



УВОД У КЛИНИЧКУ МЕДИЦИНУ

КЛИНИЧКА ИМУНОЛОГИЈА

ТРЕЋА ГОДИНА СТУДИЈА

КЛИНИЧКА ИМУНОЛОГИЈА

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 испитна питања из те недеље наставе и у складу са показаним знањем стиче 0-4 поена, односно 0-5 поена за наставне јединице Трансплатација, имунодефицијенције и имунофармаколошка терапија, према приложеној табели. Да би положио модул студент мора да стекне више од 50% поена на том модулу.

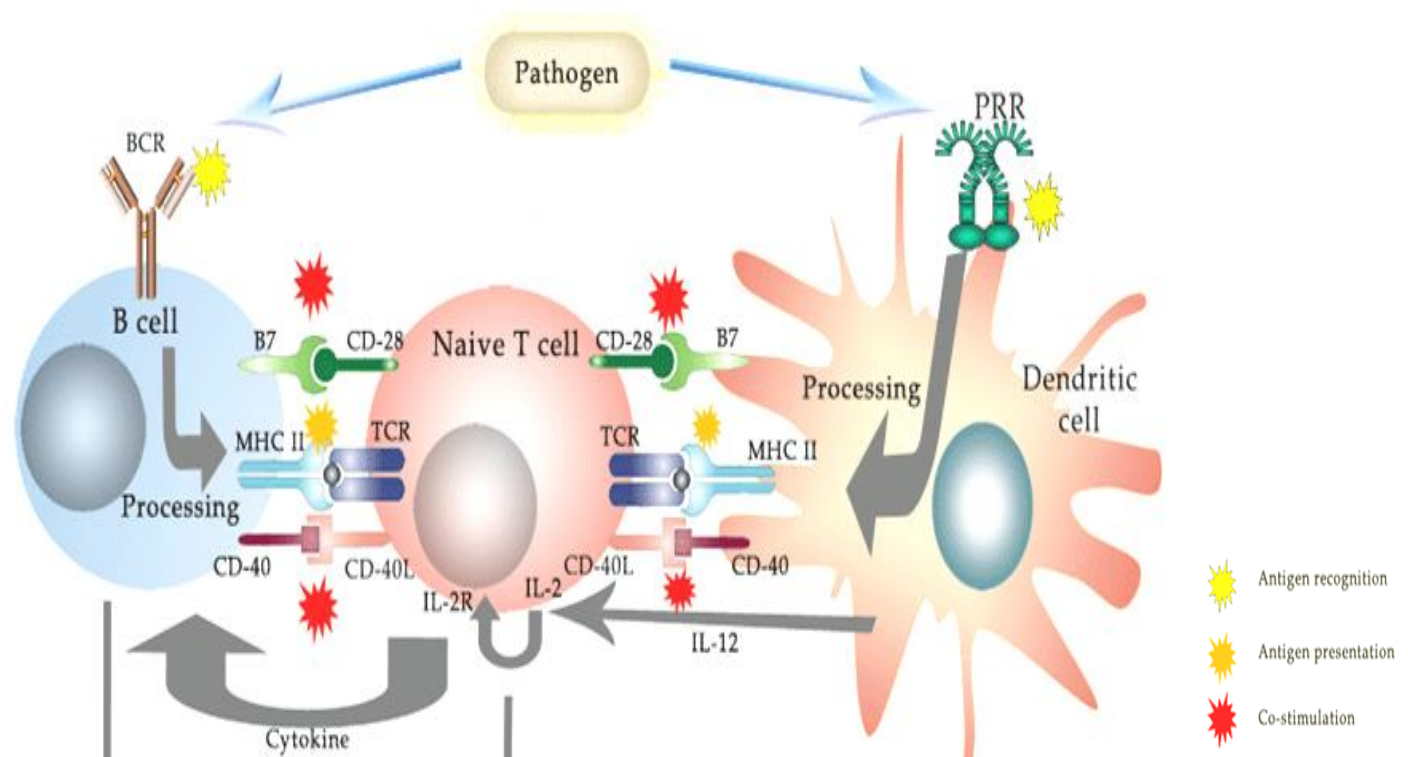
Студенти који не стекну више од 50% поена на предиспитним активностима, полажу активност у испитном року тако што одговарају на по 2 питања из сваког од модула који нису положили.

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.

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 1 (ПРВА НЕДЕЉА)



Препознавање антигена у урођеној и стеченој имуности

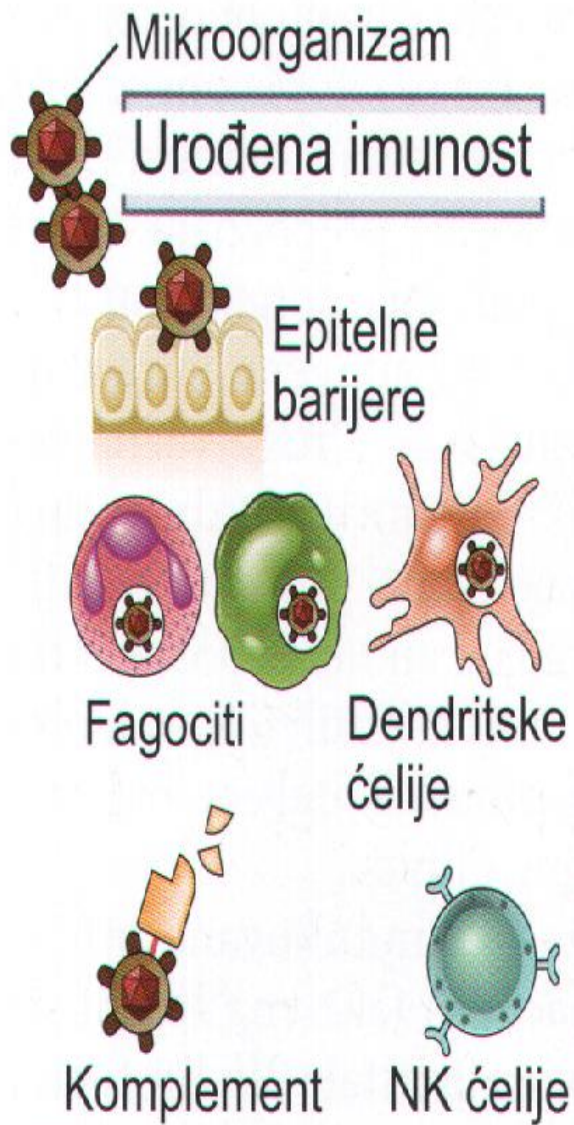


Урођена (неспецифична, природна)
ИМУНОСТ

– обезбеђује рану заштиту од инфекције

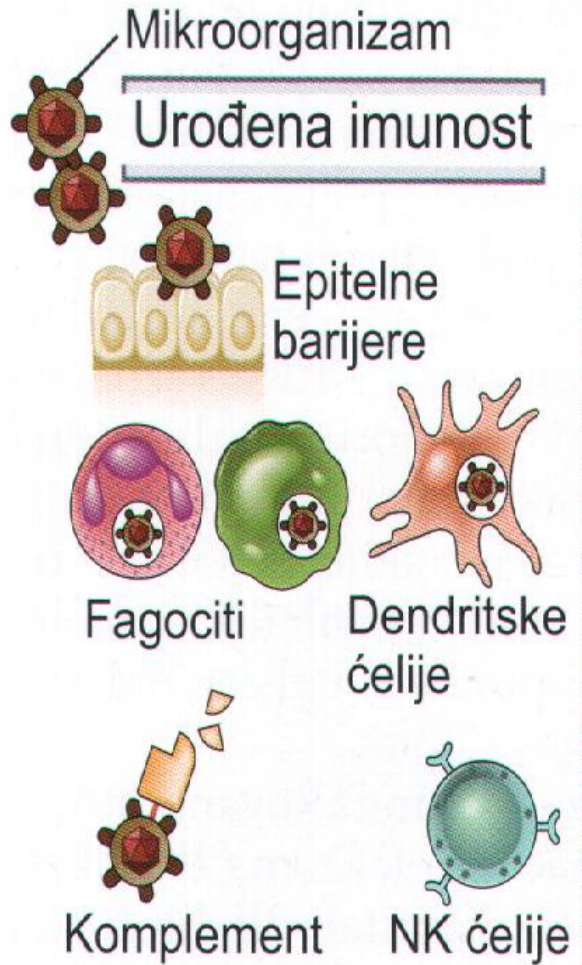
Стечена (специфична, адаптивна)
ИМУНОСТ

– развија се спорије и обезбеђује каснију али ефикаснију
заштиту



Урођена имуност

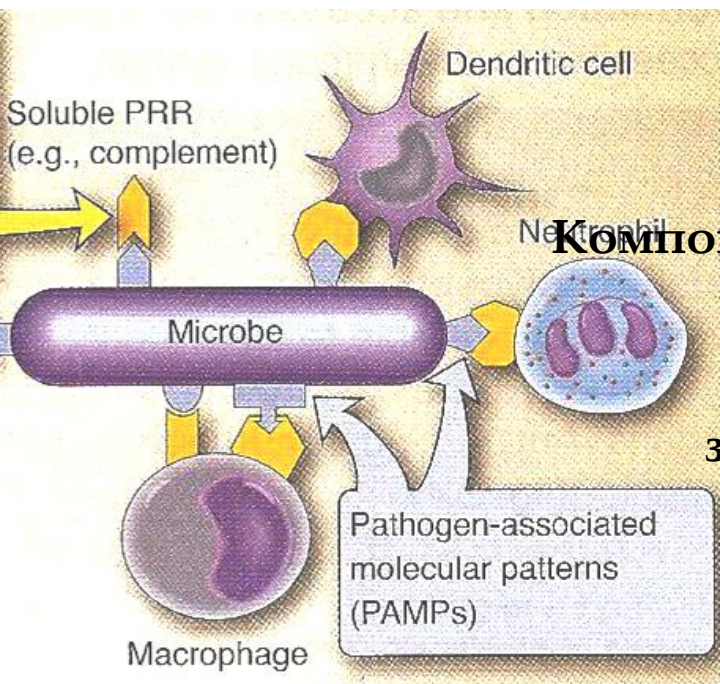
Рана одбрана од инфекције



Блокира улазак микроорганизма

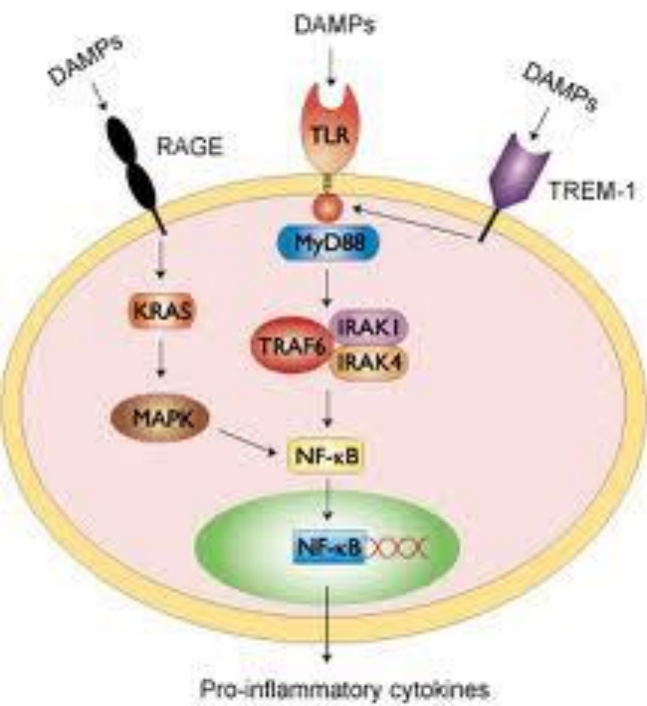
**Ефикасно елиминише
микроорганизме који су доспели у
ткива домаћина**

Укратко...



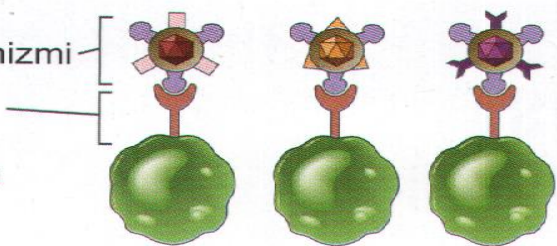
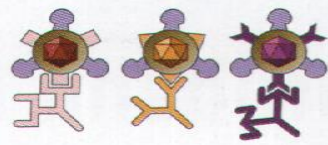
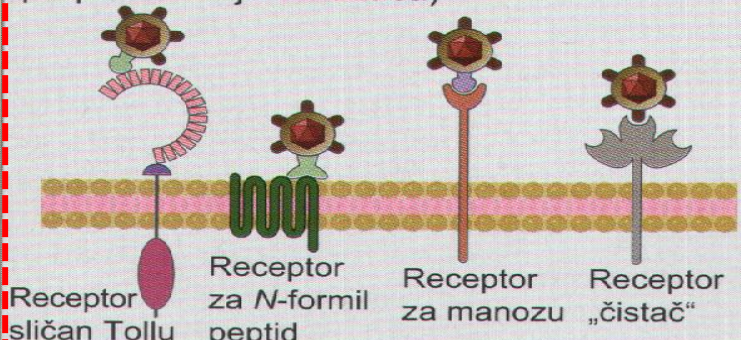
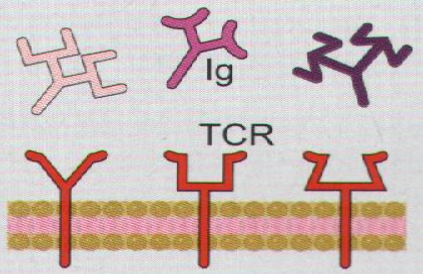
Компоненте урођене имуности препознају структуре – молекулске обрасце патогена (*PAMP, Pathogen-Associated Molecular Patterns*). Ове структуре су заједничке за поједине класе микроорганизама, а нема их на ћелијама домаћина.

Молекулски обрасци су често оне структуре микроорганизама (LPS, маноза, дволанчана РНК...) које су неопходне за њихово преживљавање и инфективност, тако да мутирањем ових продуката микроорганизам нема шансе да опстане или губи инфективност.



Компоненте урођене имуности такође препознају молекулске обрасце оштећења (*DAMP, Damage-Associated Molecular Patterns*). Дакле, препознају молекуле који се ослобађају из оштећених или некротичних ћелија.

Како урођена (неспецифична) имуност препознаје микроорганизме?

	Uroђena 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 ekspiriraju različite receptore
Razlikovanje normalnog sopstvenog i stranog	Da; zdrave ćelije domaćina ne bivaju prepoznate ili mogu da ekspiriraju molekule koji sprečavaju reakcije urođene imunosti	Da; na osnovu selekcije kojom se eliminišu autoreaktivni limfociti; može da bude nepotpuno (i da dovede do autoimunosti)

Укратко...

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!

Препознавање патогена

	Урођена имуност	Стечена 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

Урођена имуност...

...омогућује рану одбрану од инфекције

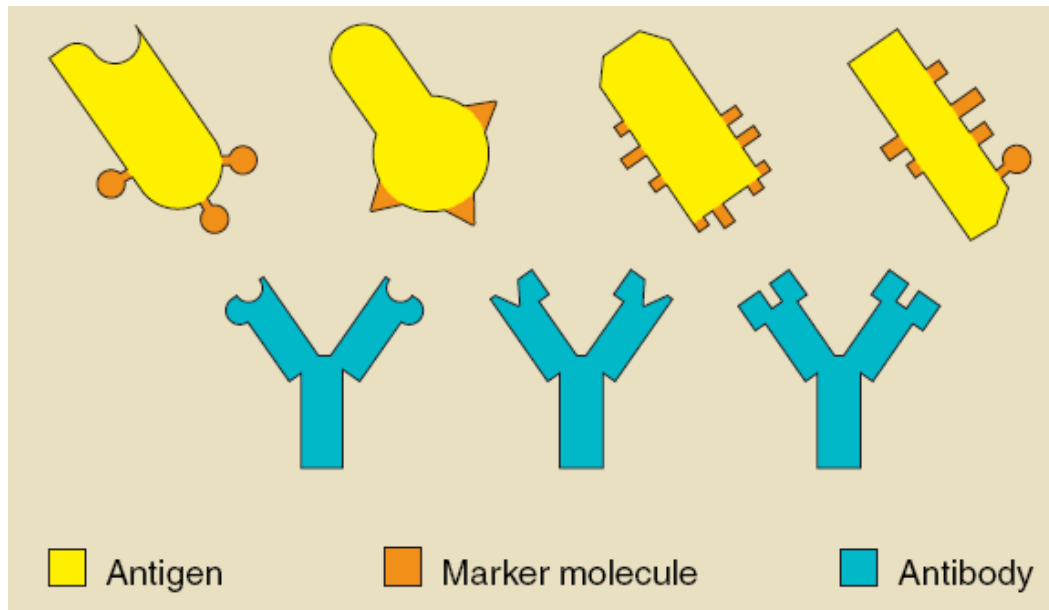
...одређује снагу и усмерава стечени имунски одговор...

...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)

Стечена имуност

Антиген – све оно за шта имунски систем
има специфични рецептор



Стечени имунски одговор започиње...



...када рецептори за антиген на лимфоцитима препознају (“виде”) антиген.

Ово препознавање обављају рецептори за антиген на Т- и В-лимфоцитима.

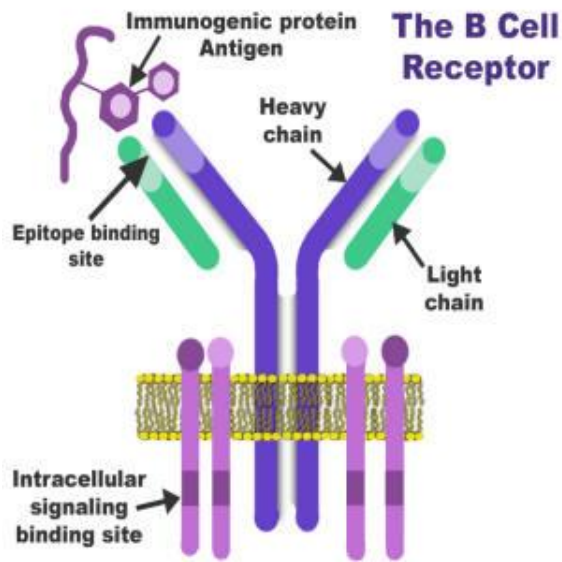
Ови рецептори су способни да препознају, разликују и вежу велики број антигена.

Ови рецептори су дистрибуирани клонски, што значи да сваки клон лимфоцита има јединствен рецептор који се разликује од рецептора других лимфоцита.

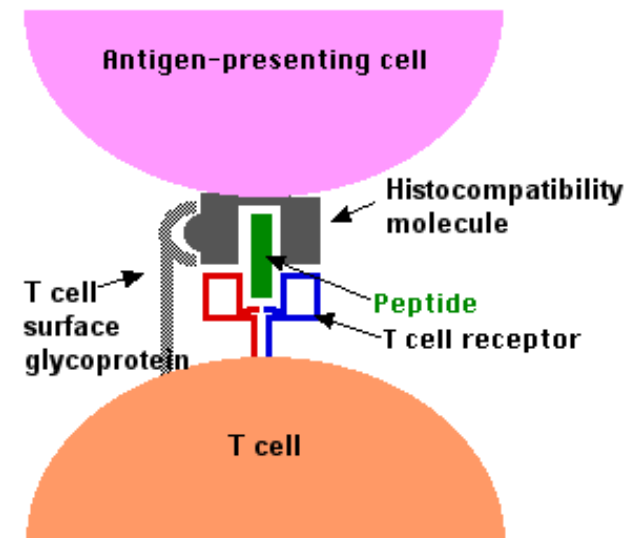
Рецептори за антиген на лимфоцитима

В- ћелијски рецептор (BCR) Т- ћелијски рецептор (TCR)

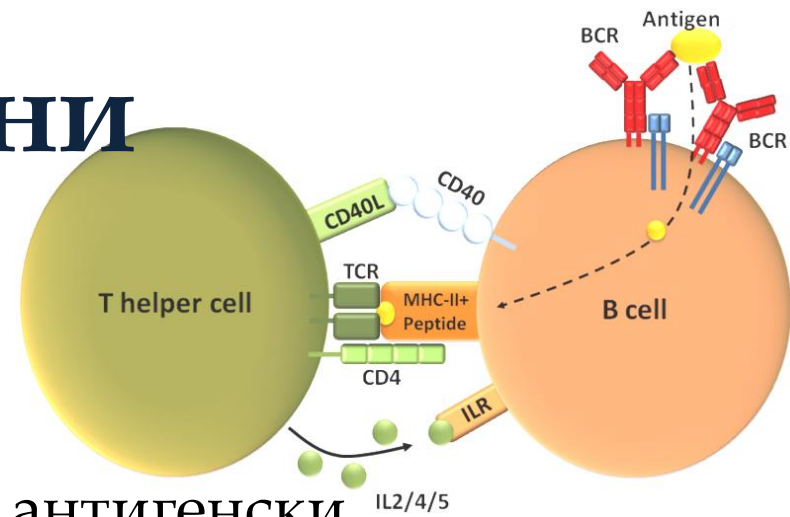
- BCR рецептор (мембранско антитело), као и антитела која секретују В лимфоцити могу да препознају макромолекуле (протеине, липиде, полисахариде, липополисахариде, нуклеинске киселине), као и мале молекуле у раствору или на површини корпускуларног антигена.



- Већина Т лимфоцита ТCR рецептором препознаје само пептидне фрагменте протеинских антигена када су приказани на површини APC (*Antigen Presenting Cells*).
- APC те пептиде приказују на мембрани у склопу посебних молекула специјализованих за приказивање пептида (MHC).



АНТИГЕНИ

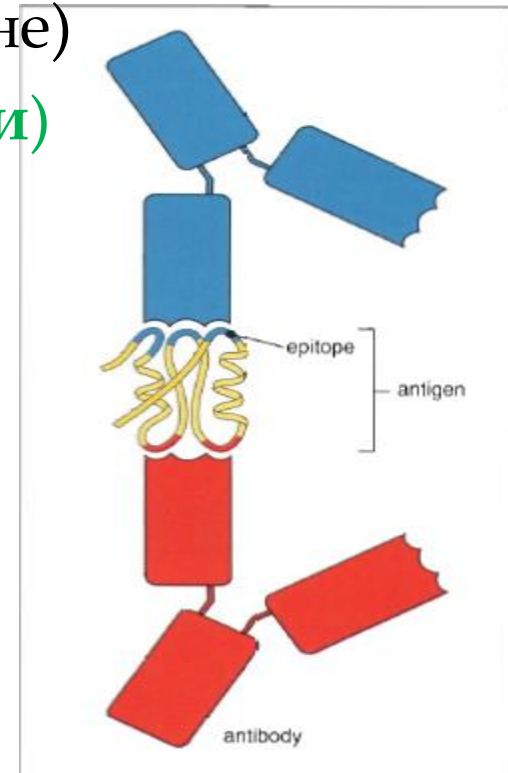


➤ иммуногени

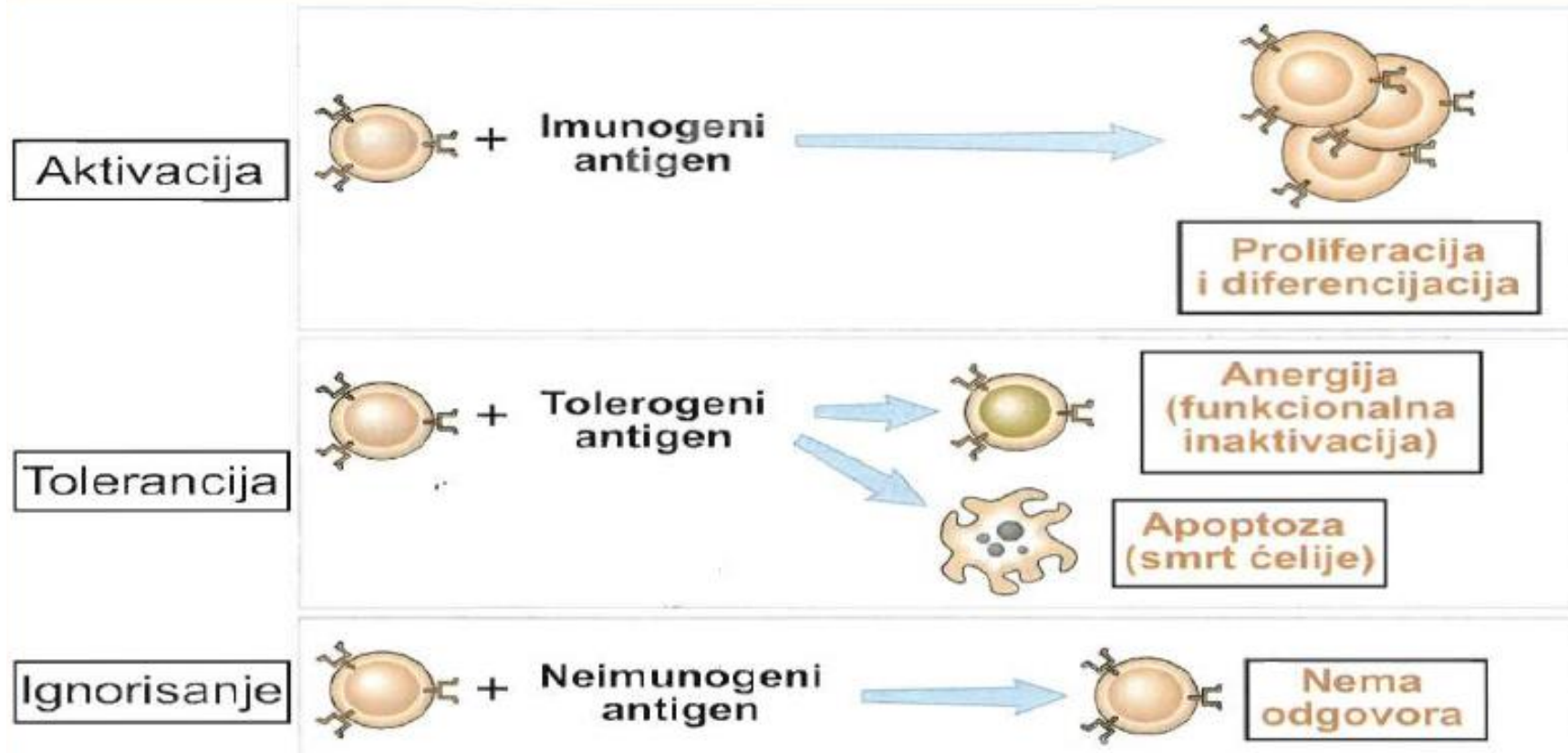
- делови антигена које препознају антигенски рецептори су епитопи тј. антигенске детерминанте (линеарне и конформационе)
- иммуногени антигени (**страни** и **сопствени**)

➤ неимуногени антигени

➤ толерогени антигени



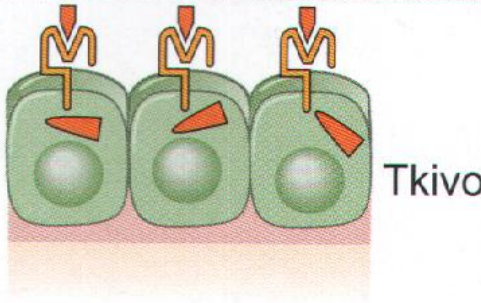

Постоје три могућа исхода сусрета лимфоцита и његовог антигена:



Исход зависи:

- од природе лимфоцита
- од природе протеина
- начина презентације

Зашто сопствени антигени изазивају толеранцију а страни активацију?

Karakteristike antigena	Tolerogeni sopstveni antigeni	Imunogeni strani antigeni
		
Lokalizacija antigena	Prisustvo u primarnim organima (neki sopstveni antigeni) izaziva negativnu selekciju i druge mehanizme centralne tolerancije	Prisustvo u krvi i perifernim organima (najveći broj antigena mikroorganizama) omogućava nakupljanje u sekundarnim limfnim organima
Kostimulacija	Nedostatak kostimulatora može da dovede do anergije T-ćelija ili apoptoze, nastanka regulatornih T-ćelija ili ih čini podložnim supresiji posredstvom regulatornih T-ćelija	Ekspresija kostimulatora indukovana mikroorganizmima stimuliše preživljavanje i aktivaciju limfocita
Trajanje izloženosti antigenu	Dugotrajno (tokom celog života); ponavljana aktivacija T-ćelija indukuje anergiju i apoptozu	Kratko izlaganje antigenima mikroorganizama izaziva efektivan imunski odgovor

Имунски одговор може бити **користан** или **штетан** у зависности од природе антигена


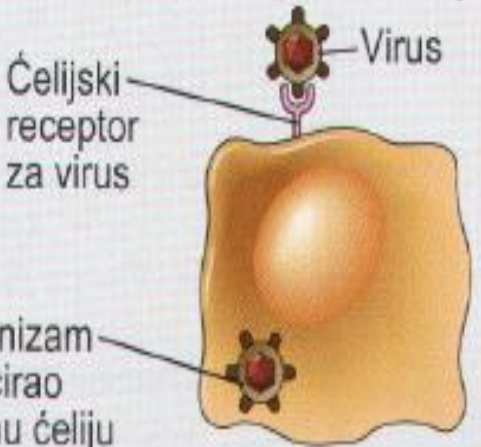
Antigen	Effect of response to antigen	
	Normal response	Deficient response
Infectious agent	Protective immunity	Recurrent infection
Innocuous substance	Allergy	No response
Grafted organ	Rejection	Acceptance
Self organ	Autoimmunity	Self tolerance
Tumor	Tumor immunity	Cancer

Користан имунски одговор је означен белим док је штетан одговор затамњен.



Елиминација антигена у целуларној и хуморалној имуности

Целуларна имуност

Intracelularni mikroorganizmi	Primeri
<p>A) Fagociti</p> <p>Fagocitovani mikroorganizmi koji preživljavaju u fagolizozomima</p> <p>Mikroorganizmi koji su pobjegli iz fagolizozoma u citoplazmu</p> 	<p>Intracelularne bakterije: Mikobakterije <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i></p> <p>Gljivice: <i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Protozoe: <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i></p>
<p>B) Nefagocitna ćelija (npr. epitelna ćelija)</p> <p>Čelijski receptor za virus</p> <p>Virus</p> <p>Mikroorganizam koji je inficirao nefagocitnu ćeliju</p> 	<p>Svi virusi</p> <p>Sve riketije</p> <p>Protozoe: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i></p>

✗ Целуларна имуност нас штити од **интрацелуларних** микроорганизама.

✗ У овој врсти стечене имуности главну улогу играју **T лимфоцити**.

✗ Постоје две врсте интрацелуларних инфекција

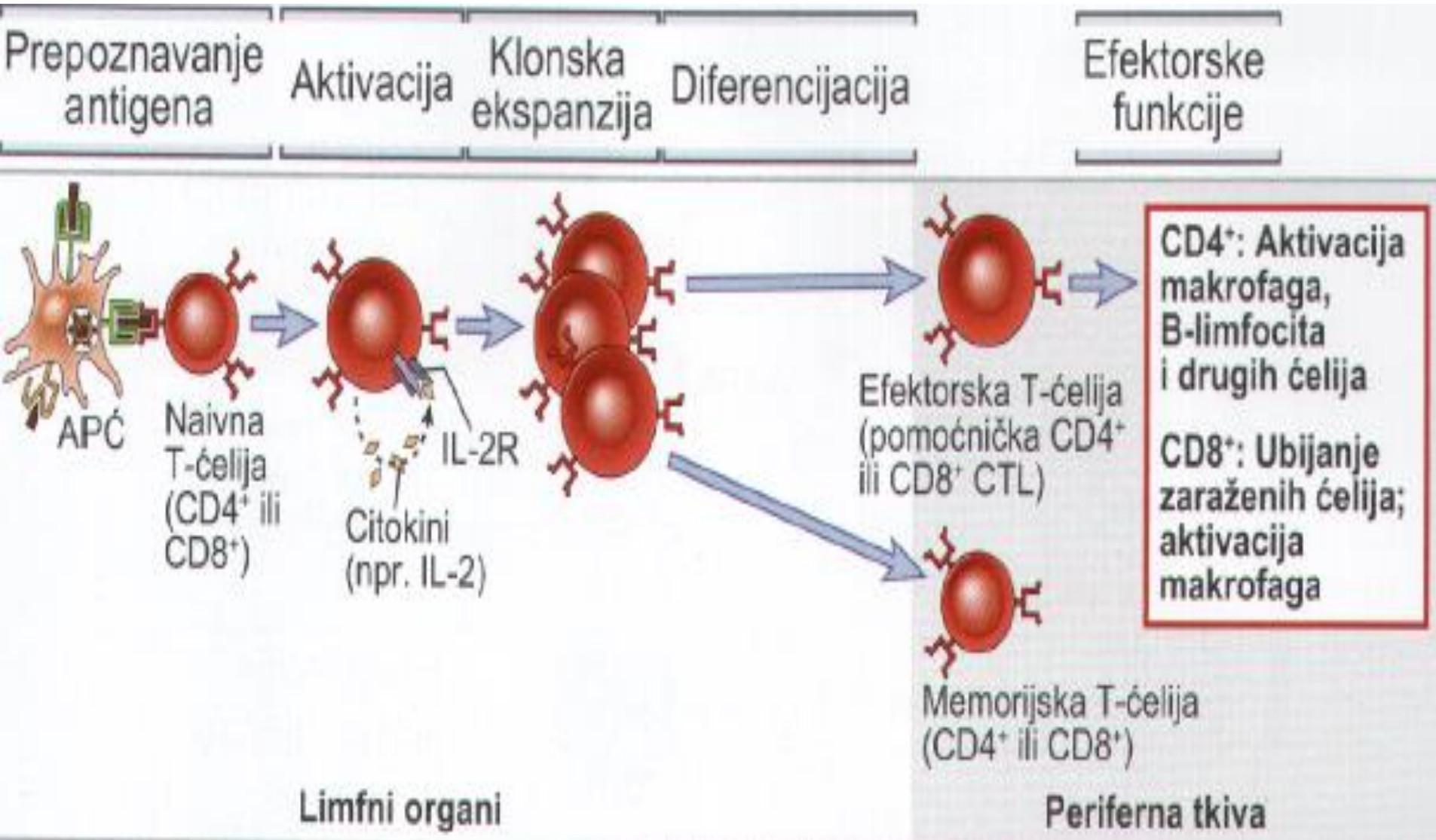
Фазе Т-ћелијског одговора

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

Фазе активације Т лимфоцита: од наивних до ефекторских Т лимфоцита

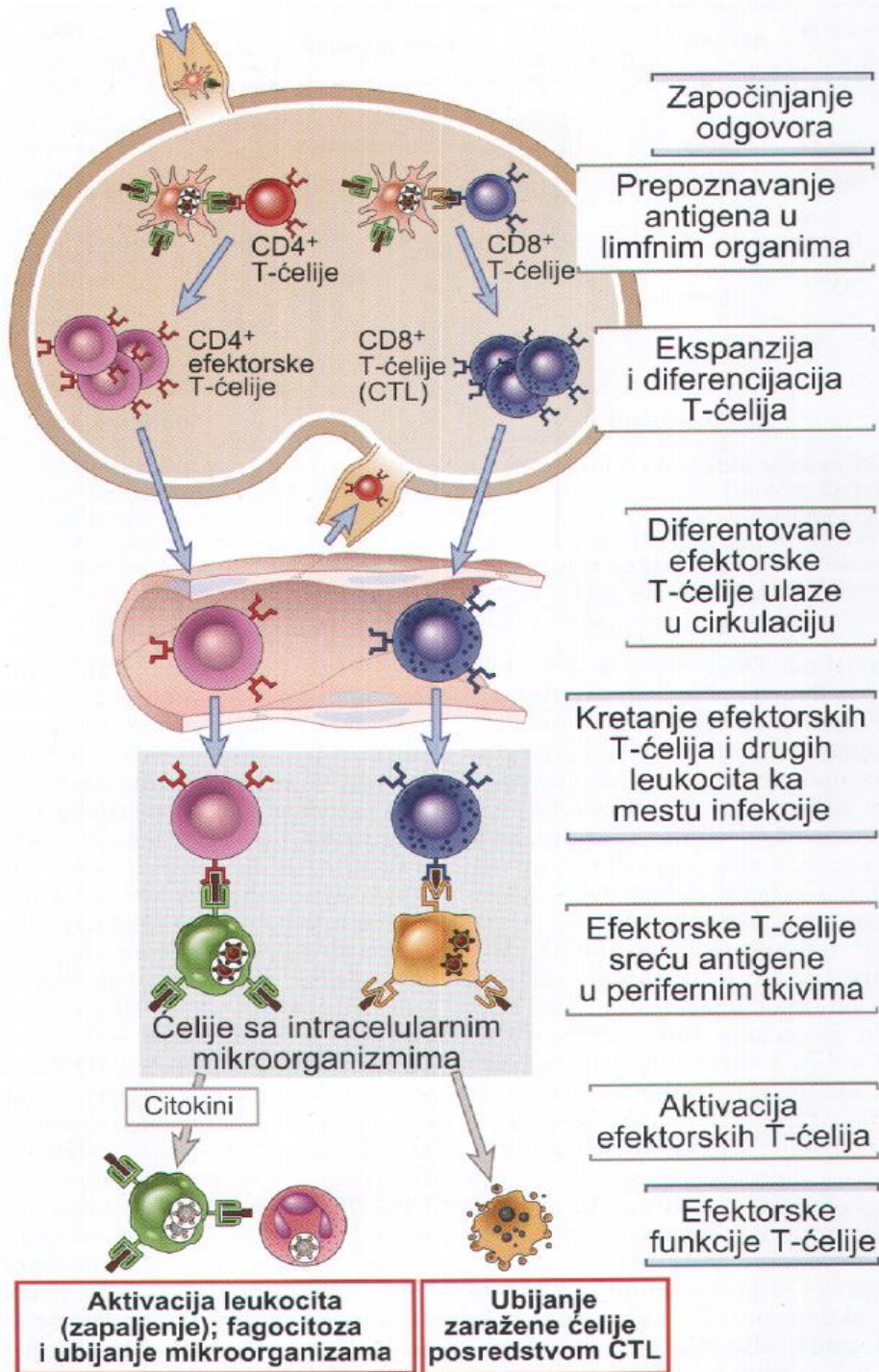


НАИВНИ Т ЛИМФОЦИТИ

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

ЕФЕКТОРСКЕ Т ЛИМФОЦИТЕ

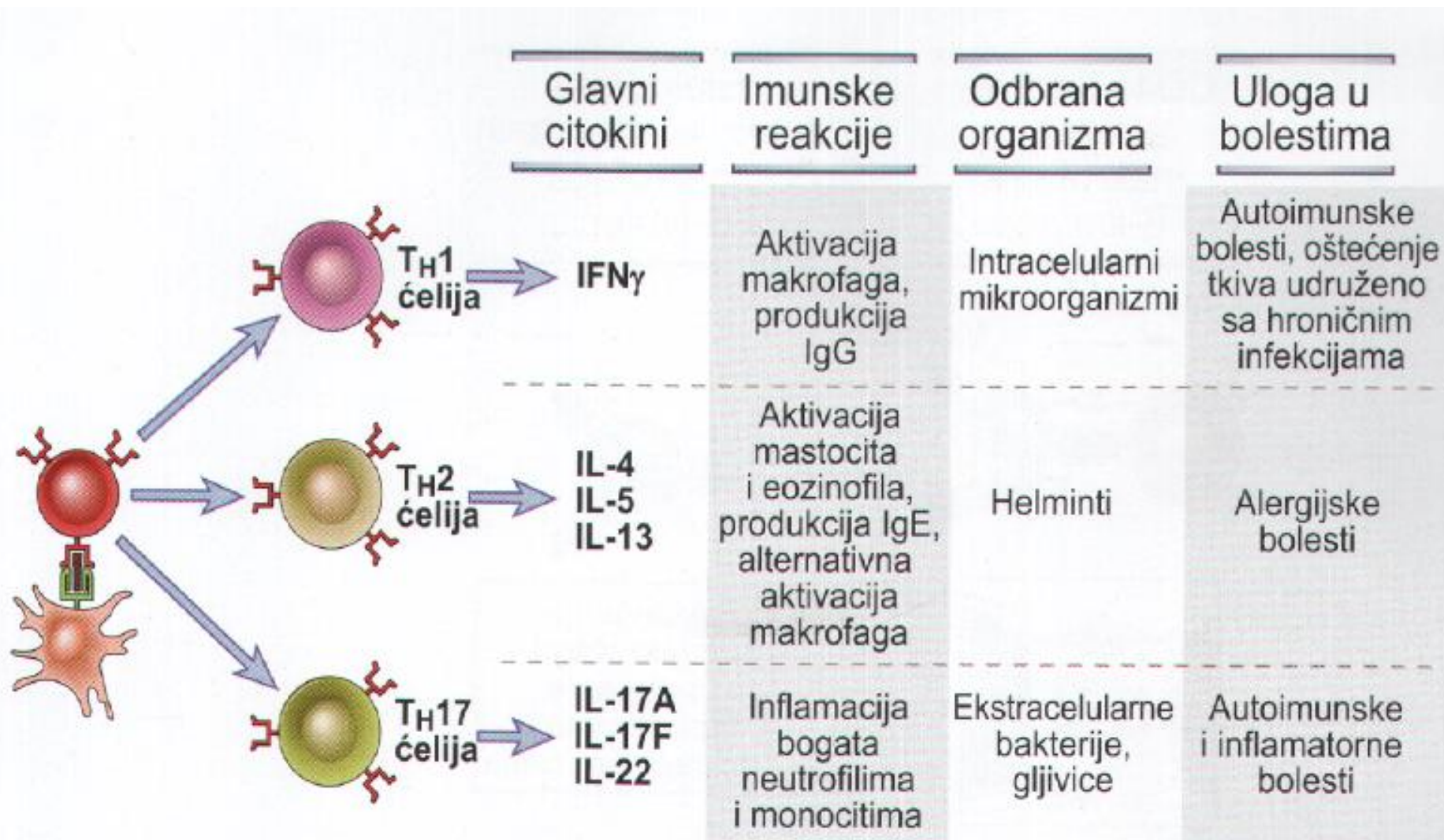
- ✓ миграција,
- ✓ препознавање,
- ✓ активација и
- ✓ ефекторске функције



Ефекторски CD8+T: CTL

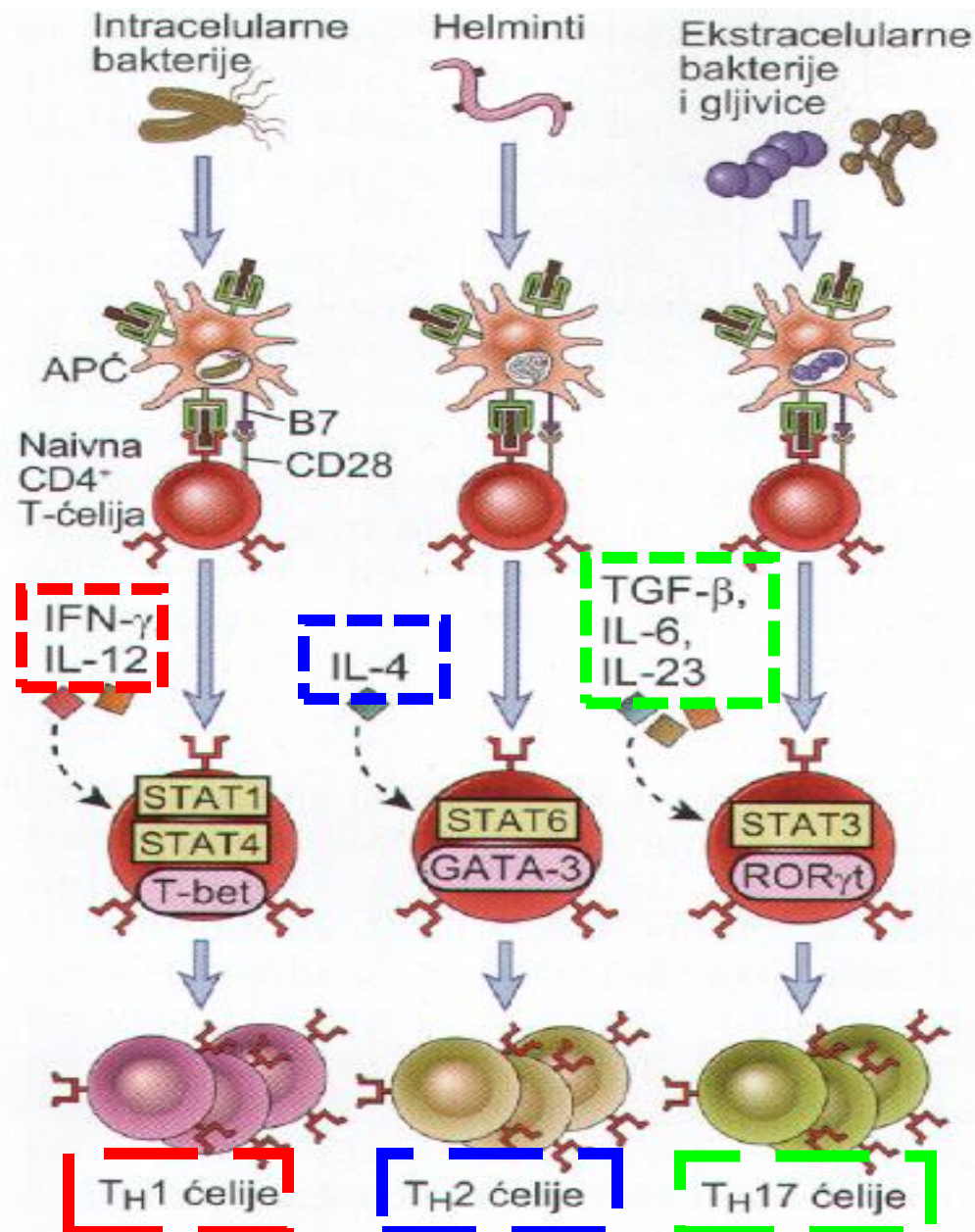
Ефекторски CD4+T: Th1, Th2, Th17, Treg

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



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. Врста сигнала зависи од особина патогена, као и од генетске предиспозиције.

Развој **Th1**, **Th2** и **Th17** ефекторских лимфоцита



Типови ћелијске имуности

CD4+T

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

Функција: **помагачки Т лимфоцити.**

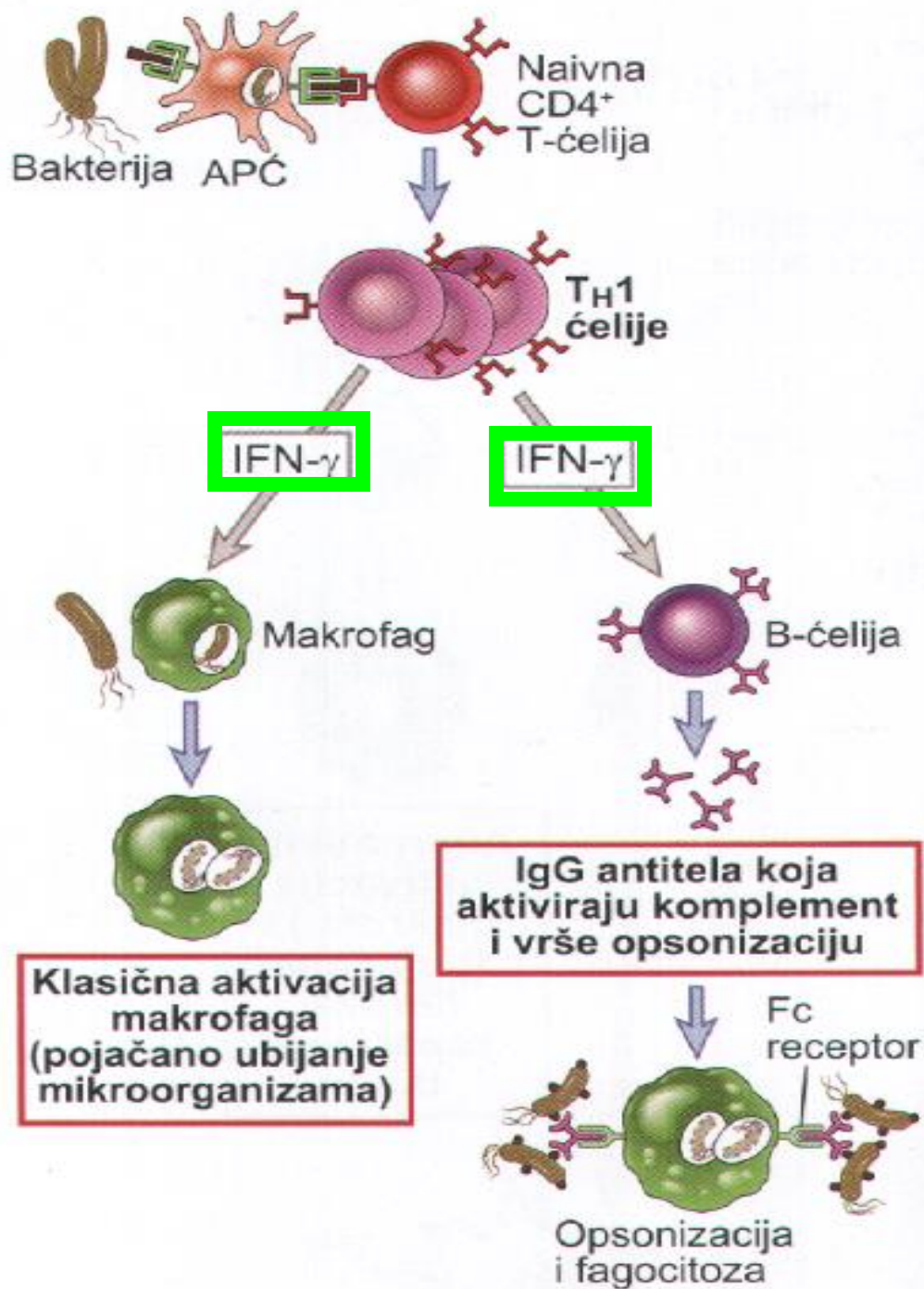
Активирају макрофаге да ефикасно униште фагоцитоване микробе.

CD8+T

препознају пептид у контексту продукта I класе МНС.

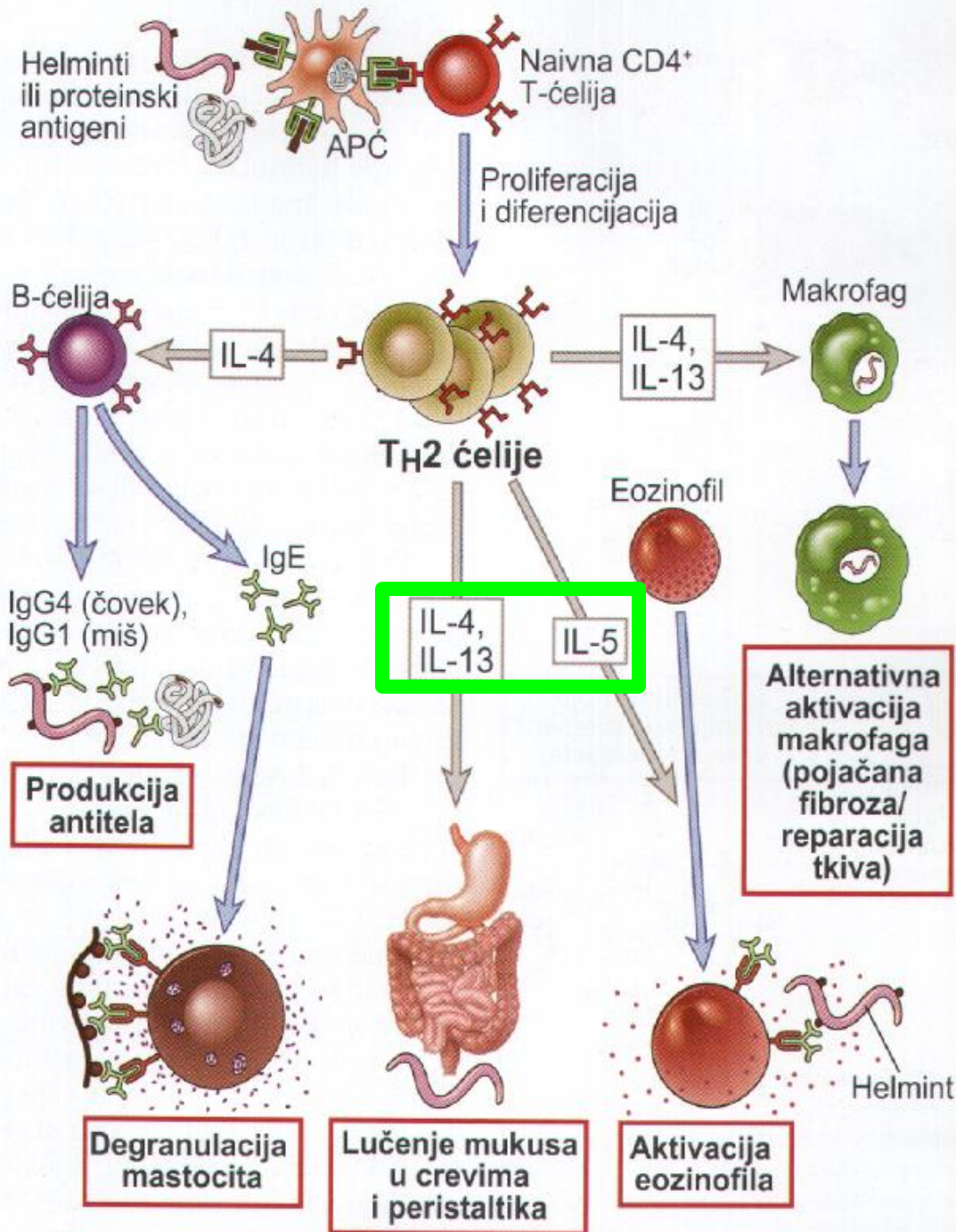
Функција: **цитотоксички Т лимфоцити.**

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



Функција **Th1** лимфоцита

IFN_γ

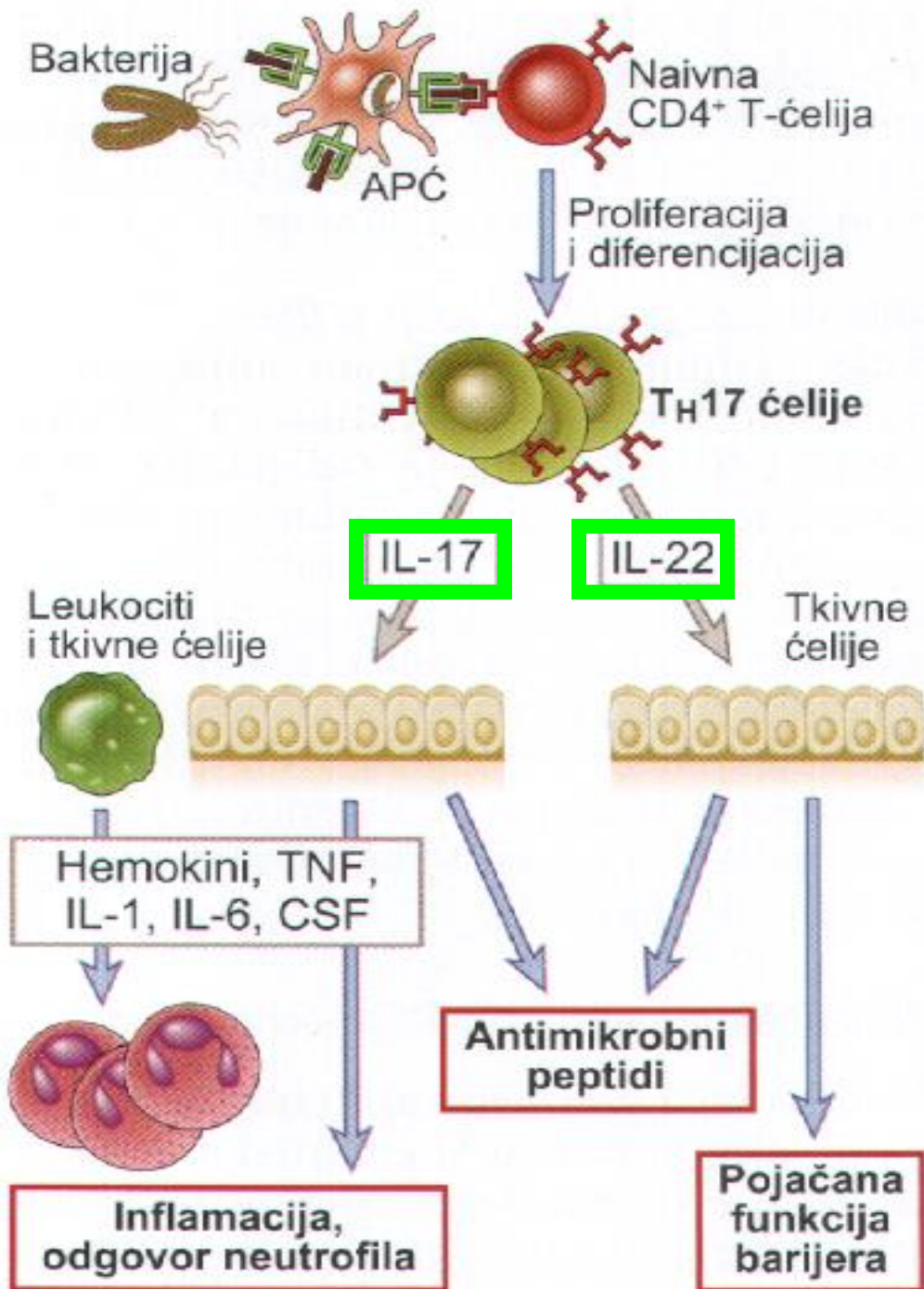


Функција **Th2** лимфоцита

IL-4

IL-5

IL-13



Функција **Th17** лимфоцита

IL-17

IL-22

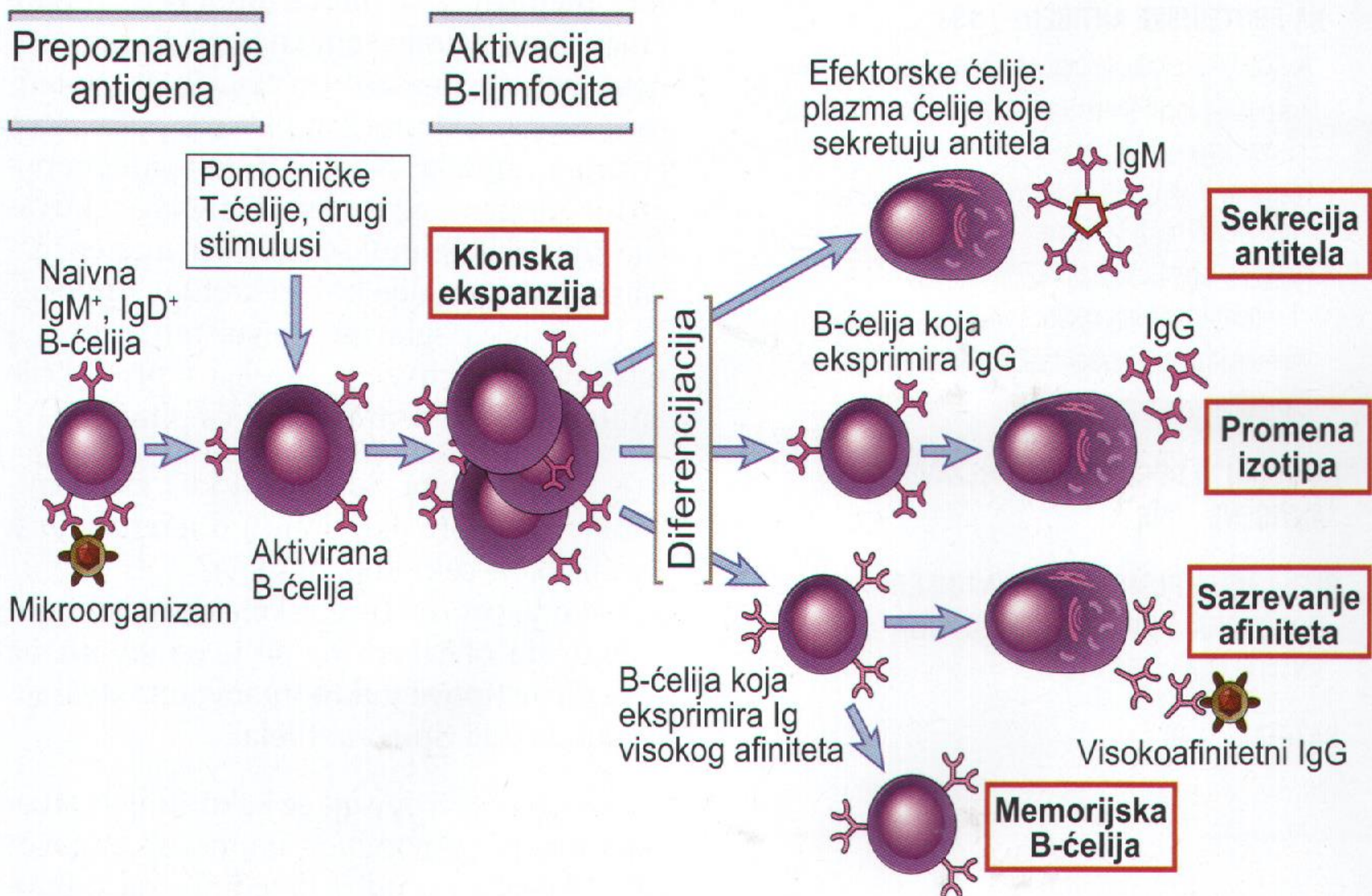
Хуморална имуност

Хуморална имуност је акција **В лимфоцита** и **антитела** у стеченој имуности...

...Ефикасна је у заштити од **екстрацелуларних** микроорганизама и њихових **токсина**

...Важнија је од целуларне имуности у одбрани од микроорганизама који поседују омотаче богате полисахаридима и липидима

Фазе и типови хуморалног имунског одговора



Хуморални одговор на **Т-зависне** антигене:

ПРОТЕИНИ

1. Промена класе антитела
2. Сазревање афинитета антитела
3. Настанак меморијских В лимфоцита

Хуморални одговор на **Т-независне** антигене:

НИСУ ПРОТЕИНИ

1. Нема или је слабо изражена промена класе антитела
2. Нема или је слабо изражено сазревање афинитета антитела
3. Углавном нема меморијских В лимфоцита

**НЕМА СЕКУНДАРНОГ
ОДГОВОРА**

У хуморалној имуности главну улогу играју антитела...

Спречавање инфекције (**превенцију**) обављају само антитела и то тако што онемогућују микроорганизме да се вежу и уђу у ћелије домаћина

Антитела се везују за токсине и тако их неутралишу

Антитела елиминишу микроорганизме, токсине и инфициране ћелије из организма

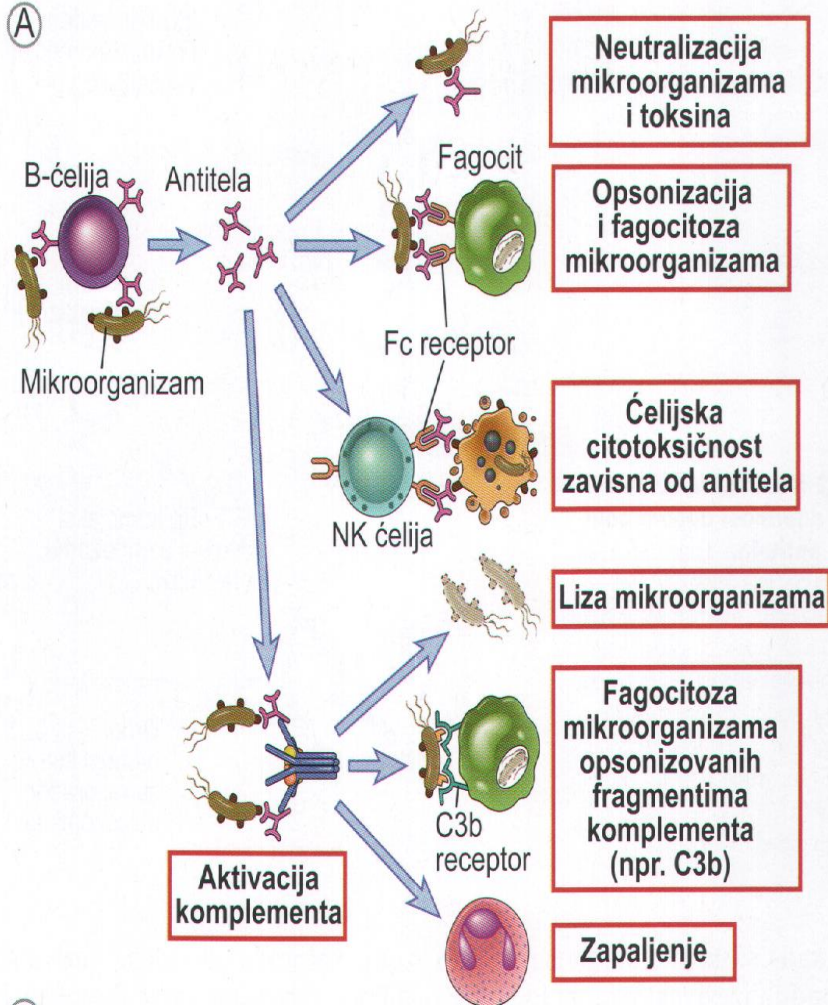
Антитела обављају важну улогу и у одбрани од **интраћелијских** микроорганизама, јер могу да се вежу за њих пре него што уђу у ћелију или приликом преласка из ћелије у ћелију

Особине антитела које су битне за њихове ефекторске функције

Антитела делују, у читавом организму, на местима удаљеним од места стварања

Протективна антитела која настају у току **примарног** одговора производе се у већој количини и током сваког наредног (**секундарног**) одговора на исти антиген (дугоживећи плазмоцити и меморијски В лимфоцити)

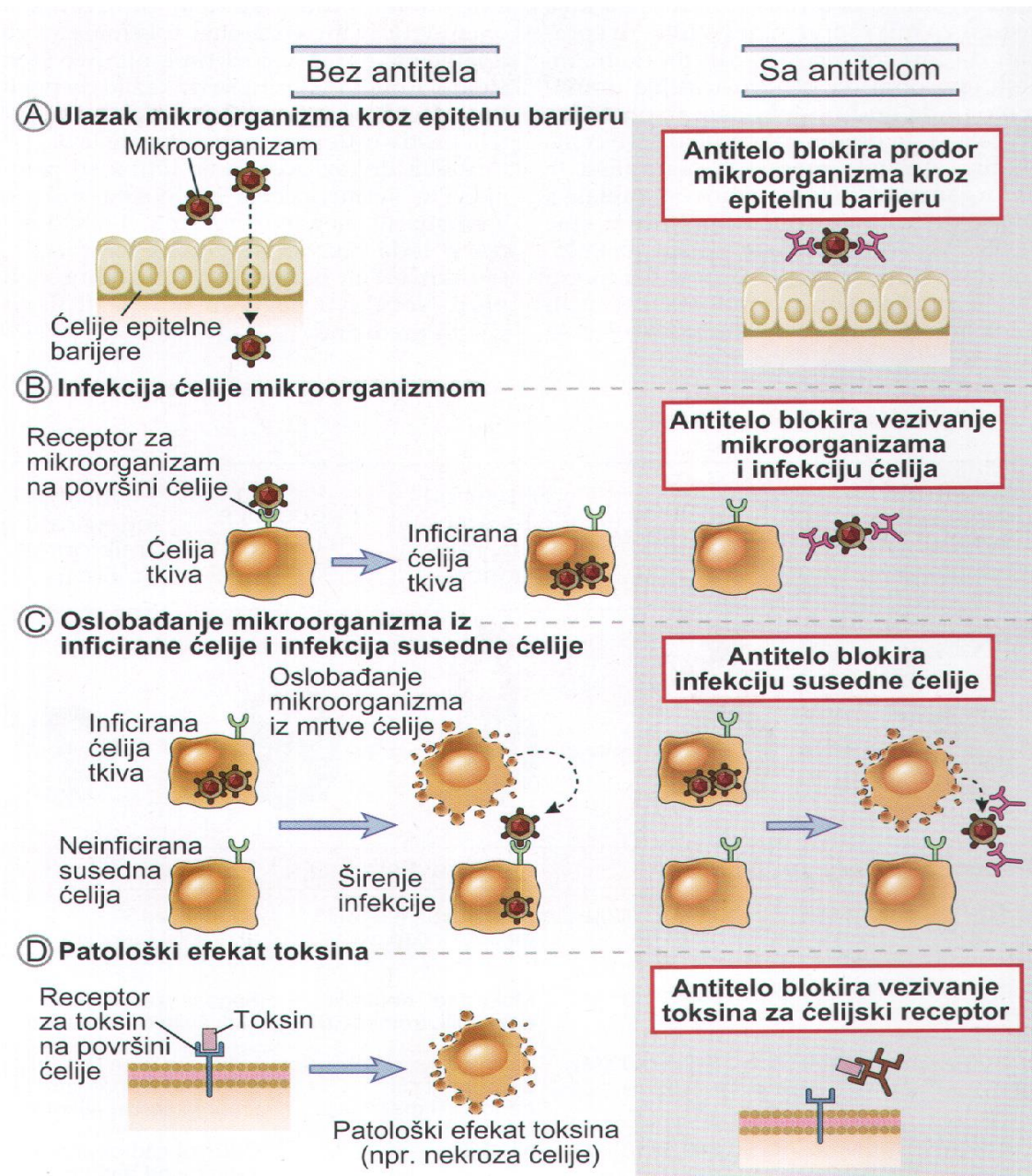
Ефекторске функције антитела



B

Izotip antitela	Efektorske funkcije
IgG	<p>Neutralizacija mikroorganizama i toksina</p> <p>Opsonizacija antigena za fagocitozu koju vrše makrofagi i neutrofili</p> <p>Aktivacija klasičnog puta komplementa</p> <p>Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela posredovana NK ćelijama</p> <p>Neonatalna imunost: prenos majčinih antitela kroz placentu i creva</p> <p>Inhibicija B-ćelijske aktivacije povratnom spregom</p>
IgM	Aktivacija klasičnog puta komplementa
IgA	<p>Mukozna imunost: sekrecija IgA u lumen gastrointestinalnog i respiratornog trakta,</p> <p>neutralizacija mikroorganizama i toksina</p>
IgE	<p>Odbrana protiv helminata</p> <p>Degranulacija mastocita (reakcije rane preosetljivosti)</p>

1. Неутрализација микроорганизама и њихових ТОКСИНА

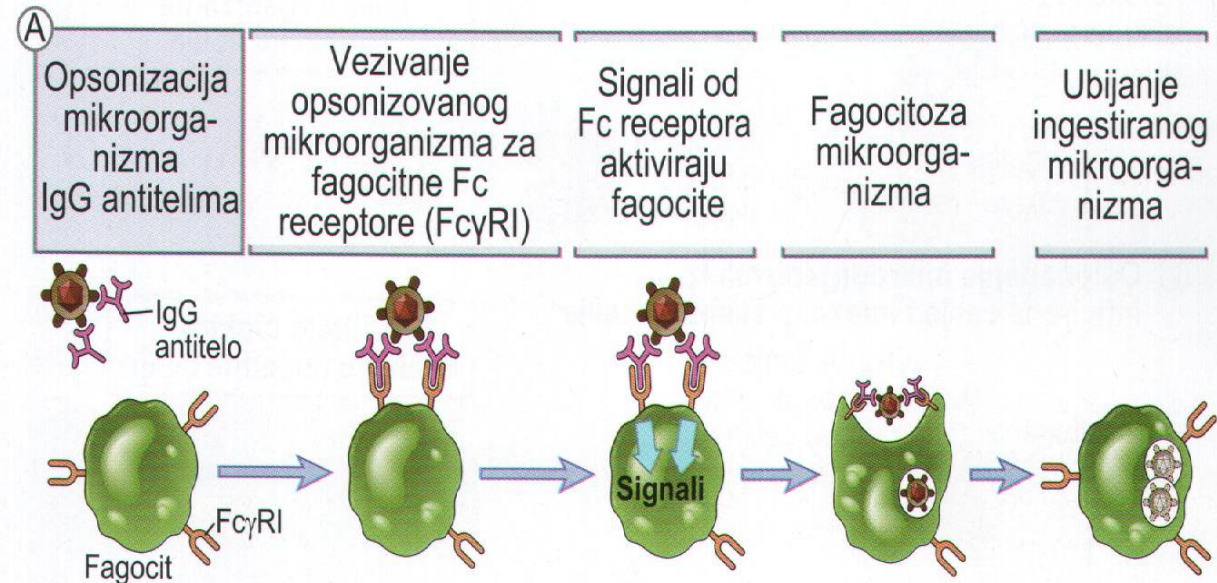


Антитела могу да спрече инфекцију и колонизацију микроорганизама – **нема успостављања инфекције.**

Микроорганизми који инфицирају ћелије морају да напусте те ћелије да би инфицирале наредне. То је такође моменат када их антитела могу неутралисати – **нема ширења инфекције.**

Антитела неутралишу токсине: било тако што им мењају конформацију, било тако што им блокирају места којима се везују за циљне ћелије.

2. Опсонизација



B

Fc receptor	Afinitet za Ig	Ćelijska distribucija	Funkcija
FcγRI (CD64)	Visok ($K_d \sim 10^{-9}$ M); vezuje IgG1 i IgG3; može da veže monomerni IgG	Makrofagi, neutrofili; takođe i eozinofili	Fagocitoza; aktivacija fagocita
FcγRIIA (CD32)	Nizak ($K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)	Makrofagi, neutrofili; eozinofili, trombociti	Fagocitoza; ćelijska aktivacija (neefikasna)
FcγRIIB (CD32)	Nizak ($K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)	B-limfociti, DC, mastociti, neutrofili i makrofagi	Inhibicija B-ćelija povratnom spregom, smanjenje zapaljenja
FcγRIIA (CD16)	Nizak ($K_d \sim 0,6-2,5 \times 10^{-6}$ M)	NK ćelije	Ćelijska citotoksičnost zavisna od antitela (ADCC)
FcεRI	Visok ($K_d \sim 10^{-10}$ M); vezuje monomerni IgE	Mastociti, bazofili, eozinofili	Aktivacija (degranulacija) mastocita i bazofila

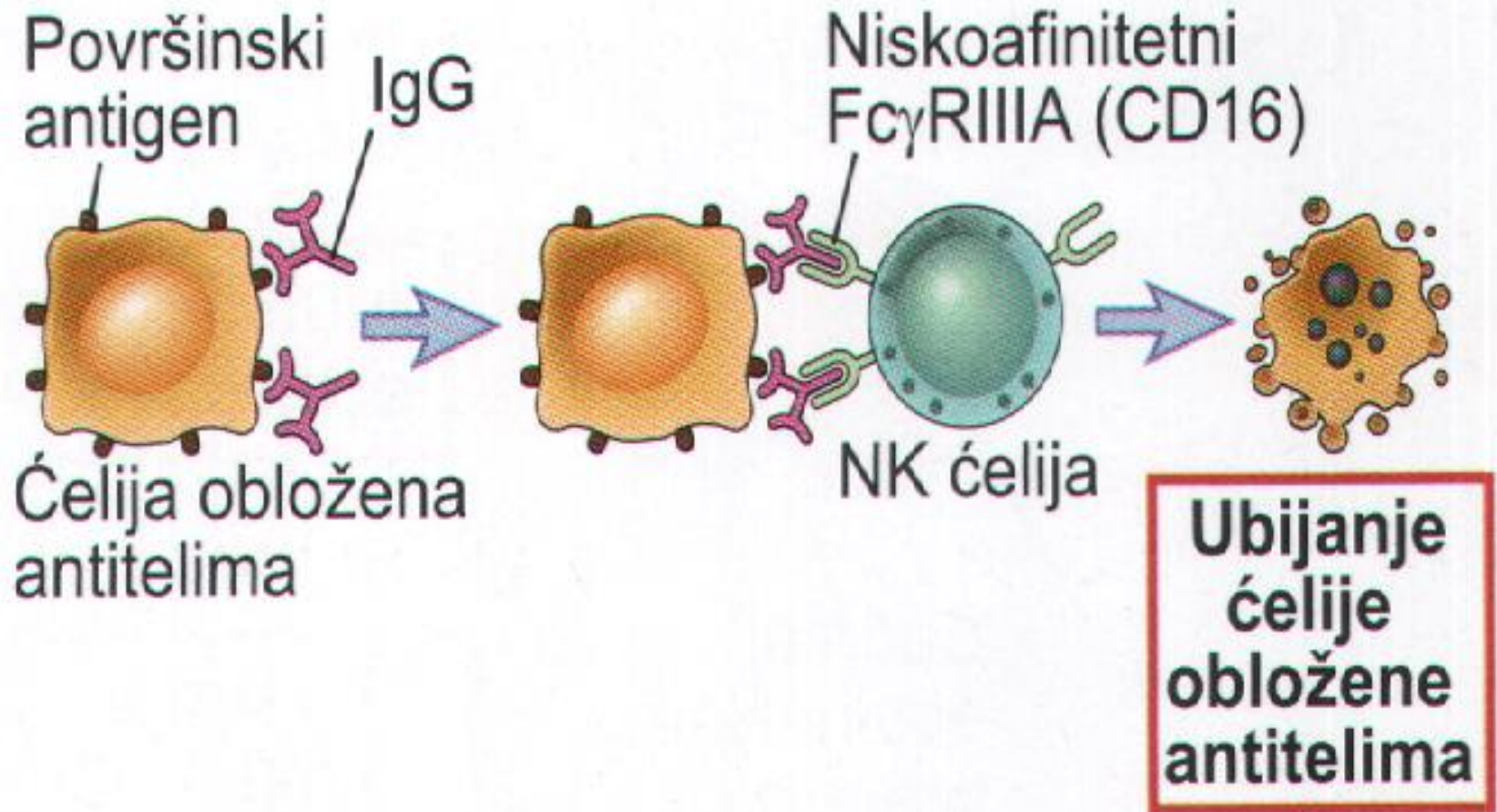
Опсонизација- облагање микроорганизама молекулима (опсонинима) који олакшавају фагоцитозу

IgG1 и **IgG3** су опсонини јер се везују за FcγRI (CD64) на фагоцитима и тако олакшавају унос али и активирају фагоцит

Ово је главни механизам заштите од **инкапсулисаних бактерија**

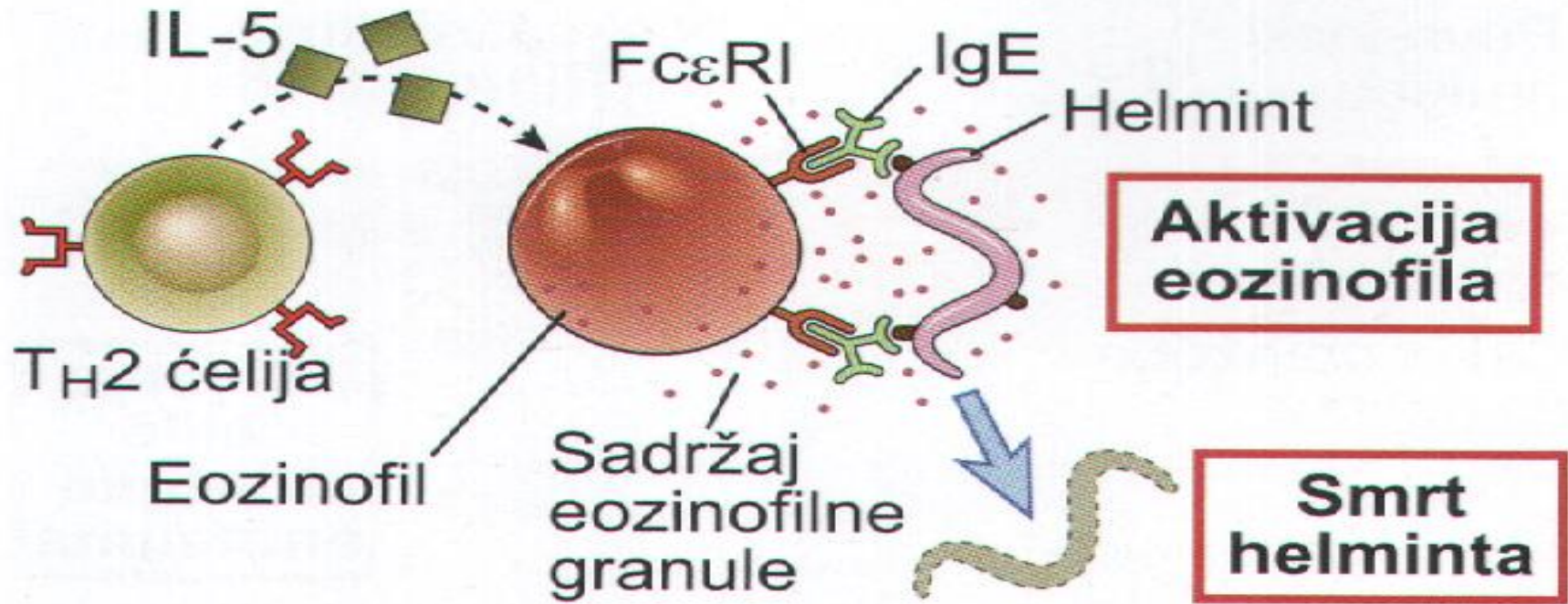
Спленектомија предиспонира за инфекције **инкапсулисаним бактеријама** јер слезина садржи велики број фагоцита

3. Ћелијска цитотоксичност зависна од антитела (ADCC)



NK ћелије исказују Fc γ RIII (CD16) - вероватно и други леукоцити

4. IgE и IgA у реакцијама посредованим еозинофилима и мастоцитима



Хелминти су велики за фагоцитозу а такође имају дебео омотач (тегментум)

Еозинофили и мастоцити исказују високоафинитетни рецептор FcεRI

Еозинофили исказују FcαR

Активација система **комплемента**

Комплемент = допуна, додатак (од латинског complementum)

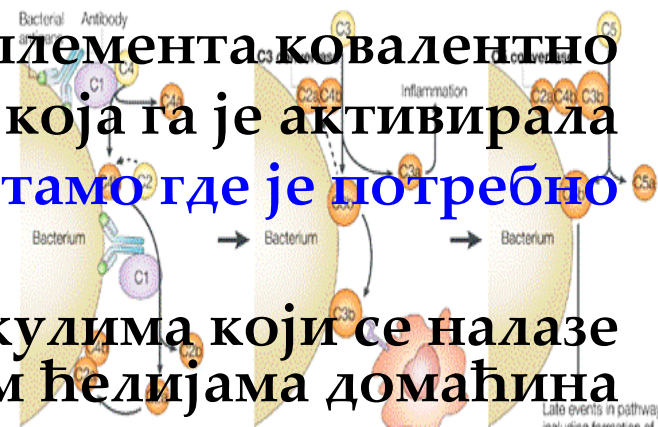
Скуп **протеина плазме** и **мембранских молекула** који поседује својства заједничка свим каскадним ензимским системима, а то су:

каскадна активација (каскадно протеолитичко разлагање)

амплификација – мали број активираних молекула у почетним фазама омогућује стварање велике количине ефекторских молекула

Активиране компоненте комплемента ковалентно се везују за површину ћелије која га је активирала – тако се **активира само тамо где је потребно**

стриктна контрола активације молекулима који се налазе на нормалним ћелијама домаћина

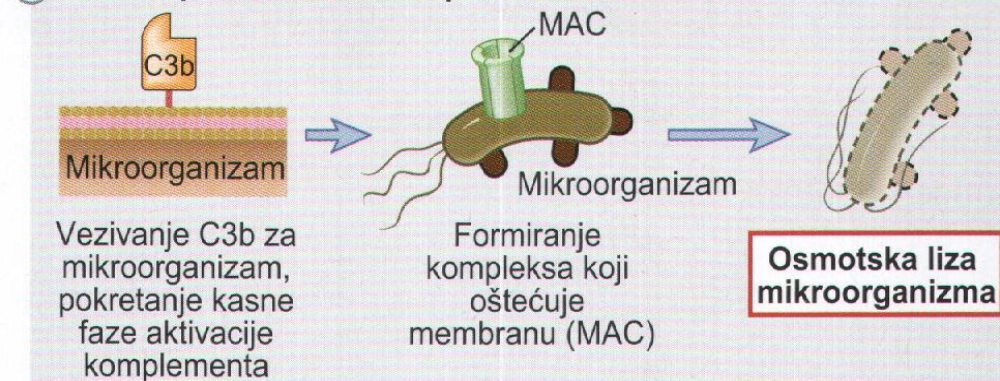


Функције компонента (Биолошке последице активације компонента)

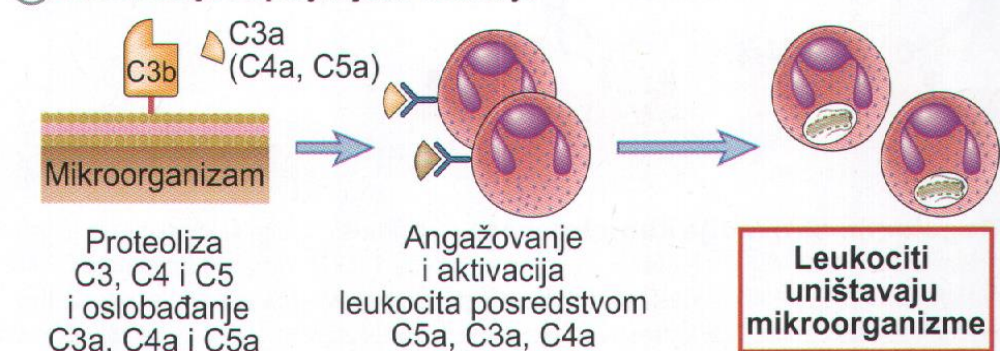
А Опсонизација и фagocitoza



Б Citoliza posredovana komplementom



В Stimulacija zapaljenjske reakcije

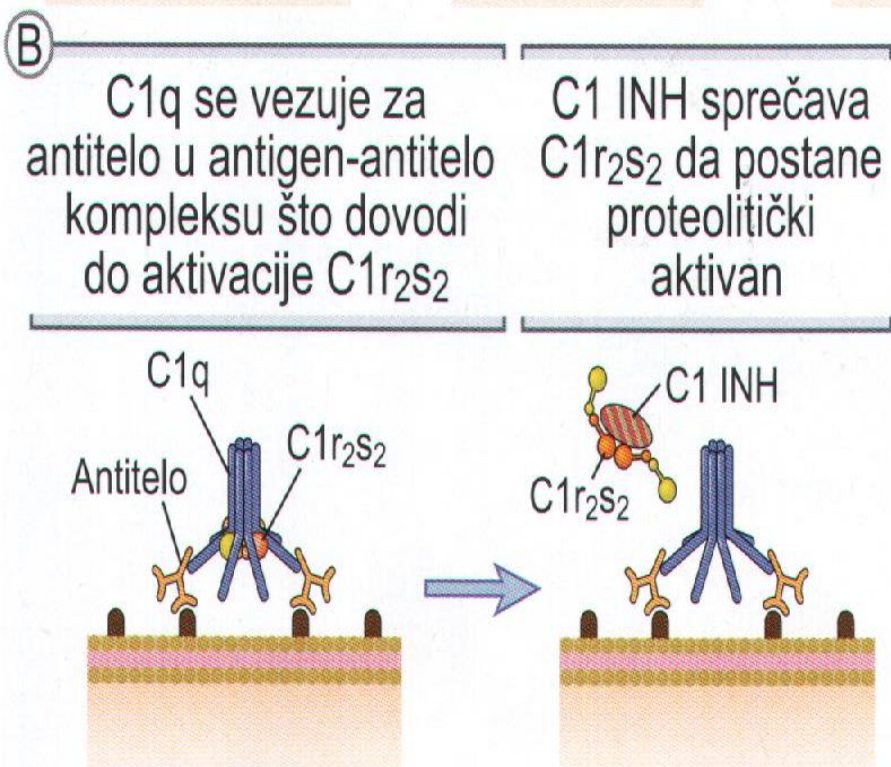
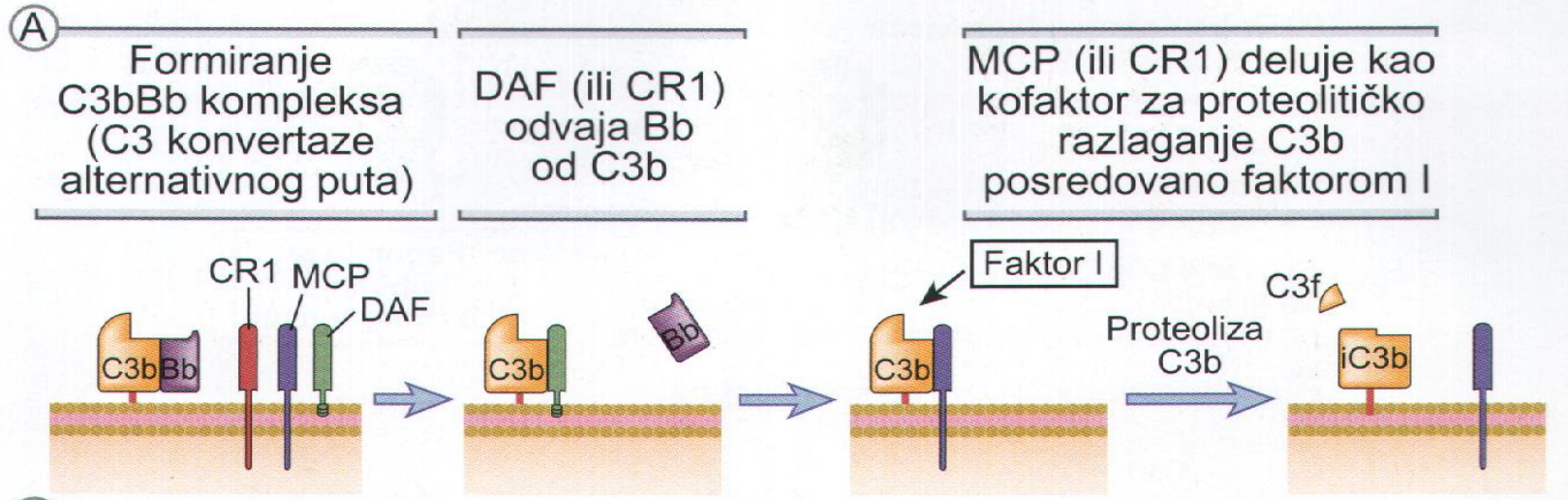


Фагоцити експримирају на мембрани рецептор за C3b–CR1 (CD35) – **опсонизација**

МАС изазива **цитолizu** која је ефикасна само за микроорганизме са фрагилним зидом (Neisseria)

C3a, C4a, C5a делују хемотактички на неутрофиле, ослобађају медијаторе запаљења из леукоцита и делују на ендотел што омогућује улазак леукоцита и протеина плазме у ткиво-**запаљење**

Регулација активације комплемента



Ћелије sisara iskazuju regulatorne proteine koji sprečavaju aktivaciju komplementa i oštećenja koja bi tom prilikom nastala.

DAF - Фактор који убрзава распад
MCP - Мембрански кофакторски протеин
CR1
C1 INH