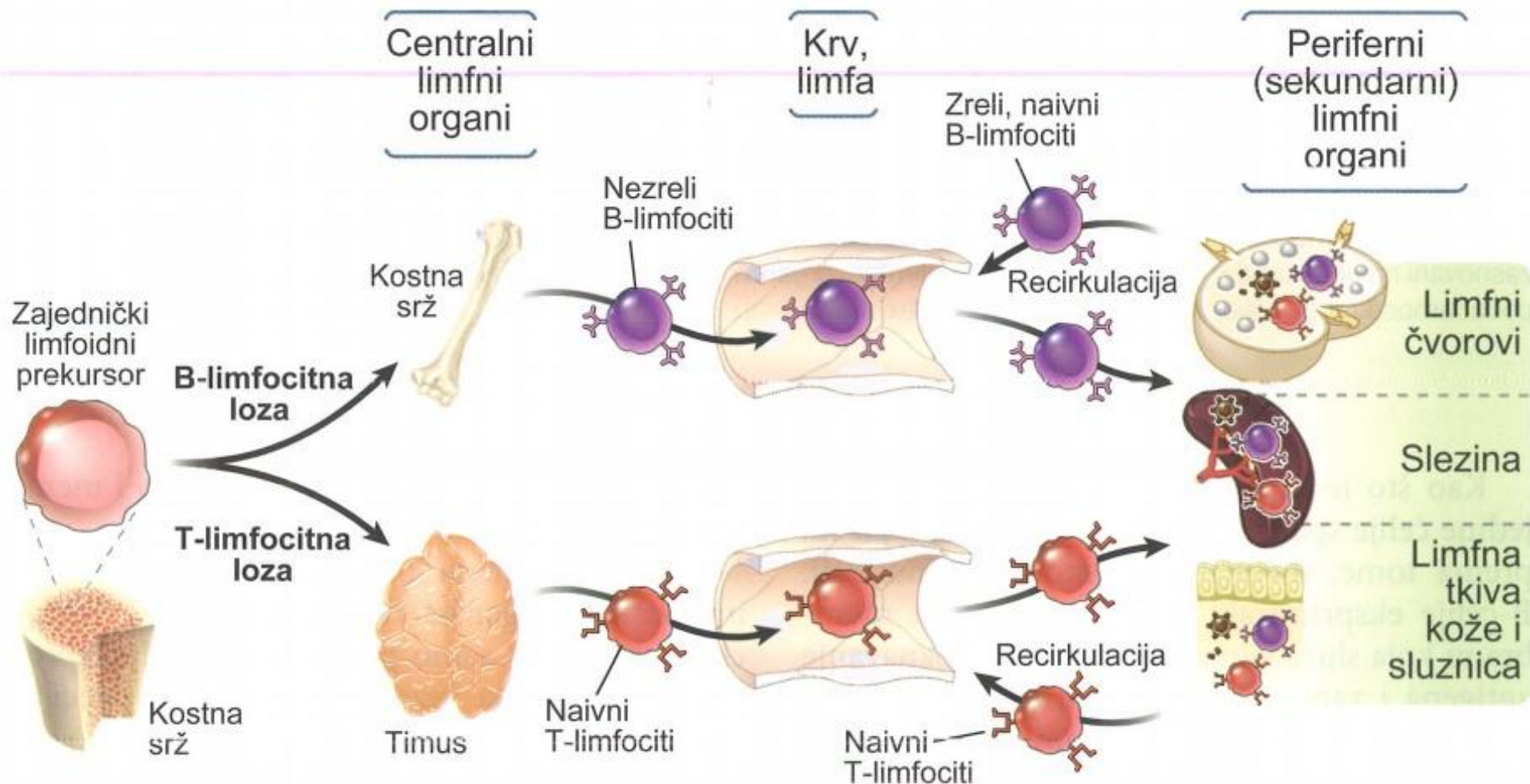


Supresija  
imunskog  
odgovora

# Ткива имунског система

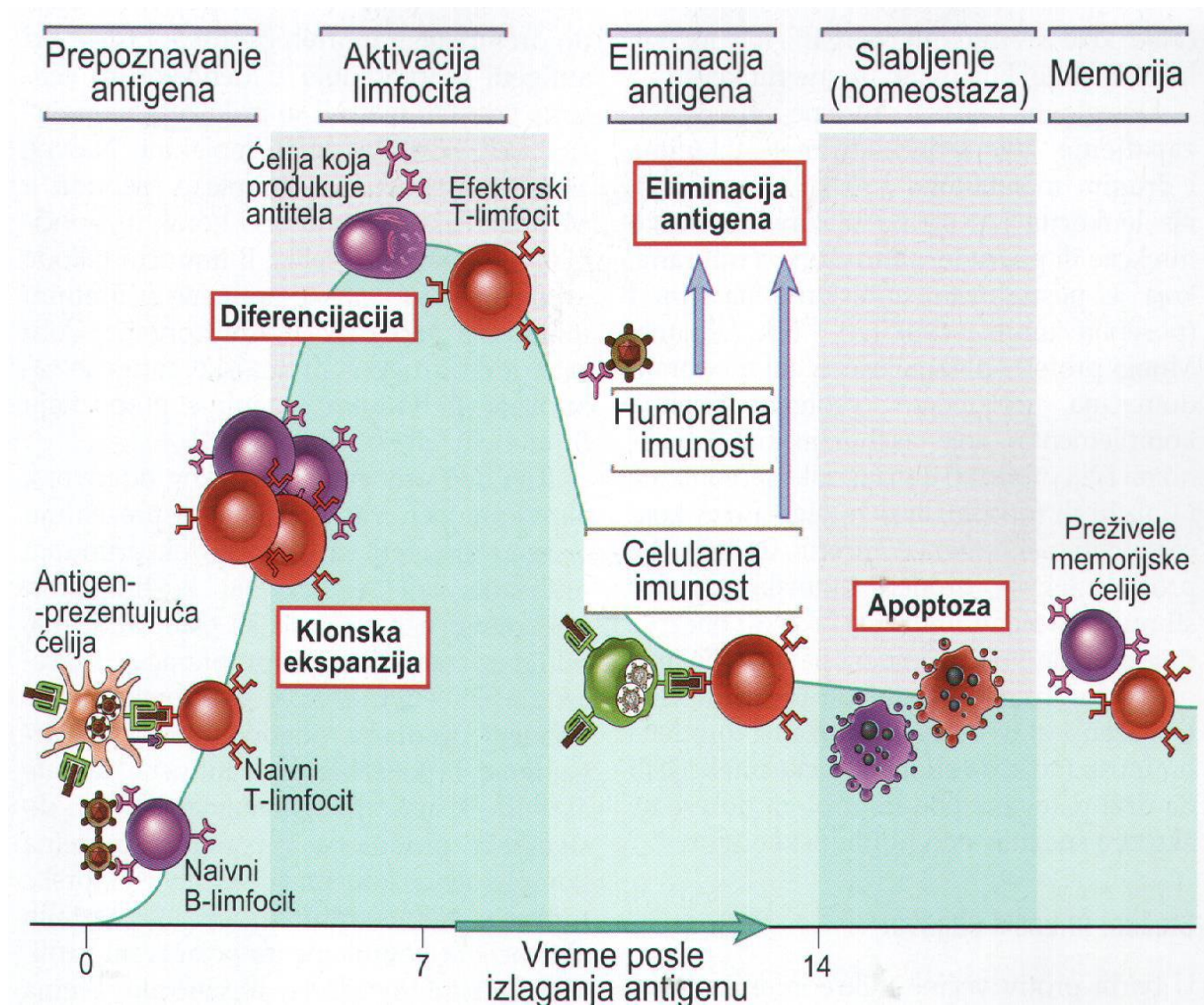
- **Централни (примарни) лимфни органи:**
  - Костна срж
  - Тимус(У њима настају зрели наивни имунокомпетентни лимфоцити)
- **Периферни (секундарни) лимфни органи:**
  - Лимфни чворови
  - Слезина
  - Имунски систем коже и слузокожа (Тонзиле, Пајерове плоче...)(У њима започиње стечени имунски одговор)

# Сазревање лимфоцита





# Фазе специфичног имунског одговора





# Имунодефицијенције

- Имунодефицијенције су поремећаји у броју и/или функцији специфичних ћелија имунског система, услед којих се смањује одбрамбена способност организма
- Све имунодефицијенције се деле на:
  - Урођене или примарне- последица су генетских грешака услед којих настају поремећаји у развоју примарних лимфоидних органа или поремећаји у сазревању имунокомпетентних лимфоцита. Најчешће се манифестују у дечијем узрасту
  - Стечене или секундарне- последица су смањеног броја имунокомпетентних лимфоцита услед вирусне инфекције (AIDS), имуносупресивне терапије, потхрањености и узнатредовалих стадијума тумора. Могу настати у било ком периоду живота

# Примарне имунодефицијенције

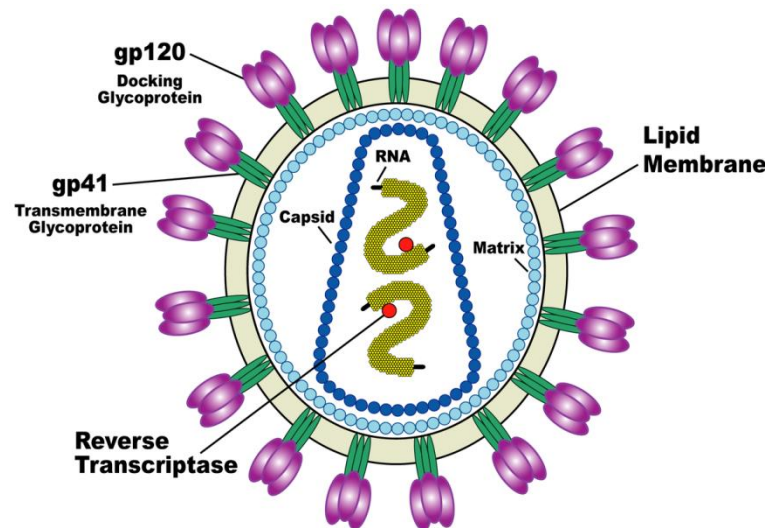
Болест	Функционални поремећај
Хронична грануломатозна болест	Поремећај стварања реактивних облика кисеоника у леукоцитима
Дефицијенција атхезивних молекула тип 1	Дефицијентна експресија бета 2 интегрина, слабљење функција леукоцита зависних од атхезије
Дефицијенција атхезивних молекула тип 2	Дефицијентна експресија лиганда за ендотелне селектине (Е и Р), онемогућава миграцију леукоцита у ткива
Дефицијенција С3 компоненте комплемента	Поремећај у активацији комплемента

# Секундарне имунодефицијенције

Узрок	Механизам
Инфекција вирусом хумане имунодефицијенције	Смањење броја помоћничких CD4+ Т лимфоцита
Протеинско-калоријска малнутриција	Метаболички поремећаји који доводе до инхибиције сазревања и функције лимфоцита
Лечење тумора зрачењем или хемиотерапијом	Смањен број прекурсора свих леукоцита у костној сржи
Метастазе тумора у костну срж	Смањење простора за развој леукоцита
Уклањање слезине	Смањење фагоцитозе микроорганизама

# AIDS

- Синдром стечене имунодефицијенције (*acquired immunodeficiency syndrome, AIDS*)
- Ретровирус оштећује CD4+ Т лимфоците
- Последице смањеног броја и функције Т помоћничких лимфоцита
- Развијају се опортунистичке инфекције и тумори



# **РЕАКЦИЈЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ**

# Реакције преосетљивости

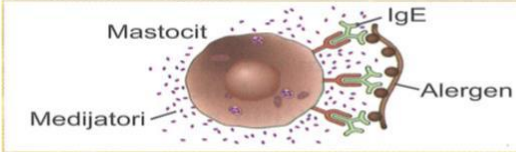
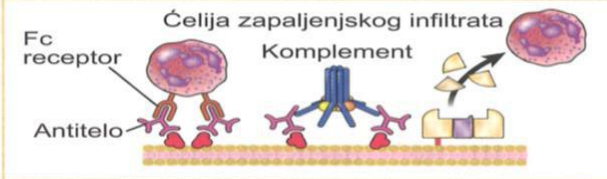
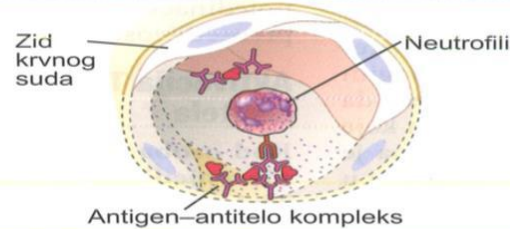
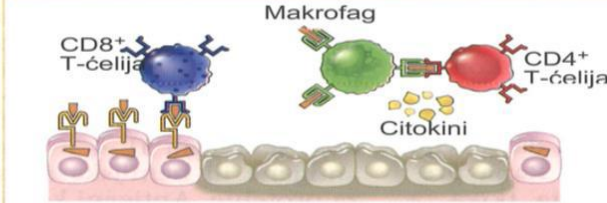
Прекомерни и неодговарајући имунски одговор на присуство неког антигена је **ХИПЕРСЕНЗИТИВНОСТ** или *хиперсензитивна реакција*

- у основи имају неки **имунски процес**
- **антигени – алергени**
- **први контакт – сензибилизација**
- **други и сваки наредни контакт – манифестна алергијска реакција**

# Реакције преосетљивости

- Подела:
- према времену које протекне од контакта са алергеном до алергијске реакције: **ране и позне**
- према патогенези имунских оштећења (по *Coombs-у* и *Gell-у*) на **IV** типа

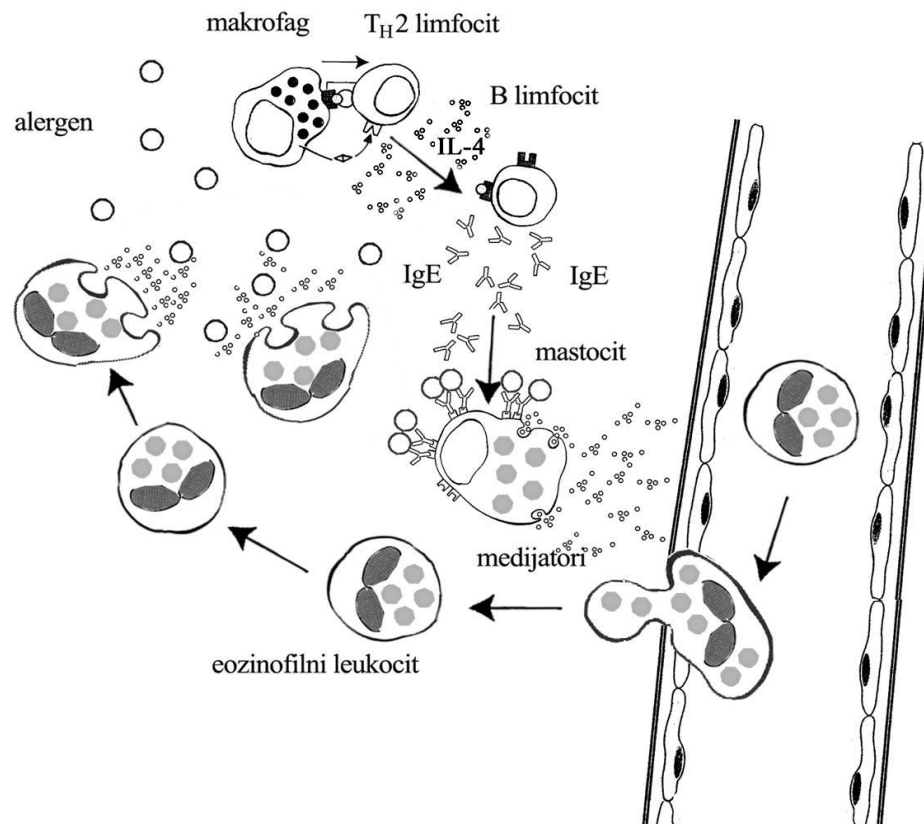
# Типови преосетљивости

Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i nastanka bolesti
Rana preosetljivost (I tip)	<p>Th2 ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili</p> 	<p>Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini)</p> <p>Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, neutrofili)</p>
Bolesti izazvane antitelima (II tip)	<p>IgM i IgG antitela protiv antigena na površini ćelija ili antigena ekstracelularnog matriksa</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita (neutrofila i makrofaga) posredovana kompleментом i Fc receptorima</p> <p>Opsonizacija i fagocitoza ćelija</p> <p>Poremećaji u ćelijskoj funkciji, npr. signalizacija receptora za hormone ili neurotransmitere</p>
Bolesti posredovane imunskim kompleksima (III tip)	<p>Imunski kompleksi cirkulišućih antigena i IgM ili IgG antitela istaloženi na bazalnoj membrani krvnih sudova</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita posredovana kompleментом i Fc receptorima</p>
Bolesti posredovane T-ćelijama (IV tip)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD4<sup>+</sup> T-ćelije (zapaljenje posredovano citokinima)</li> <li>2. CD8<sup>+</sup> CTL (citoliza posredovana T-ćelijama)</li> </ol> 	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktivacija makrofaga, zapaljenje posredovano citokinima</li> <li>2. Direktno ubijanje ciljnih ćelija, zapaljenje posredovano citokinima</li> </ol>



# ПАТОГЕНЕЗА I ТИПА ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- физиолошка основа I типа преосетљивости: **имунски одговор на вишецелуларне паразите**
- идентичан след имунских реакција активисан алергеном проузрокује настанак реакције преосетљивости типа I



# НАЈЧЕШЋИ АЛЕРГЕНИ



- Антигени који изазивају тип I хиперсензитивне реакције се називају **алергени**.
- **Протеини**: страни серум, вакцине
- **Биљни полени**
- **Лекови**: пеницилин, сулфонамиди, локални анестетици, салицилати
- **Храна**: орах, сунцокрет, јаја, грашак, пасуљ, млеко
- **Продукти инсеката**: отров пчеле, осе, мрављи отров
- **Споре гљива**
- **Длаке животиња**



# Карактеристике алергена

<b>Features of inhaled allergens that may promote the priming of T<sub>H</sub>2 cells that drive IgE responses</b>	
<b>Protein</b>	Only proteins induce T-cell responses
<b>Enzymatically active</b>	Allergens are often proteases
<b>Low dose</b>	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
<b>Low molecular weight</b>	Allergen can diffuse out of particle into mucus
<b>Highly soluble</b>	Allergen can be readily eluted from particle
<b>Stable</b>	Allergen can survive in desiccated particle
<b>Contains peptides that bind host MHC class II</b>	Required for T-cell priming

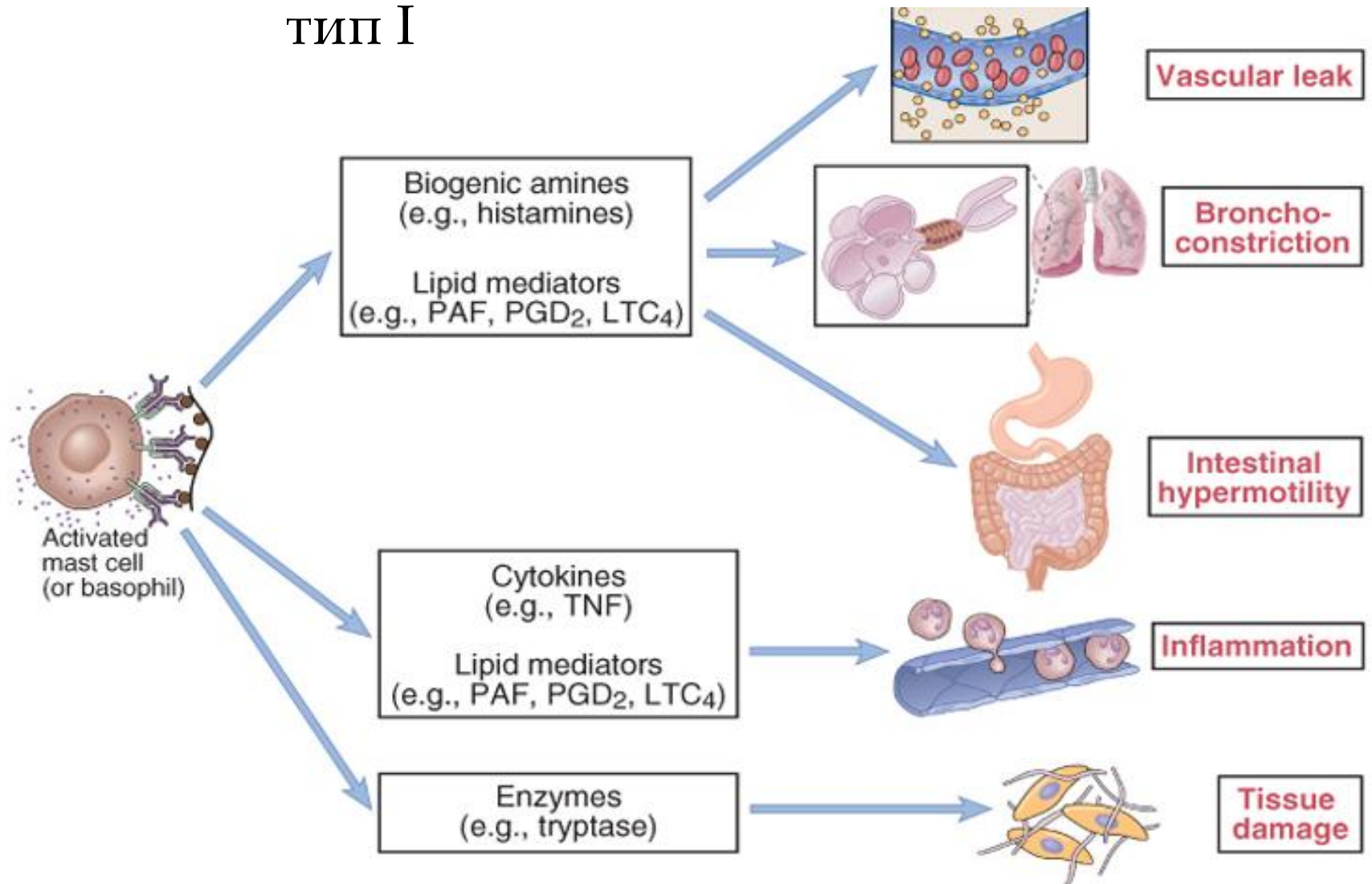
Figure 12-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Фазе I типа преосетљивости

- **рана фаза I типа преосетљивости:**
  - почиње за 5-10 минута и пролази за мање од 1 сата
  - настаје активација мастоцита и базофилних леукоцита
  - настаје вазодилатација, повећање пропустљивости крвних судова и спазам глатких мишића
- **касна фаза I типа преосетљивости:**
  - почиње 2-8 сати после контакта са алергеном
  - карактерише се акумулацијом инфламаторних ћелија (посебно еозинофилних леукоцита) и настанком ткивних оштећења

# Биолошки ефекти медијатора реакције преосетљивости тип I





# КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ РАНЕ ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Animal hair Insect bites Allergy testing	Through skin	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)

Figure 12-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



# Анафилактоидна реакција

- синдром који се клинички не може разликовати
- исти медијатори
- ослобађање медијатора није проузроковано IgE антителима
- није неопходан претходни контакт са иритирајућом супстанцом

Анафилактоидну реакцију могу изазвати:

- **физички фактори** (екстремне температуре, зрачење)
- **хемијски фактори**, неки лекови и веноми

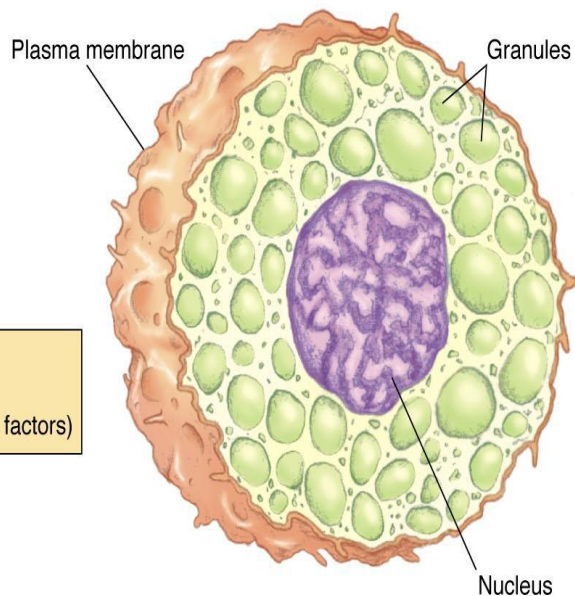
# Анафилакса или анафилктоидна реакција?

**Cause: Mast cell stimulated by:**

- Physical injury (e.g., trauma, radiation, temperature extremes)
- Chemical agent (e.g., toxin, venom, enzyme, neutrophil-produced protein)
- Immunologic process (e.g., allergic reaction/IgE antibody, activated complement)

**Result: Degranulation**

(release of histamine, serotonin, and chemotactic factors)



**Result: Synthesis**

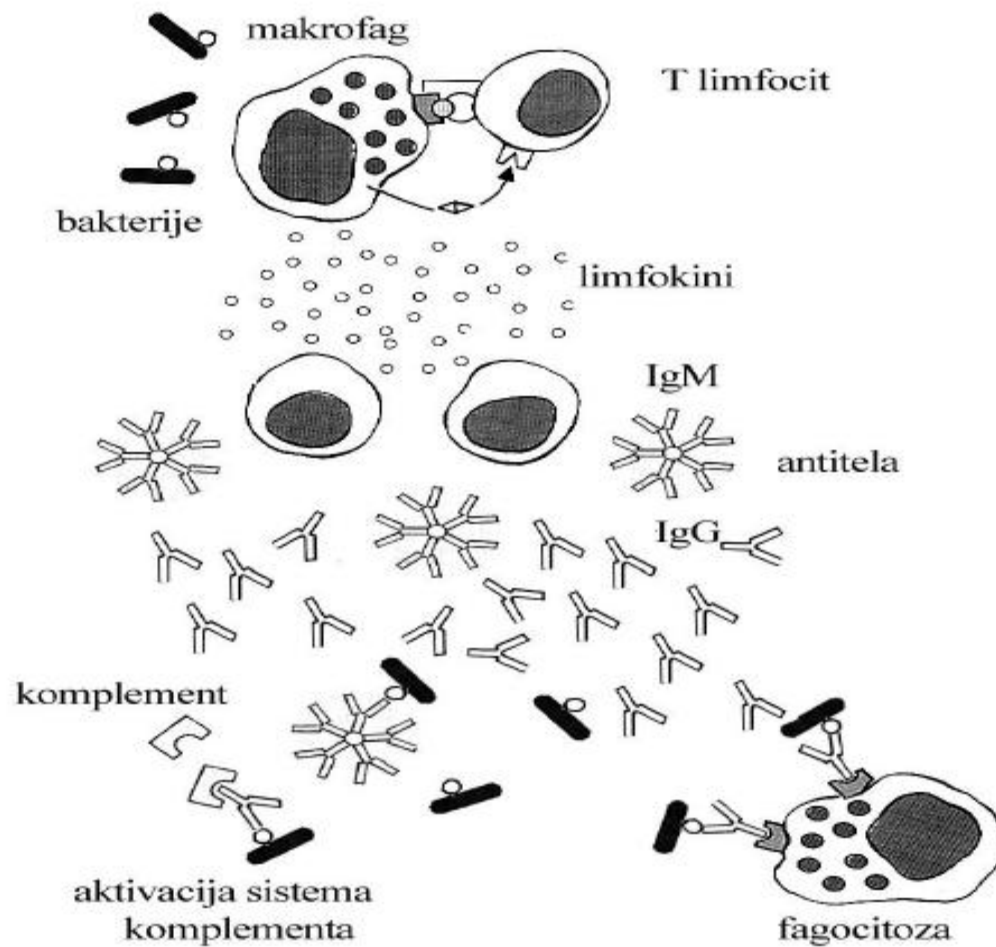
(construction of leukotrienes and prostaglandins)

# Патогенеза анафилактичне реакције

- **фиксација система комплемента:**
  - ослобађање анафилатоксина (C3a, C5a) нпр. радиоконтрастни медијум
- **стварање кинина:**
  - АСЕ инхибитори
- **директно ослобађање:**
  - хистамина: опиоиди, haemassel
  - метаболита арахидонске киселине: аспирин, нестероидни антиинфламаторни лекови

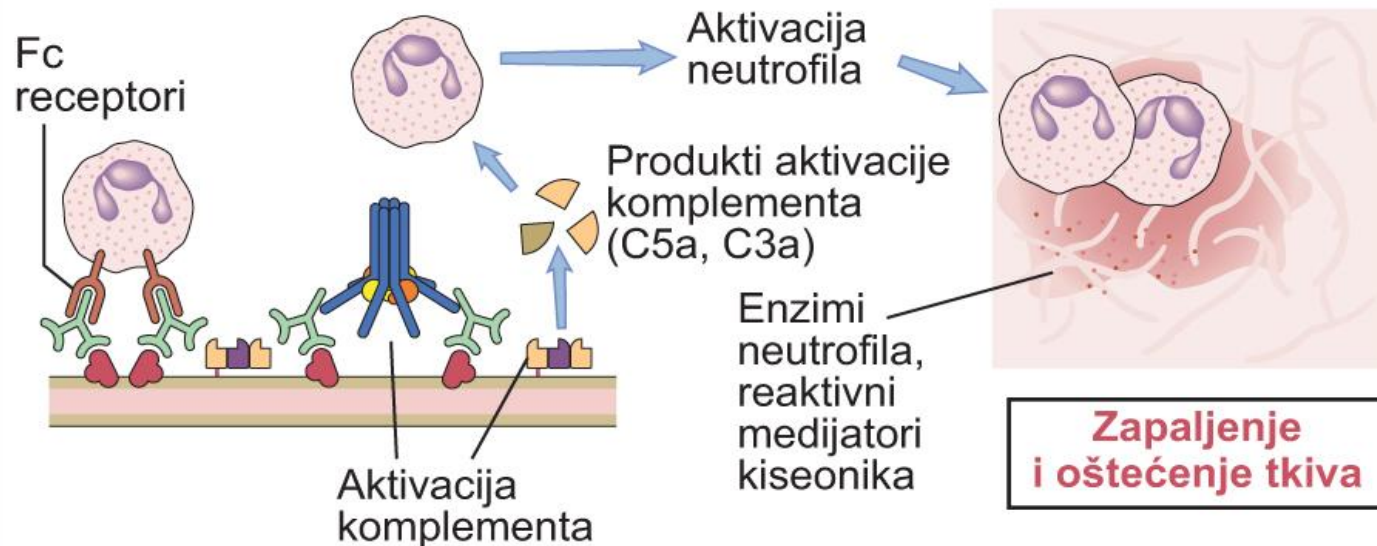
## II тип преосетљивости

- настаје услед реакције **IgG** и **IgM** антитела са антигенима који су експримирани на **ћелијској мембрани**:
  - који су саставни део ћелијске мембране
  - који су као солубилни антигени везани за ћелијску мембрану (нпр., лекови)
- Механизми којима ефекторске ћелије изазивају оштећења таргет ћелија у реакцијама II типа преосетљивости **идентични су** физиолошким механизмима укљученим у одбрану организма од патогених микроорганизама (бактерија)

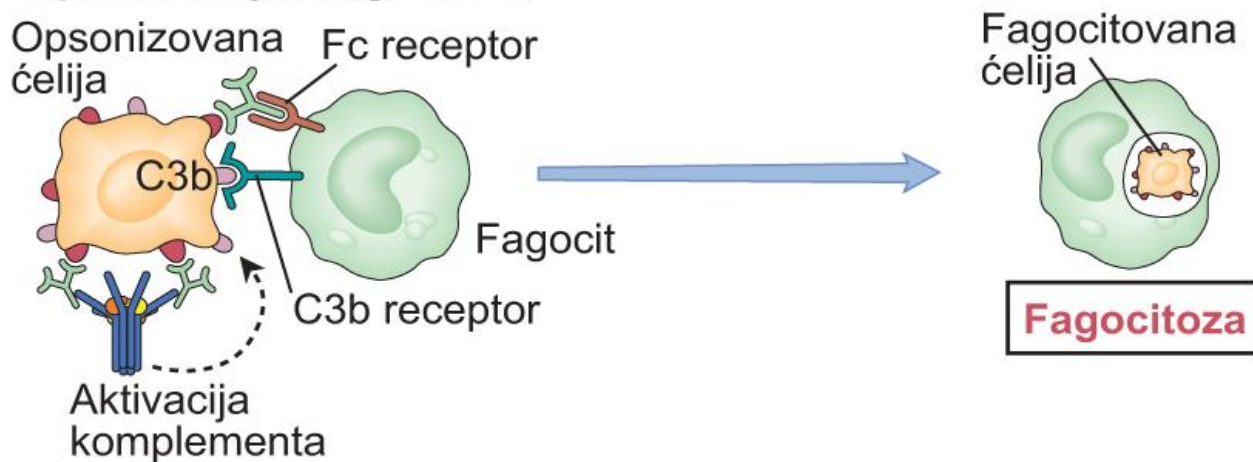


## II TIP PREOSETLJIVOSTI

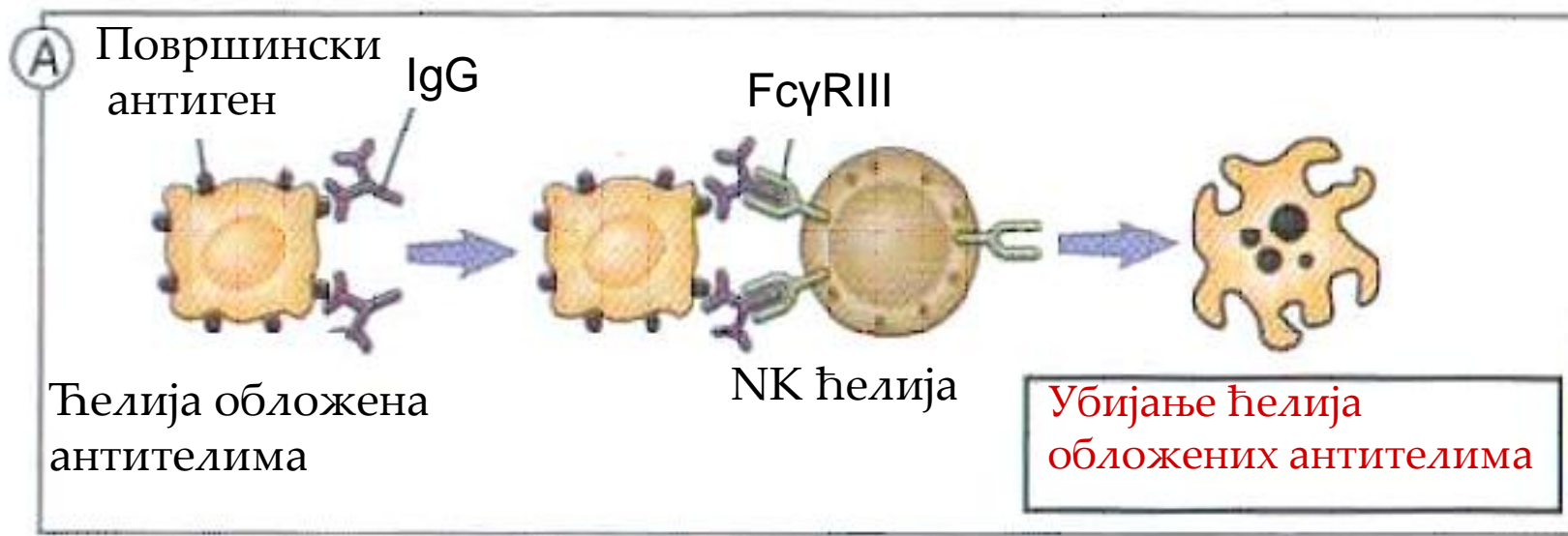
### A Zapaljenje posredovano komplementom i Fc receptorima



### B Opsonizacija i fagocitoza



## Ћелијска цитотоксичност зависна од антитела

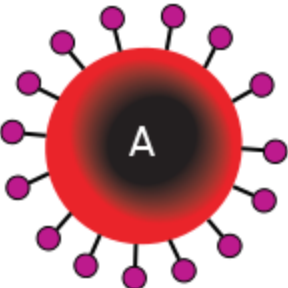
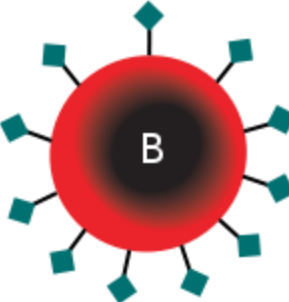
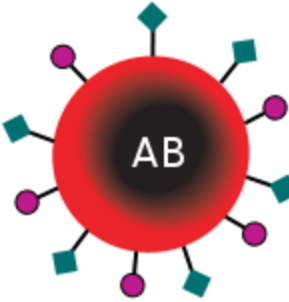



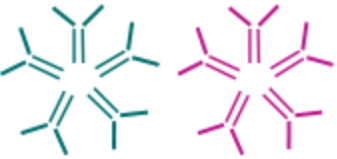







# Клиничке форме преосетљивости типа II

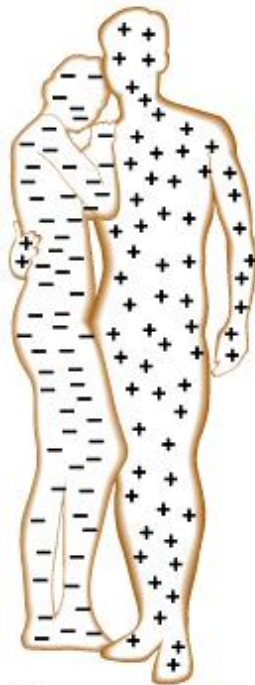
По типу II реакције преосетљивости одвијају се углавном следећи процеси:

- **Трансфузионе реакције у случајевима тзв. АВО инкопатибилности**
- **Хемолитичка болест новорођенчади у случају Rh инкопатибилије**
- **Аутоимунске хемолизне анемије**

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens present	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

# ХЕМОЛИТИЧКА БОЛЕСТ НОВОРОЂЕЊЧЕТА

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



**Rh-negative woman and Rh-positive man conceive a child**



**Rh-negative woman with Rh-positive fetus**



**Cells from Rh-positive fetus enter woman's bloodstream**



**Woman becomes sensitized—antibodies (◆) form to fight Rh-positive blood cells**

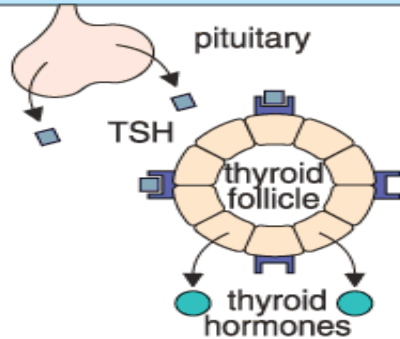


**In the next Rh-positive pregnancy, maternal antibodies attack fetal red blood cells**

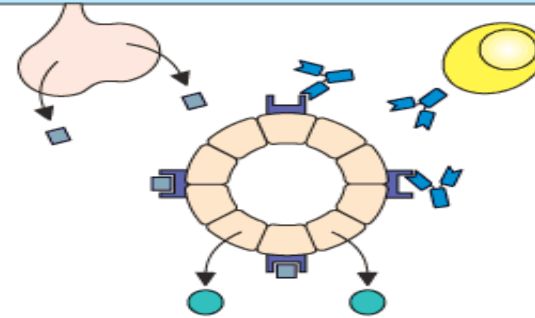
## II тип преосетљивости

- Реакције II типа преосетљивости
  - **Стимулација или инхибиција неког рецептора, без значајнијих оштећења ћелије**
  - Неки аутори издвајају у посебну групу-преосетљивост V типа
- 
- *Graves-ова* болест
  - миастенија гравис
  - пернициозна анемија

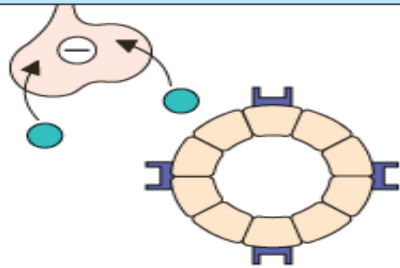
**The pituitary gland secretes thyroid-stimulating hormone (TSH), which acts on the thyroid to induce the release of thyroid hormones**



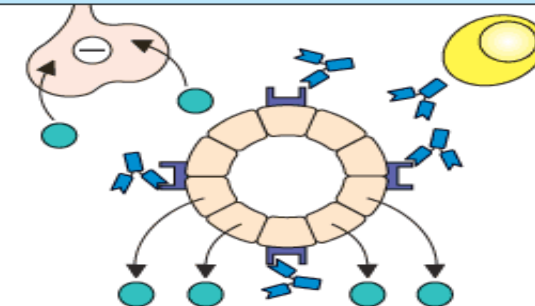
**Autoimmune B cell makes antibodies to TSH receptor that also stimulate thyroid hormone production**



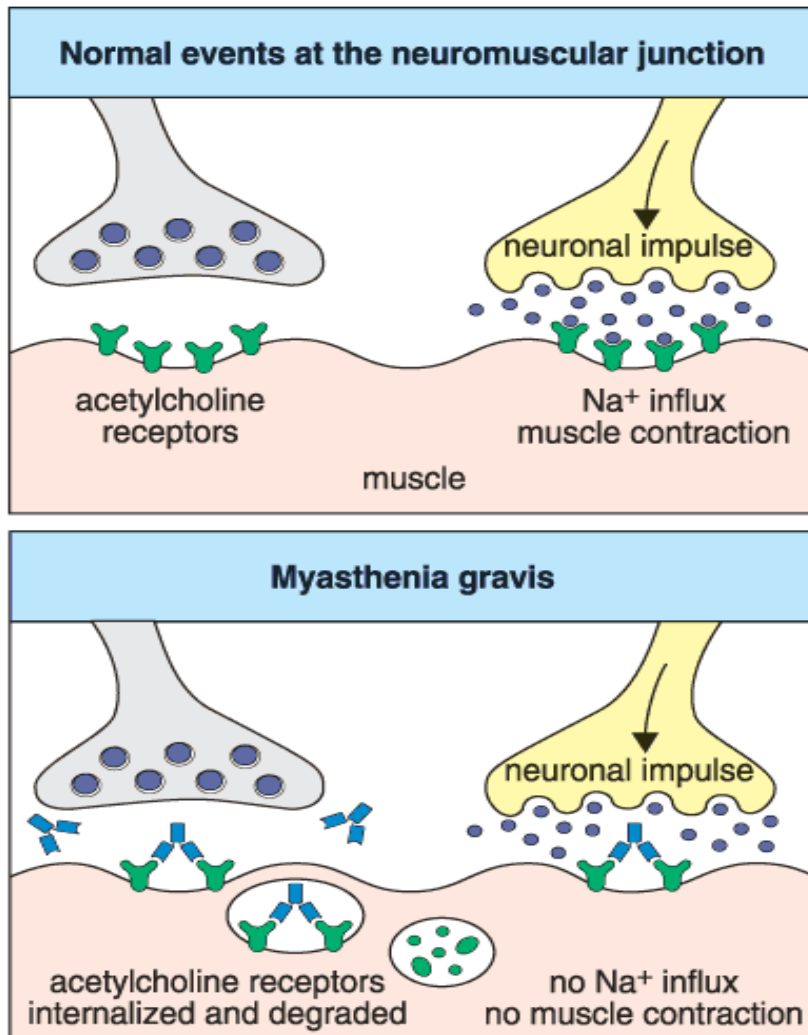
**Thyroid hormones act on the pituitary to shut down production of TSH, suppressing further thyroid hormone synthesis (feedback suppression)**



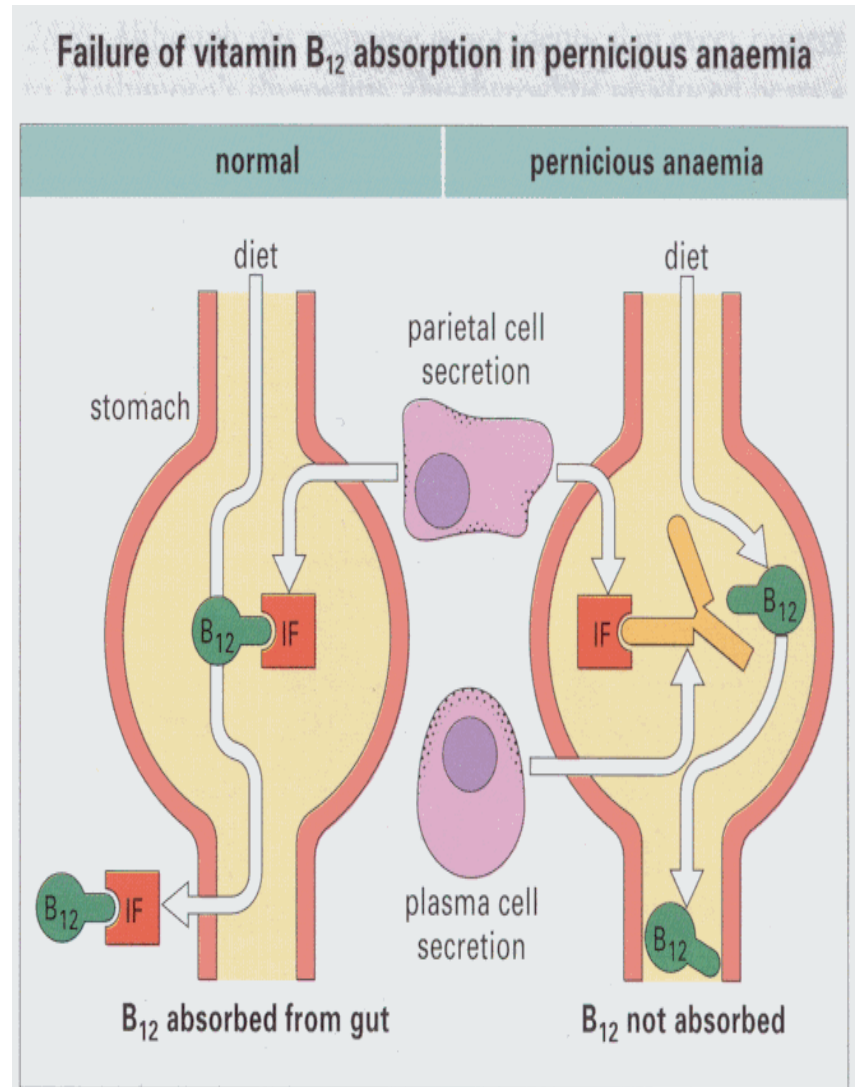
**Thyroid hormones shut down TSH production but have no effect on autoantibody production, which continues to cause excessive thyroid hormone production**



**Fig 13.9 © 2001 Garland Science**



**Fig 13.10 © 2001 Garland Science**



# III тип преосетљивости

- **имунски комплекси** (комплекси антигена и антитела) у организму се **стварају током имунског одговора** (физиолошки процес)
- имунски комплекси се из циркулације **уклањају** активношћу:
  - мононуклеусног фагоцитног система и
  - комплемента



# III тип преосетљивости

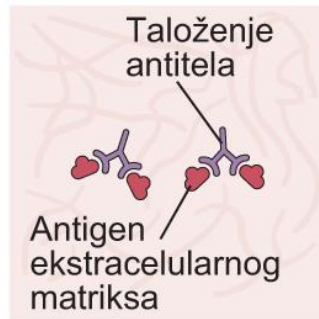
- Болест имунских комплекса може настати услед:
  - повећаног стварања имунских комплекса (код перзистирања антигена у организму или активације имунског система аутоантигенима)
  - смањеног (недовољног) уклањања имунских комплекса
  - повећања пропустљивости крвних судова, чиме је омогућено таложење имунских комплекса у ткивима

# III TIPI PREOSETLJIVOSTI

Mehanizmi  
deponovanja antitela

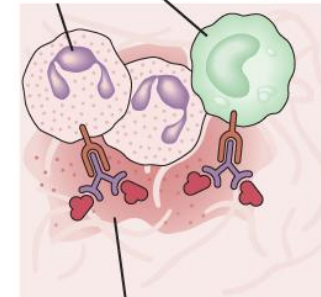
Efektorski mehanizmi  
oštećenja tkiva

## A Oštećenja izazvana antitivnim antitelima

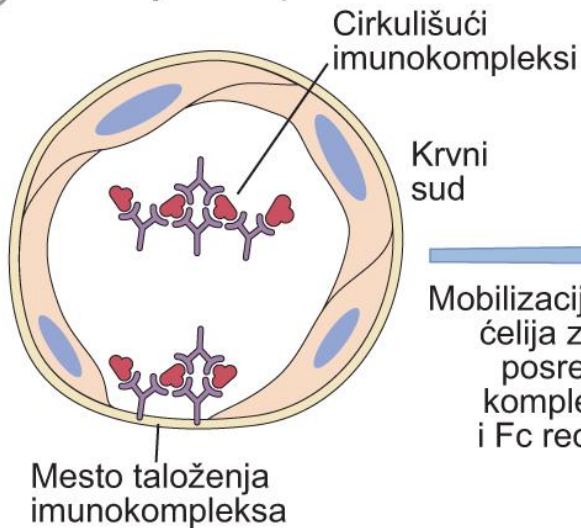


Mobilizacija i aktivacija  
ćelija zapaljenja  
posredovana  
komplementom  
i Fc receptorima

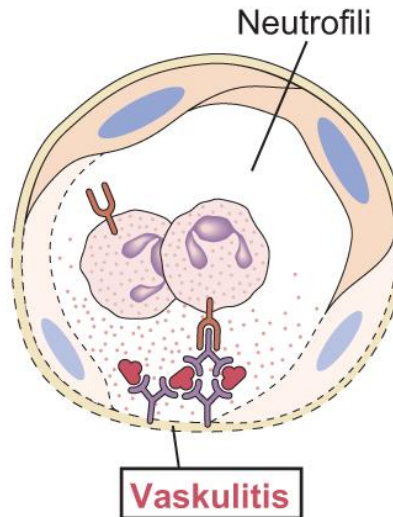
Neutrofili i makrofagi



## B Oštećenja tkiva posredovana imunokompleksima



Mobilizacija i aktivacija  
ćelija zapaljenja  
posredovana  
komplementom  
i Fc receptorima



# III ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- Овај тип реакције преосетљивости може бити:
- локализован облик- **Arthus-ова реакција**

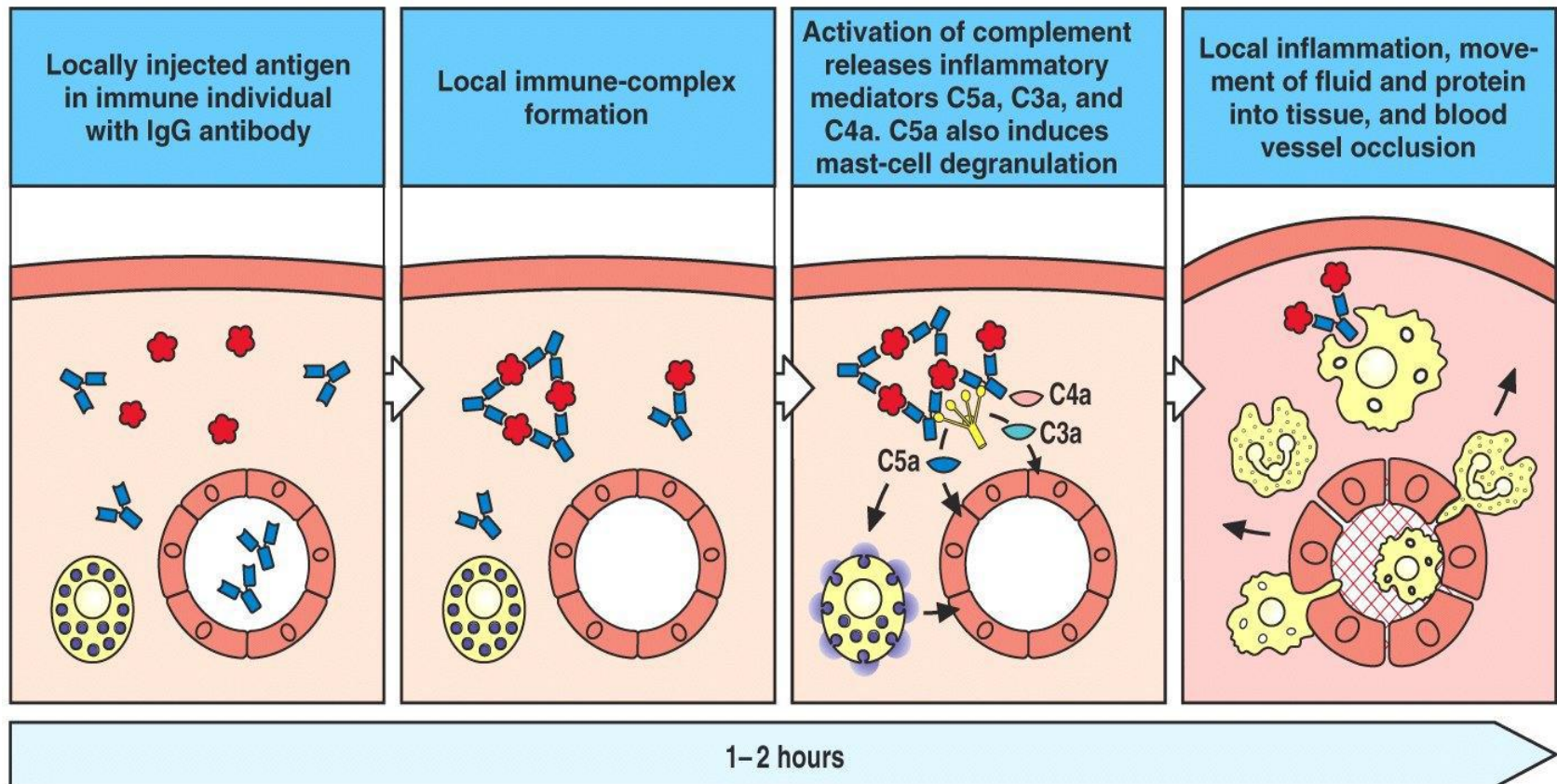


Figure 10-30 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Системски облик (серумска болест)

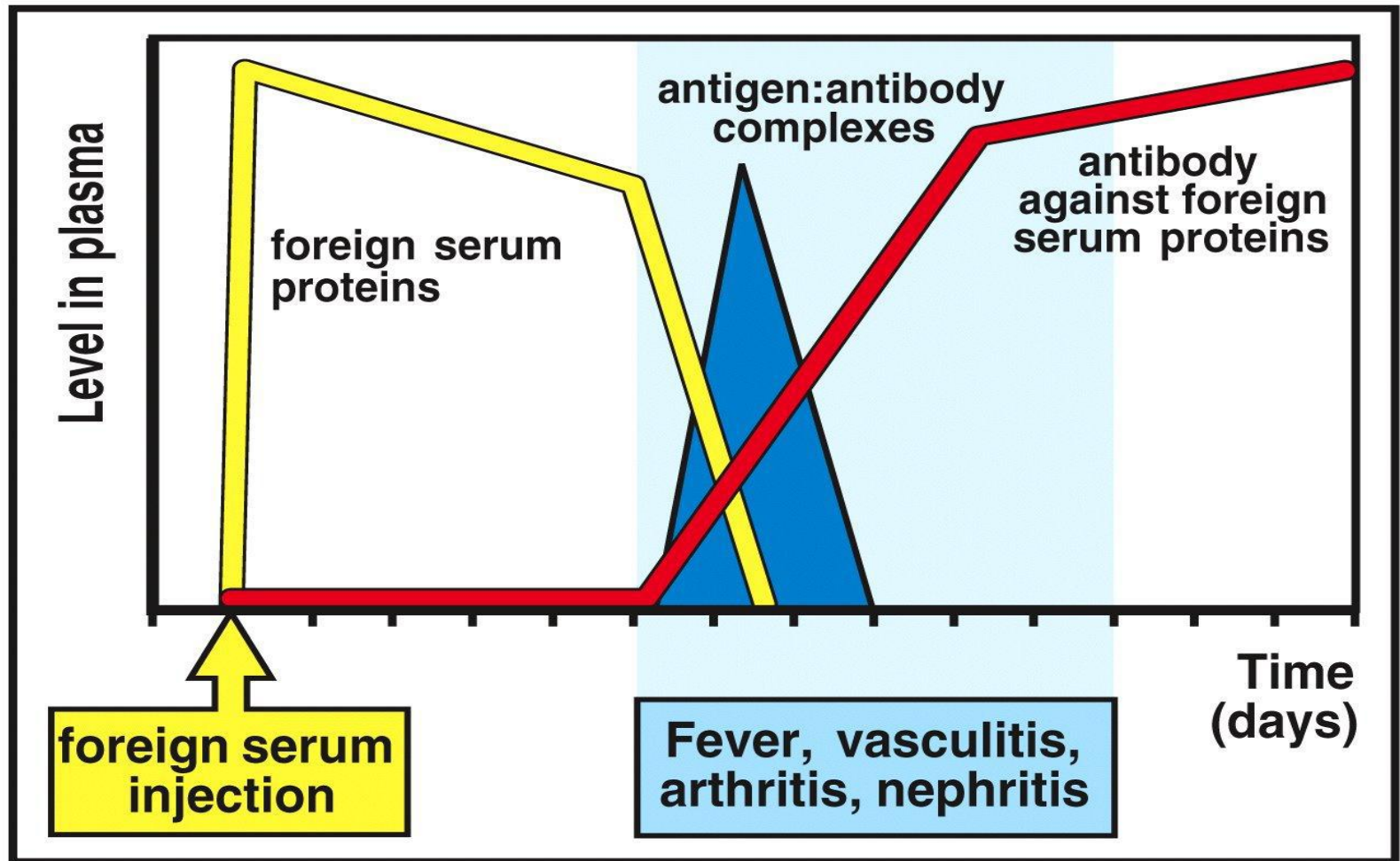


Figure 12-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

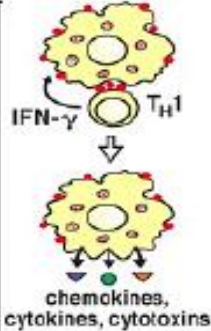
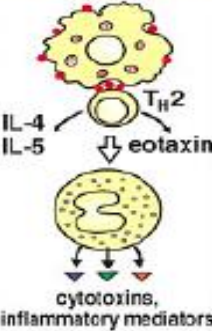
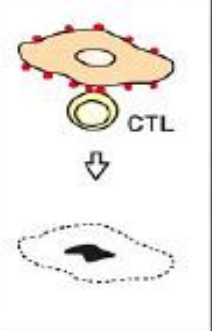
# III ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- **Аутоимуинске болести:**  
*Sistemski lupus eritematosus*  
Реуматоидни артритис  
*Goodpasture-ов* синдром
- **Реакција на лекове**  
Реакција на пеницилин  
Реакције на сулфонамиде
- **Инфективне болести:**  
Постстрептококни гломерулонефритис  
Менингитис  
Хепатитис  
Мононуклеоза  
Маларија



# IV ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- није посредован антителима, већ Т лимфоцитима
- за настанак IV типа преосетљивости неопходно је најмање 12 сати

Type IV			
Immune reactant	T <sub>H</sub> 1 cells	T <sub>H</sub> 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	 <p>IFN-<math>\gamma</math> T<sub>H</sub>1 ↓ chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	 <p>IL-4 IL-5 T<sub>H</sub>2 ↓ eotaxin cytotoxins, inflammatory mediators</p>	 <p>CTL ↓</p>
Example of hypersensitivity reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

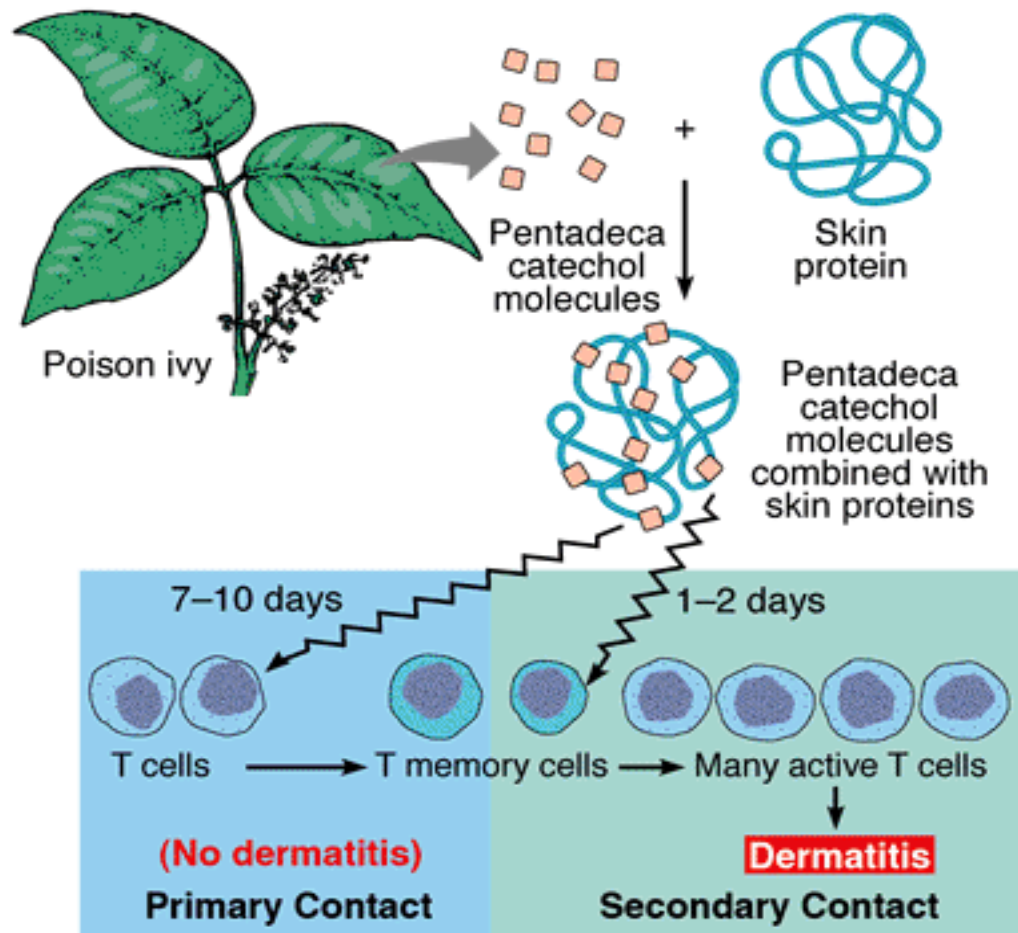
(generally associated with type I allergy)

# IV ТИП ПРЕОСЕТЉИВОСТИ

- **контактни облик**
- **туберкулински облик**
- **грануломатозни облик**
  
- **КОНТАКТНИ ОБЛИК**
- **преосетљивост се развија на хаптене који се налазе на површини коже**
- **Langerhans-ове ћелије процесују и презентују хаптене специфичним Т лимфоцитима**
- **активисани Т лимфоцити ослобађају цитокине и привлаче неспецифичне Т лимфоците и макрофаге**



# Котактни дерматитис



# Туберкулински облик

- као дијагностички тест показује да ли организам раније био изложен неком антигену
- специфични **ТН1** лимфоцити се активишу у присуству антигена и ослобођеним лимфокинима на место уноса антигена **привлаче друге, неспецифичне ћелије**

# Туберкулински облик

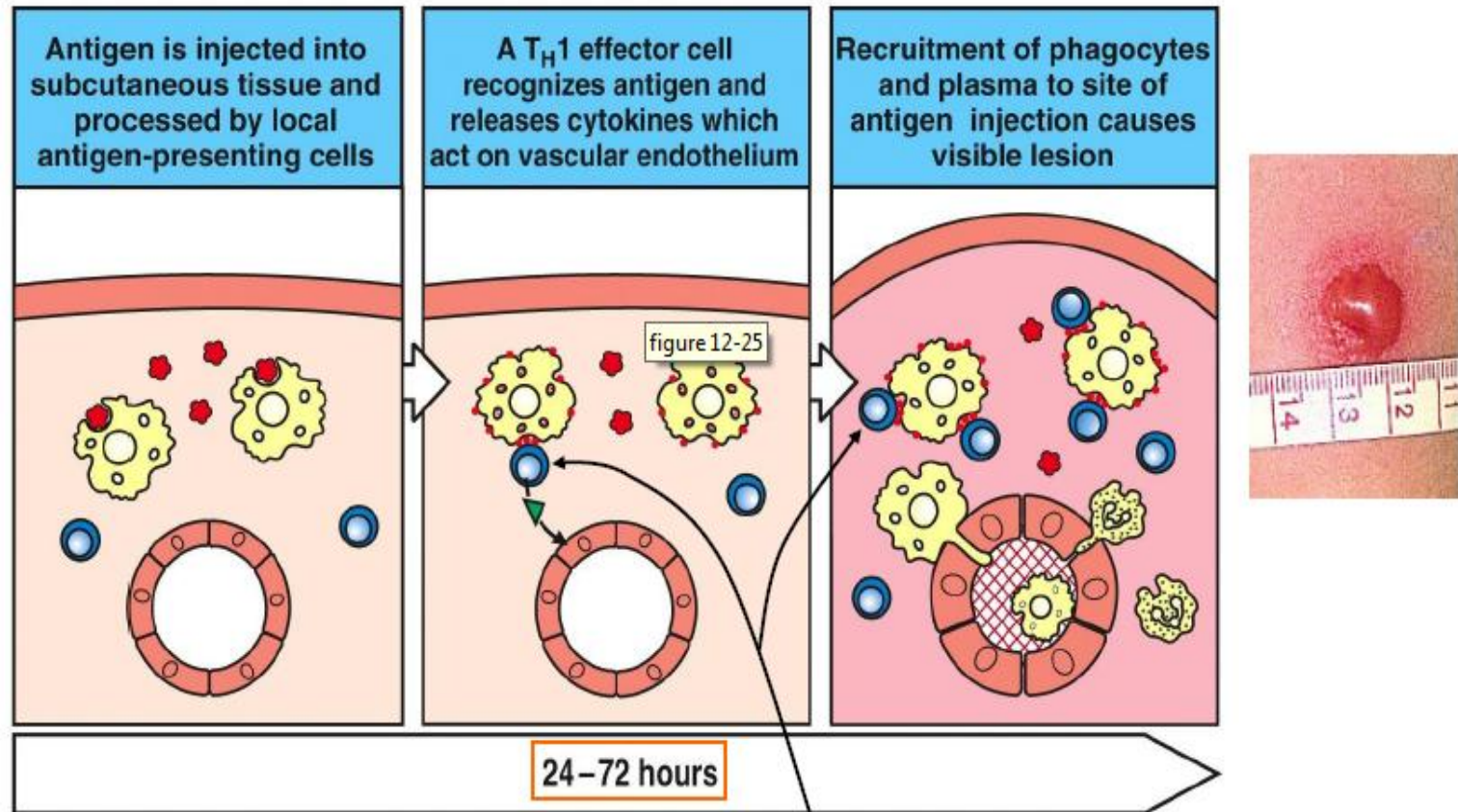
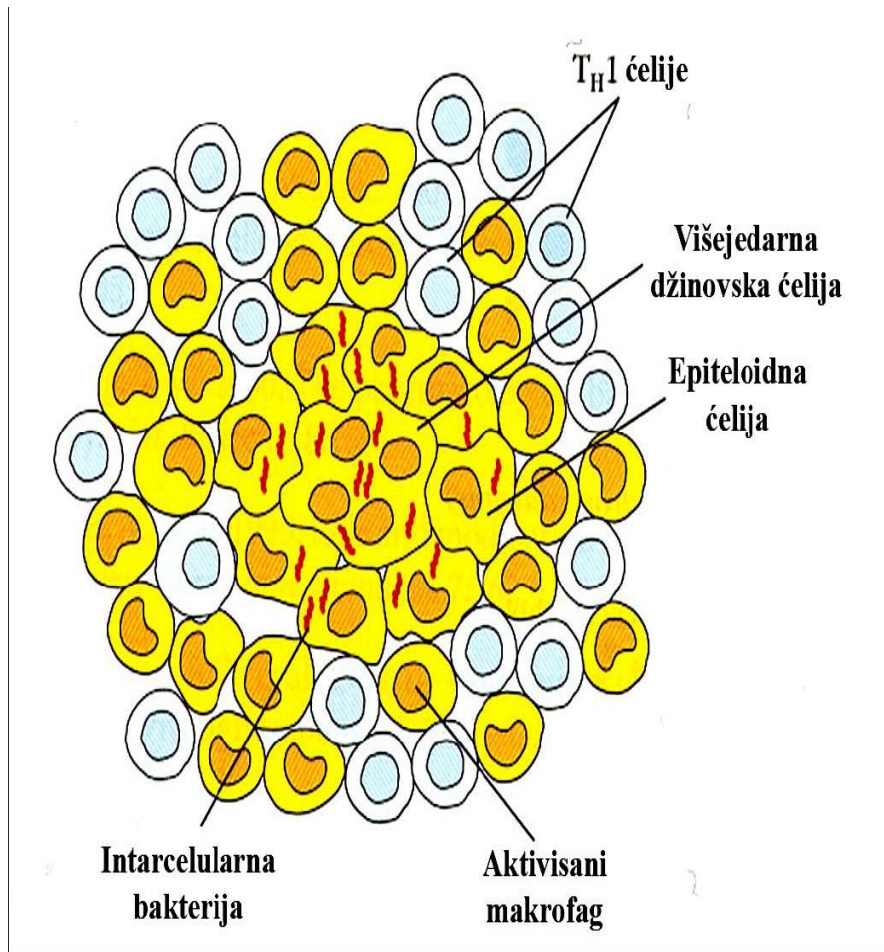


Figure 12-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

$T_H1$  iz prethodne  
imunizacije (memorijski)

# Грануломатозни облик



- Настаје као одговор организма на нерастворљив антиген
- Услед перзистирања антигена макрофагне ћелије диферентују у епителоидне и џиновске ћелије

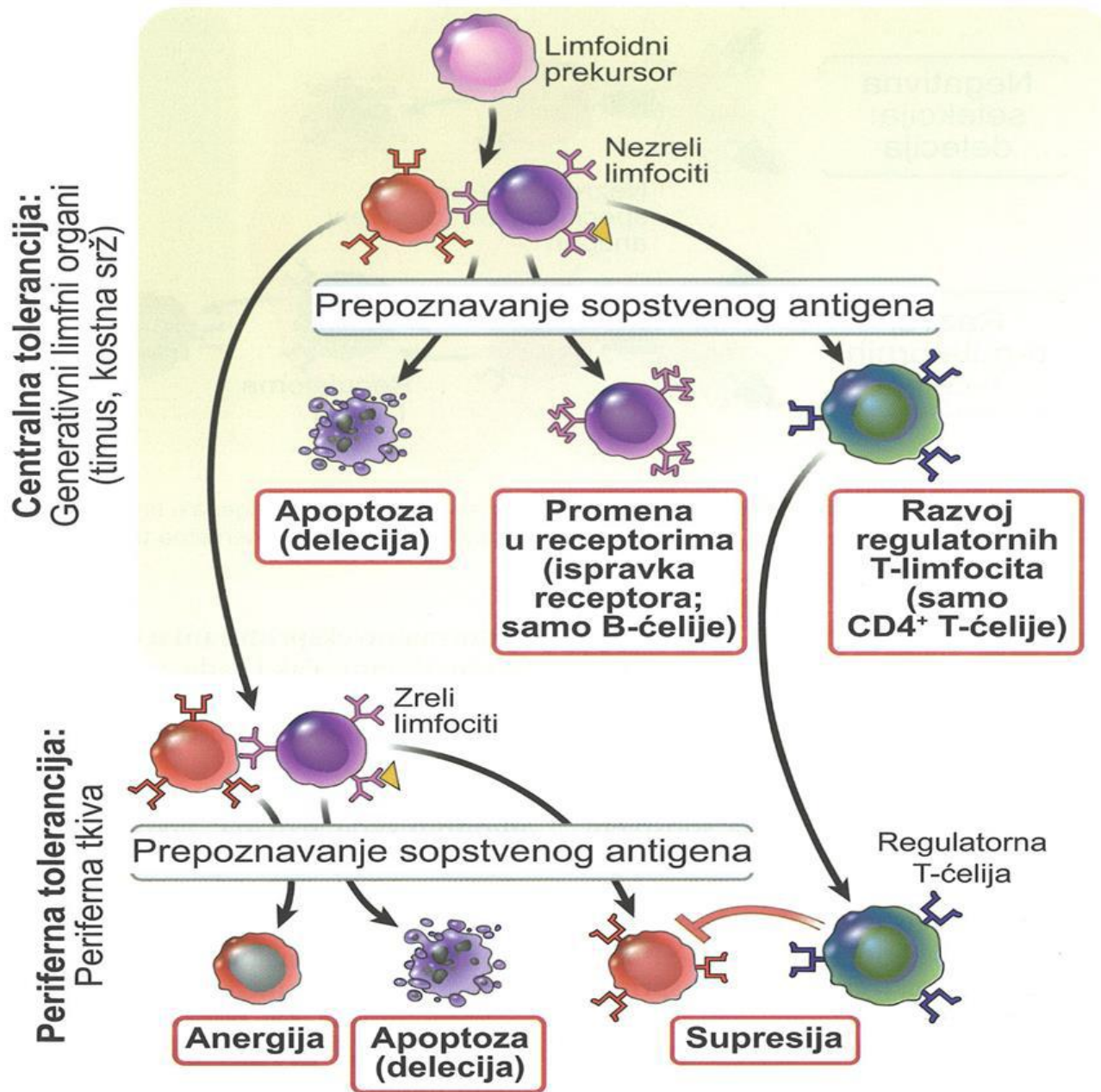
# **ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА И АУТОИМУНОСТ**

# Имунска толеранција

- Имунска толеранција је одсуство одговора на одређени антиген, настала после излагања том антигену
- Ауто толеранција је нереаговање на сопствене антигене, односно толеранција на сопствено



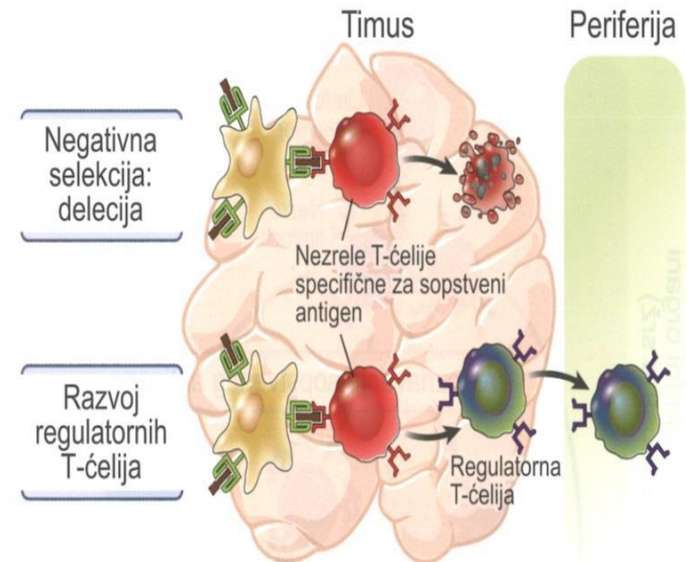
# Имунска толеранција





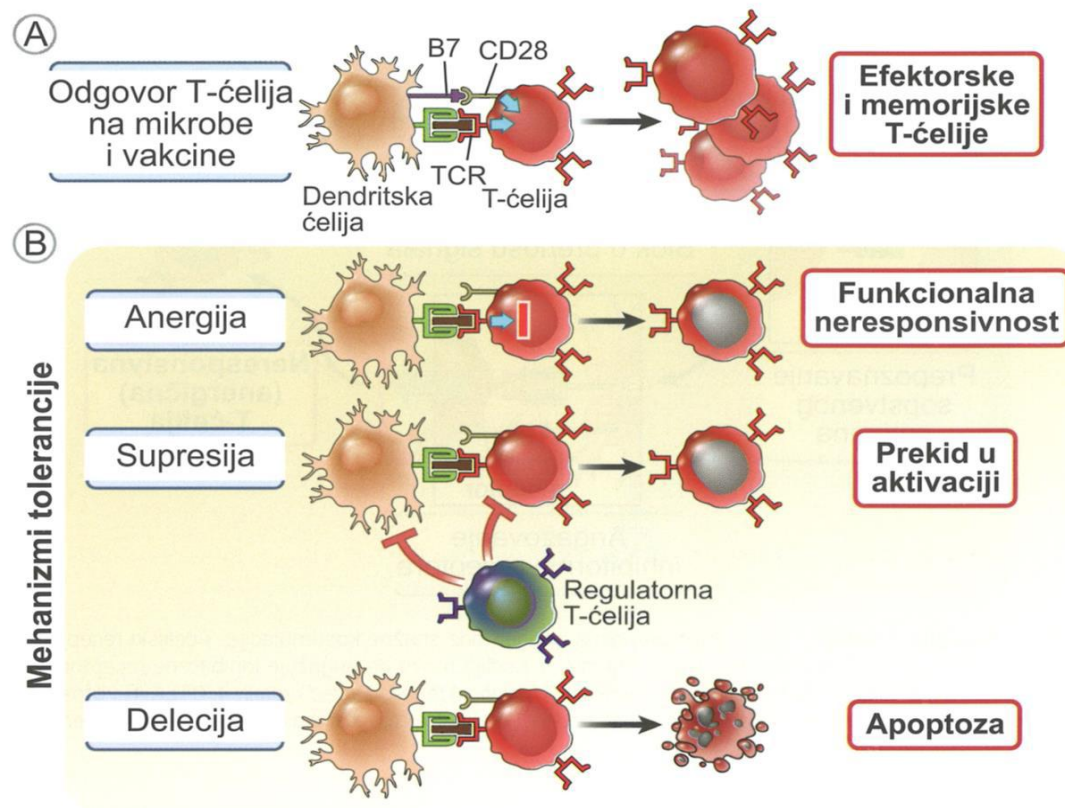
# Централна толеранција Т лимфоцита

- Процесу негативне селекције подвргнути су и CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т лимфоцити
- Нормално се само сопствени пептиди приказују у тимусу
- **AIRE (аутоимунски регулатор)** је транскрипциони фактор одговоран за експресију многих сопствених протеина у тимусу
- Мутација AIRE гена узрокује аутоимунски синдром **APS (Autoimmune Polyendocrine Sindrom)**
- Ретка системска аутоимунска болест, наслеђује се рецесивно:
  - Хипопаратиреоидизам
  - Кандидијаза
  - Инсуфицијенција надбубрега
  - Инсулитис



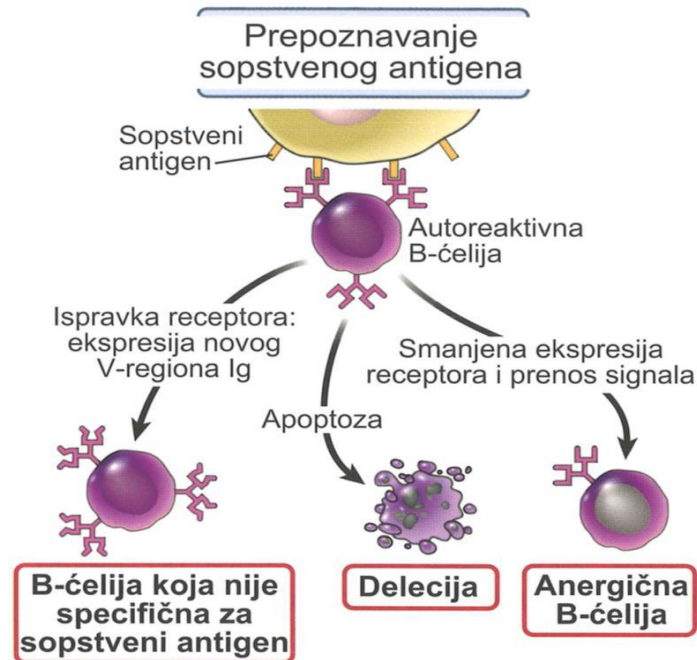
# Периферна толеранција Т лимфоцита

- Настаје када зрели Т лимфоцити (који су избегли негативну селекцију у тимусу) препознају сопствене антигене у периферним ткивима
- Периферна толеранција се односи и на CD4<sup>+</sup> и на CD8<sup>+</sup> Т лимфоците



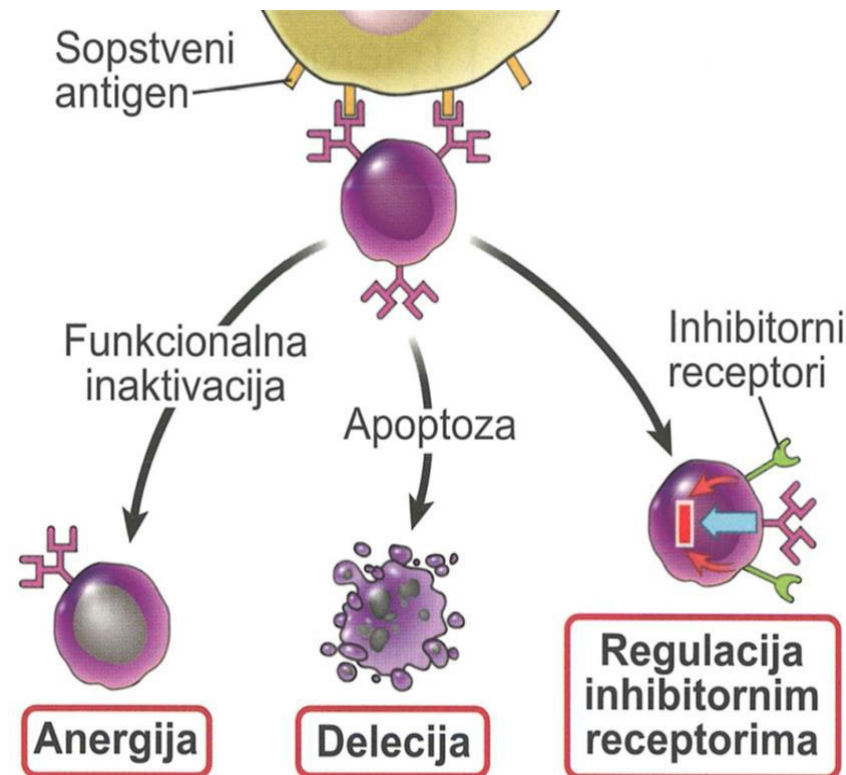
# Централна толеранција В лимфоцита

- Сопствени полисахариди, липиди и нуклеинске киселине су Т - независни антигени
- Углавном ови антигени индукују толеранцију В лимфоцита, али је важна и толеранција В лимфоцита на протеинске антигене
- Незрели В лимфоцити, који исказују рецептор високог афинитета према сопственим антигенима подлежу поновној VDJ комбинаторици за лаке ланце –*receptor editing* (преуређење рецептора)



# Периферна толеранција В лимфоцита

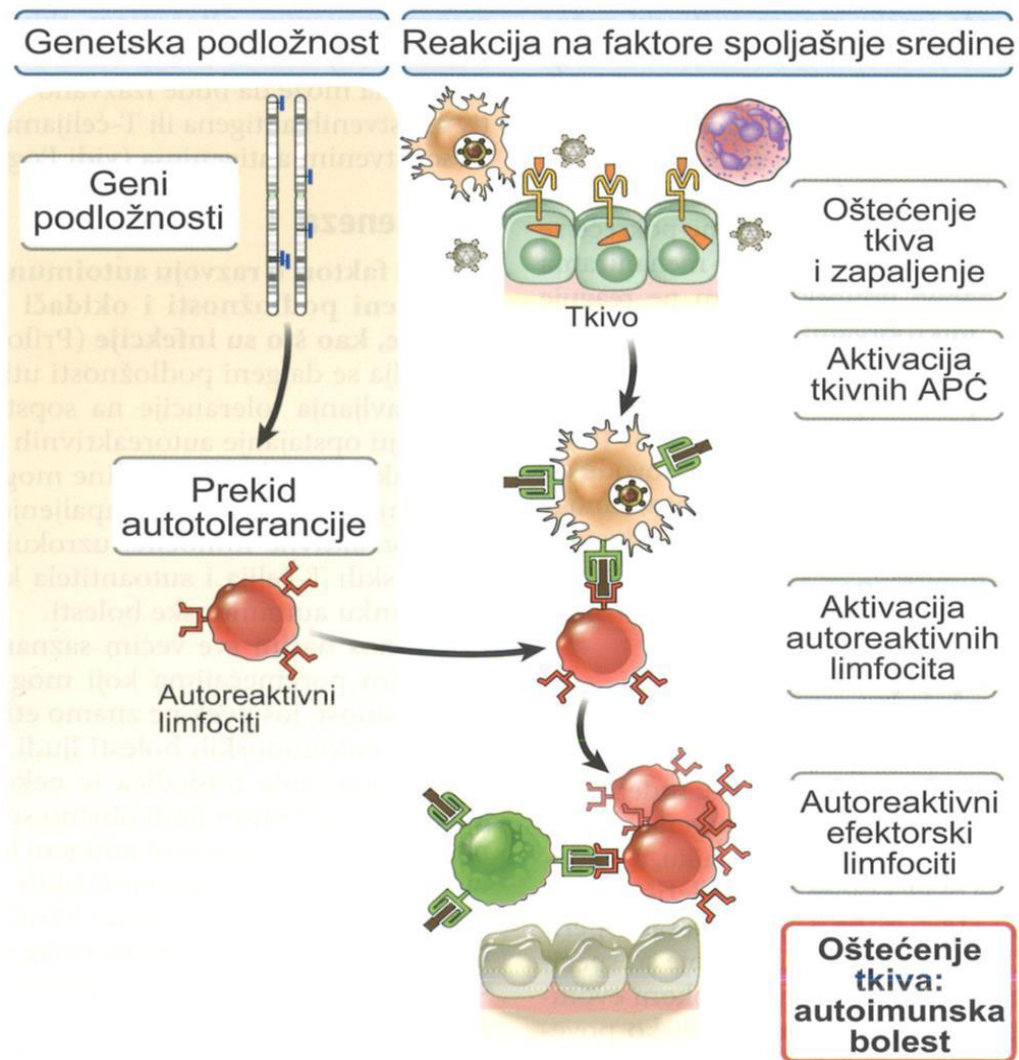
- Када зрели В лимфоцити дођу у контакт са високом концентрацијом сопствених антигена у периферним лимфним органима



# Аутоимуност

- Аутоимуност настаје услед прекида (отказивања) толеранције на сопствено
- Аутоимуност подразумева имунски одговор на сопствене (аутологе) антигене
- Аутоимунске болести могу бити:
  - **орган-специфичне** (имунски одговор покренут одређеним антигеном оштећује циљни орган)
  - **орган-неспецифичне** или системске (имунски одговор је усмерен према аутоантигену који је распрострањен у организму)

# Могући механизми настанка аутоимуности





A

Geni koji mogu da doprinesu genetski kompleksnim autoimunskim bolestima

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
<i>PTPN22</i>	RA, nekoliko drugih bolesti	Poremećena regulacija selekcije i aktivacije T-ćelija usled izmenjene funkcije tirozin fosfataze?
<i>NOD2</i>	Kronova bolest	Defektna otpornost ili poremećeni odgovor na crevne mikrobe?
<i>IL23R</i>	IBD, PS, AS	Komponenta receptora za IL-23; uloga u stvaranju i održavanju Th17 ćelija
<i>CTLA4</i>	T1D, RA	Inhibitorski receptori T-ćelija, efektorski molekul regulatornih T-ćelija
<i>CD25</i> (IL-2R $\alpha$ )	MS, dijabetes tip I, druge bolesti	Poremećaji efektorskih i/ili regulatornih T-ćelija
<i>C2, C4</i> (proteini komplementa)	SLE	Poremećaji u uklanjanju imunskih kompleksa ili u toleranciji B-limfocita?
<i>FCGR1IB</i> (FC $\gamma$ RIIb)	SLE	Poremećena povratna inhibicija B-ćelija

B

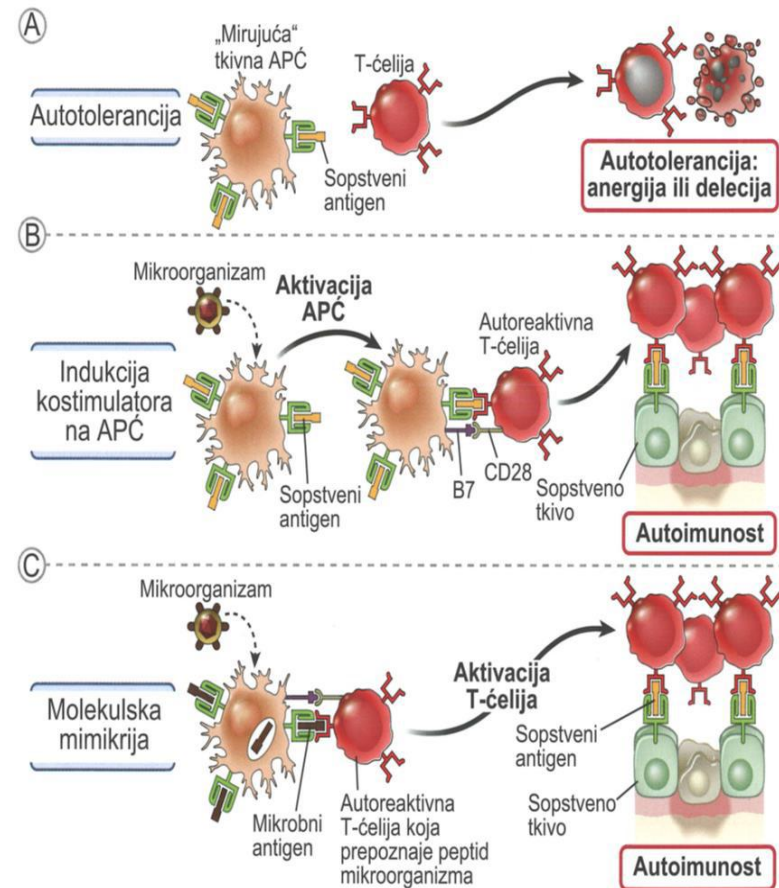
Poremećaji pojedinačnih gena koji izazivaju autoimunost (bolesti koje se nasleđuju prema Mendelovim pravilima)

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
<i>AIRE</i>	Autoimuni polietiološki sindrom (APS-1)	Smanjena ekspresija antigena perifernih tkiva u timusu remeti uklanjanje autoreaktivnih T-ćelija
<i>CTLA4</i>	Autozomno-dominantni sindrom poremećaja imunske regulacije	Poremećena funkcija regulatornih T-ćelija, što uzrokuje gubitak homeostaze B- i T-ćelija
<i>FOXP3</i>	Poremećaj imunske regulacije, polietiološka bolest i enteropatija vezana za X-hromozom (IPEX)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
<i>FAS</i>	Autoimuni limfoproliferativni sindrom (ALPS)	Poremećena apoptoza autoreaktivnih T- i B-ćelija na periferiji



# Инфекција и аутоимуност

- Инфекција може да активира аутореактивне клонове на најмање четири начина:
  - прекидом анергије на сопствено, јер индукује експресију костимулатора “посматрачка активација”
  - молекулском мимикријом
  - ослобађањем “невидљивих” антигена
  - променом хемијске структуре сопствених антигена
  - ангажовањем TLR на аутореактивним В лимфоцитима



# Садржај предавања

- Неспецифична заштита организма
- Циркулишуће ефекторске ћелије и фагоцитоза
- Специфична заштита организма
- Типови реакција преосетљивости
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у I типу преосетљивости
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у II типу преосетљивости.
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у III типу преосетљивости.
- Патогенеза и општи механизми оштећења ткива у IV типу преосетљивости.
- Имунска толеранција и ауто толеранција
- Аутоимунске болести