



МИКРОБИОЛОГИЈА И ИМУНОЛОГИЈА

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 1

Увод у имунологију

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	Deficijentna imunost dovodi do povećane osetljivosti na infekcije (npr. AIDS) Vakcinacija pojačava imunski odgovor i štiti od infekcije
Odbrana od tumora	Potencijal za imunoterapiju malignih tumora
Imunski sistem prepoznaje i odgovara na presađena tkiva i nove molekule unete u organizam	Imunski odgovor je važna barijera za transplantaciju i gensku terapiju
Imunski sistem može da oštetiti ćelije i dovede do patološkog zapaljenja	Imunski odgovor je uzrok alergijskih, autoimunskih i drugih zapaljenjskih bolesti

Bolest	Maksimalan broj slučajeva (godina)	Broj slučajeva u 2009.	Procentualna promena
Difterija	206.939 (1921)	0	-99,99
Male boginje	894.134 (1941)	61	-99,99
Zauške	152.209 (1968)	982	-99,35
Veliki kašalj	265.269 (1934)	13.506	-94,72
Dečja paraliza (paralitički oblik)	21.269 (1952)	0	-100,0
Rubela	57.686 (1969)	4	-99,99
Tetanus	1.560 (1923)	14	-99,10
Infekcija sa <i>Haemophilus influenzae</i> tip B	~20.000 (1984)	25	-99,88
Hepatitis B	26.611 (1985)	3.020	-87,66

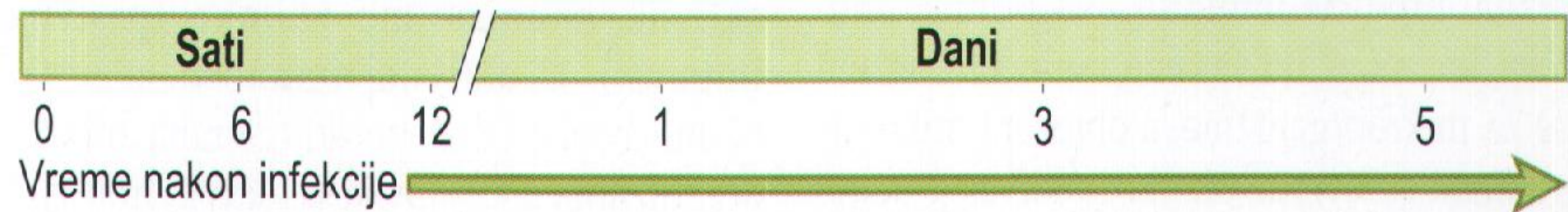
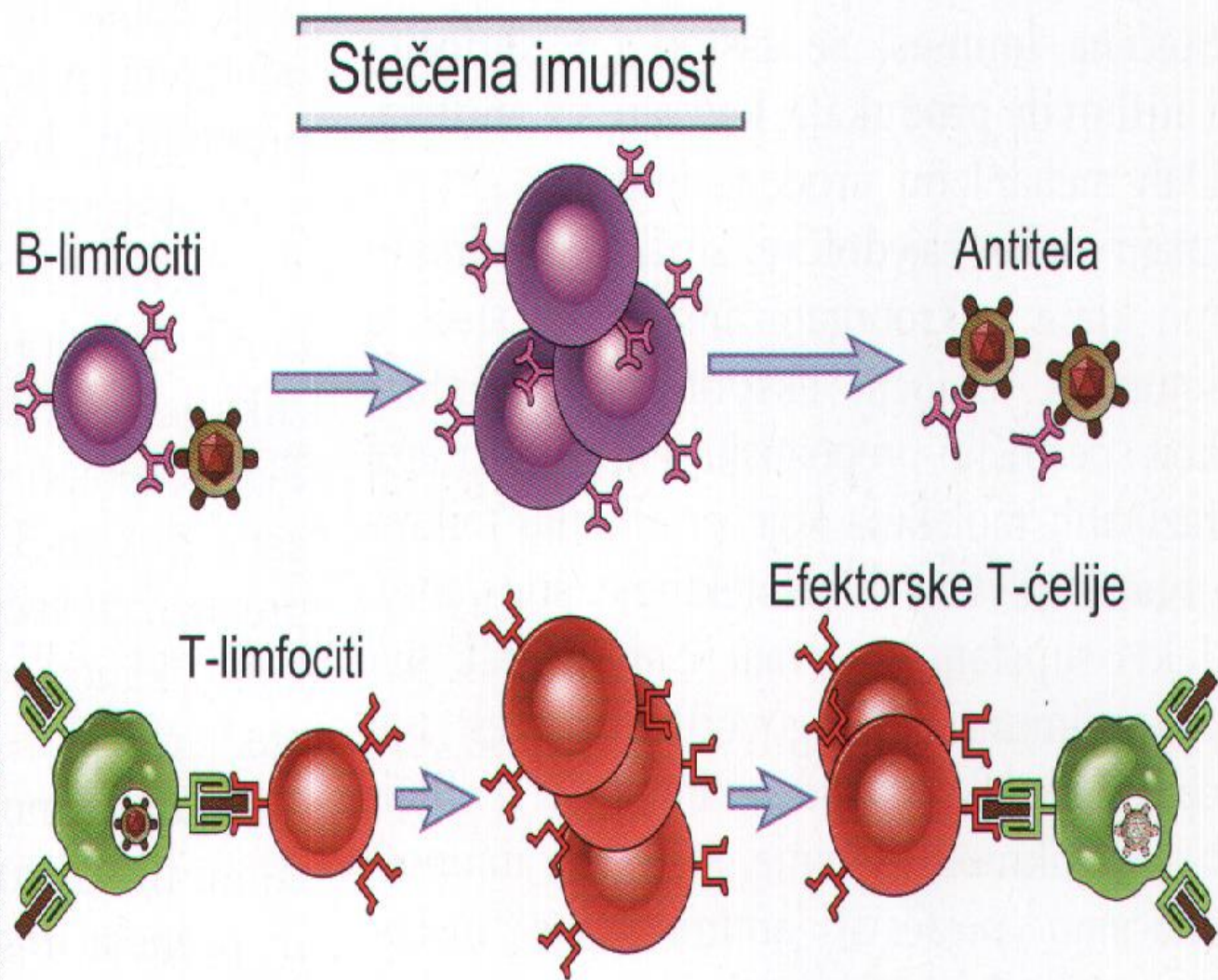
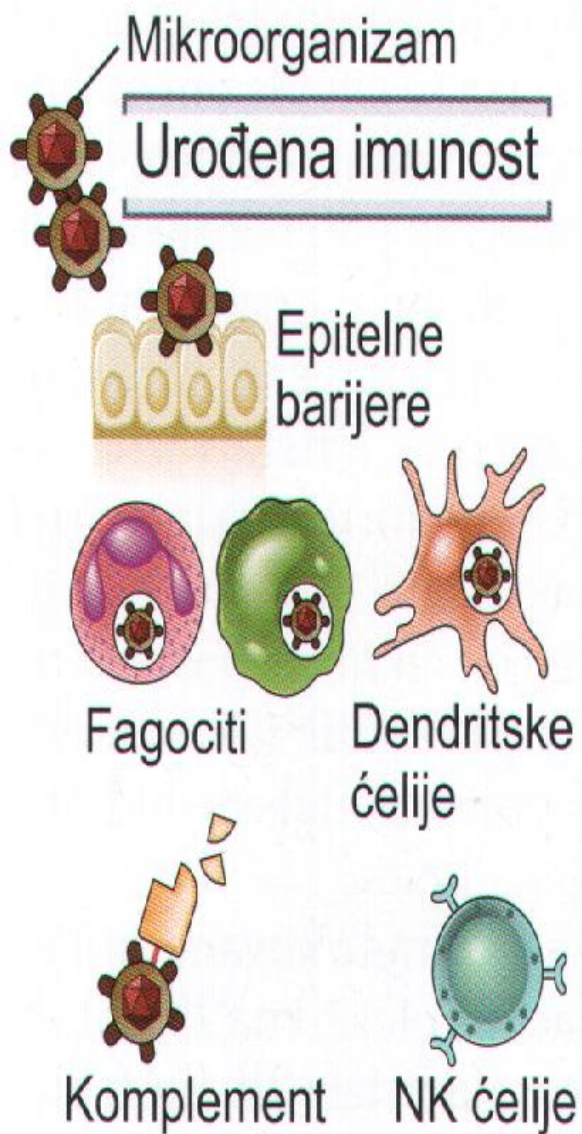
УРОЂЕНА И СТЕЧЕНА ИМУНОСТ

- *Урођена* (неспецифична, природна)

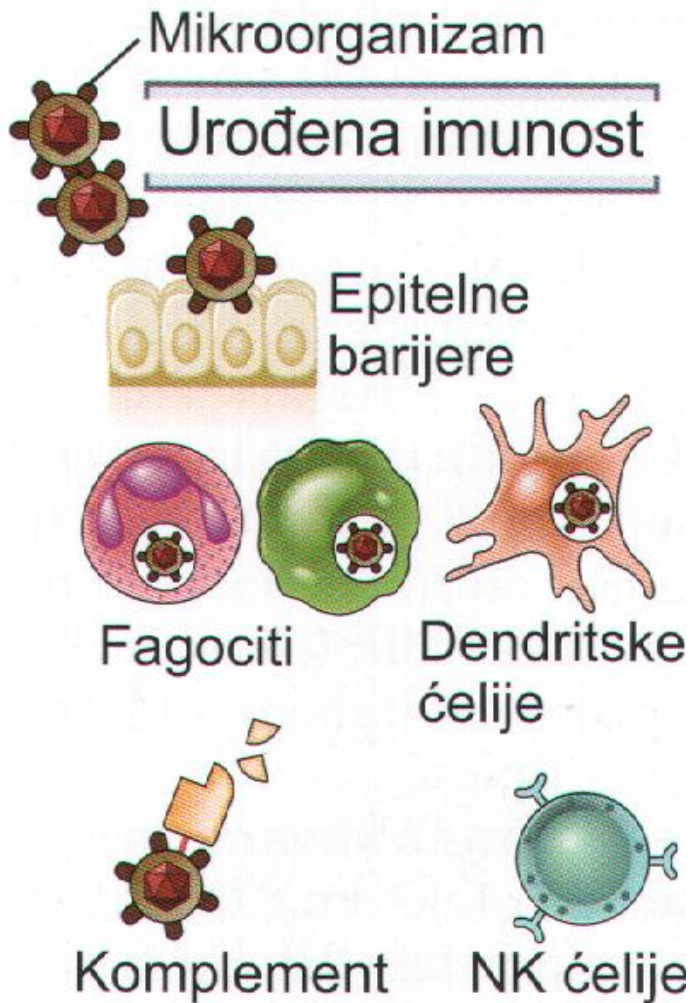
ИМУНОСТ – обезбеђује рану заштиту од инфекције

- *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

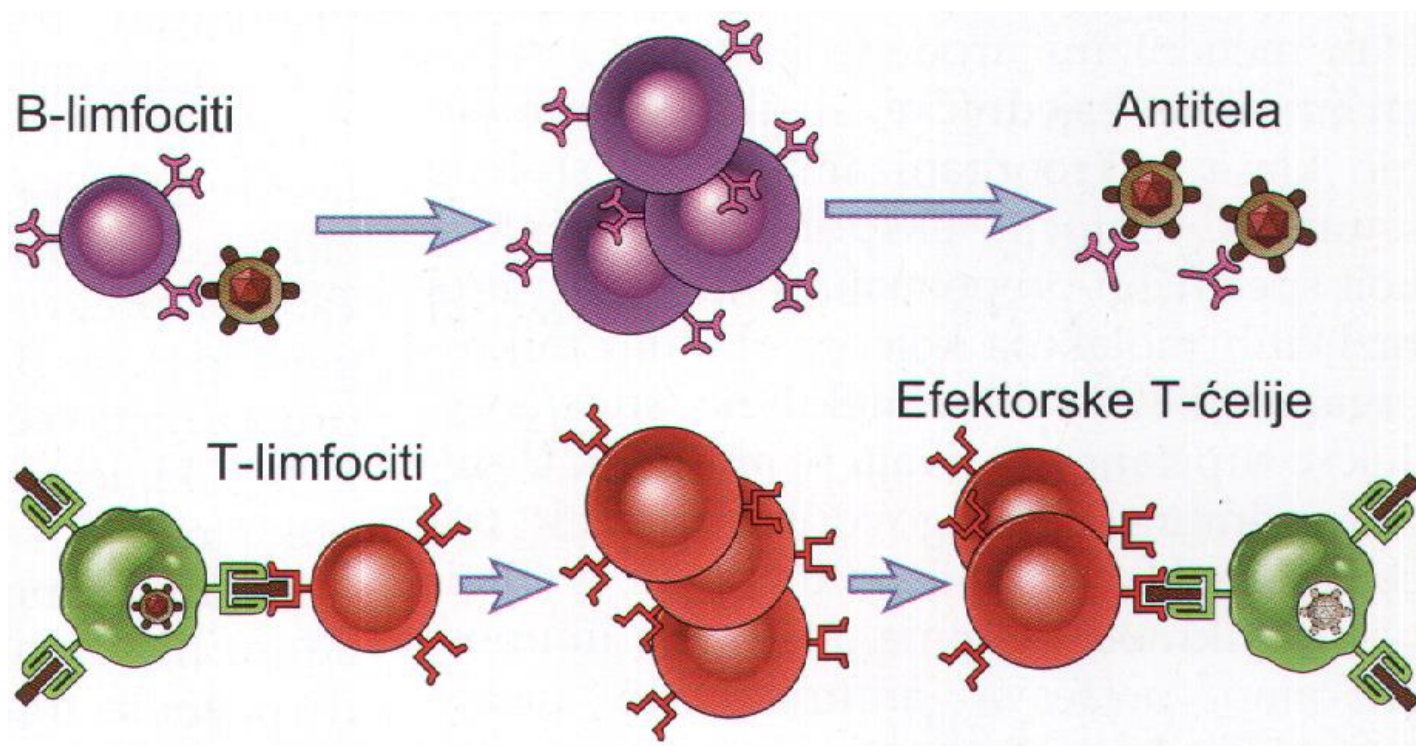
Дендритске ћелије

NK ћелије

Комплемент

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

стечена (специфична) имуност



Хуморална имуност – В лимфоцити, антитета

Целуларна имуност – Т лимфоцити

Стечена (специфична) имуност

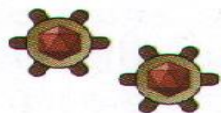
Антиген – све оно за шта имунски систем има специфични рецептор

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

Mikroorganizam



Ekstracelularni mikroorganizmi

Limfociti koji odgovaraju



B-limfocit

Sekretovana antitela



Efektorski mehanizam

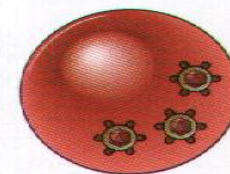
Blokiranje infekcije i eliminacija ekstracelularnih mikroorganizama

Funkcije

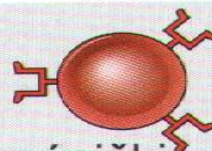
Celularna imunost



Fagocitovani mikroorganizmi u makrofagu



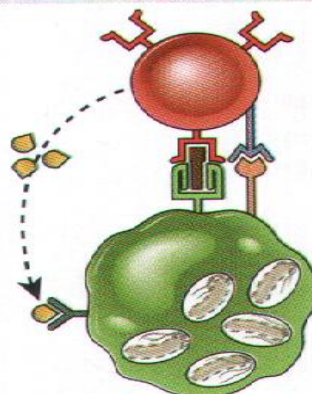
Intracelularni patogeni (npr. virusi) koji se razmnožavaju unutar inficirane ćelije



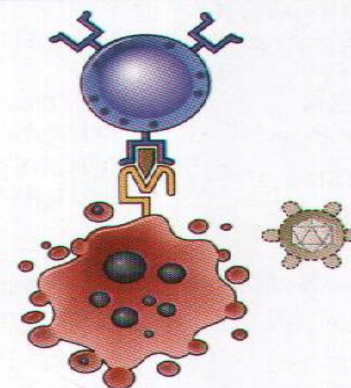
Pomoćnički T-limfocit



Citotoksični T-limfocit



Aktivirani makrofag



Ubijena inficirana ćelija

Eliminacija fagocitovanih mikroorganizama

Ubijanje inficiranih ćelija i eliminacija rezervoara infekcije

- *Активна имуност*

- *Пасивна имуност*

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	Dovodi do pojačanja imunskog odgovora nakon ponavljanih izlaganja istom antigenu
Klonska ekspanzija	Povećava broj limfocita specifičnih za antigen kako bi se adekvatno odgovorilo na brzo umnožavanje mikroorganizama
Specijalizacija	Uspostavlja optimalni odgovor na razne tipove mikroorganizama
Smanjenje i uspostavljanje homeostaze	Omogućava imunskom sistemu da odgovori na nove antigene
Izostanak reakcije na sopstvene antigene	Sprečava oštećenje sopstvenih tkiva tokom odgovora na strane antigene

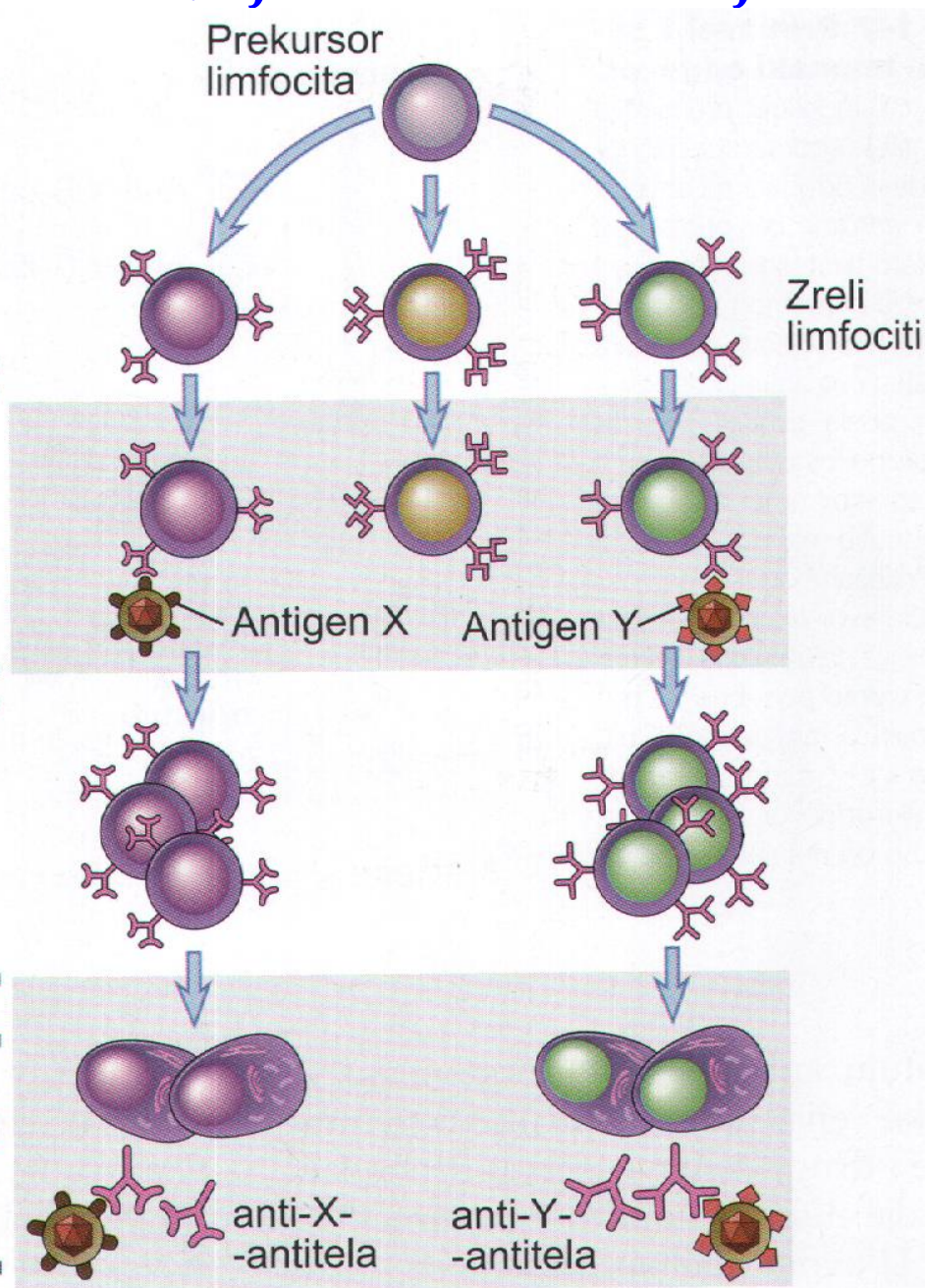
Клонска селекција и експанзија

Klonovi limfocita sa različitim receptorima potiču iz centralnih limfnih organa

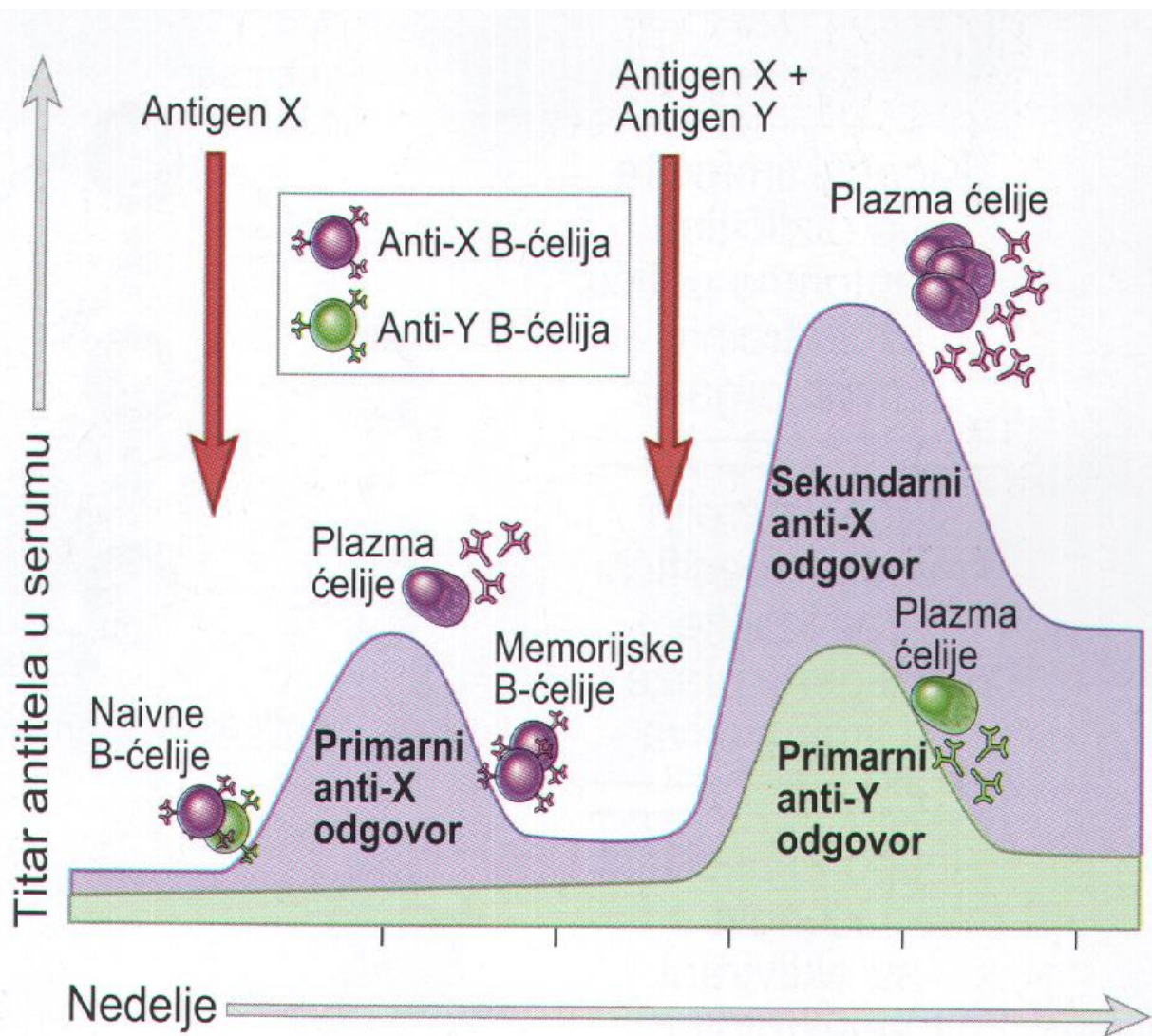
Klonovi zrelih limfocita specifični za različite antigene ulaze u limfna tkiva

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

Nastanak antigen-specifičnog imunskog odgovora



Имунска меморија. Примарни и секундарни имунски одговор



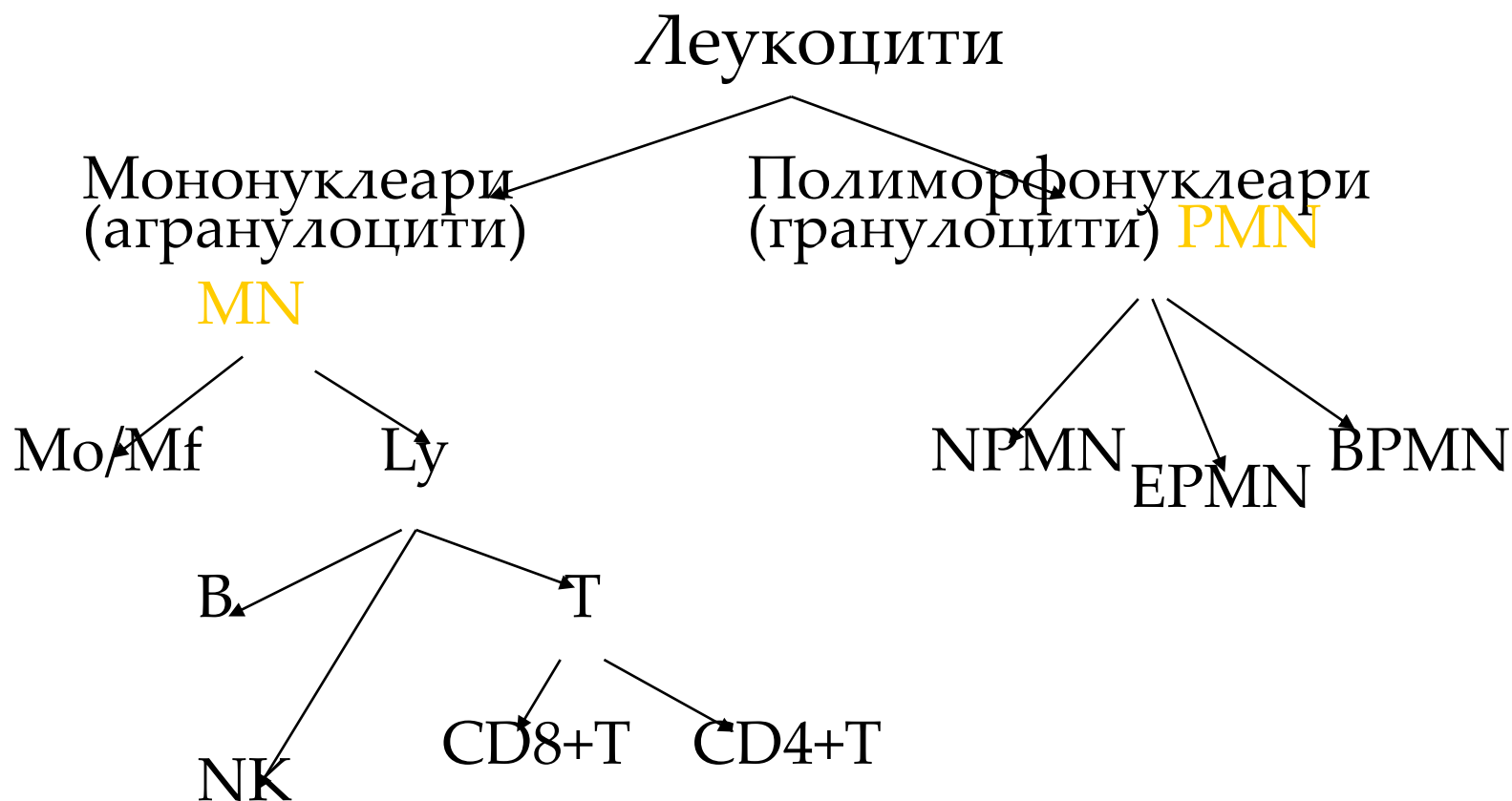
Први одговор на неки антиген назива се **примарни** имунски одговор.

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

Сваки наредни одговор на исти антиген је:

- бржи
- снажнији
- специфичнији

Ћелије имунског система

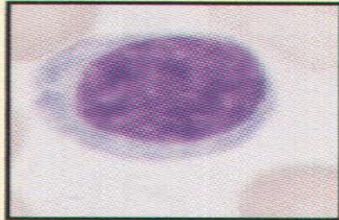


Tip ćelije

Glavne funkcije

Limfociti:

B-limfociti,
T-limfociti,
urođenoubilačke ćelije



Limfocit krvi

Specifično prepoznavanje antigena:

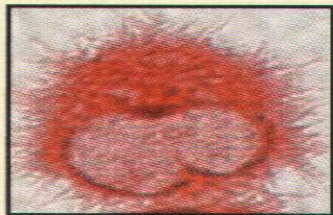
B-limfociti: medijatori humoralne imunosti

T-limfociti: medijatori celularne imunosti

Urođenoubilačke ćelije: ćelije urođene imunosti

Antigen-prezentujuće ćelije:

dendritske ćelije,
makrofagi,
folikulske dendritske ćelije



Dendritska ćelija



Monocit krvi

Hvatanje antigena radi prikazivanja limfocitima:

Dendritske ćelije: započinjanje odgovora T-ćelija

Makrofagi: započinjanje i efektorska faza celularne imunosti

Folikulske dendritske ćelije: prikazivanje antigena B-limfocitima u humoralnom imunskom odgovoru

Efektorske ćelije:

T-limfociti,
makrofagi,
granulociti



Neutrofil

Eliminacija antigena:

T-limfociti: pomoćničke T-ćelije i citotoksični T-limfociti

Makrofagi i monociti: ćelije mononuklearnog fagocitnog sistema

Granulociti: neutrofili, eozinofili

Prepoznavanje antigena

Efektorske funkcije

B-limfocit



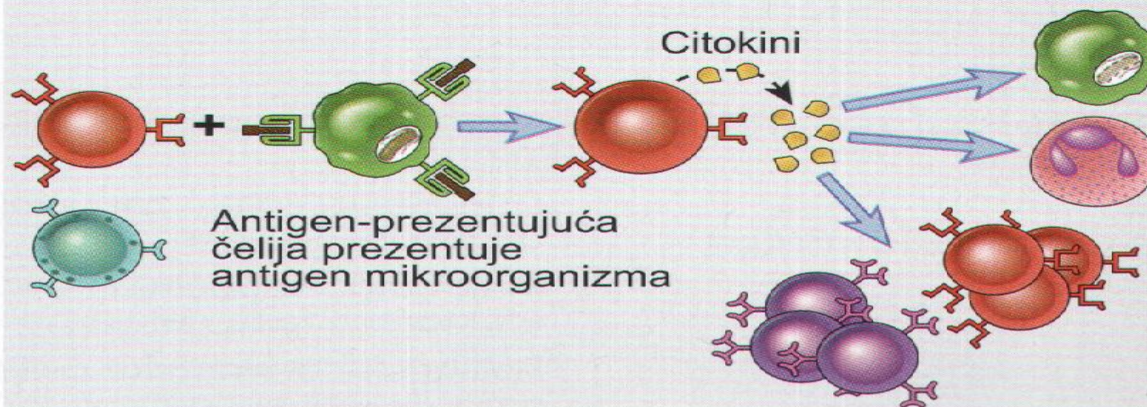
mikroorganizam



antitela

Neutralizacija mikroorganizma, fagocitoza, aktivacija komplementa

Pomoćnički T-limfocit



Antigen-prezentujuća
ćelija prezentuje
antigen mikroorganizma

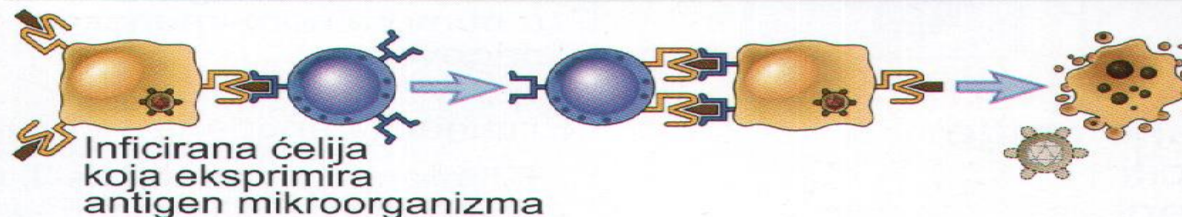
Citokini

Aktivacija makrofaga

Zapaljenje

Aktivacija (prolifracija i diferencijacija) T i B-limfocita

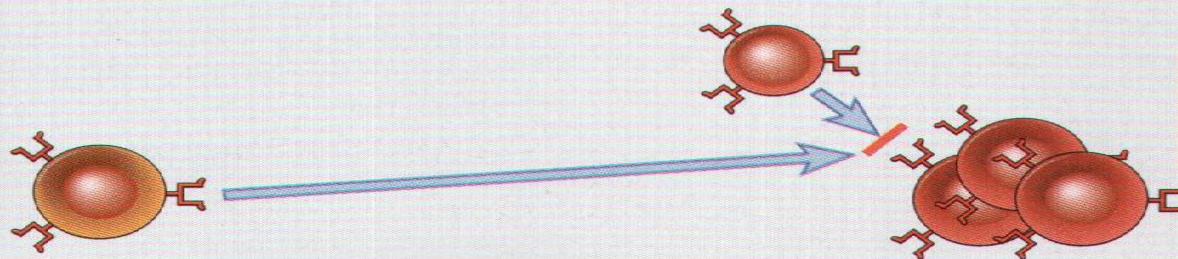
Citotoksični T-limfocit (CTL)



Inficirana ćelija
koja ekspirira
antigen mikroorganizma

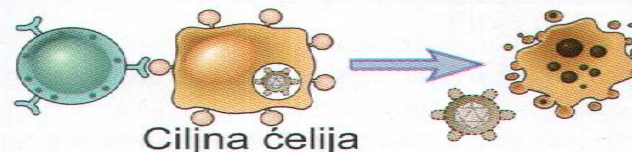
Ubijanje inficirane ćelije

Regulatorni T-limfocit



Supresija imunskog odgovora

Urođenoubilačka (NK) ćelija

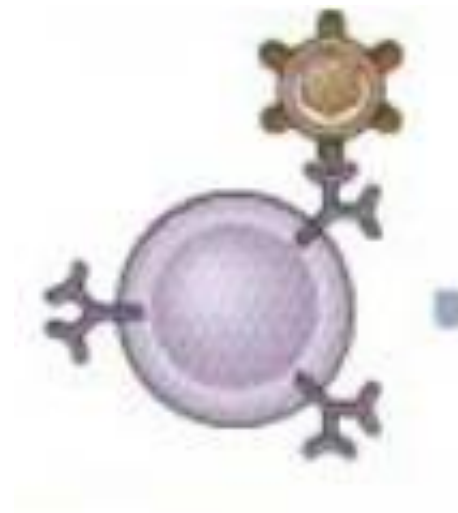


Ciljna ćelija

Ubijanje inficirane ćelije

В лимфоцити

Синтетишу и експримирају **мембранску** форму антитела (имуноглобулуна) која служе као рецептори за антиген (BCR – од енгл. B Cell Receptor). 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) продуката 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 ограниче имунски одговор.

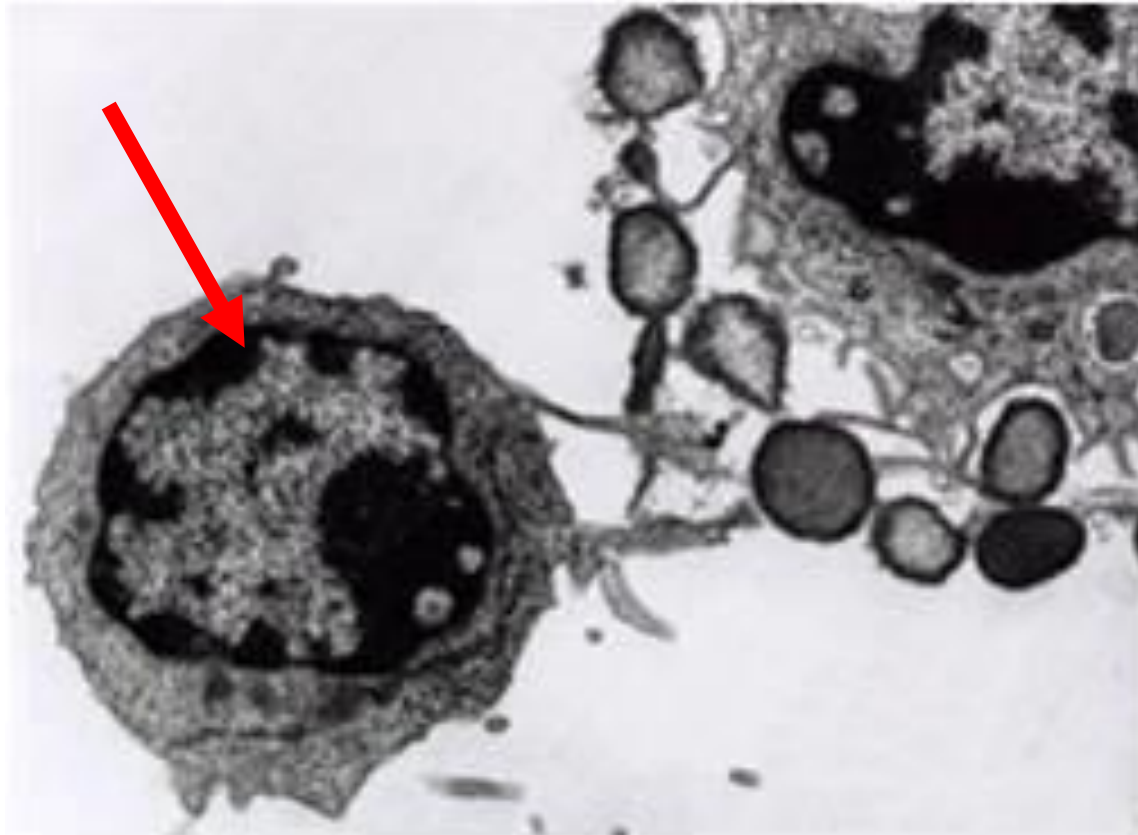
CD8+ Т лимфоцити:

препознају пептиде у склопу продуката 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) –

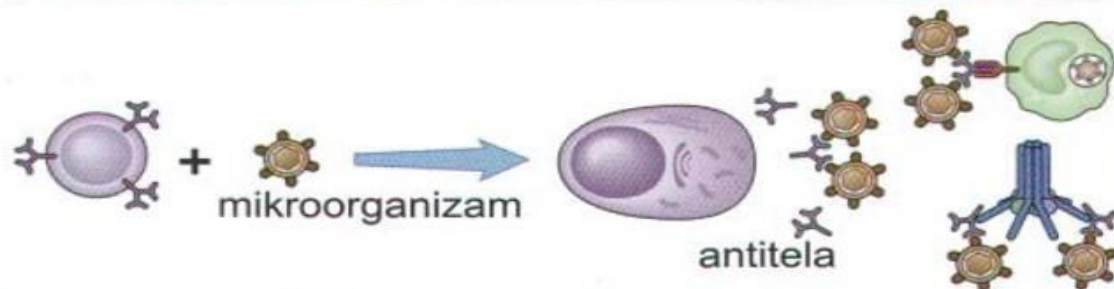
урођене убице, урођеноубилачке ћелије. Спадају у лимфоците иако не поседују специфичне клонски дистрибуиране рецепторе. Компонента су урођене имуности.



Prepoznavanje antigena

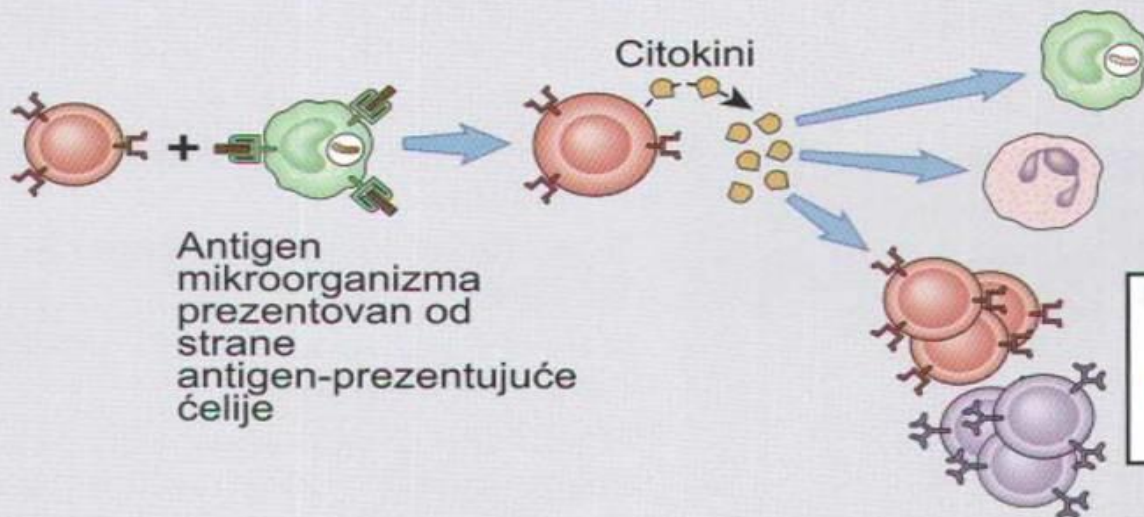
Efektorske funkcije

B-limfocit



Neutralizacija mikroorganizma, fagocitoza, aktivacija komplementa

Pomoćnički T-limfocit



Aktivacija makrofaga

Zapaljenje

Aktivacija (prolifерacija i diferencijacija) T i B-limfocita

Citotoksični T limfocit (CTL)



Ubijanje inficirane ćelije

Urođeno-ubilačke ćelije (NK ćelije)



Ubijanje inficirane ćelije

Лимфоцити

Наивни (невини) лимфоцити –

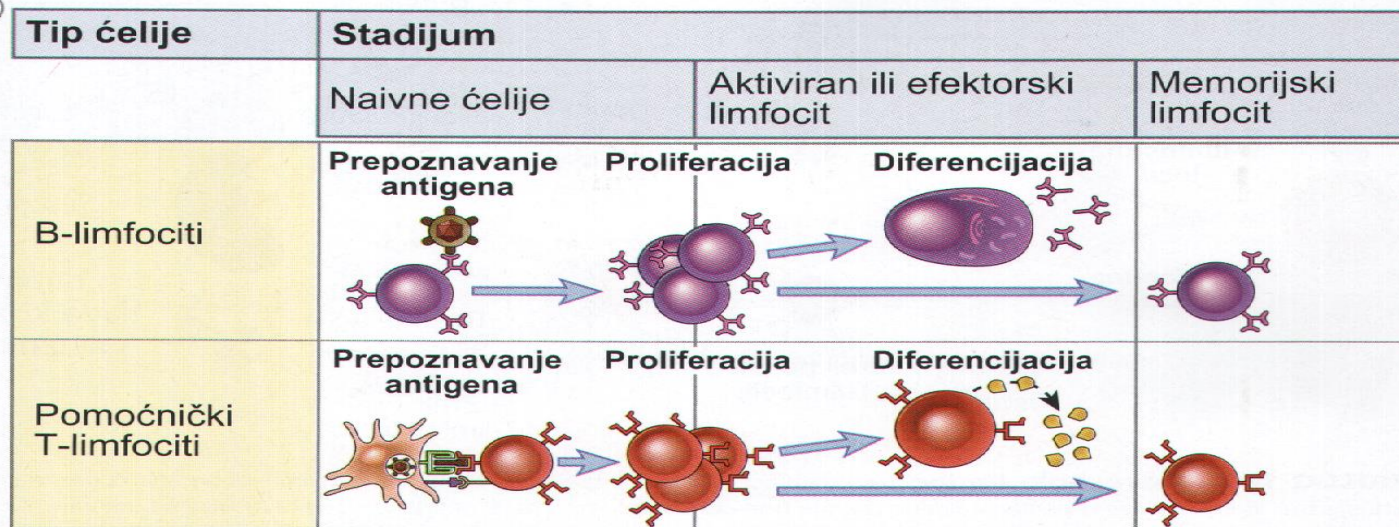
зрели имунокомпетентни лимфоцити. Препознају антиген али нису функционално способни да га елиминишу.

Ефекторски лимфоцити – способни да препознају и елиминишу антиген.

Меморијски лимфоцити

Стадијуми током живота лимфоцита

Ⓐ



Ⓑ

	Naivne ćelije	Aktiviran ili efektorski limfocit	Memorijski limfocit
T-limfociti			
Migracija	Prvenstveno u periferne limfne čvorove	Prvenstveno u tkiva u kojima postoji zapaljenje	Heterogena: jedna pogrupa u limfne čvorove, druga u mukoze i u tkiva u kojima postoji zapaljenje
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	Tipično IgG, IgA ili IgE	Tipično IgG, IgA ili IgE
Afinitet produkovanih Ig	Relativno nizak	Raste tokom imunskog odgovora	Relativno visok
Efektorske funkcije	Nema	Sekrecija antitela	Nema

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.

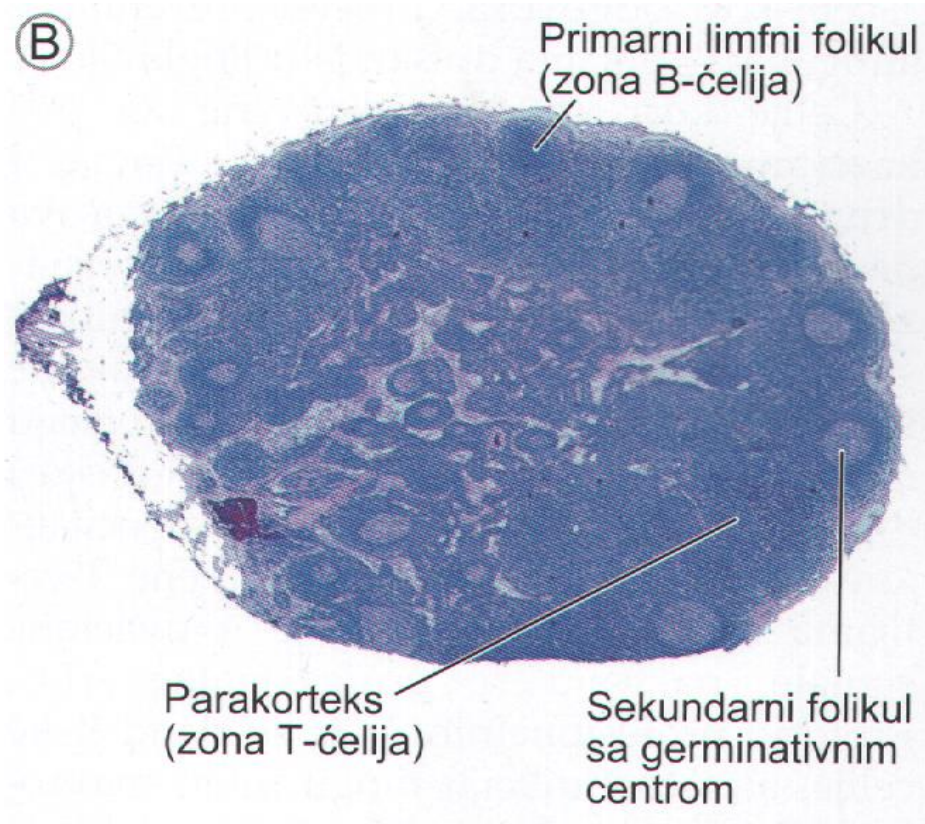
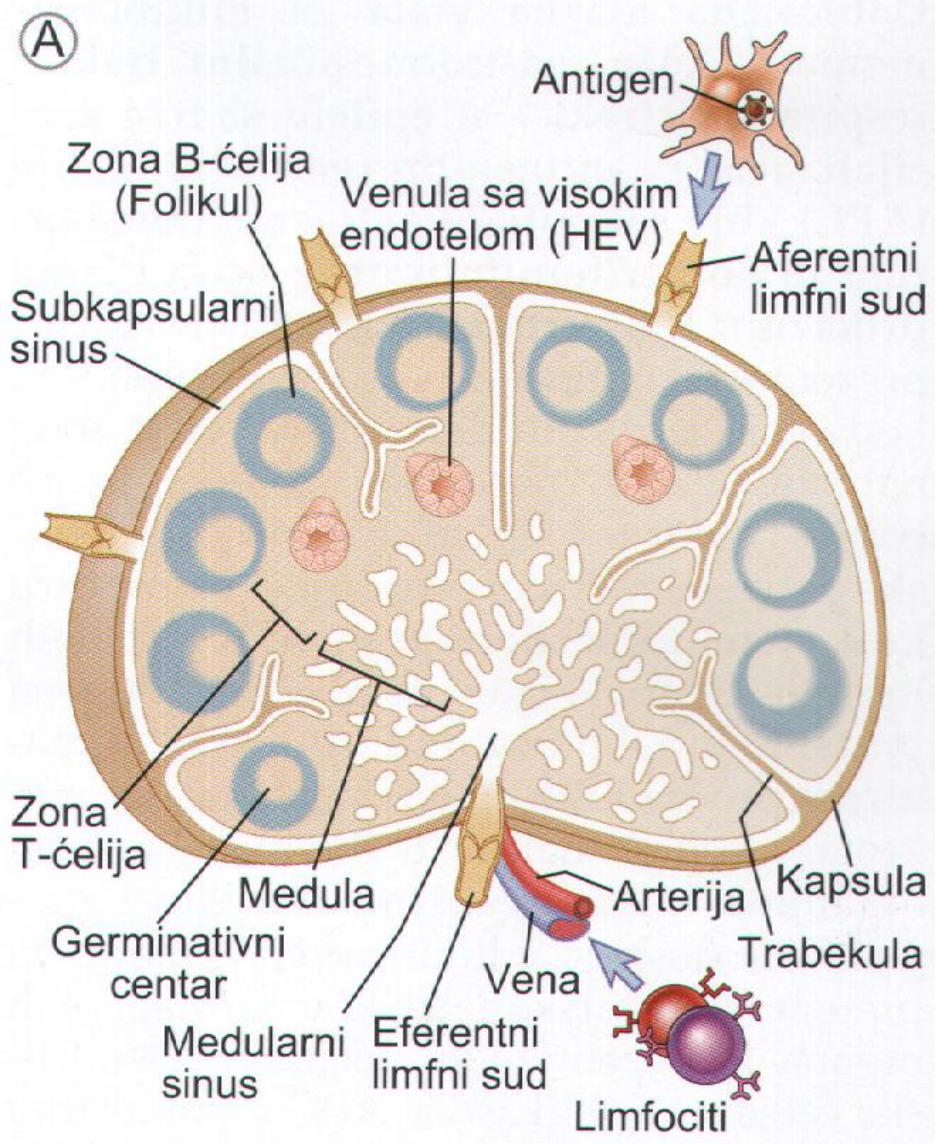
Лимфни чворови...

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

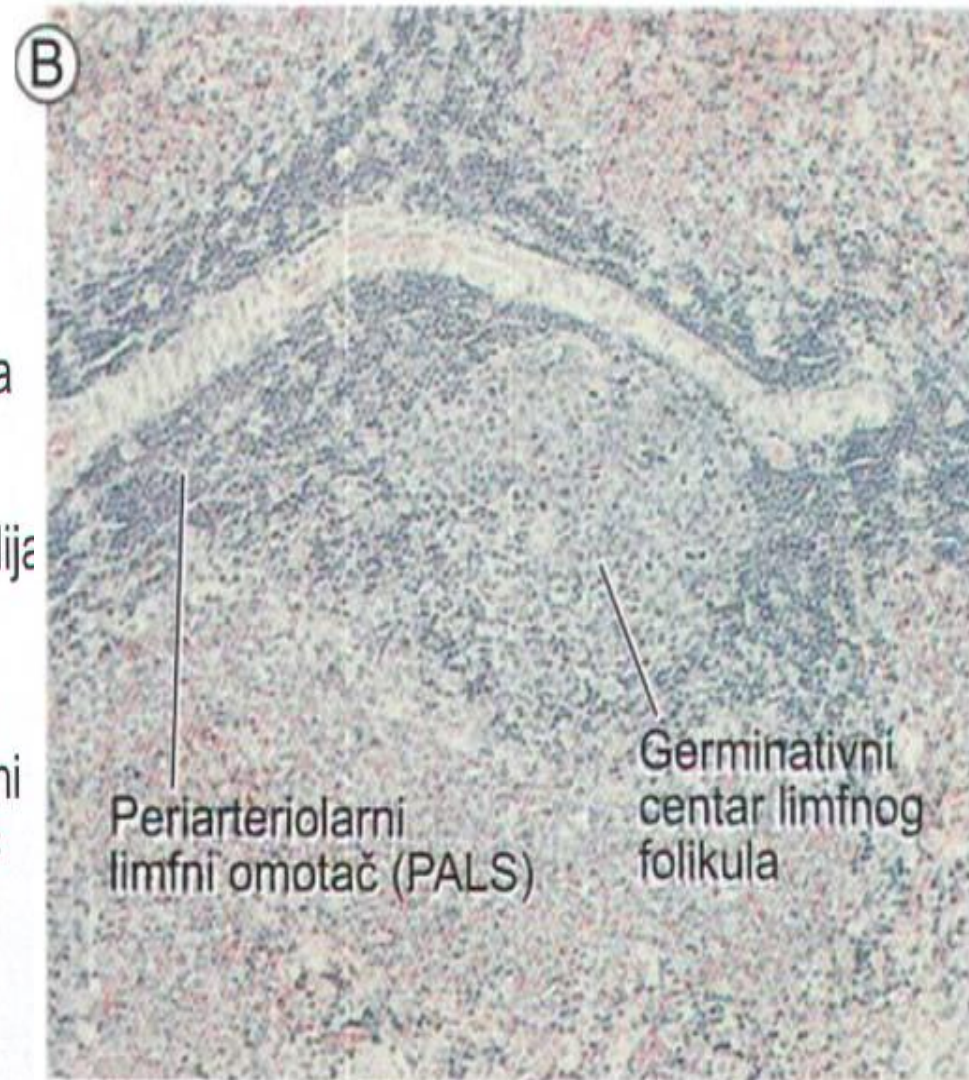
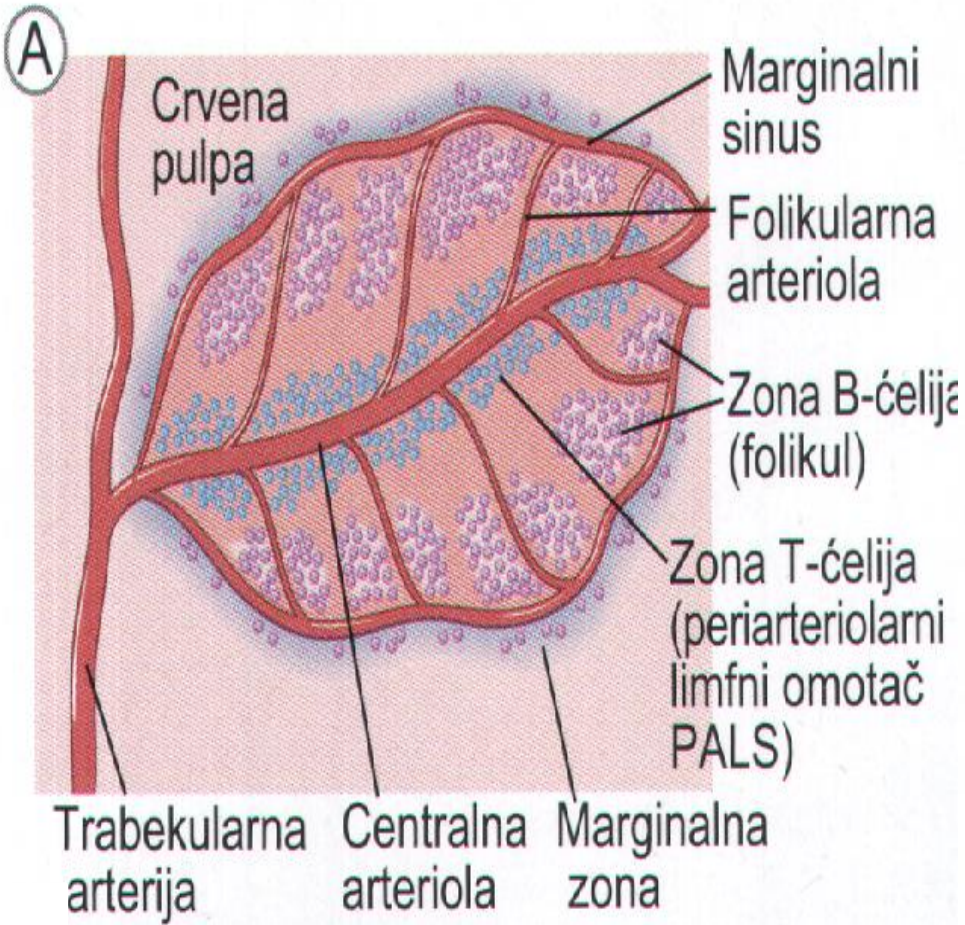
Екстрацелуларна течност (лимфа) из
свих епитела, везивног ткива
и већине паренхиматозних
органа дренира се
лимфним судовима
до лимфних чворова.

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.

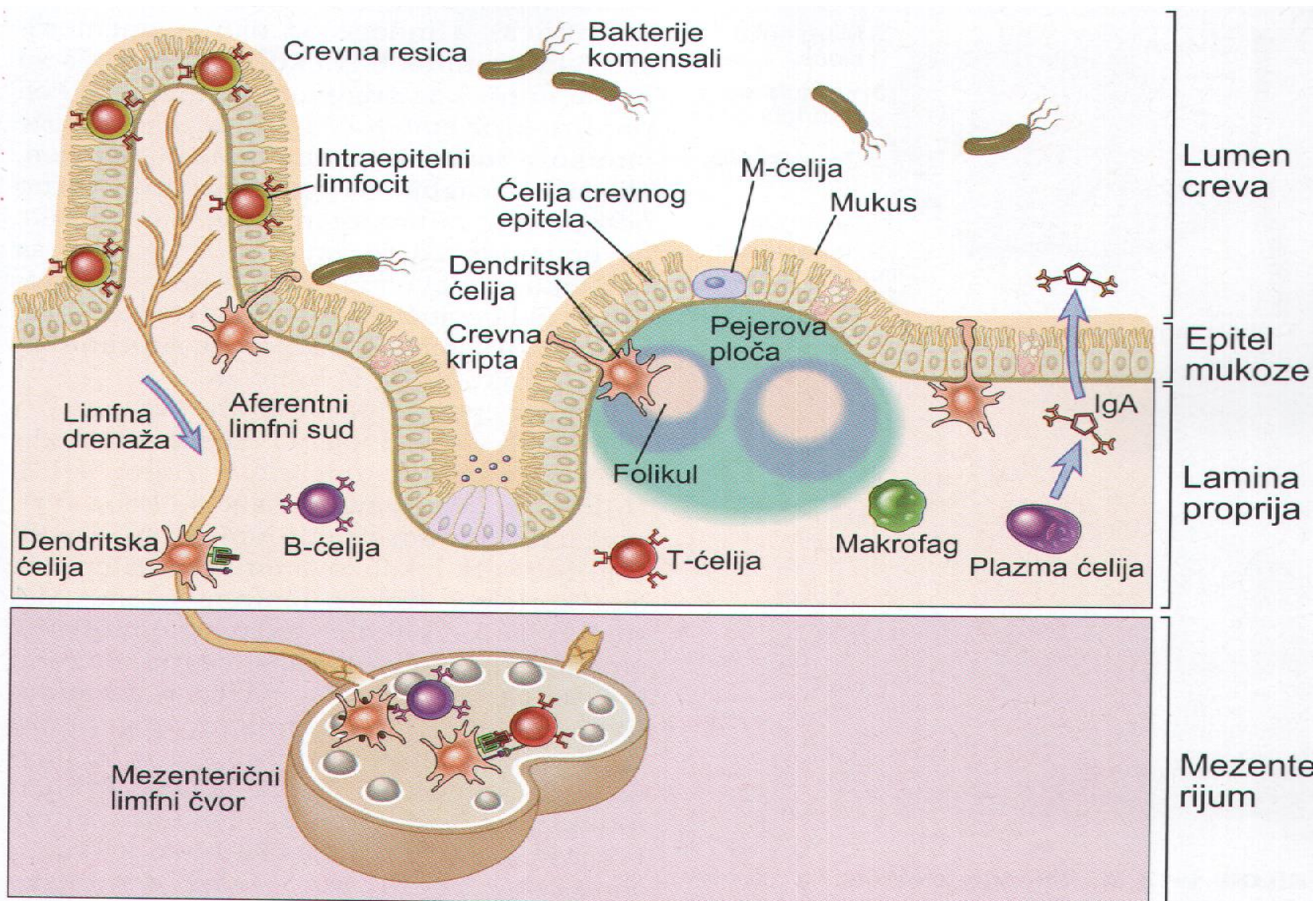
Лимфни чвор



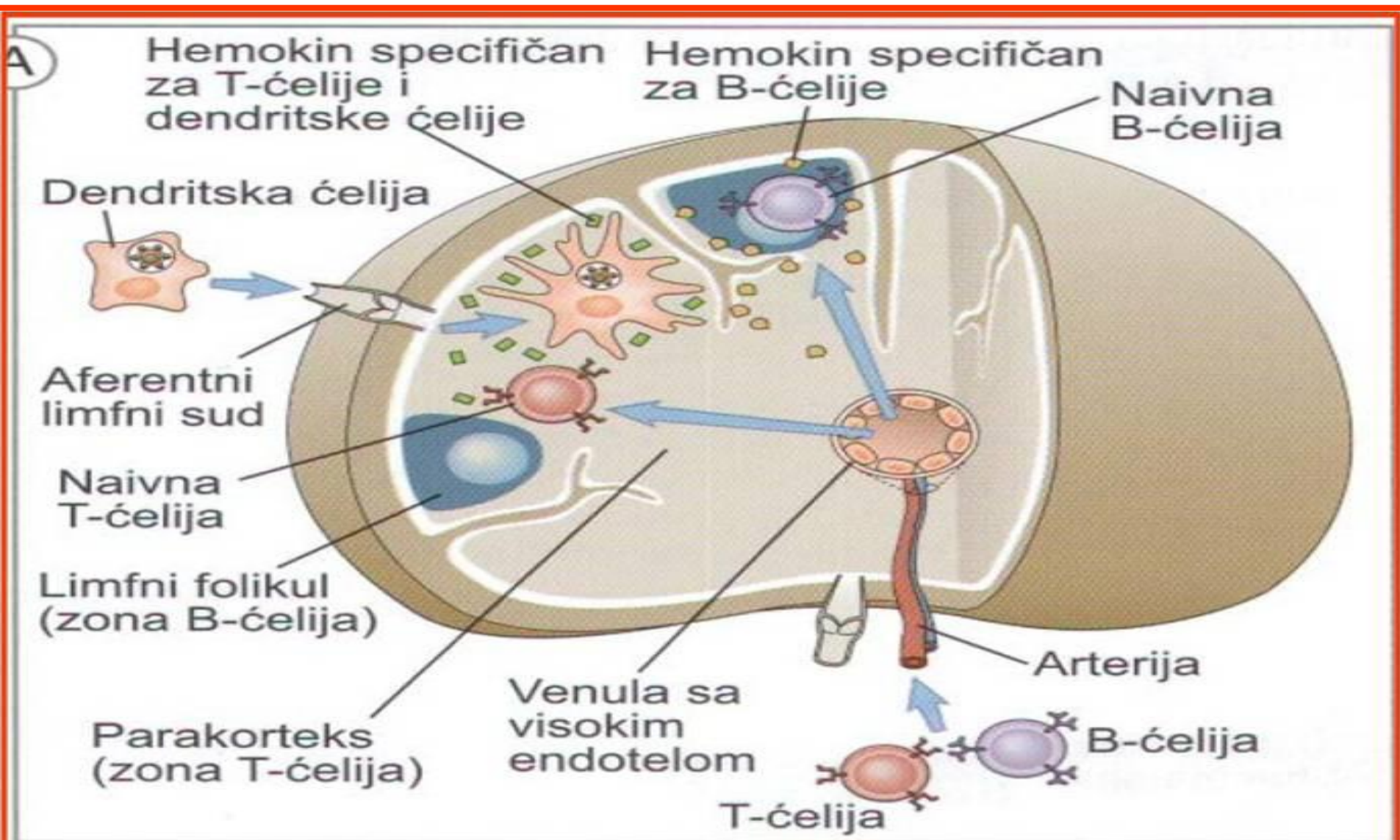
Слезина

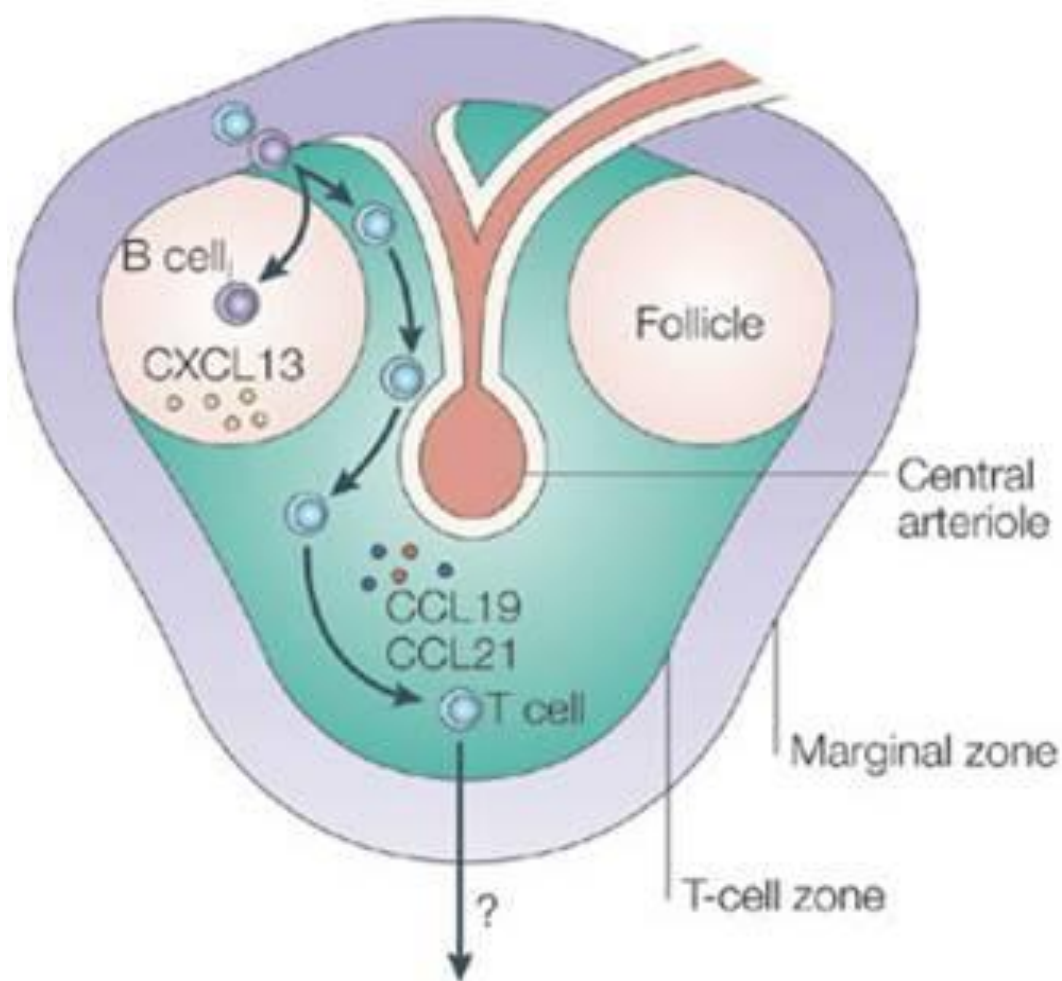
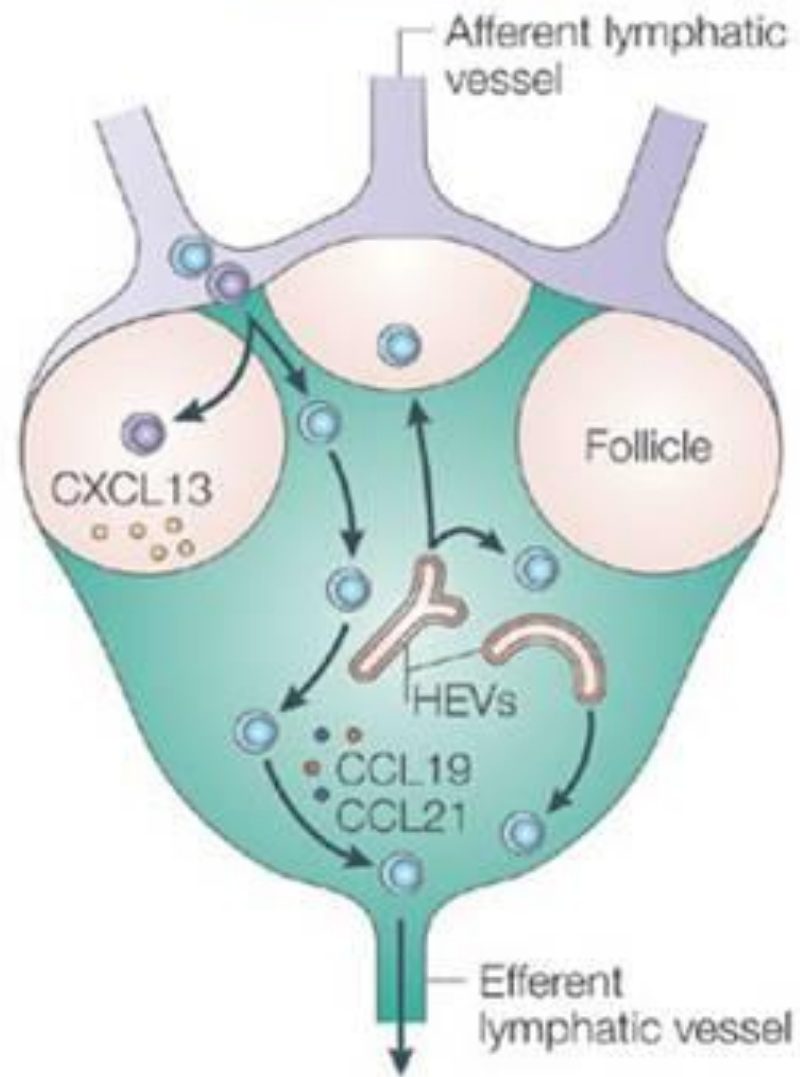


Имунски систем мукоза



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



a**Spleen****b****Lymph node**

Рециркулација и миграција лимфоцита

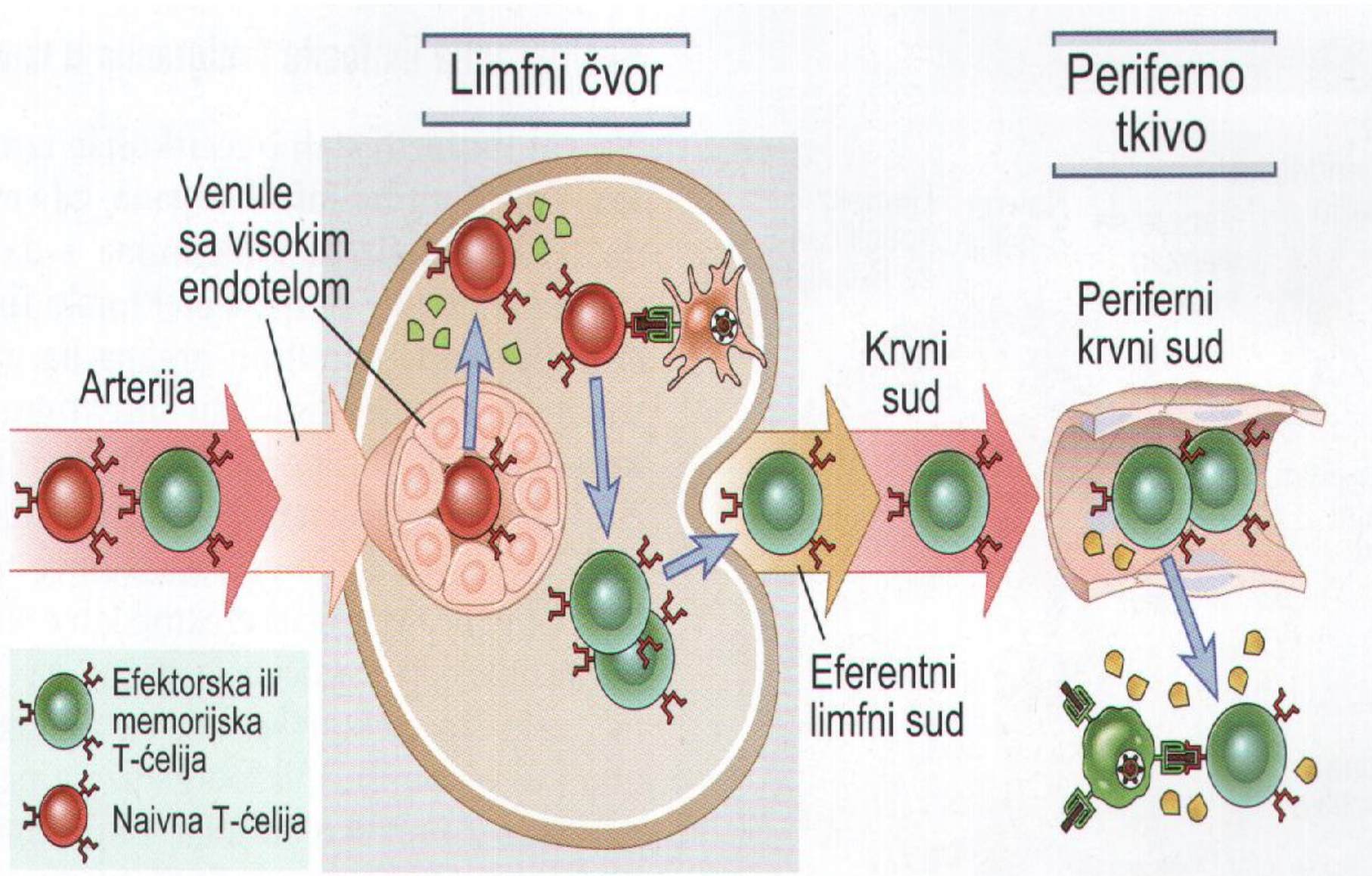
Наивни лимфоцити стално рециркулишу на релацији крв- периферни лимфни органи.

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

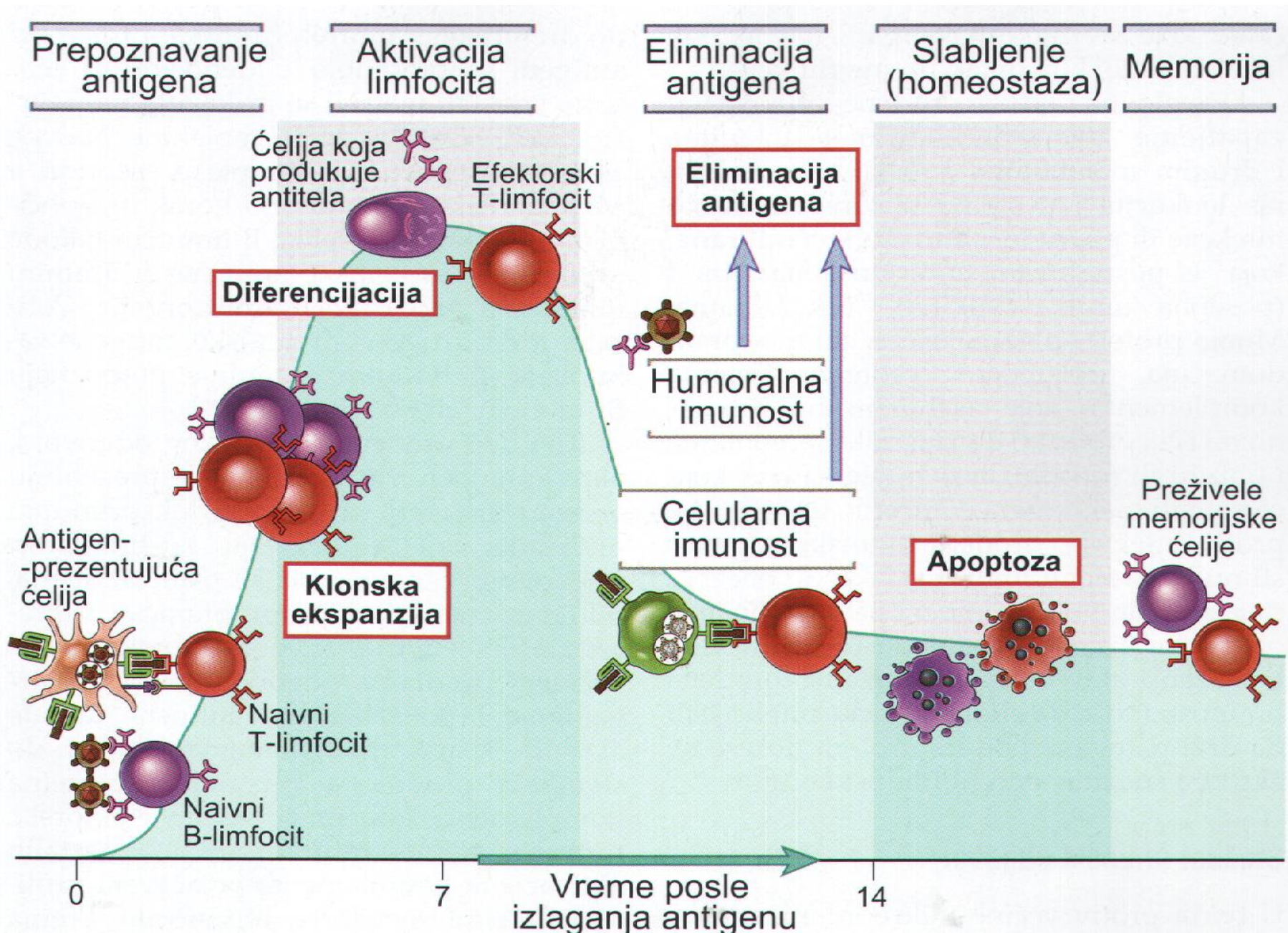
Углавном рециркулишу и миграју Т лимфоцити.

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

...Рециркулација и миграција лимфоцита



Фазе стеченог имунског одговора



Урођена (неспецифична) имуност

Рана одбрана од инфекција

Урођена имуност...

...омогућује рану одбрану од инфекције

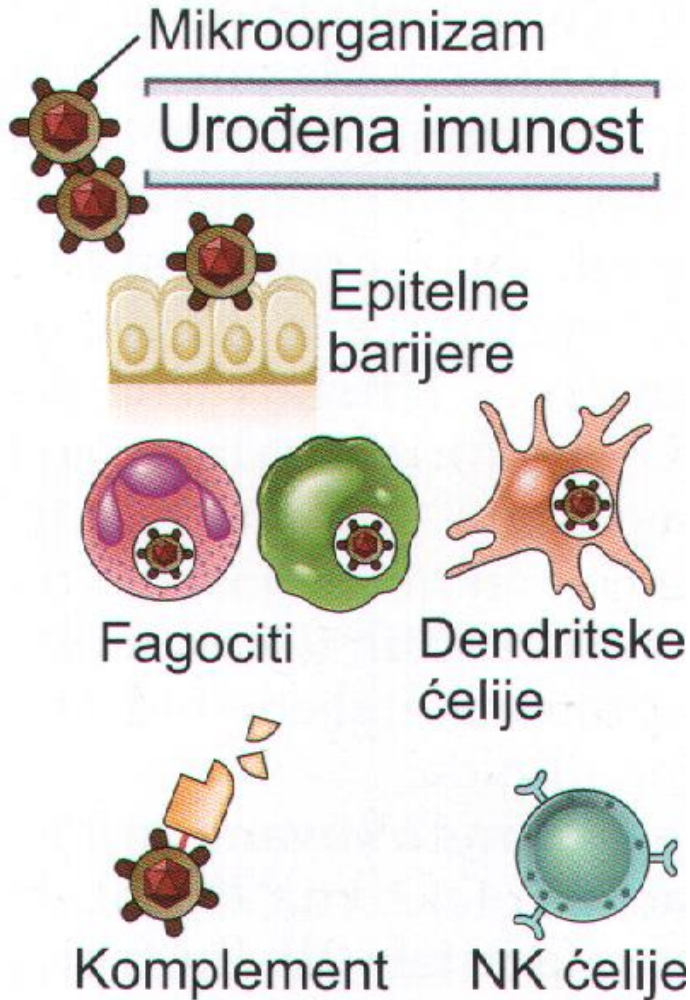
...одређује снагу и усмерава стечени имунски одговор...

...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 потсетимо

...урођена 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

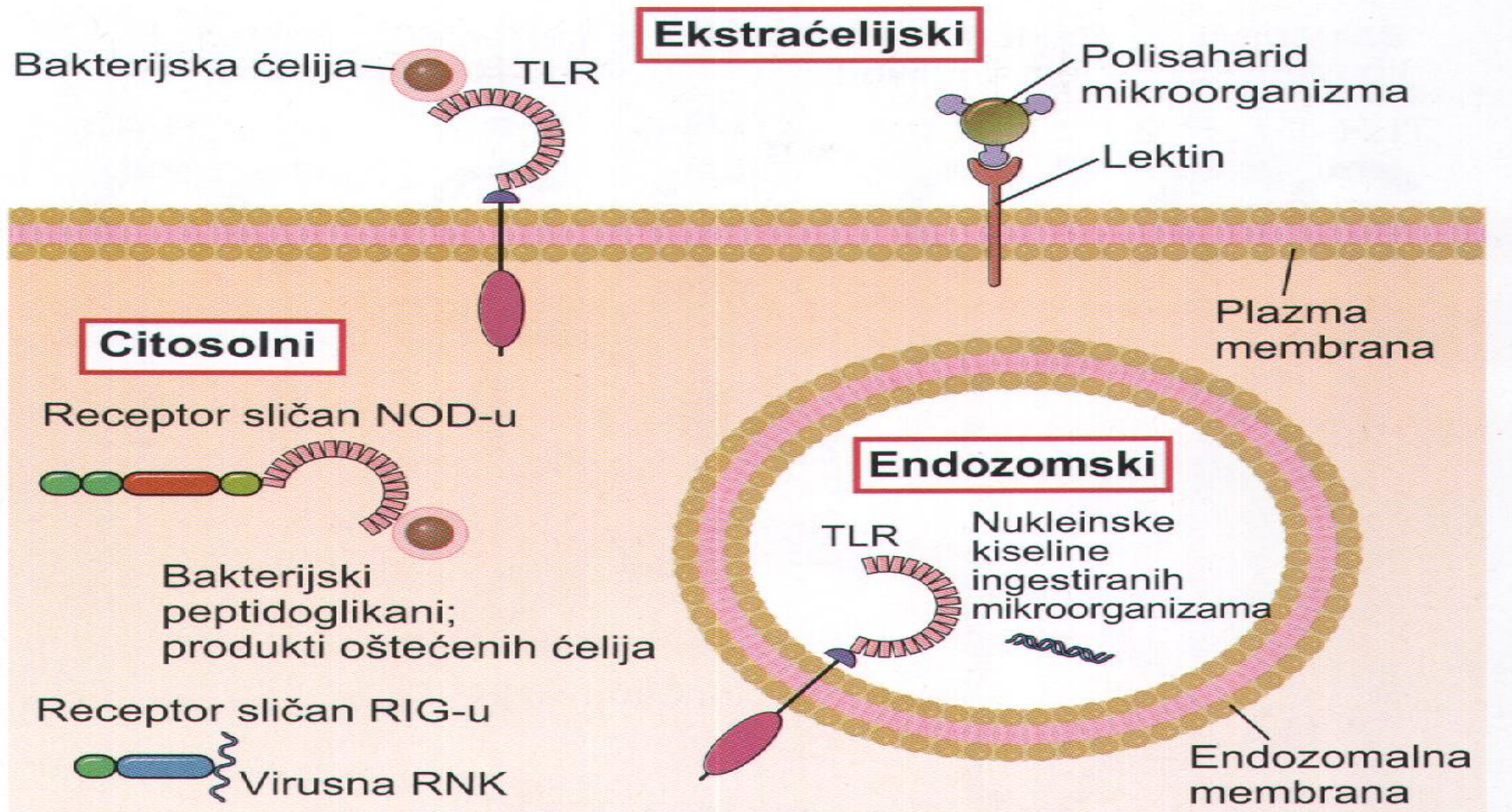
Како урођена (неспецифична) имуност препознаје микроорганизме?

	Urođena imunost	Stečena imunost
Specifičnost	<p>Za strukture zajedničke za klase mikroorganizama (molekulski obrasci patogena) ili za oštećene ćelije (molekulski obrasci oštećenja)</p> <p>Različiti mikroorganizmi</p> <p>Identični receptori za manozu</p>	<p>Za strukturne detalje molekula (antigene) mikroorganizama; mogu da prepoznaju neinfektivne antigene</p> <p>Različiti mikro-organizmi</p> <p>Različiti molekuli antitela</p>
Receptori	<p>Kodirani funkcionalnim genima nasleđene DNK; ograničene raznolikosti (receptori za prepoznavanje obrazaca)</p> <p>Receptor sličan Tollu</p> <p>Receptor za N-formil peptid</p> <p>Receptor za manozu</p> <p>Receptor „čistač“</p>	<p>Kodirani genima nastalim somatskom rekombinacijom genskih segmenata; veća raznolikost</p> <p>Ig</p> <p>TCR</p>
Distribucija receptora	Neklonska: identični receptori na svim ćelijama jedne linije	Klonska: klonovi limfocita različite specifičnosti ekspimiraju različite receptore
Razlikovanje normalnog sopstvenog i stranog	Da; zdrave ćelije domaćina ne bivaju prepoznate ili mogu da ekspimiraju molekule koji sprečavaju reakcije urođene imunosti	Da; na osnovu selekcije kojom se eliminišu autoreaktivni limfociti; može da bude nepotpuno (i da dovede do autoimunosti)

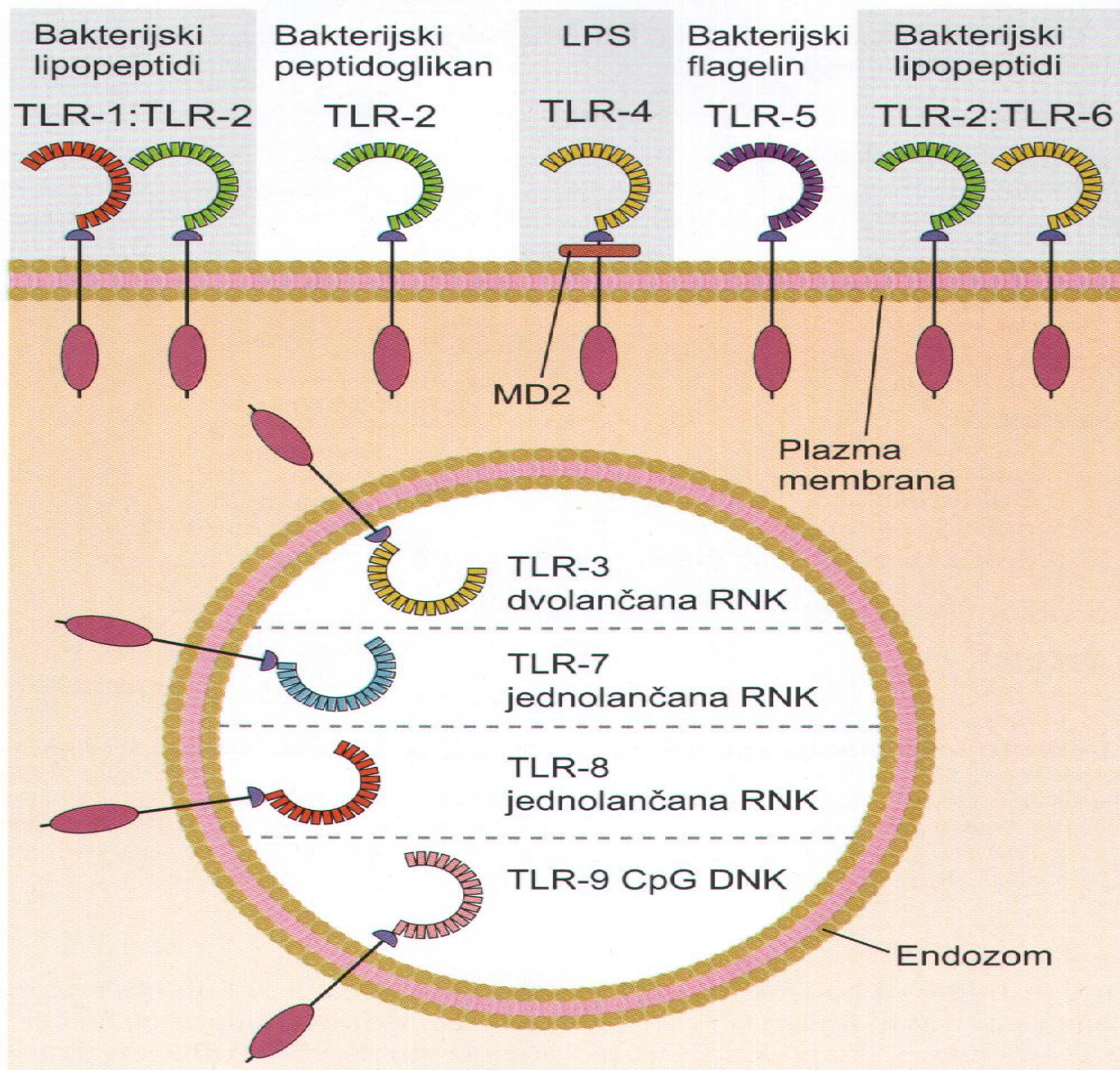
Локализација рецептора

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

Лоцирани су у различитим одељцима ћелија:



Рецептори слични Toll-y



Компоненте урођене имуности

Епителне баријере су физичка и хемијска препрека:

Континуираност

пептидни антибиотици

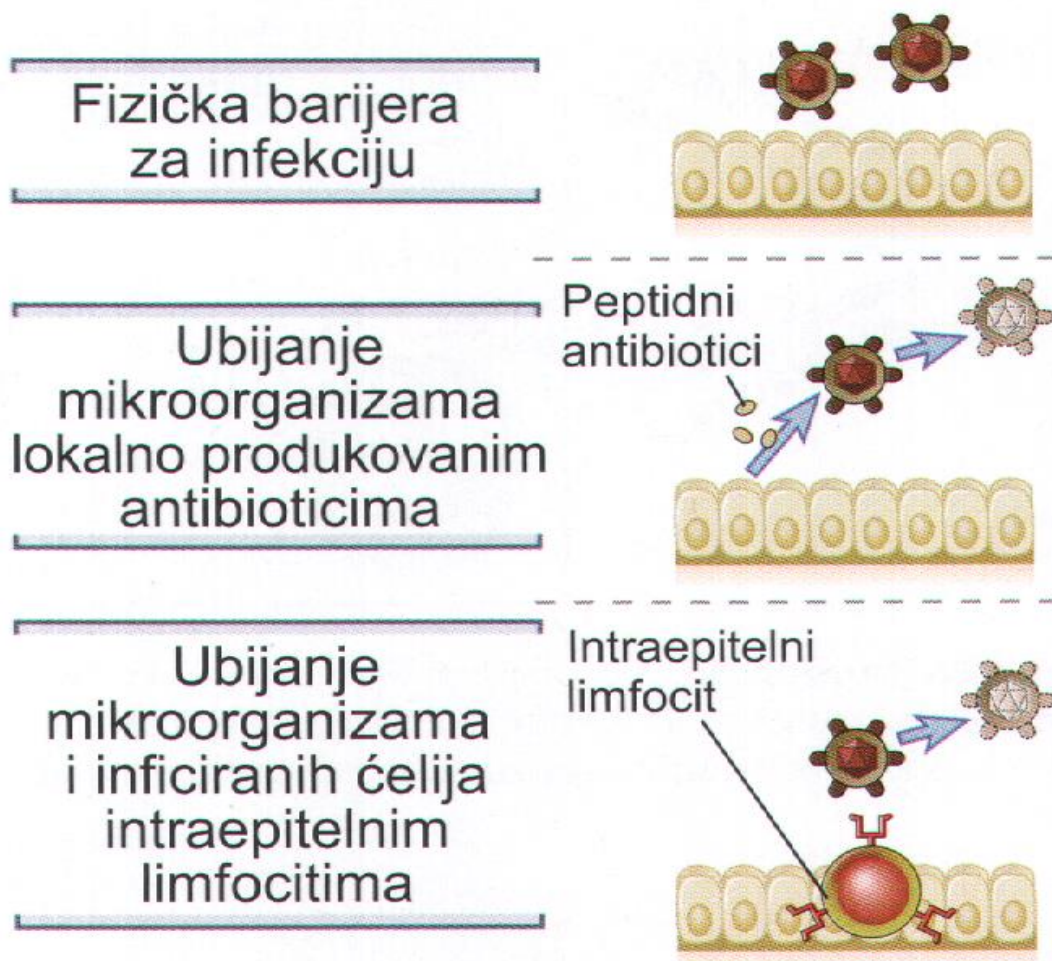
$\gamma\delta$ Т лимфоцити

NK-T ћелије

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

В-1 В и В лимфоцити

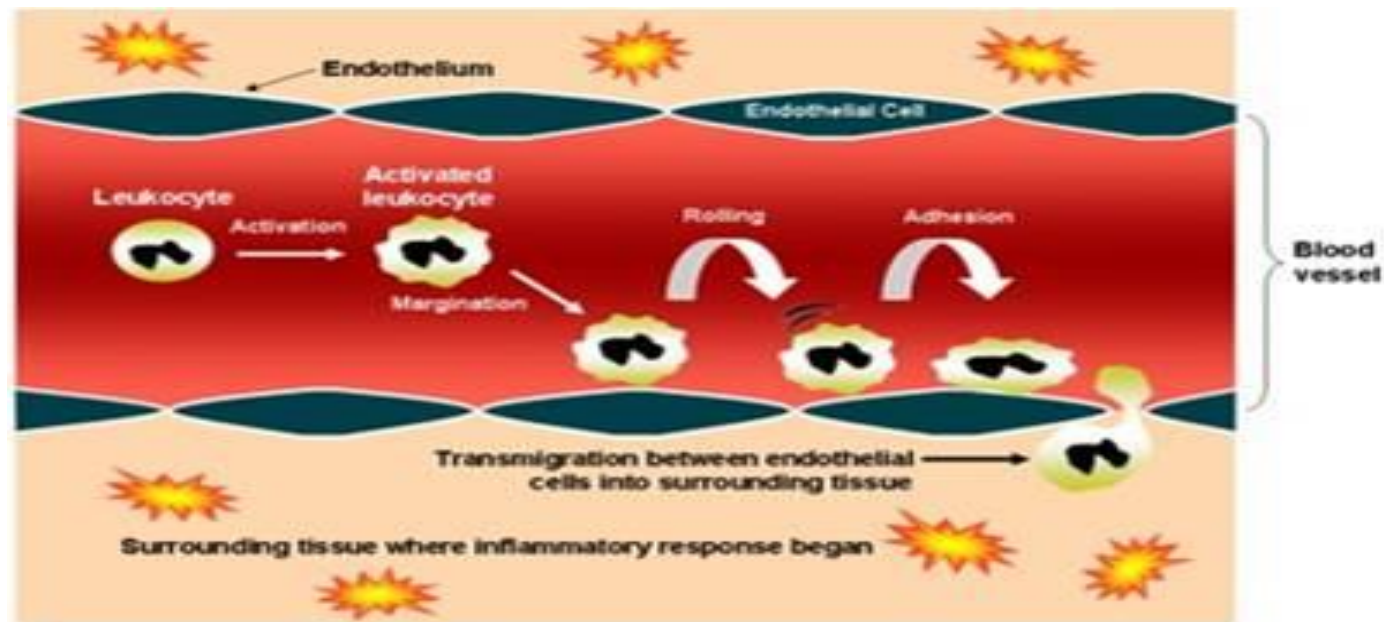
маргинадне зоне



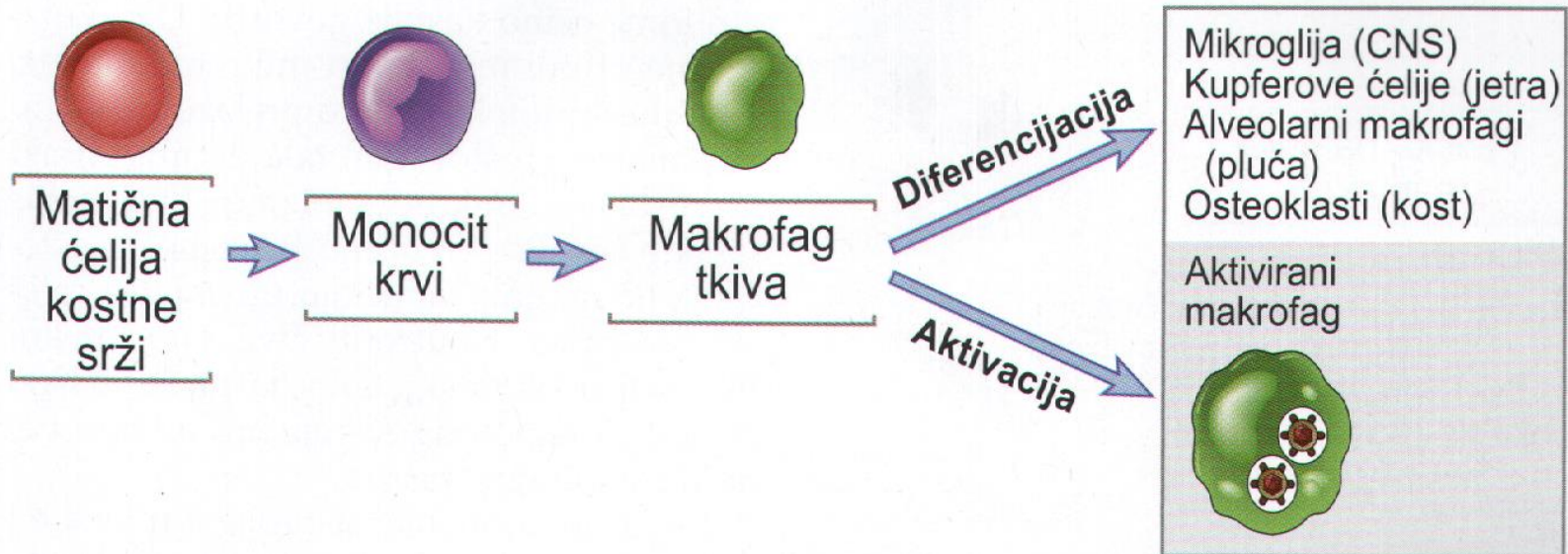
Фагоцити (nPMN; Mo/Mf)

nPMN

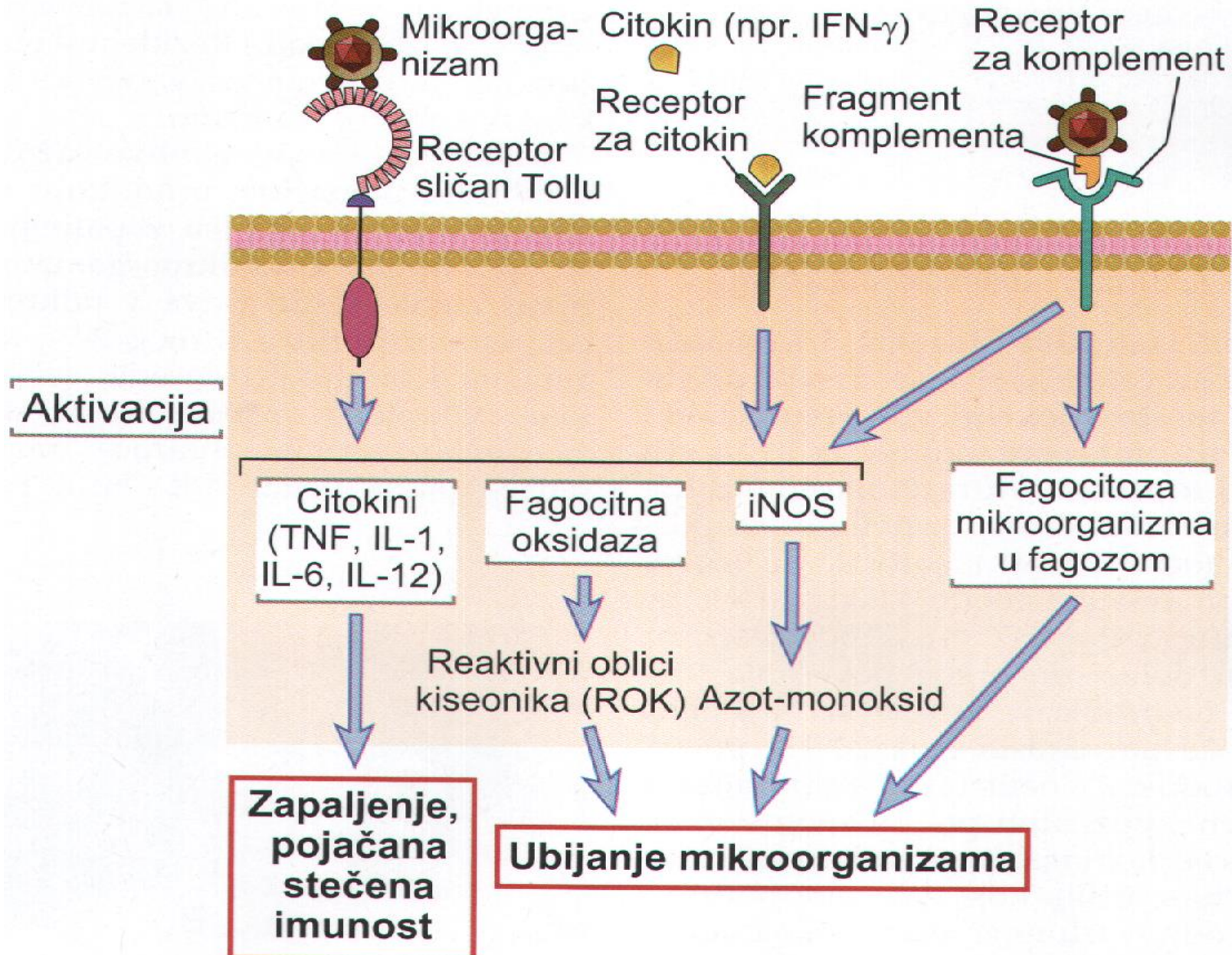
GM CSF



M CSF



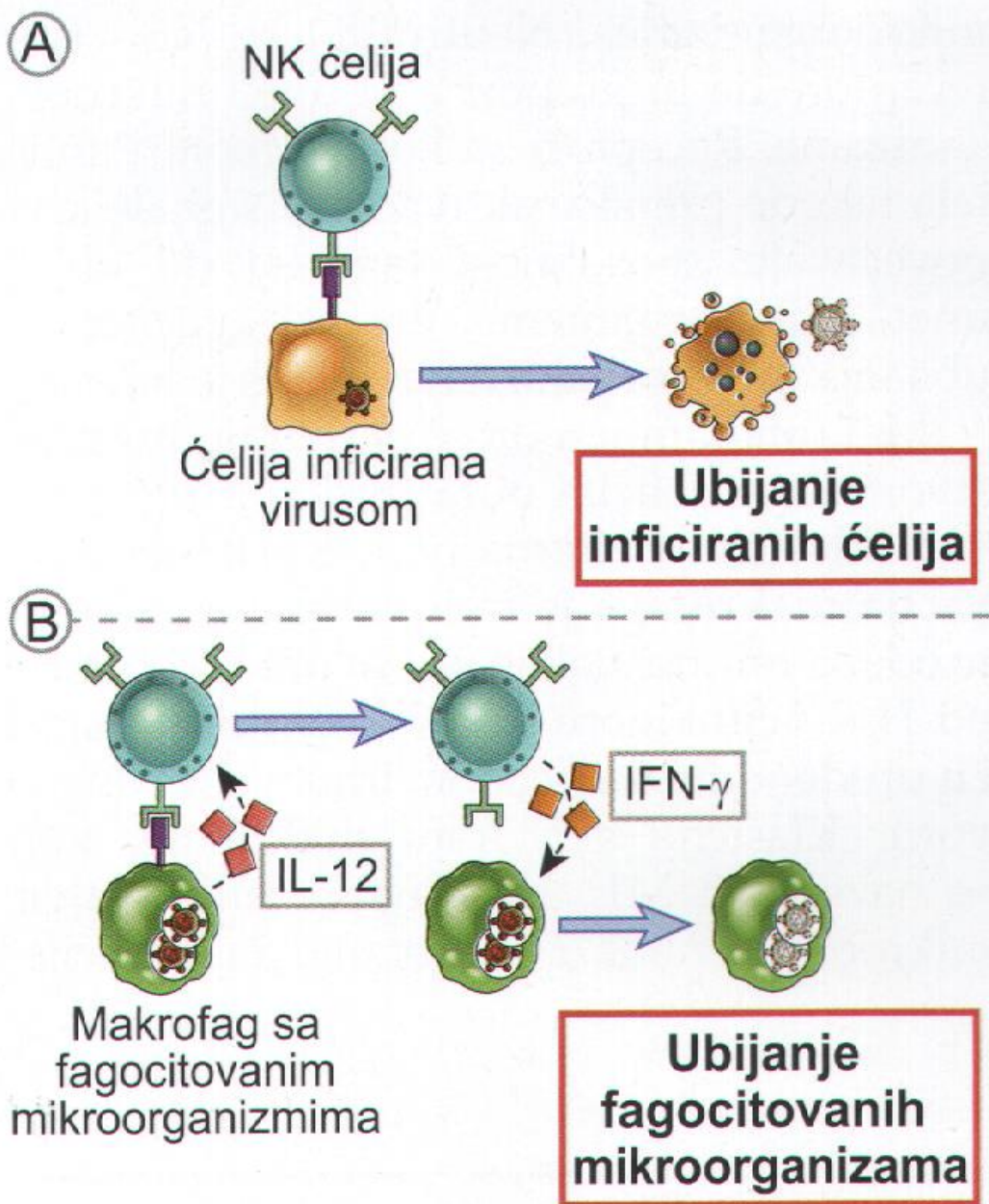
Активација и функција макрофага



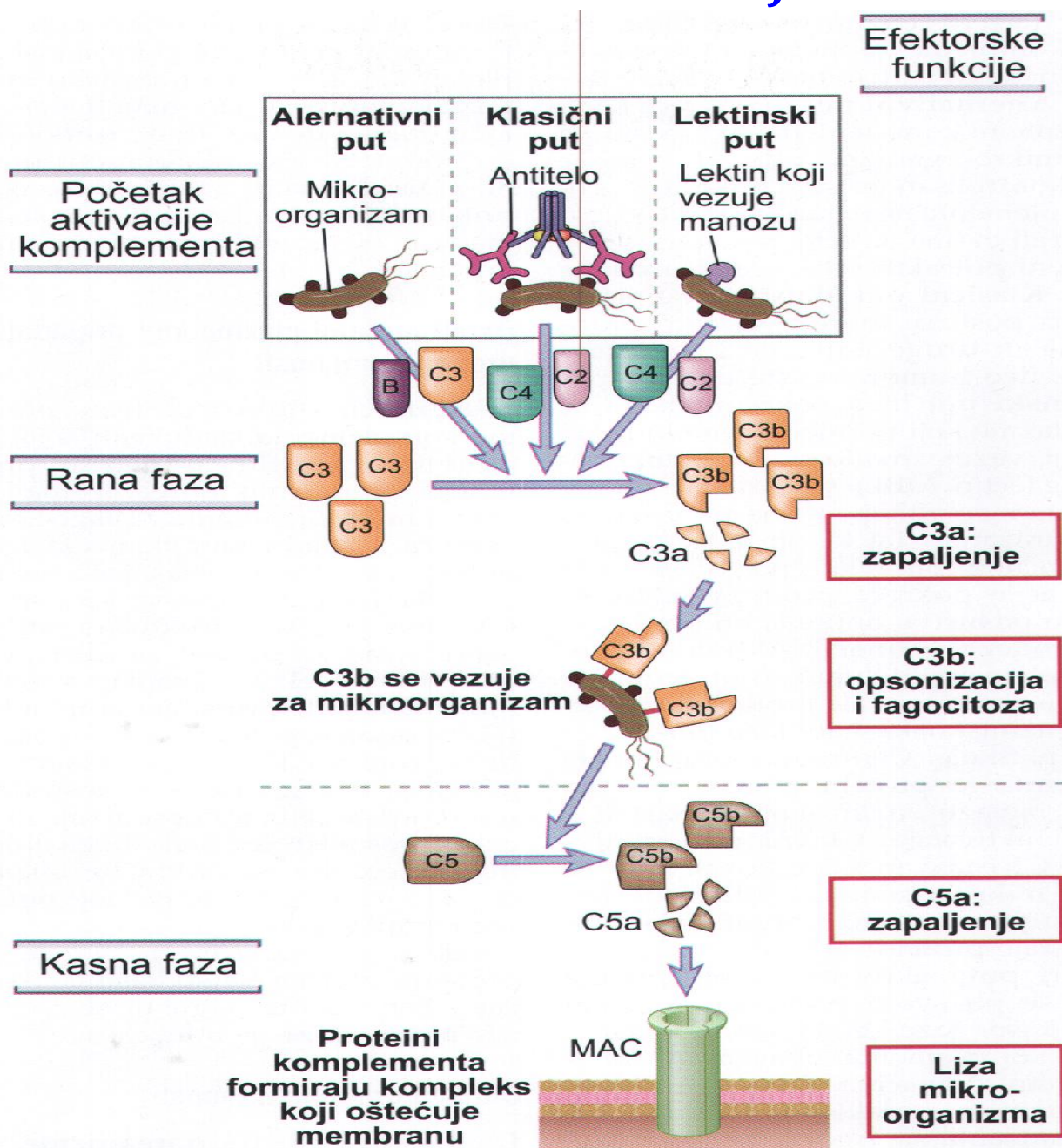
NK ћелије

Убијају инфициране, туморске
остареле и оштећене ћелије

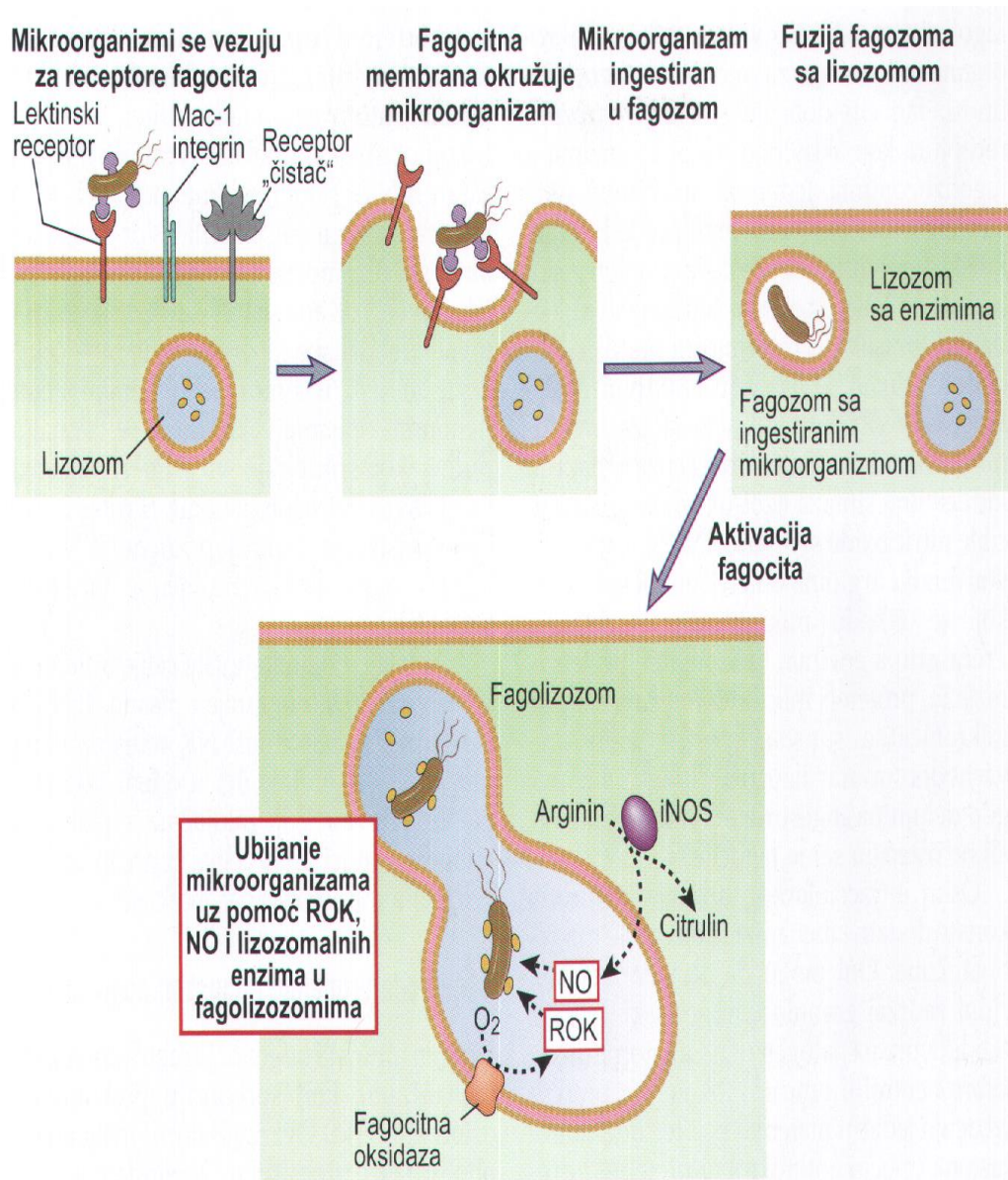
У одговору на IL12 синтетишу
и секретују IFN γ



...Комплемент...активација и последице



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

Чистач (енгл. Scavenger)

Антивирусна дејства интерферона тип I

