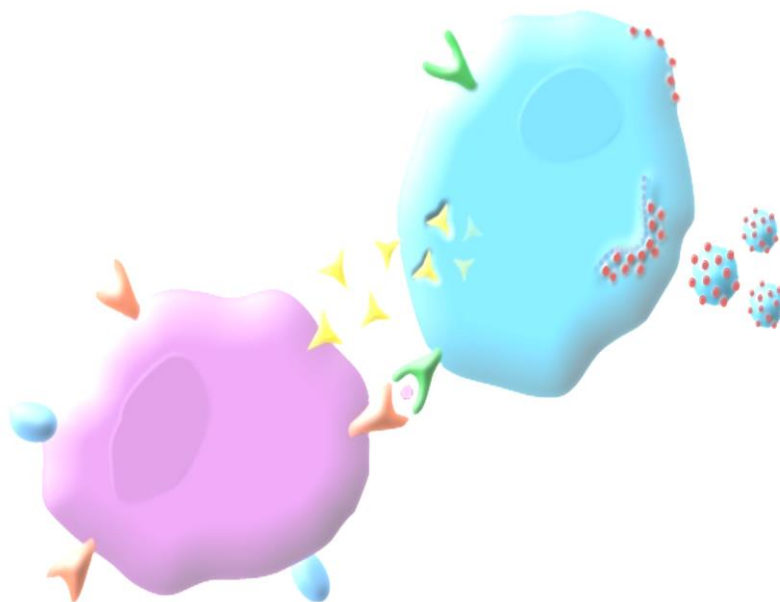


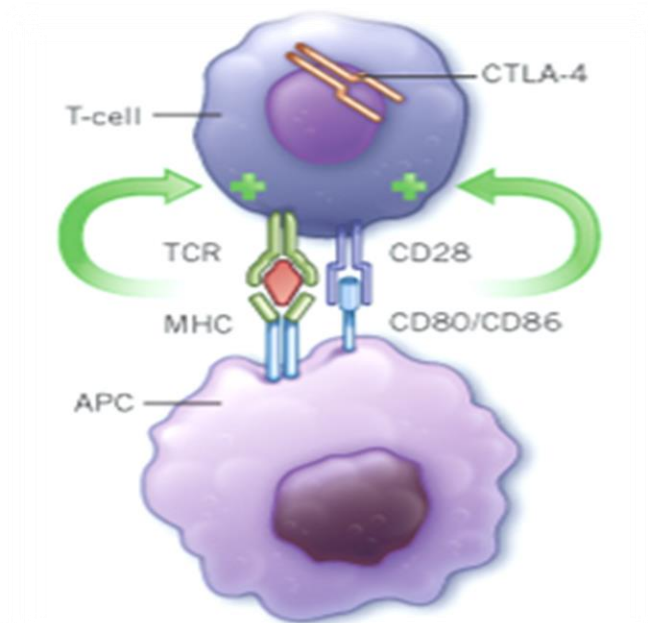
НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 3 (ТРЕЋА НЕДЕЉА)



Ћелијски имунски одговор

Ефекторски механизми ћелијске имуности

Ћелијски имунски одговор



*Активација Т лимфоцита интрацелуларним
микроорганизмима*

...да се подсетимо

Целуларна имуност
нас штити од
интрацелуларних
микроорганизама.

У овој врсти стечене
имуности главну
улогу играју
Т лимфоцити.

Постоје две врсте
интрацелуларних
инфекција.

Intracelularni mikroorganizmi

Primeri

A Fagociti



Fagocitovani
mikroorganizmi koji
preživljavaju u
fagolizozomima

Mikroorganizmi
koji su pobjegli
iz fagolizozoma
u citoplazmu

Intracelularne bakterije:

Mikobakterije

Listeria monocytogenes

Legionella pneumophila

Gljivice:

Cryptococcus neoformans

Protozoe:

Leishmania

Trypanosoma cruzi

B Nefagocitna ćelija (npr. epitelna ćelija)



Ćelijski
receptor
za virus

Virus

Mikroorganizam
koji je inficirao
nefagocitnu ćeliju

Svi virusi

Sve riketije

Protozoe:

Plasmodium falciparum

Cryptosporidium parvum

Фазе Т-ћелијског одговора

Одговор Т лимфоцита на антигене интрацелуларних микроорганизама одвија се у неколико узастопних фаза.

У току овог одговора:

- ✓ Повећава се број Т лимфоцита специфичних за дати антиген
- ✓ Одиграва се трансформација **наивних** у **ефекторске** и **меморијске** Т лимфоците

...да се подсетимо

Наивни Т лимфоцити...

...непрестано рециркулишу

**...пре елиминације антигена морају додатно да
диферентују из наивних у ефекторске лимфоците**

...тај процес започиње препознавањем антигена

...да се подсетимо

...Т лимфоцити препознају пептидне
фрагменте протеинских антигена...

...и то у склопу продуката МНС на АРС које са
периферије доносе прерађене антигене
у секундарне лимфне органе...

...најефикасније у овом процесу су
дендритске ћелије...

...јер обезбеђују додатни (други) сигнал
за активацију

...да се подсетимо

...после активације Т лимфоцити (специфични за антиген)

почињу да синтетишу и секретују **цитокине**

...дејством неких цитокина настаје
клонска експанзија

...овако активирани лимфоцити
даље **диферентују** у ефекторске и меморијске лимфоците

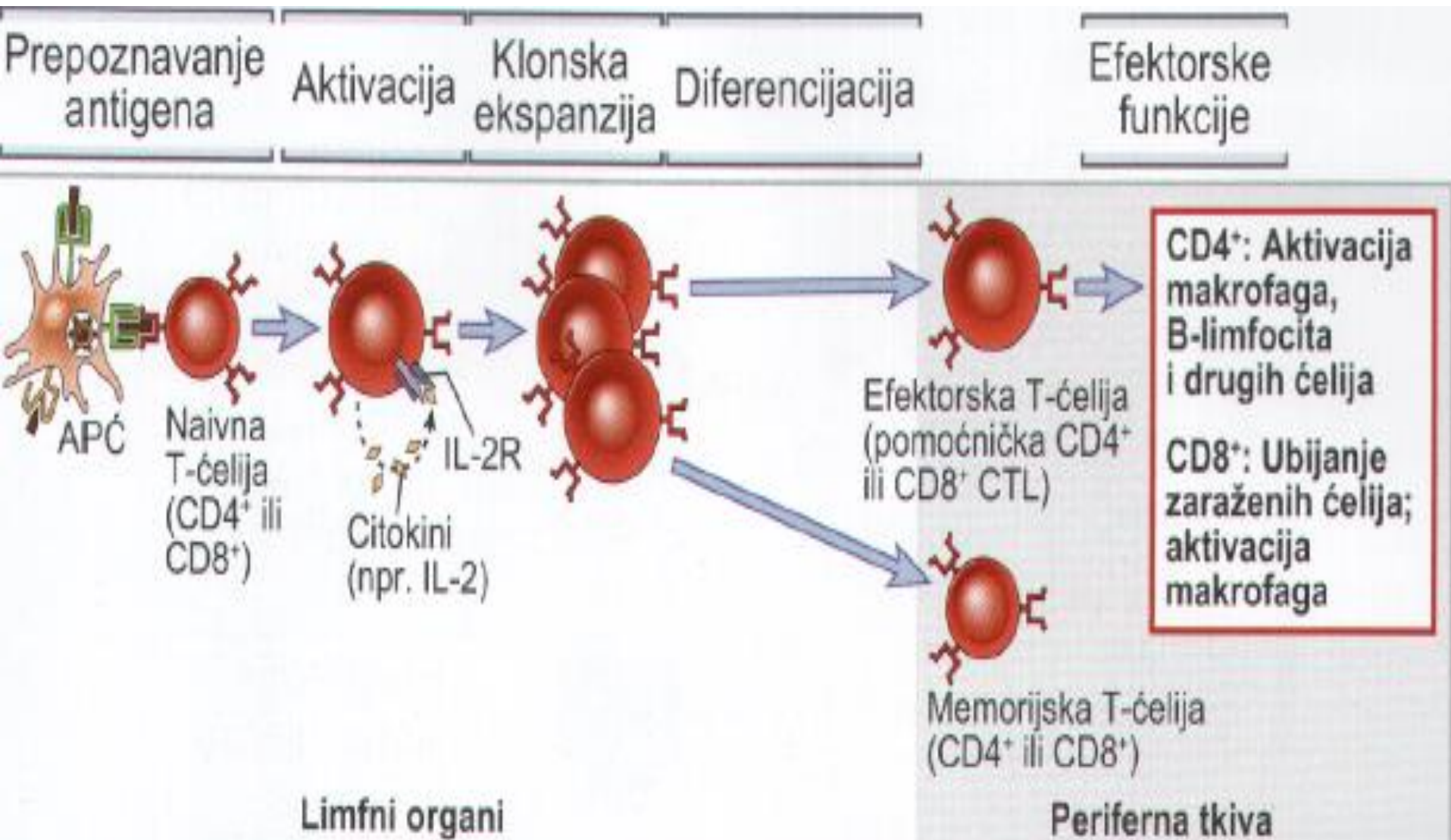
...неке од ових ћелија остају у лимфном чвору
да учествују у елиминацији инфицираних
ћелија и да помогну В лимфоцитима

...да се подсетимо

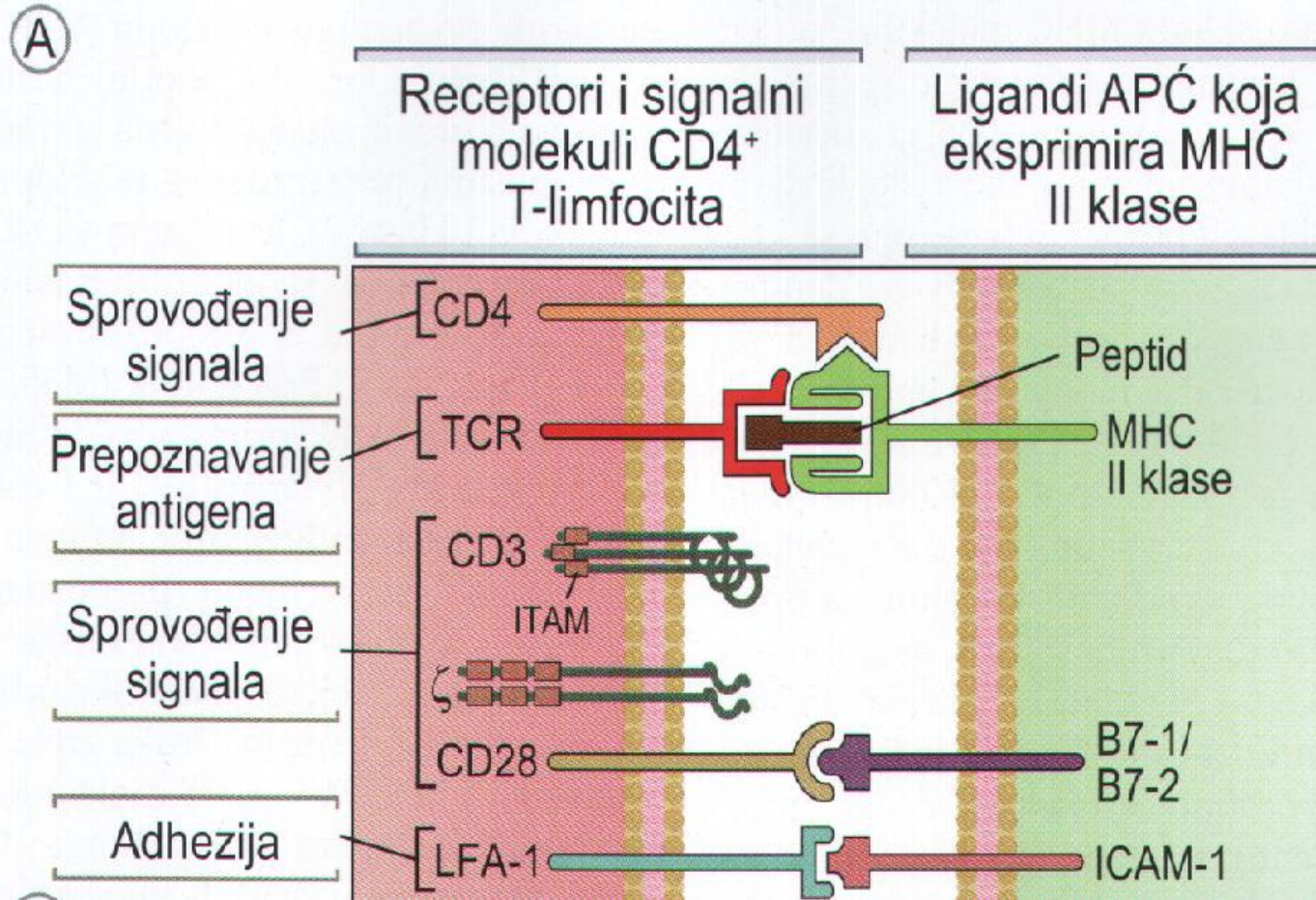
**...већина осталих ефекторских Т лимфоцита
мигрира на место инфекције**

**...после елиминације антигена неки од ових лимфоцита
постају меморијски Т лимфоцити**

Фазе активације Т лимфоцита: од наивних до ефекторских Т лимфоцита



Препознавање антигена и костимулација

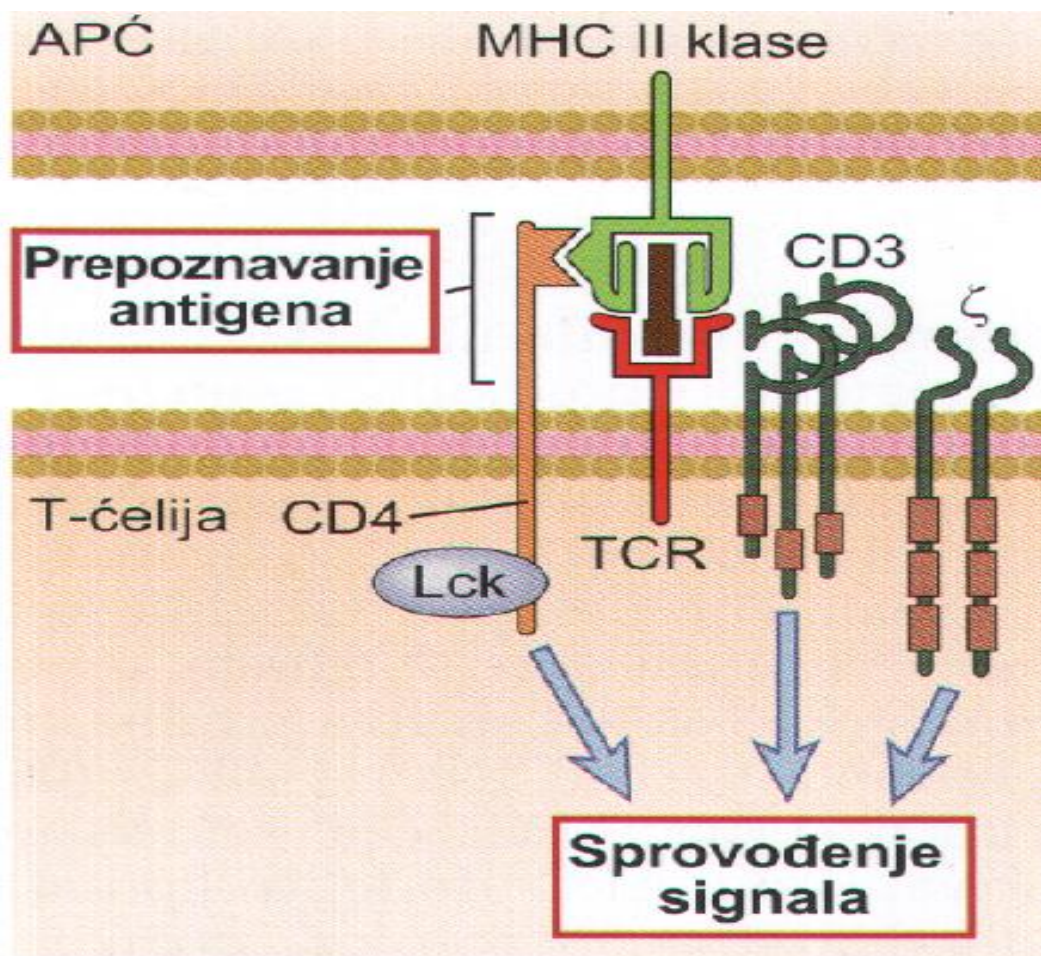


1. Препознавање пептида у склопу молекула МНС

Ово је *први сигнал* за активацију Т лимфоцита.

Рецептор (TCR комплекс и **корецептори**)

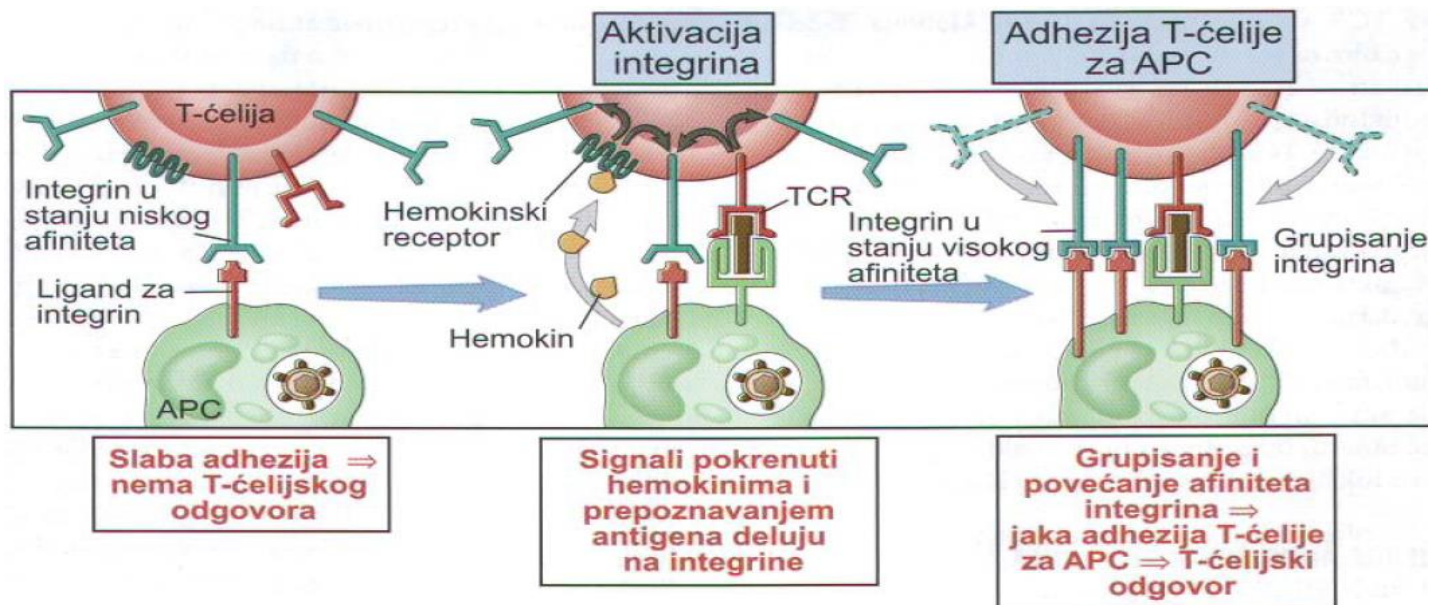
Корецептори су CD4 или CD8 молекули



2. Адхезивни молекули у активацији Т лимфоцита

Адхезивни молекули су исказани на Т лимфоцитима и препознају своје лиганде на APC и тако стабилизују везивање Т лимфоцита за APC.

Најважнији адхезивни молекули припадају породици хетеродимерних протеина названих интегрини.



3. Костимулатори у активацији Т лимфоцита

Костимулатори су молекули исказани на АРС и обезбеђују други сигнал.

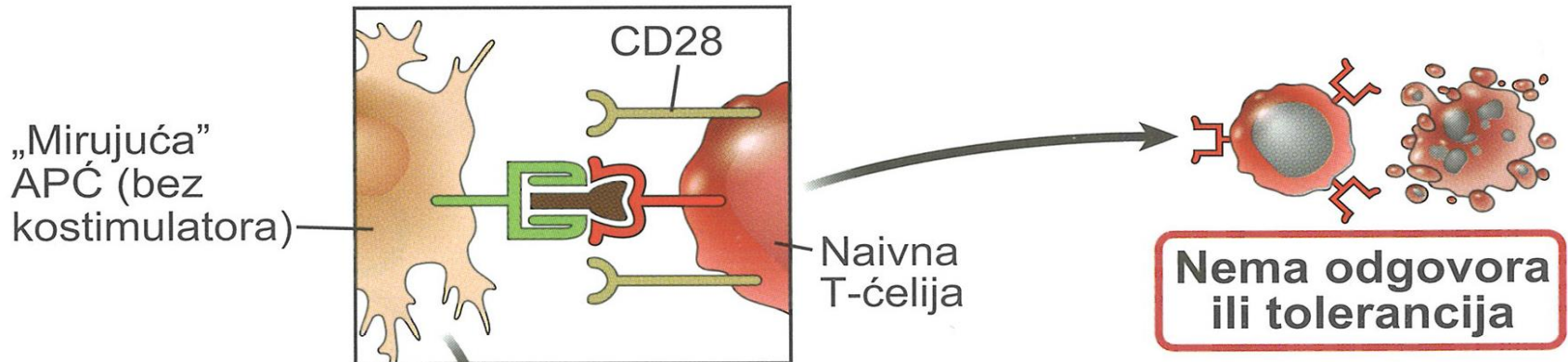
Најбоље су проучени **B7-1 (CD80)** и **B7-2 (CD86)** исказани на професионалним АРС. Експресија ових молекула значајно расте кад АРС дође у контакт са микроорганизмима.

Лиганд за ове молекуле је **CD28** исказан на Т лимфоцитима.

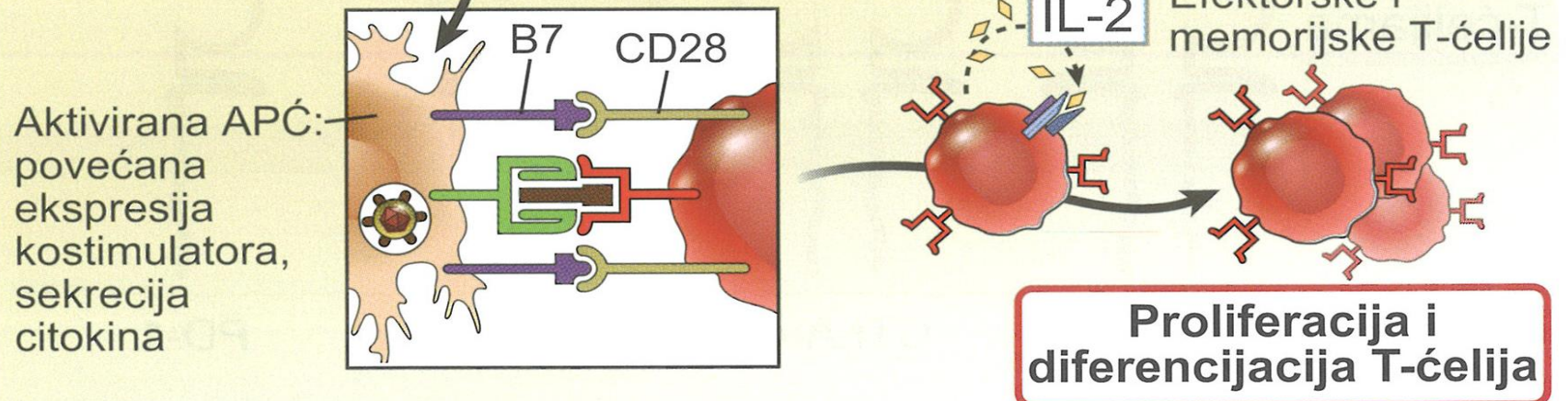
У одсуству интеракције CD28 и B7 не само да нема активације лимфоцита већ овај лимфоцит може да буде дуготрајно онеспособљен за активацију.

Prepoznavanje antigena

T-ćelijski odgovor



Aktivacija APĆ mikroorganizmima i urođenim imunskim odgovorom



Протеински антигени (нпр. они који се користе у вакцинама су инертни и не могу да сами изазову Т-ћелијски имунски одговор већ је неопходно да се са њима дају супстанце које активирају APC (дендритске ћелије, макрофаге а вероватно и В лимфоците). Те супстанце су **адјуванси**.

Адјуванси делују тако што индукују експресију костимулатора на APC и подстичу их да секретују активишуће цитокине.

Све ово може имати **терапијске импликације**:

...повећање експресије костимулатора може да буде корисно у повећању активације Т лимфоцита – **лечење тумора**.

...блокирање костимулатора (B7) или лиганада (CD28) може да буде корисно у лечењу **реуматоидног артритиса и других хроничних инфламационих болести**.

...антитела која спречавају CD40-CD40L реакцију могу бити од помоћи код **трансплантације**.

После препознавања антигена и пошто се костимулатори вежу за своје лиганде почиње интензивна синтеза протеина важних за пролиферацију, диференцијацију и ефекторске функције лимфоцита.

Коначан резултат активације Т лимфоцита је **пролиферација** (експанзија) антиген специфичног клона и **диференцијација** наивних у ефекторске лимфоците.

Функционални одговор Т лимфоцита на антигене и костимулацију

1. Секреција цитокина и експресија рецептора за њих

У неспецифичном имунском одговору главни извор цитокина су **макрофаги** и **дендритске ћелије**.

У специфичном имунском одговору то је **CD4+ Т лимфоцит**.

Цитокини које секретију помагачки CD4+ T лимфоцити

A

Osnovne osobine T-ćelijskih citokina

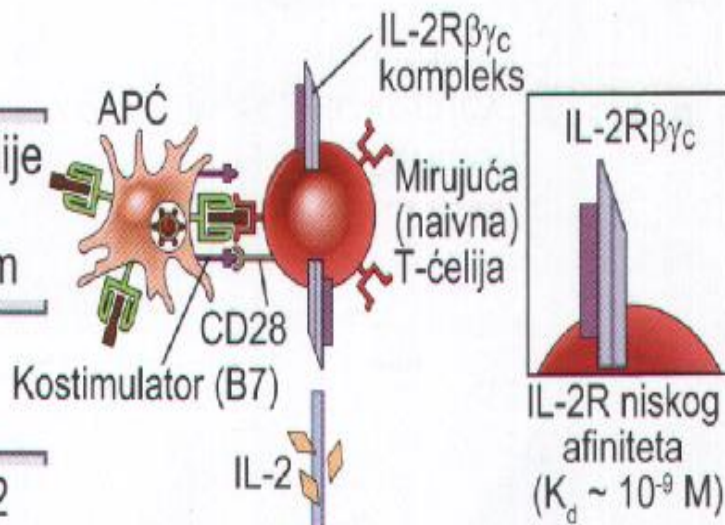
Osobina	Značaj
Prolazna produkcija u odgovoru na antigen	Citokini se proizvode samo kada su potrebni
Uglavnom deluje na samu ćeliju koja ga produkuje (autokrino) ili na ćelije u blizini (parakrino)	Sistemske efekte citokina uglavnom su odraz teških infekcija ili autoimunosti
Pleiotropizam: svaki citokin ima više bioloških aktivnosti	Omogućava raznolikost dejstava, ali može da umanji kliničku primenljivost zbog štetnih efekata
Redundantnost: više citokina može da ima jednu ili više zajedničkih aktivnosti	Blokiranjem određenog citokina ne mora da se postigne željeni efekat

B

Biološke aktivnosti odabranih T-ćelijskih citokina

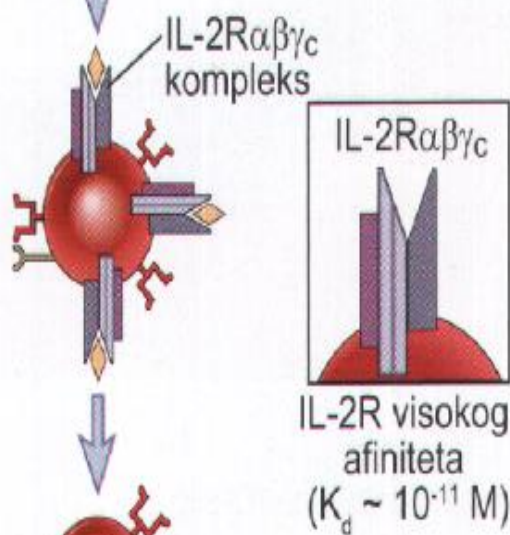
Citokin	Osnovna aktivnost	Ćelijski izvori
IL-2	Prolifracija T-ćelija; preživljavanje regulatornih T-ćelija	Aktivirane T-ćelije
Interferon- γ (IFN- γ)	Aktivacija makrofaga (klasičan put)	CD4 ⁺ Th1 i CD8 ⁺ T-ćelije, urođene ubilačke (NK) ćelije
IL-4	Promena klase antitela u IgE u B-ćelijama; alternativna aktivacija makrofaga	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti
IL-5	Aktivacija eozinofila	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti, urođene limfoidne ćelije
IL-13	Promena klase antitela u IgE u B-ćelijama; alternativna aktivacija makrofaga	CD4 ⁺ Th2 T-ćelije, mastociti, urođene limfoidne ćelije
IL-17	Stimulacija akutnog zapaljenja	CD4 ⁺ Th17 T-ćelije; druge ćelije
IL-21	Aktivacija B-ćelija; Tfh diferencijacija	CD4 ⁺ Tfh T-ćelije
IL-22	Održavanje funkcije epitelnih barijera	CD4 ⁺ Th17 T-ćelije, NK ćelije, urođene limfoidne ćelije

Aktivacija T-ćelije
antigenom i
kostimulacijom

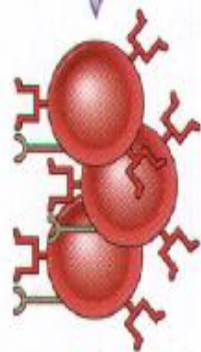


Sekrecija IL-2

Ekspresija
IL-2R α
lanca; nastanak
IL-2R $\alpha\beta\gamma$
kompleksa
visokog afiniteta



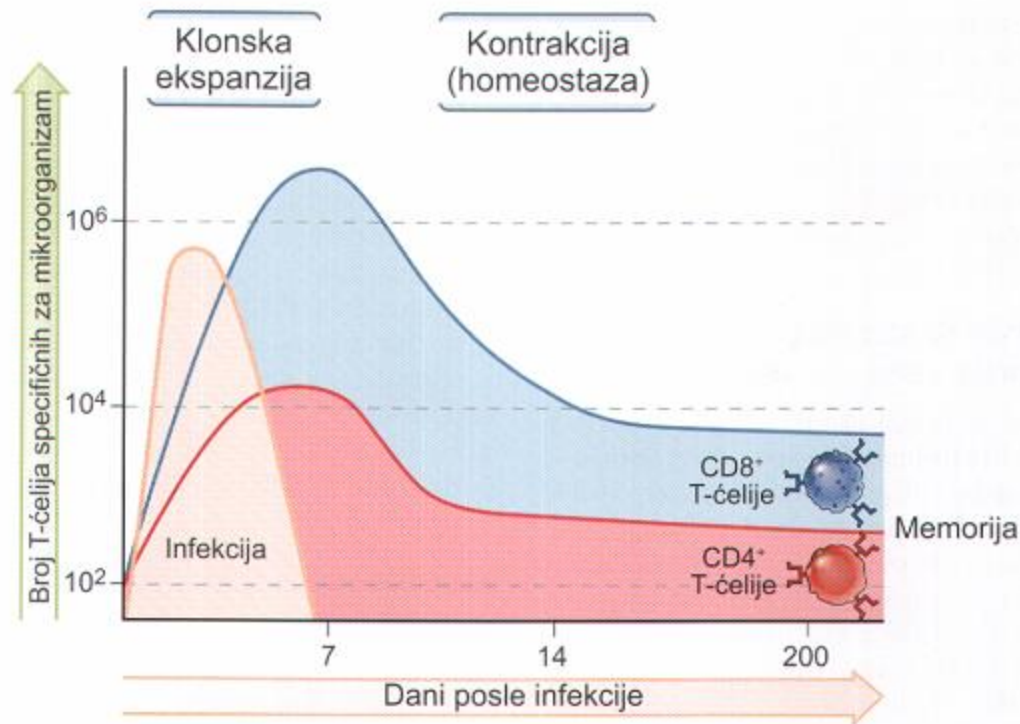
IL-2 indukuje
proliferaciju
T-ćelija



IL-2 je prvi citokin koji sekretuju **CD4⁺ T limfociti** - neposredno (sat do dva) после активације. Активација такође стимулише и експресију рецептора за IL-2.

IL-2 je faktor proliferacije i preživljavanja T limfocita.

2. Клонска експанзија



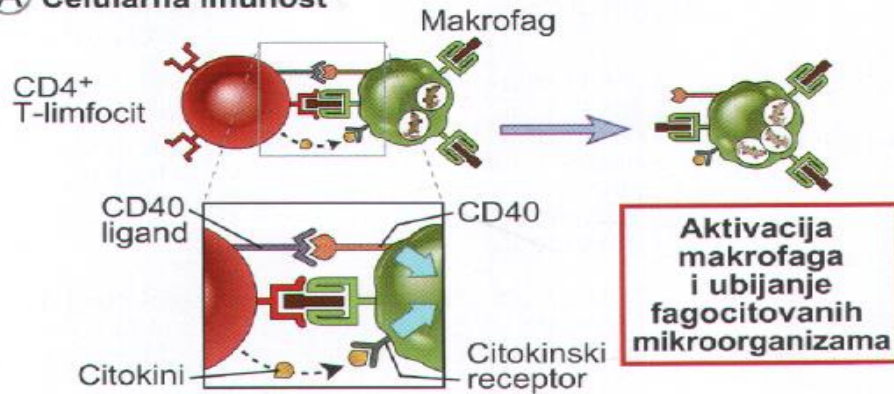
У одговору на неке вирусе број Т лимфоцита специфичних за антиген може да се повећа више од 10 000 пута са процењеним временом удвостручавања од око 6 сати (нарочито важи за $CD8^+$ Т лимфоците)

3. Диференцијација наивних у ефекторске Т лимфоците

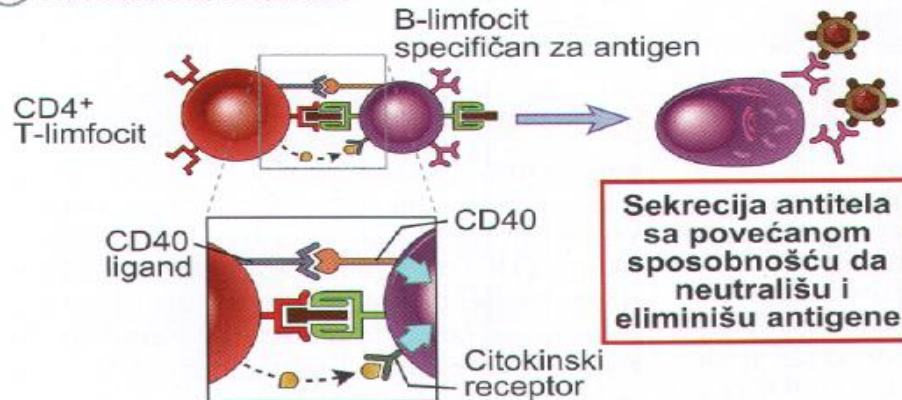
CD4⁺ Т-ћелије
активирају
макрофаге
и В-лимфоците

Ефекторске
функције активираних
макрофага
и В-лимфоцита

А) **Селуларна имуност**



Б) **Хуморална имуност**



Помагачки CD4⁺ Т лимфоцити диферентују у ефекторске лимфоците који у реакцији на антиген продукују мембранске молекуле и цитокине којима активирају углавном макрофаге и В лимфоците

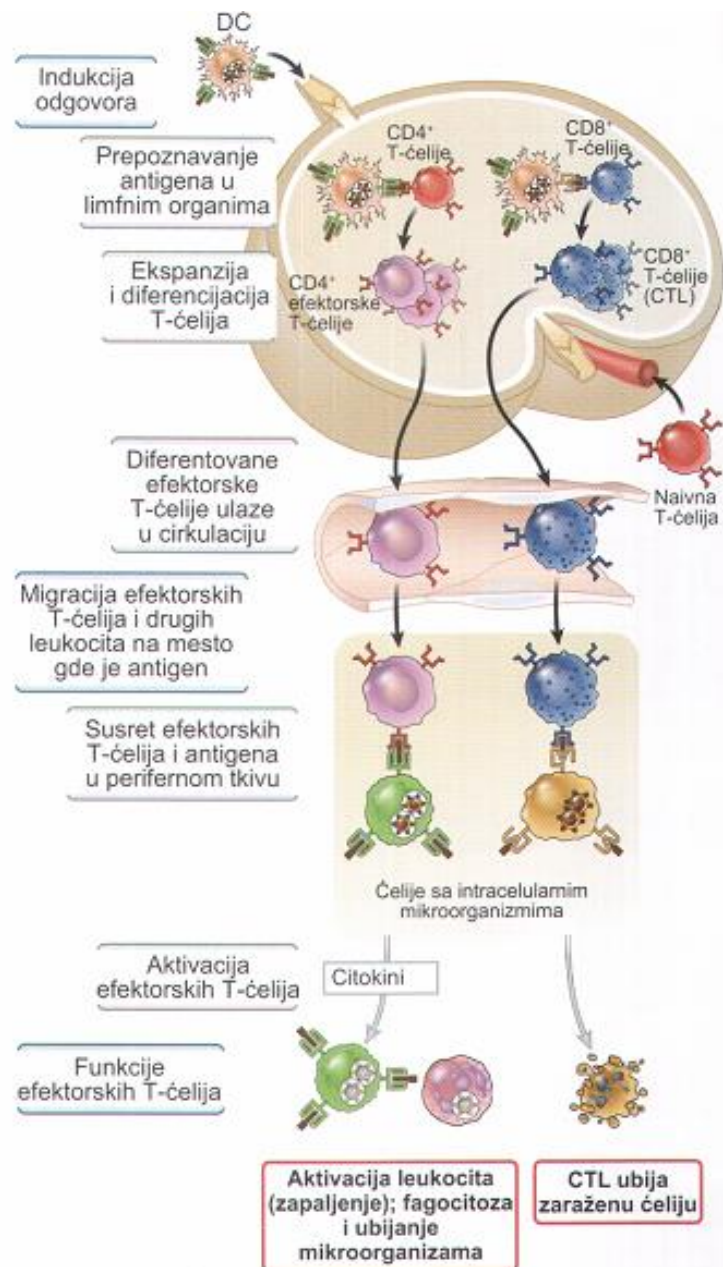
Развој меморијских Т лимфоцита

Неки Т лимфоцити активирани антигеном диферентују у **меморијске лимфоците** који дуго живе

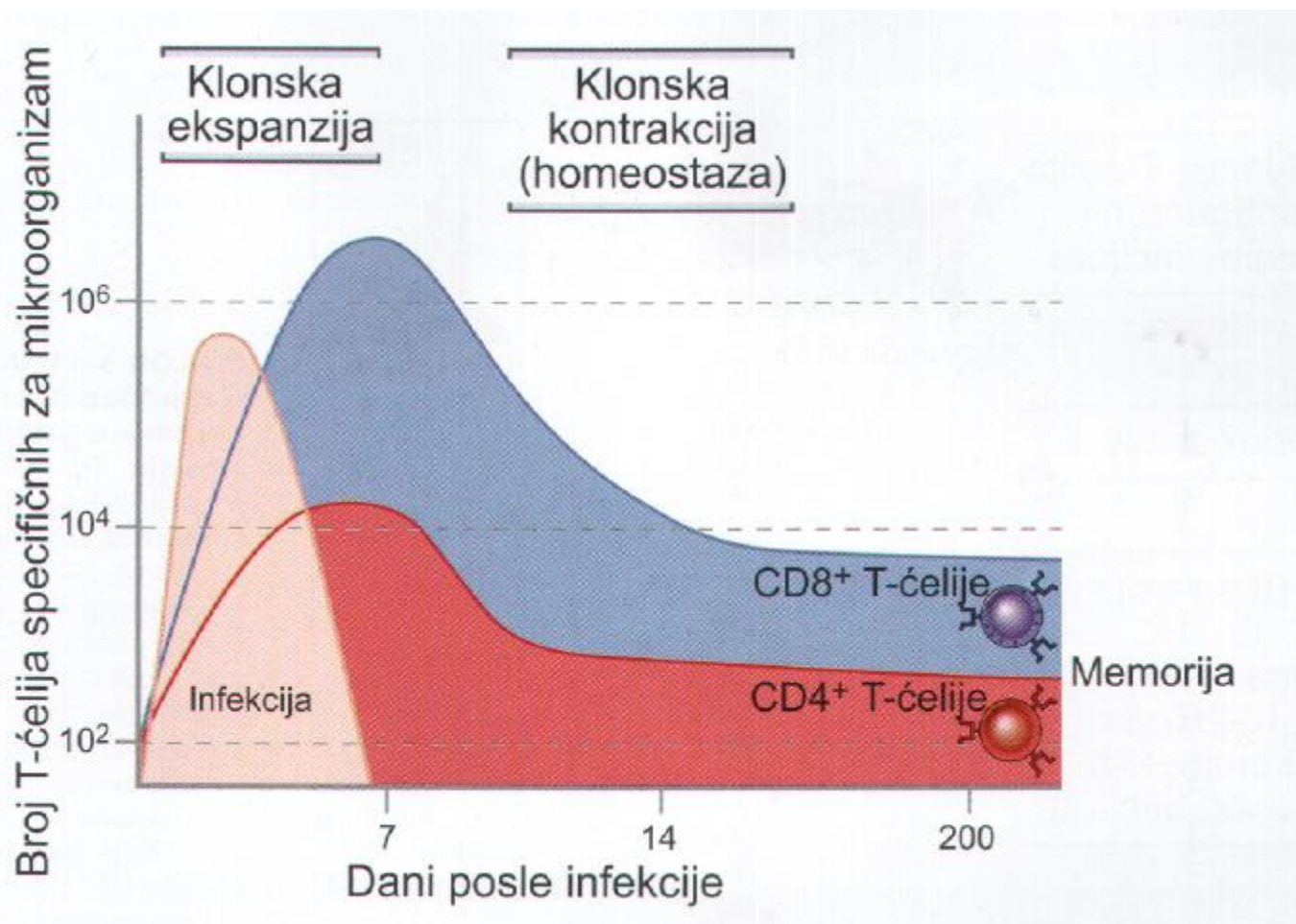
За преживљавање меморијских Т лимфоцита важни су сигнали које обезбеђују одређени цитокини (нпр. IL-7)

Разликују се **централни** и **ефекторски** меморијски лимфоцити

Да закључимо...



Слабљење имунског одговора





Ефекторски механизми ћелијске имуности

*Елиминација интрацелуларних
микроорганизама*

Научили смо:

Чиме наивни Т лимфоцити у лимфним органима препознају приказано и како активацијом постају ефекторски лимфоцити.

Како ефекторски Т лимфоцити проналазе инфициране ћелије (интрацелуларне микроорганизме) на било ком месту у телу?

Остаје да научимо:

Који типови ефекторских Т лимфоцита учествују у елиминацији микроорганизама?

Каква је улога макрофага и других леукоцита у уништавању микроорганизама?

Микроорганизми:

Екстрацелуларни: множе се изван наших ћелија
Staphylococcus, Streptococcus, Escherichia, Clostridium...

Интрацелуларни: множе се унутар наших ћелија

- у APC:

Mycobacterium spp. (M. tuberculosis, M. leprae...), Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila...

Leishmania spp, Tripanosoma spp, ...

Cryptococcus neoformans,...

- у осталим ћелијама:

Virusi

Rickettsiae

Plasmodium, Cryptosporidium

Типови ћелијске имуности

CD4⁺T

препознају пептид у контексту продукта II класе МНС. Главни су извор интерлеукина.

Функција: **помагачки Т лимфоцити.**

Активирају макрофаге да ефикасно униште фагоцитоване микробе.

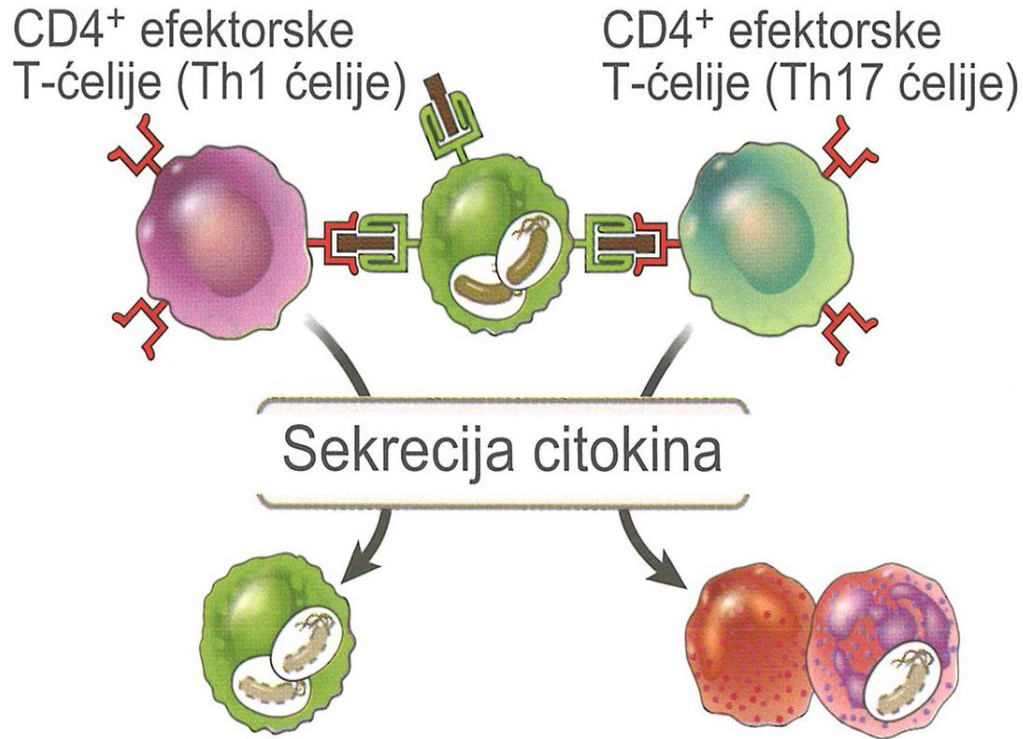
CD8⁺T

препознају пептид у контексту продукта I класе МНС.

Функција: **цитотоксички Т лимфоцити.**

Убијају све ћелије које садрже микробе или њихове протеине у цитоплазми.

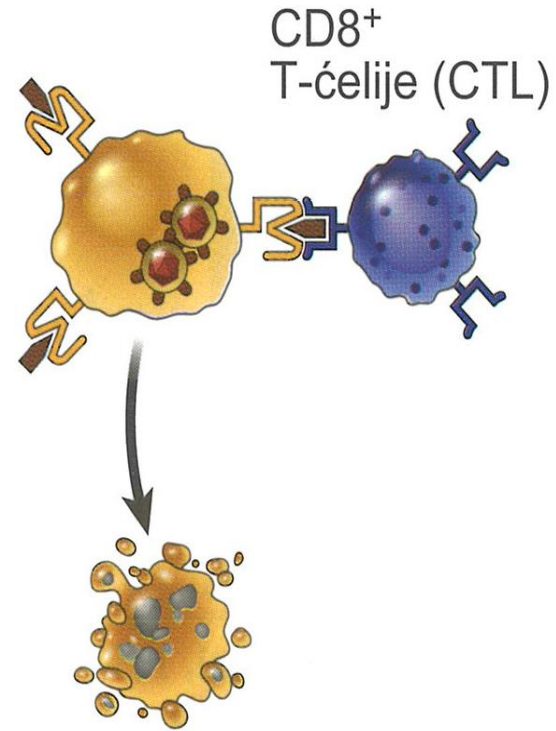
A Fagocit sa ingestiranim mikroorganizmima u vezikulama



**Aktivacija makrofaga
⇒ ubijanje ingestiranih mikroorganizama**

**Zapaljenje,
ubijanje mikroorganizama**

B Zaražena ćelija sa antigenima mikroorganizma u citoplazmi



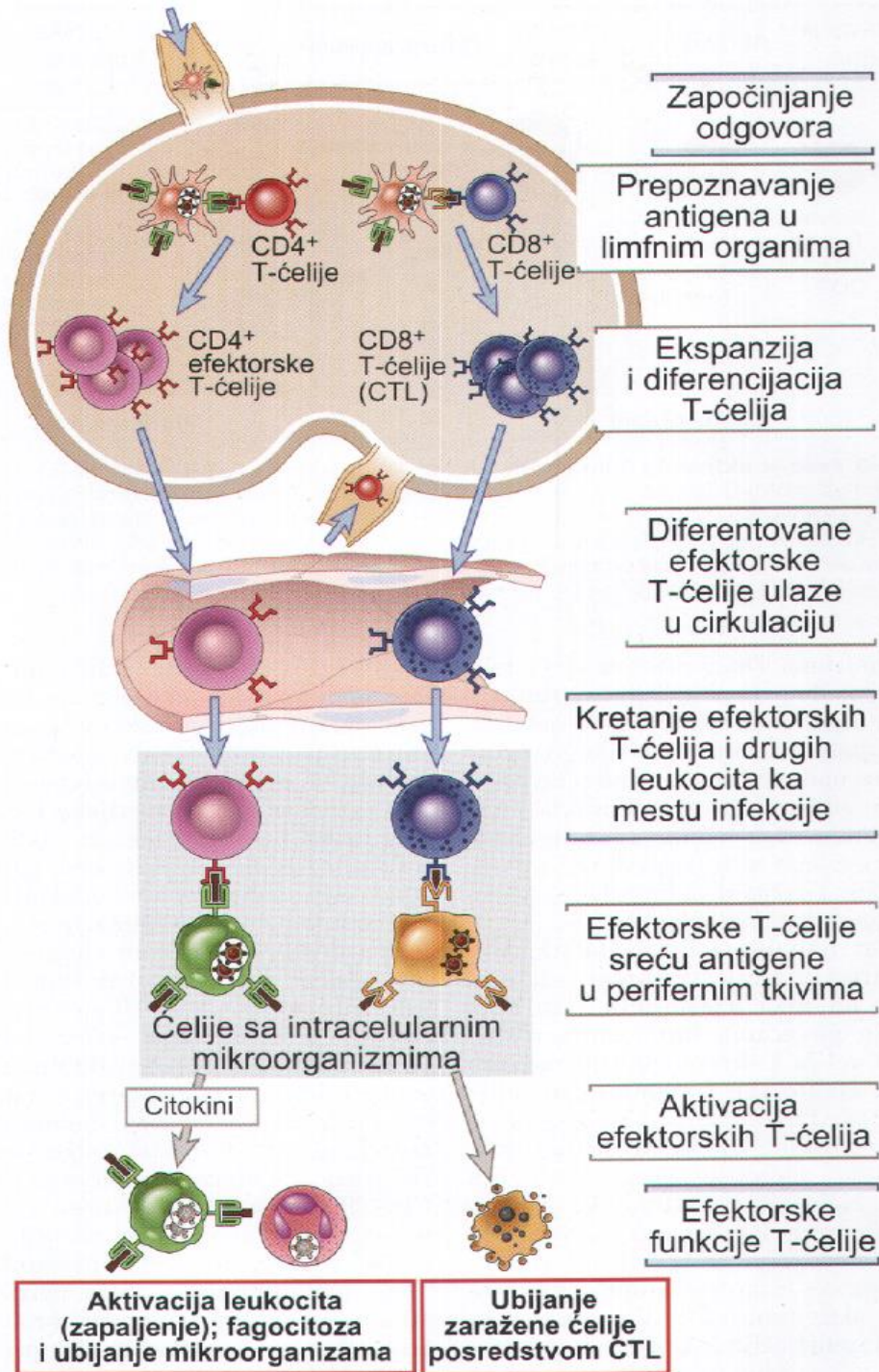
Ubijanje zaraženih ćelija

НАИВНИ Т ЛИМФОЦИТИ

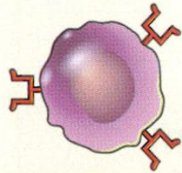
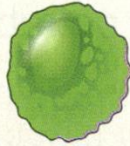
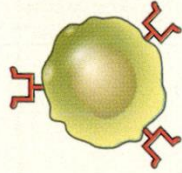

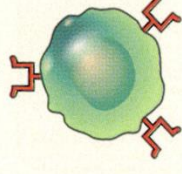
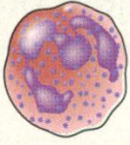
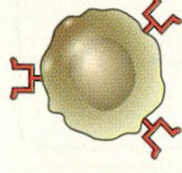
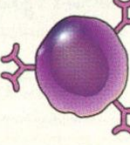
- ✓ препознавање,
- ✓ активација,
- ✓ пролиферација и
- ✓ диференцијација у

ЕФЕКТОРСКЕ Т ЛИМФОЦИТЕ

- ✓ миграција,
- ✓ препознавање,
- ✓ активација и
- ✓ ефекторске функције



Наивни CD4⁺T лимфоцити диферентују у различите ефекторске ћелије које луче различите сетове цитокина и обављају различите функције

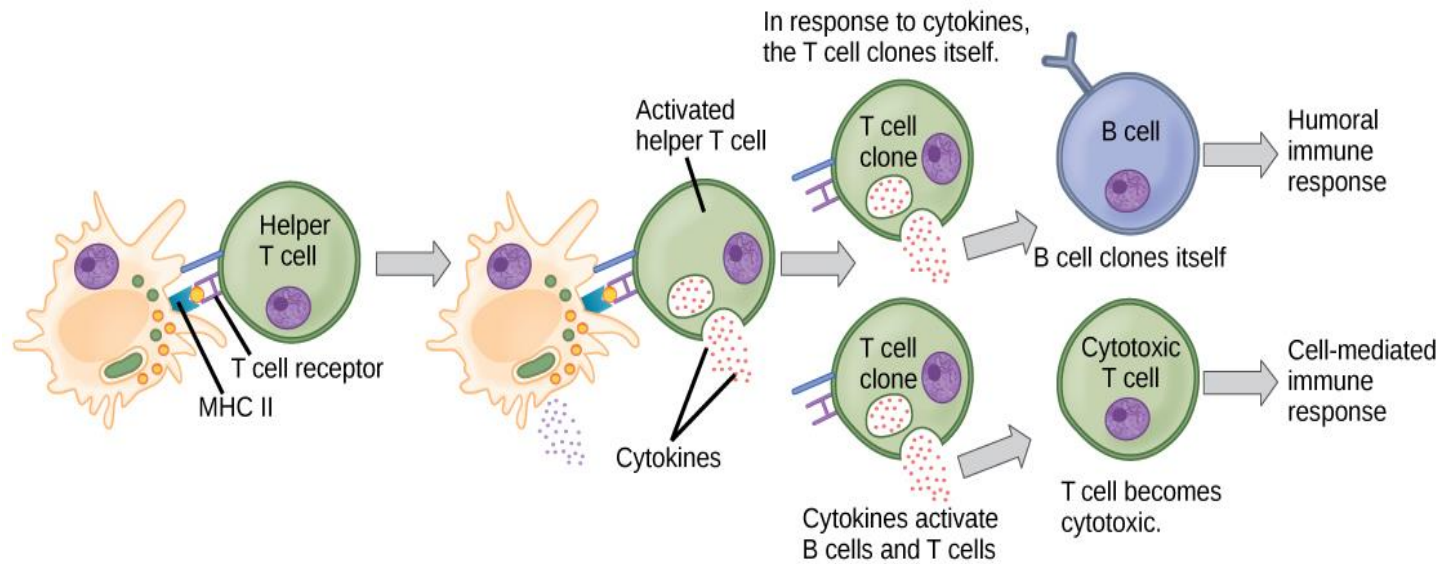
Efektorske T-ćelije	Najvažniji citokini	Najvažnije ciljne ćelije	Najvažnije imunske reakcije	Odbrana domaćina	Uloga u bolesti
Th1 	IFN- γ	Makrofagi 	Aktivacija makrofaga	Intracelularni patogeni	Autoimunost; hronično zapaljenje
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eozinofili 	Aktivacija eozinofila i mastocita; alternativna aktivacija makrofaga	Helminti	Alergija
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrofili 	Privlačenje i aktivacija neutrofila	Ekstracelularne bakterije i gljivice	Autoimunost; zapaljenje
Tfh 	IL-21 (i IFN- γ ili IL-4)	B-ćelije 	Produkcija antitela	Ekstracelularni patogeni	Autoimunost (autoantitela)

Настанак ефекторских Th1, Th2, Th17 од наивних CD4⁺ (Th0) није случајан процес већ правац диференцијације зависи од сигнала који настају после контакта Th0 са антигеном. А врста сигнала ће зависити од особина патогена као и од генске предиспозиције.

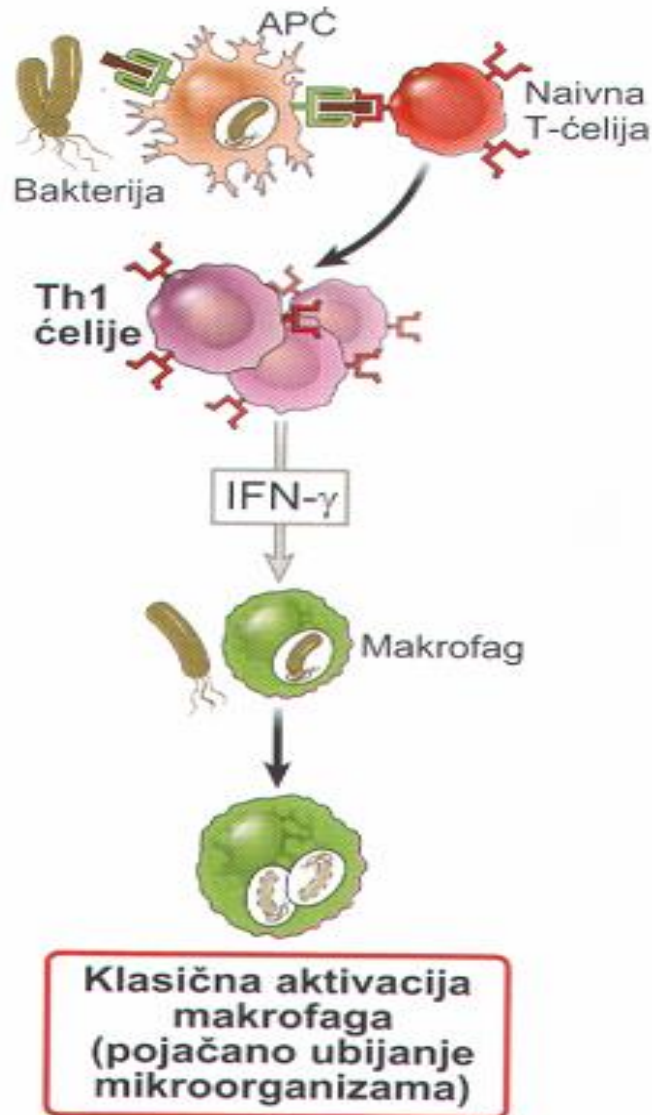
Ефекторски CD4⁺T: Th1, Th2, Th17, Treg

Ефекторски CD8⁺T: CTL

Ефекторске функције $CD4^+$ Т лимфоцита

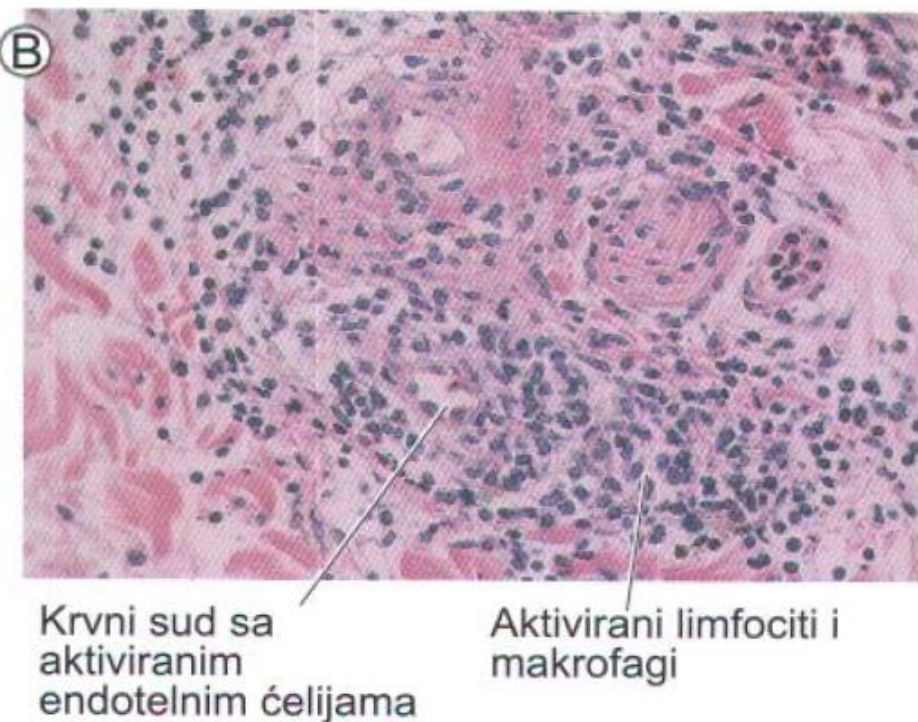
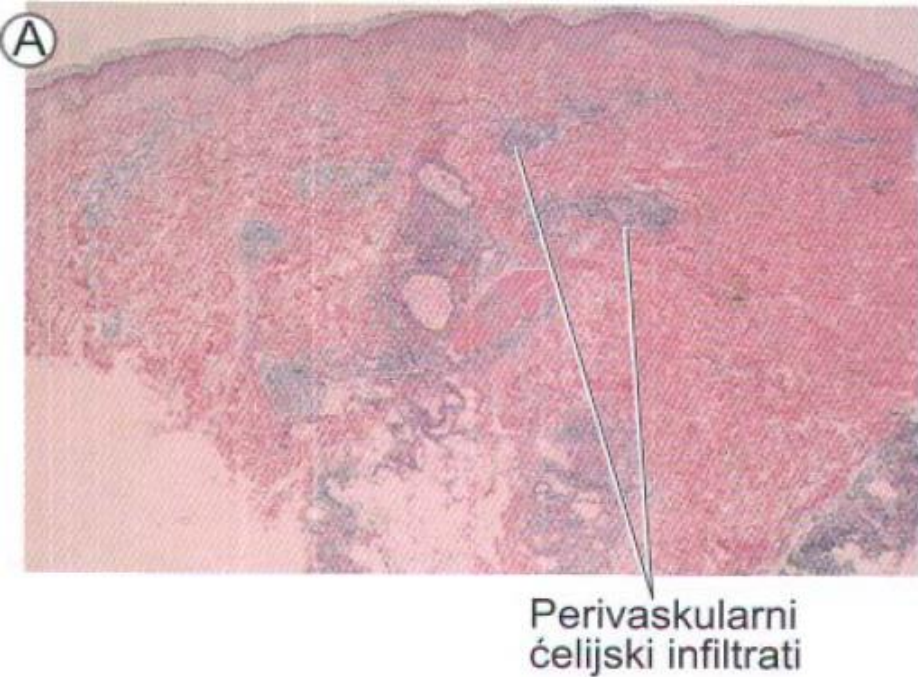


Ефекторске функције Th1 субпопулације CD4⁺ Т лимфоцита



Функција Th1 лимфоцита је активација макрофага који су фагоцитовали микроорганизме, што повећава микробицидну активност фагоцита.

Сем тога, Th1 лимфоцити помажу CD8⁺ Т лимфоцитима да диферентују у активне CTL, као и В лимфоцитима да се развију у плазмоците.

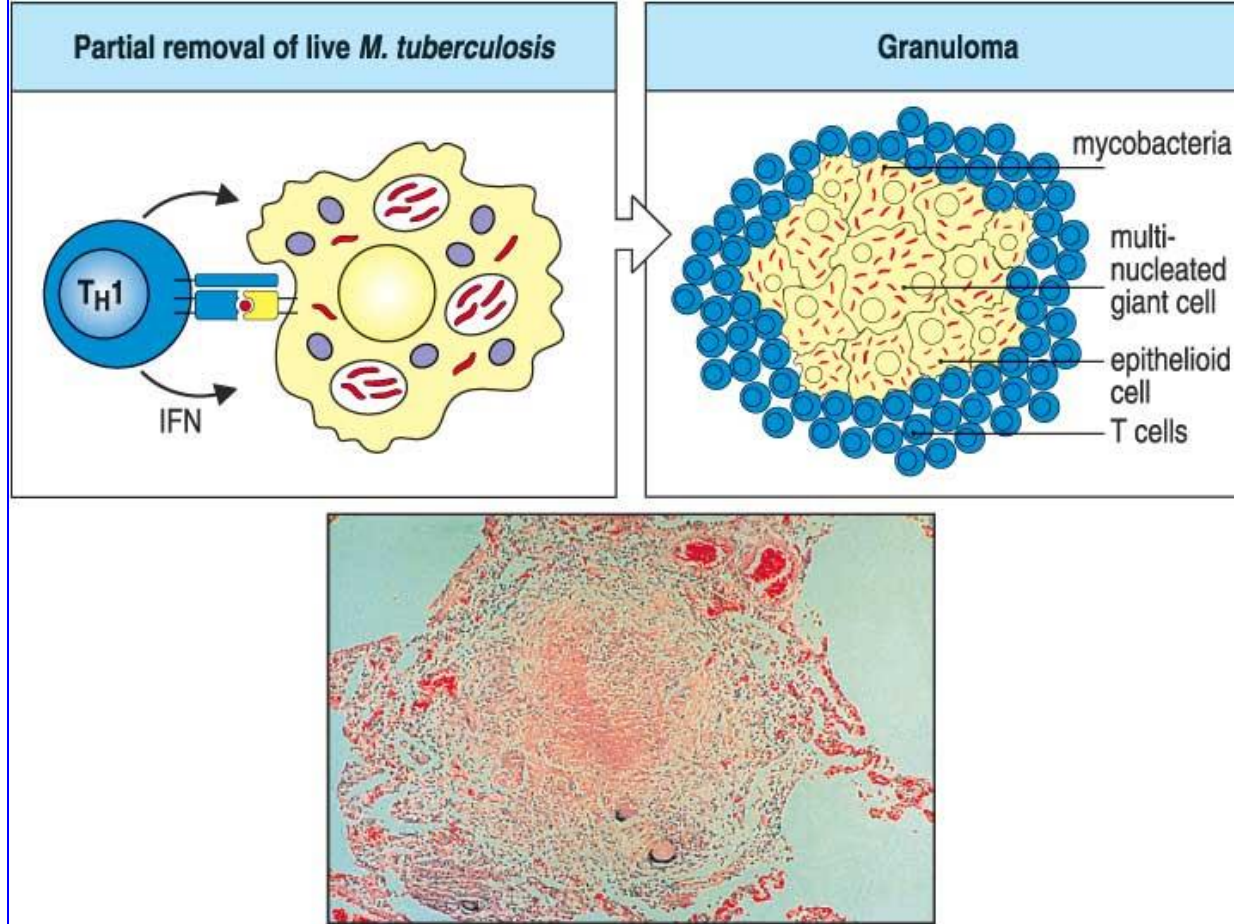


Способност Т лимфоцита да активирају макрофаге зависи од препознавања антигена што осигурава специфичност реакције.

Иста реакција може да се покрене и убризгавањем специфичних протеина миктоорганизама у кожу особе која је имунизована против тог микроорганизма (претходном инфекцијом или вакцинацијом). Таква реакција се назива: **реакција касне преосетљивости** (енгл. *Delayed Type Hypersensitivity, DTH*). Касна – јер се дешава после 24 до 48 сати након убризгавања јер лимфоцитима толико треба да дођу на место убризгавања, одговоре на антиген и изазову видљиву реакцију.

Ову реакцију карактеришу: инфилтрати Т лимфоцита и макрофага, едем и депоновање фибрина и оштећење ткива проузроковано продукцијом макрофага.

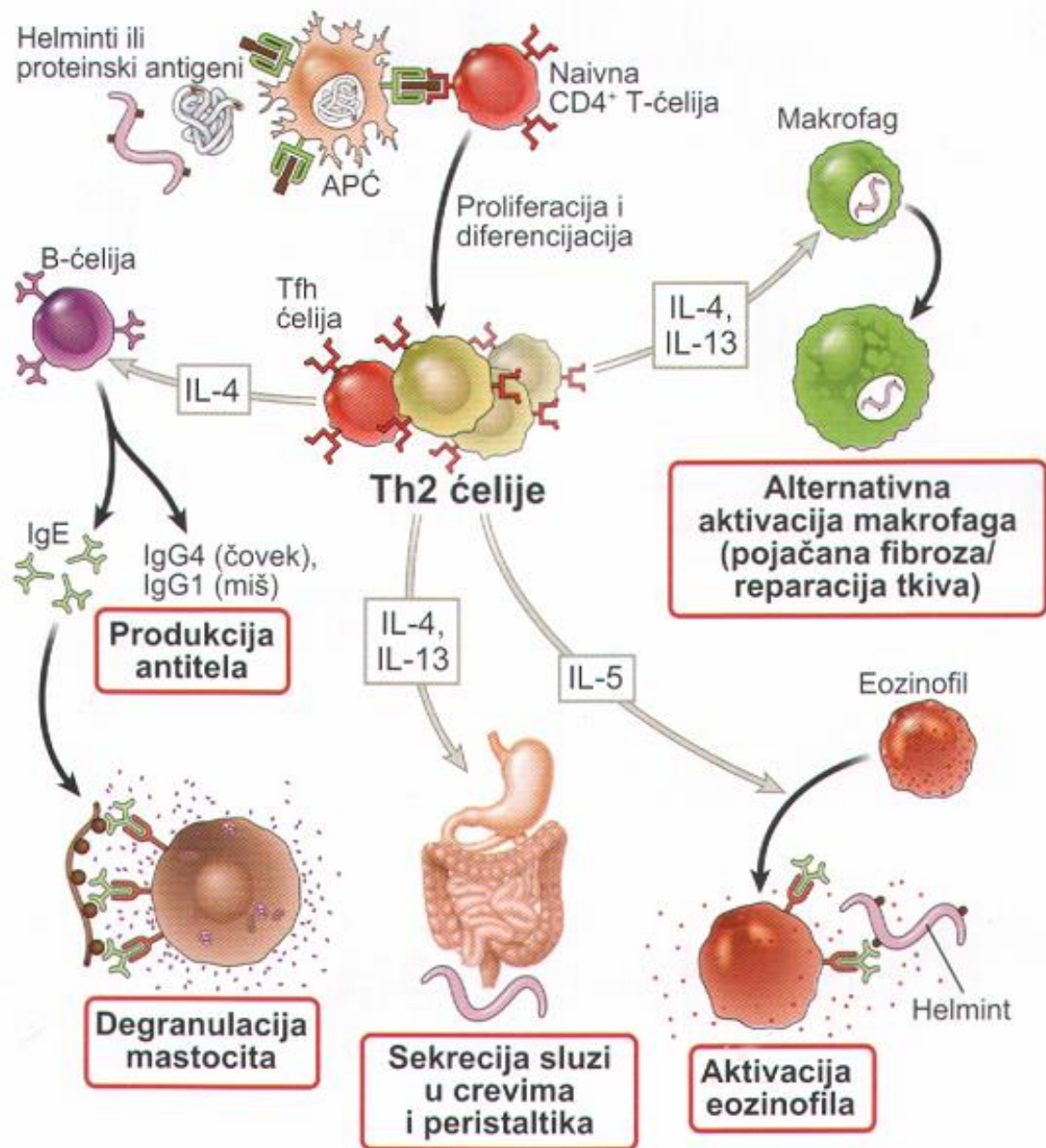
Пример: туберкулинска или PPD реакција



Дуготрајна активација макрофага у хроничним реакцијама целуларне имуности је удружена са знатним оштећењем нормалног околног ткива (нпр. инфекције изазване микобактеријама које се врло тешко елиминишу).

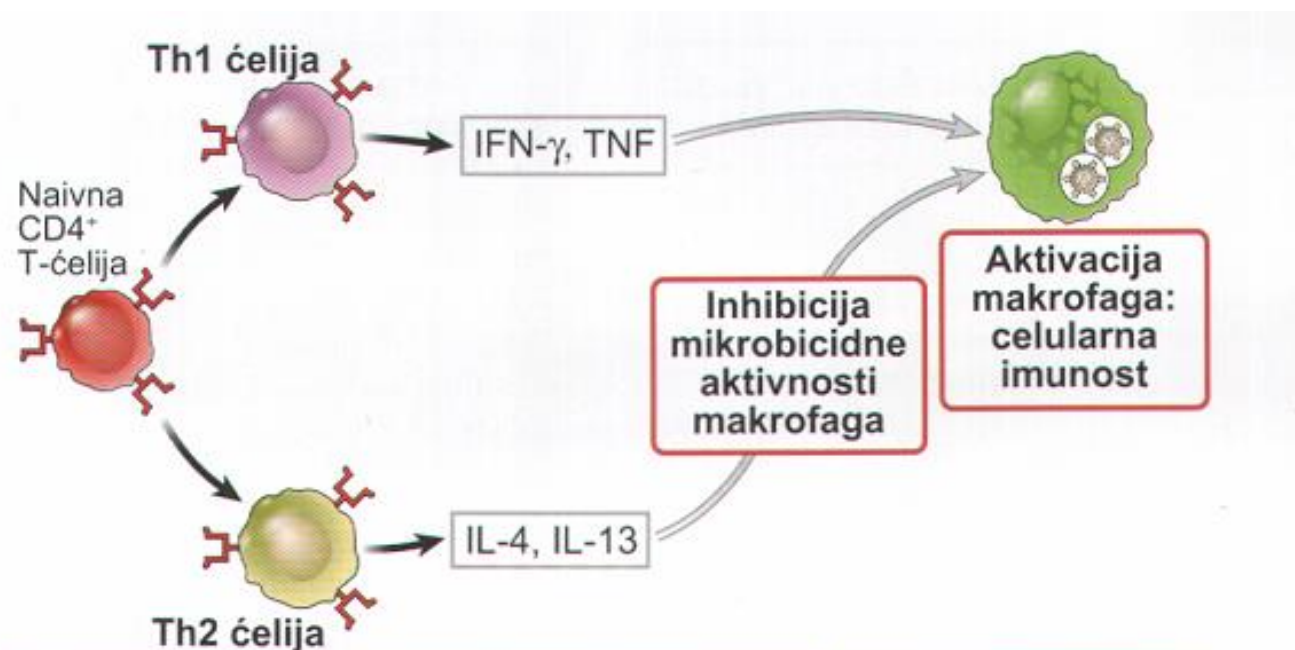
Хистолошки, хронични целуларни имунски одговор се често манифестује као гранулом. Гранулом представља накупину активираних Т лимфоцита и макрофага са фиброзом и некрозом ткива око микроорганизама.). Услед дејства $\text{IFN}\gamma$ макрофаги се увећавају и почињу да личе на епителне ћелије – епителоидне ћелије. У неким од њих дешава се ендомитоза тј. узастопне поделе једара којима не следи подела цитоплазме. Тако настају циновски мултиједарни макрофаги – *Langhans*-ове ћелије.

Ефекторске функције Th2 субпопулације CD4⁺ Т лимфоцита



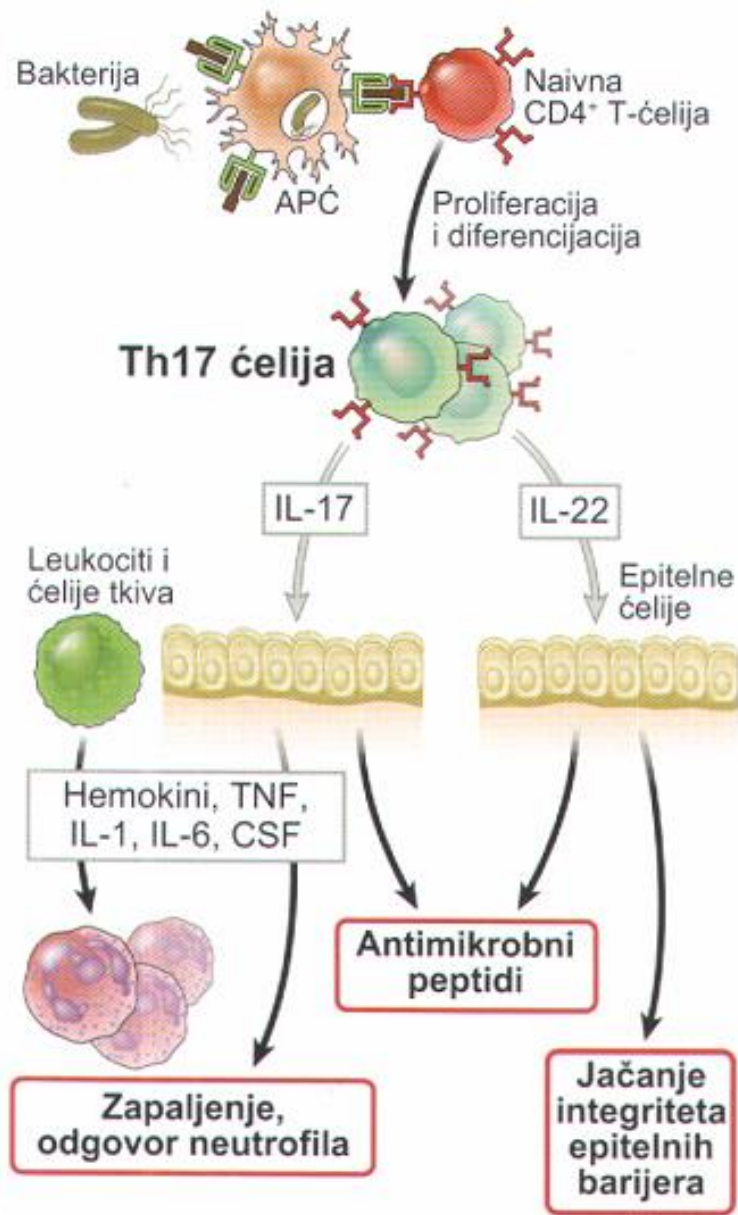
Исход интрацелуларне инфекције зависи од односа између активације Th1 и Th2 лимфоцита

Патогенеза туберкулозе и лепре



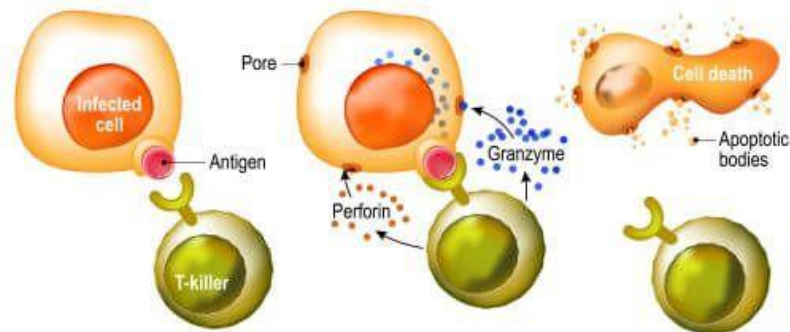
Infekcija	Odgovor	Ishod
<i>Leishmania major</i>	Većina mišjih sojeva: Th1 \Rightarrow BALB/c miševi: Th2 \Rightarrow	Oporavak Diseminovana infekcija
<i>Mycobacterium leprae</i>	Neki pacijenti: Th1 \Rightarrow Neki pacijenti: defektan Th1 ili dominantan Th2 \Rightarrow	Tuberkuloidna lepra Lepromatozna lepra (veliki broj bakterija)

Ефекторске функције Th17 субпопулације CD4⁺ Т лимфоцита



Ефекторске функције CTL

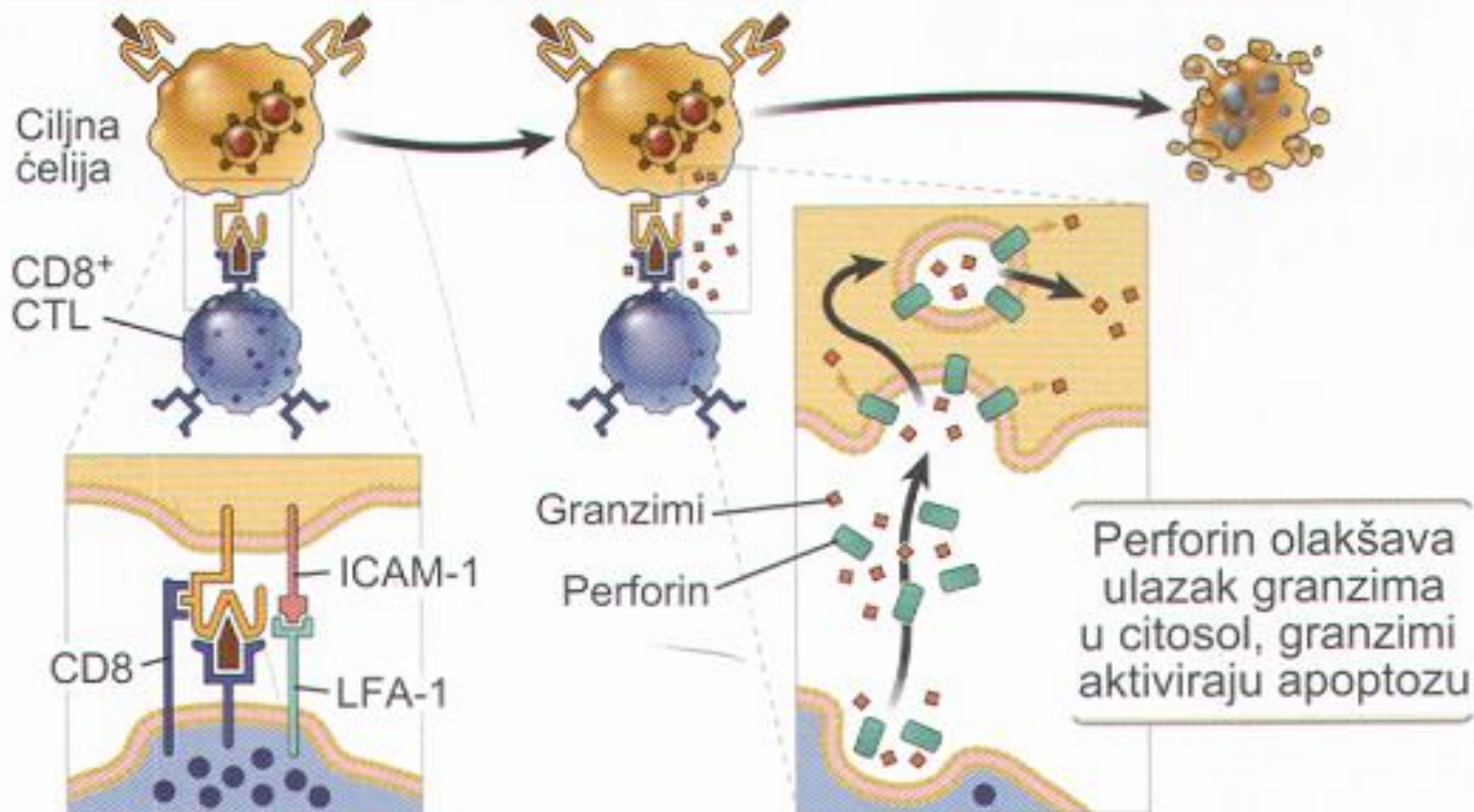
Cytotoxic T cell



Prepoznavanje
antigena
i vezivanje CTL
za ciljnu ćeliju

Aktivacija
CTL
i egzocitoza
granula

Apoptoza
ciljne ćelije



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

Како микроорганизми избегавају механизме целуларне имуности?