

# ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА И АУТОИМУНОСТ

Доц. др Илија Јефтић

Руководилац на предмету: ИМУНОЛОГИЈА (В19)

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ



# Имунска толеранција

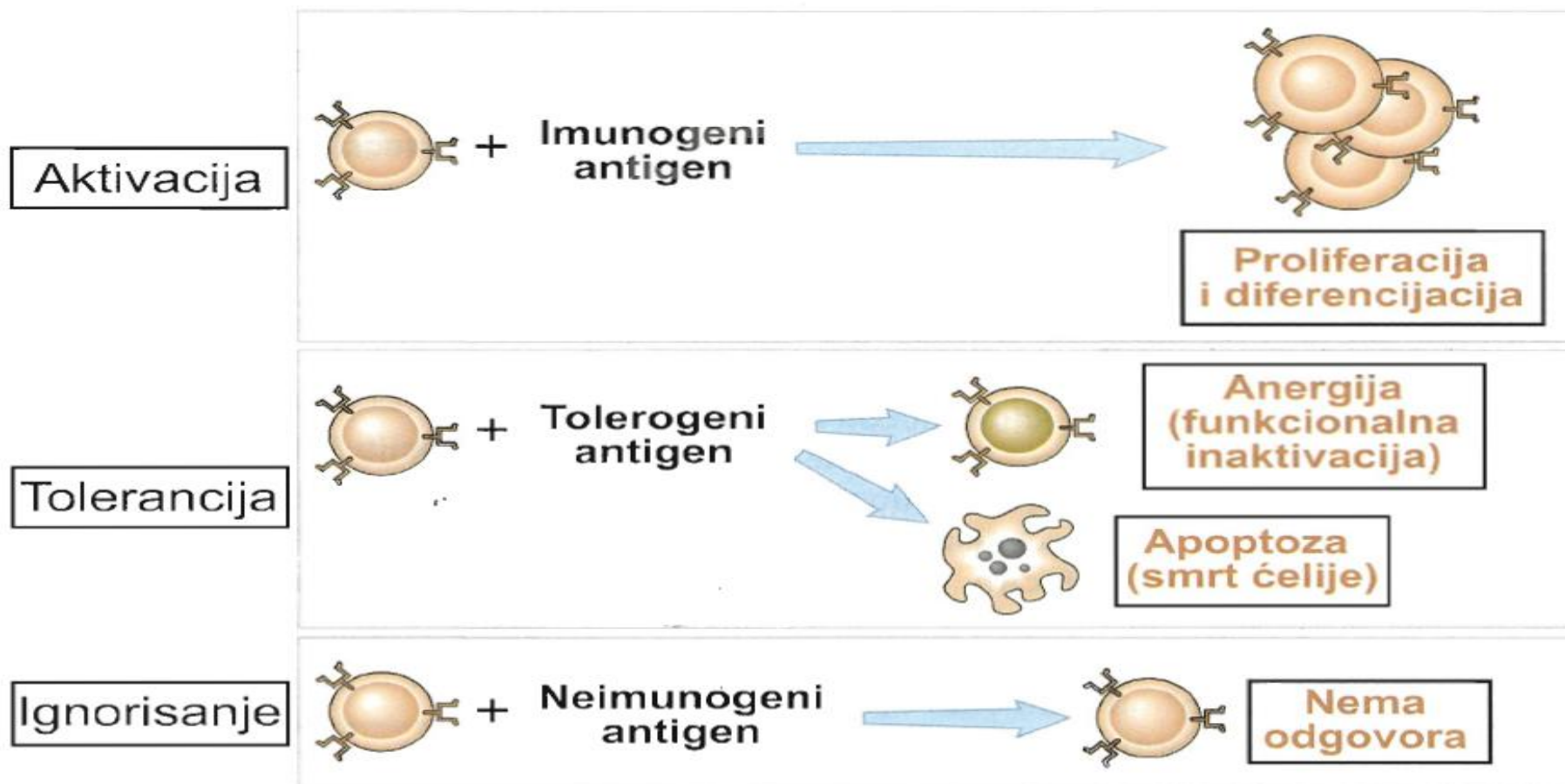
У основи функционисања имунског система је **способност разликовања сопствених од страних антигена** и успостављање стања **нереактивности према сопственим антигенима**

- **имунска толеранција** је одсуство одговора на одређени антиген, настала после излагања том антигену
- изостанак имунског одговора на сопствене антигене, односно толеранција на сопствено назива се **ауто толеранција**

# Аутоимуност

- аутоимуност обухвата:
  - препознавање сопствених антигена (аутоантигена) рецепторима који су испољени на В и Т лимфоцитима и
  - активацију ових аутореактивних ћелија
- ако у аутоимунским реакцијама активацијом специфичних аутореактивних лимфоцита започне имунски одговор против састојака сопственог организма, у чијој ефекторској фази може доћи до настанка ткивних оштећења, настаће аутоимунска болест

# Имунска толеранција



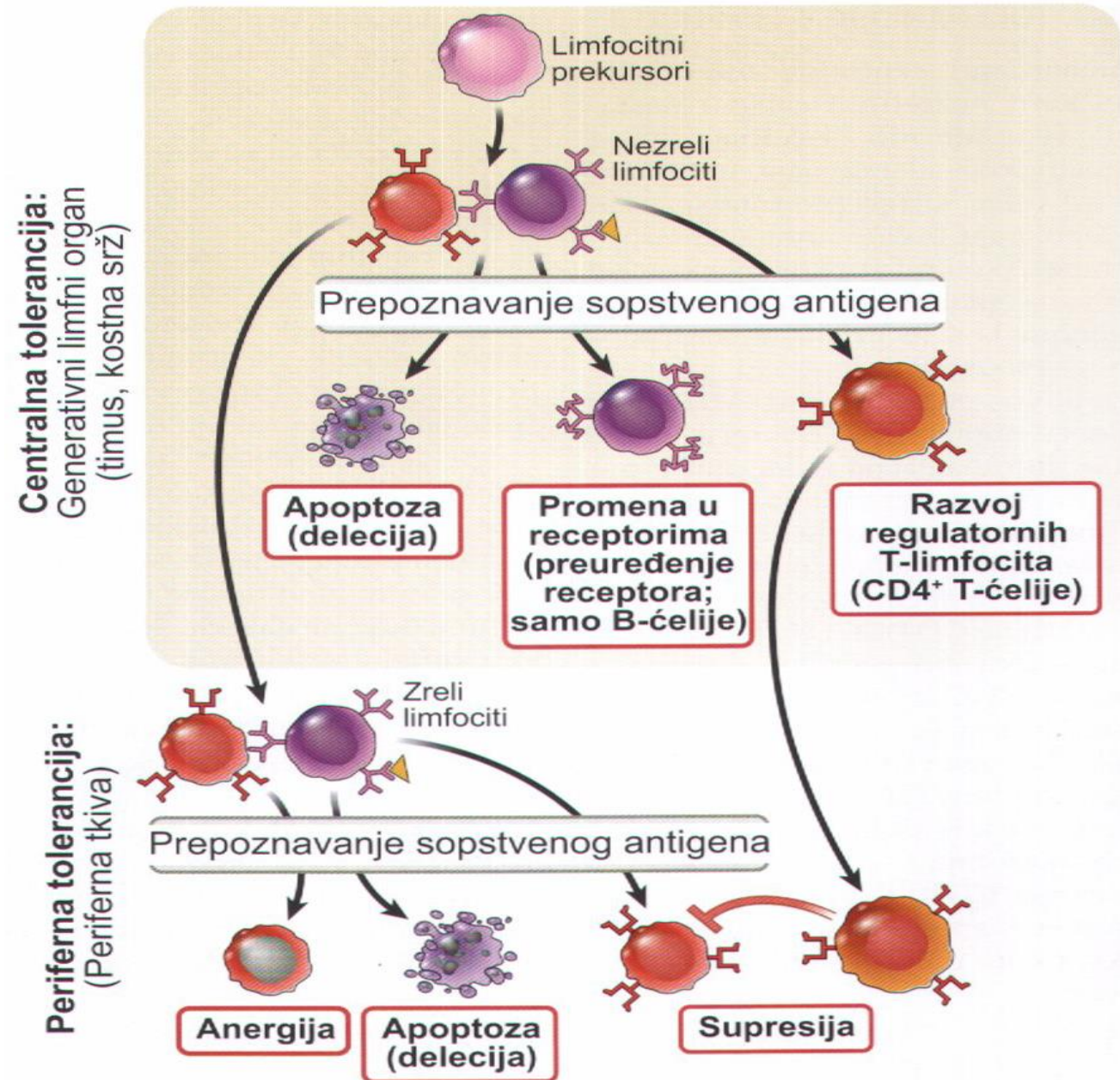
# Имунска толеранција

## ЦЕНТРАЛНА ТОРЕЛАНЦИЈА

- незрели лимфоцит сусреће антиген у централном лимфном органу

## ПЕРИФЕРНА ТОЛЕРАНЦИЈА

- зрели лимфоцит среће антиген у периферном лимфном органу

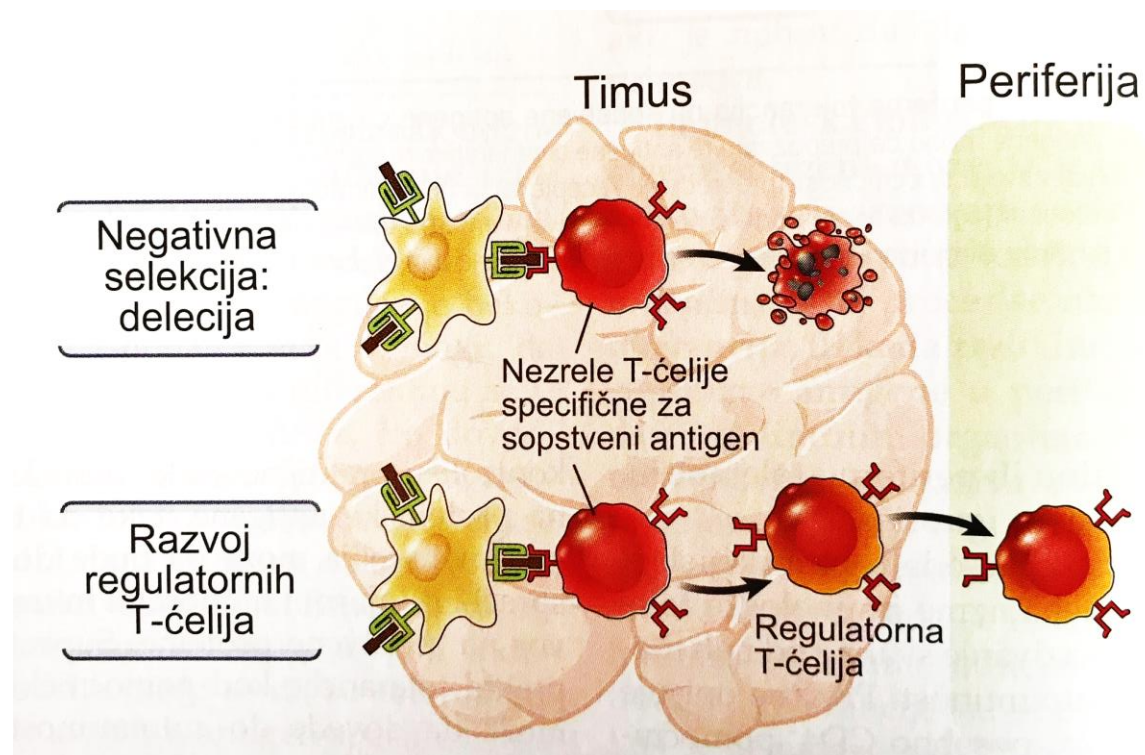




# Централна толеранција

Главни механизми централне толеранције Т ћелија су:

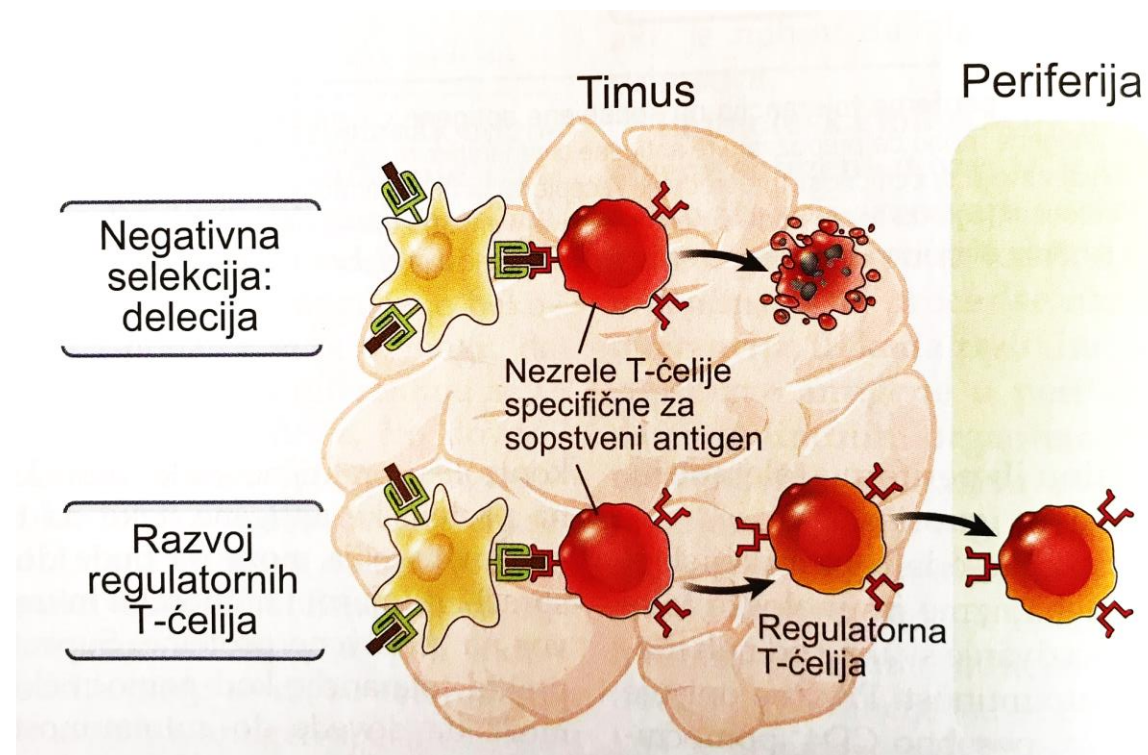
- **смрт** незрелих Т ћелија
- настанак CD4<sup>+</sup> **регулаторних** ћелија



# Централна толеранција

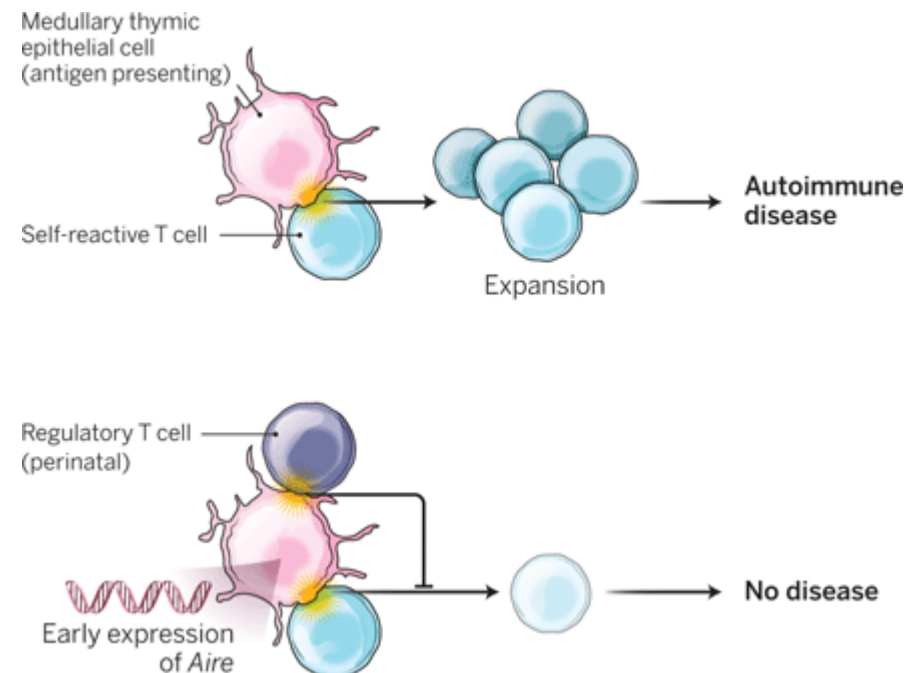
## НЕГАТИВНА СЕЛЕКЦИЈА

- аутореактивна ћелија **умире** пре него што је функционално сазрела
- процесу негативне селекције подлежу **аутореактивни**  $CD4^+$  и  $CD8^+$  Т лимфоцити
- неке незреле  $CD4^+$  Т ћелије које препознају сопствене антигене у тимусу високим афинитетом, не умиру него се развијају у **регулаторне ћелије** и одлазе у периферна ткива



# Централна толеранција

- **AIRE** (аутоимунски регулатор) је транскрипциони фактор који је одговоран за експресију неких сопствених протеина у тимусу.
- мутације у AIRE гену узрок су ретког поремећаја названог **аутоимунски полиендокрини синдром**
- у том поремећају неколико ткивних антигена се не експримира у тимусу због недостатка функционалног AIRE протеина, тако да се незреле Т ћелије специфичне за те антигене **не елиминишу** а не развијају се ни регулаторне Т ћелије
- Т ћелије специфичне за ове антигене излазе из тимуса, препознају сопствене антигене експримиране у периферним ткивима (**аутоимунски процес**)

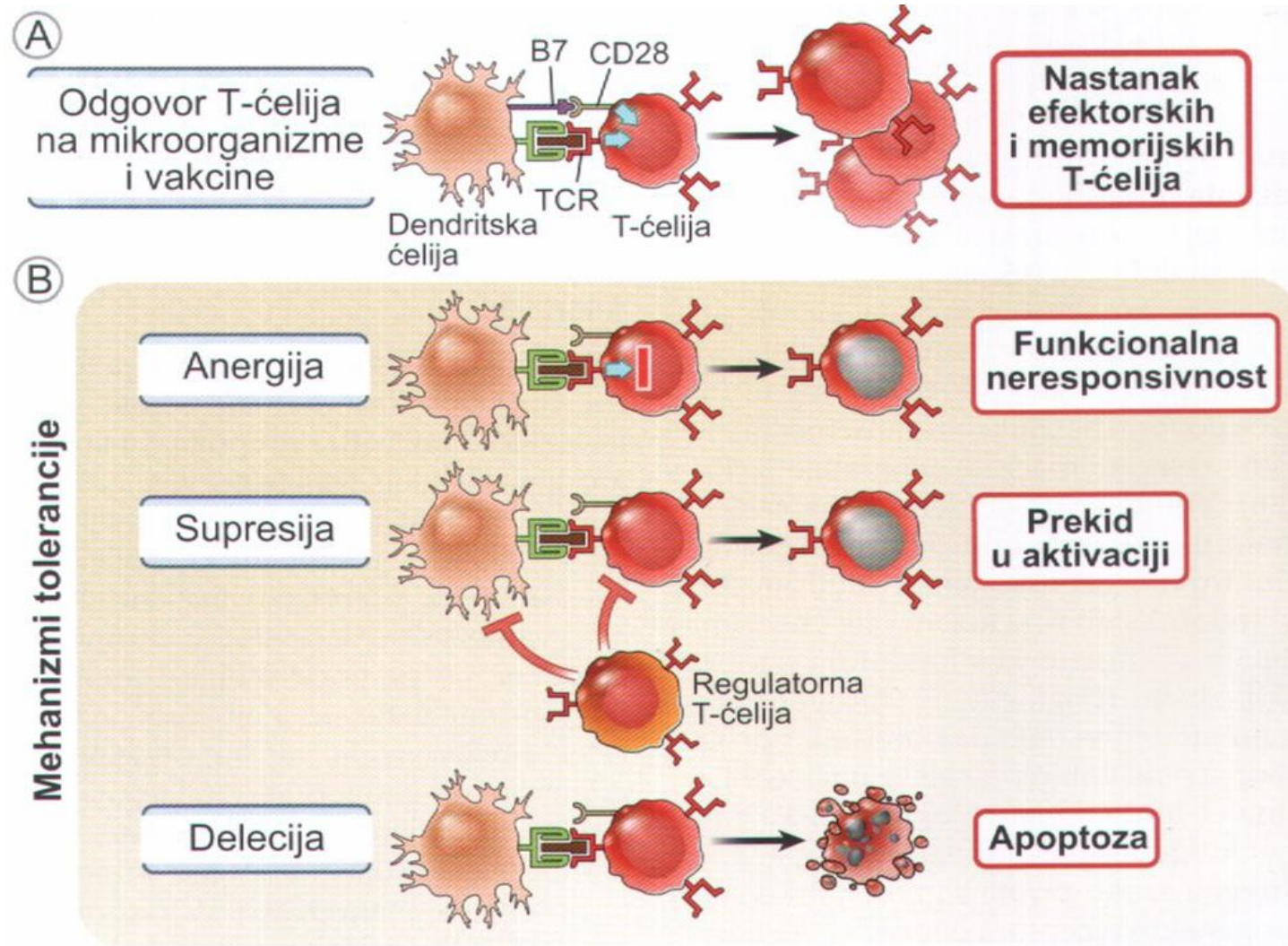




# Периферна толеранција

- **периферна толеранција** настаје када зрели Т лимфоцити препознају сопствене антигена у периферним ткивима
- периферна толеранција може бити остварена посредством три механизма:
  - **АНЕРГИЈА**: Т лимфоцита који препознају аутоантиген постану **функционално инактивни**
  - **ДЕЛЕЦИЈА**: последица је поновљене стимулације Т лимфоцита аутоантигенима што индукује **програмирану ћелијску смрт**
  - **СУПРЕСИЈА**: периферна толеранција аутореактивних лимфоцита може настати као последица **супресије** од стране **регулаторних ћелија**

# Периферна толеранција



Периферна толеранција се односи и на CD4<sup>+</sup> и на CD8<sup>+</sup> Т лимфоците

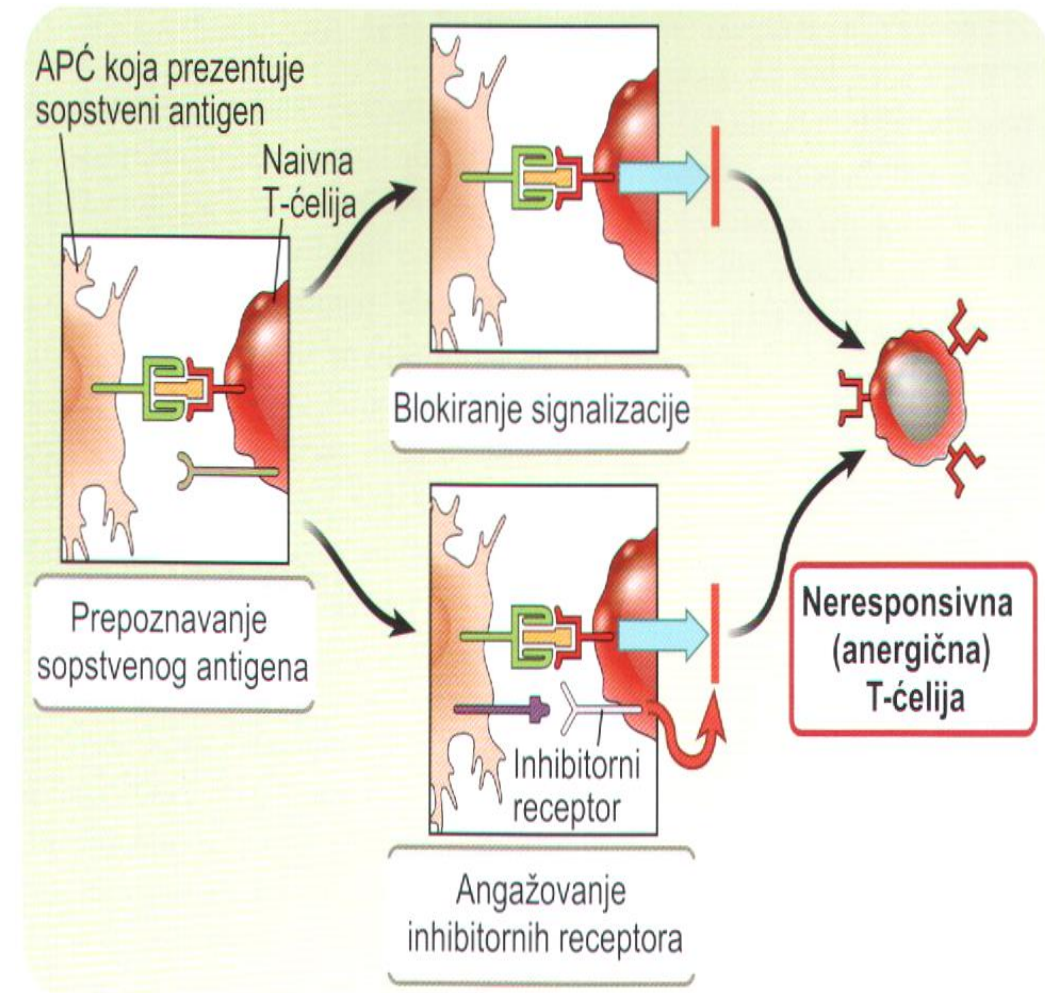
# Анергија

- представља један од механизма периферне толеранције
- анергија Т лимфоцита може бити последица:
  - препознавања сопственог антигена (сигнал 1), у **одсуству костимулишућег сигнала** (сигнал 2)
  - након препознавања сопственог антигена, Т лимфоцити могу да ангажују неки од **инхибиторних рецептора** (CTLA-4, PD-1) који блокирају активацију

*CTLA4 везује B7 костимулаторе много већим афинитетом од CD28.*

# Анергија

- APC присутне у ткивима и периферним лимфним органима, налазе се у стању **мировања** (експримирају мало или ни мало костимулаторних молекула)
- у таквом стању приказују сопствене пептиде
- постојање, односно изостанак костимулације (сигнал 2) главни је фактор који одређује да ли ће се Т ћелије активирати или постати толерантне



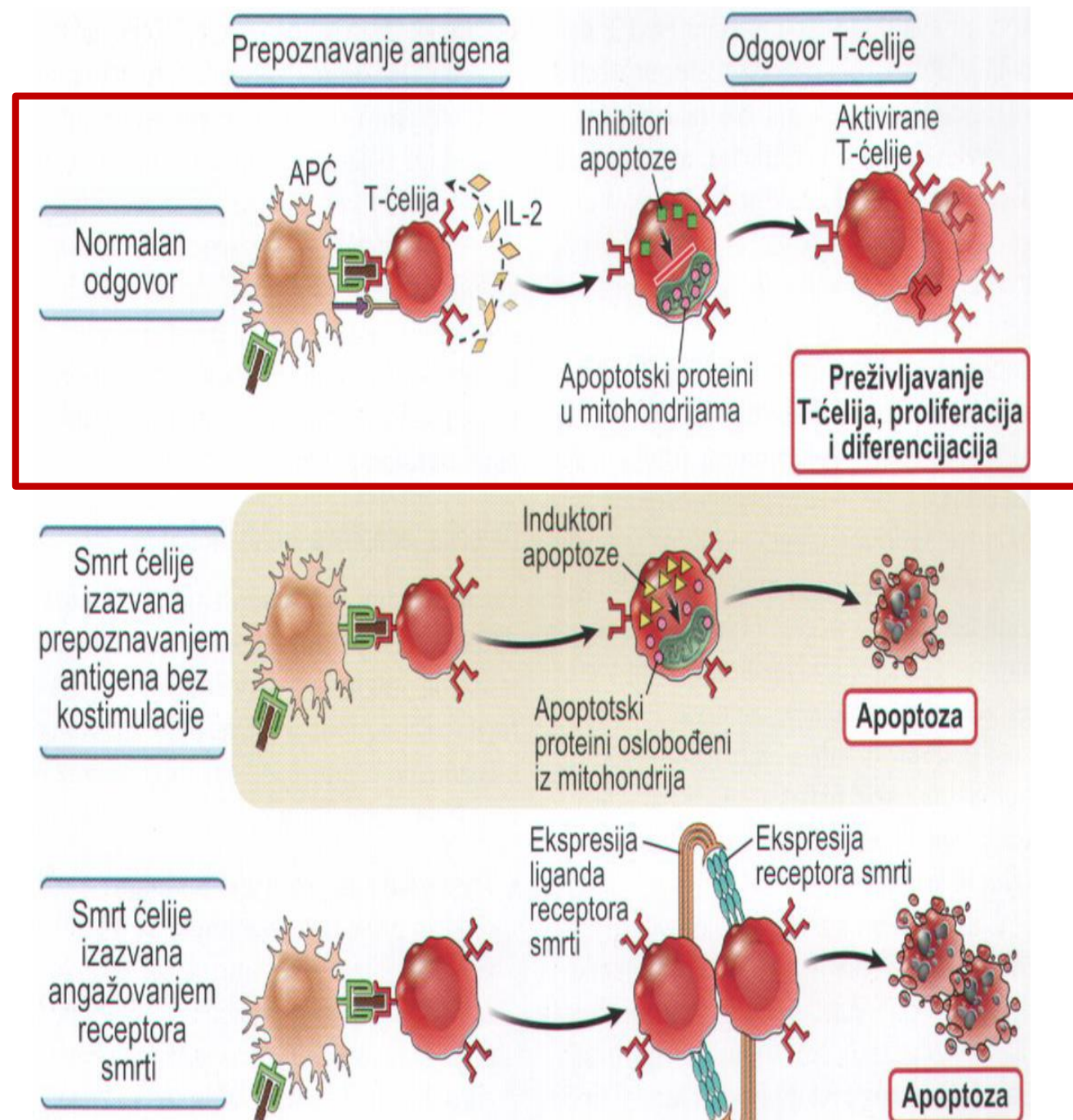
# Делеција

- последица је поновљене стимулације лимфоцита стално присутним антигенима
- поновљена стимулација лимфоцита аутоантигенима резултира настанком активацијом-изазване ћелијске смрти



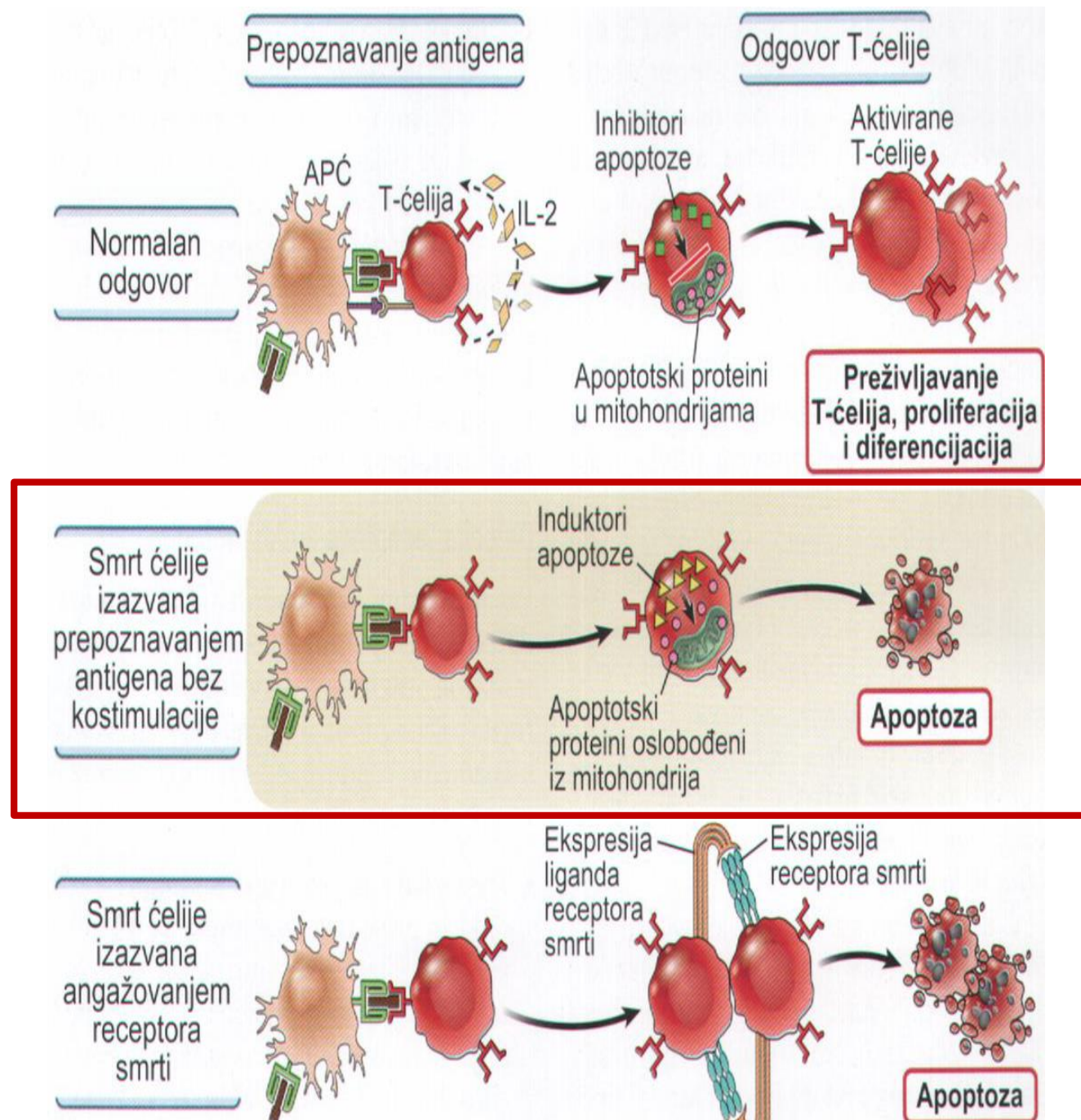
# Делеција

- у нормалном имунском одговору, активности проапоптотских протеина **супростављају се антиапоптотски протеини** (инхибитори апоптозе) који су индуковани костимулацијом и факторима раста који настају током имунског одговора



# Делеција

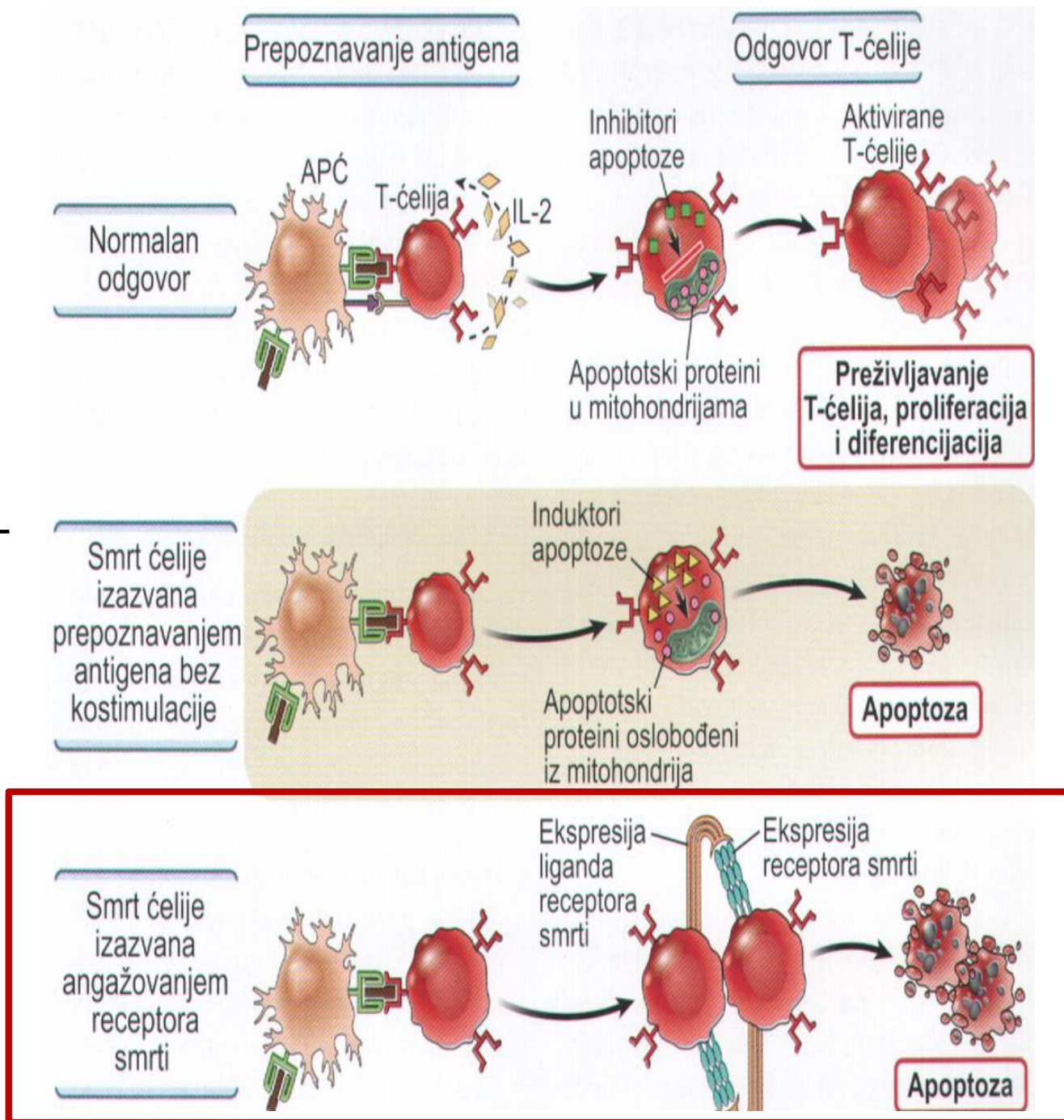
- сопствени антигени који су препознати **без јаке костимулације**, не подстичу стварање антиапоптотских протеина
- релативни недостатак сигнала за преживљавање изазива смрт ћелија које препознају те аутоантигене





# Делеција

- понављана стимулација Т лимфоцита изазива истовремену експресију **рецептора смрти и њихових лиганата**, а интеракција лиганд-рецептор генерише сигнале кроз рецептор смрти који кулминирају у активацији каспаза и апоптози
- најбоље дефинисан пар рецептор смрти-лиганд је:  
**Fas (CD95)-FasL.**



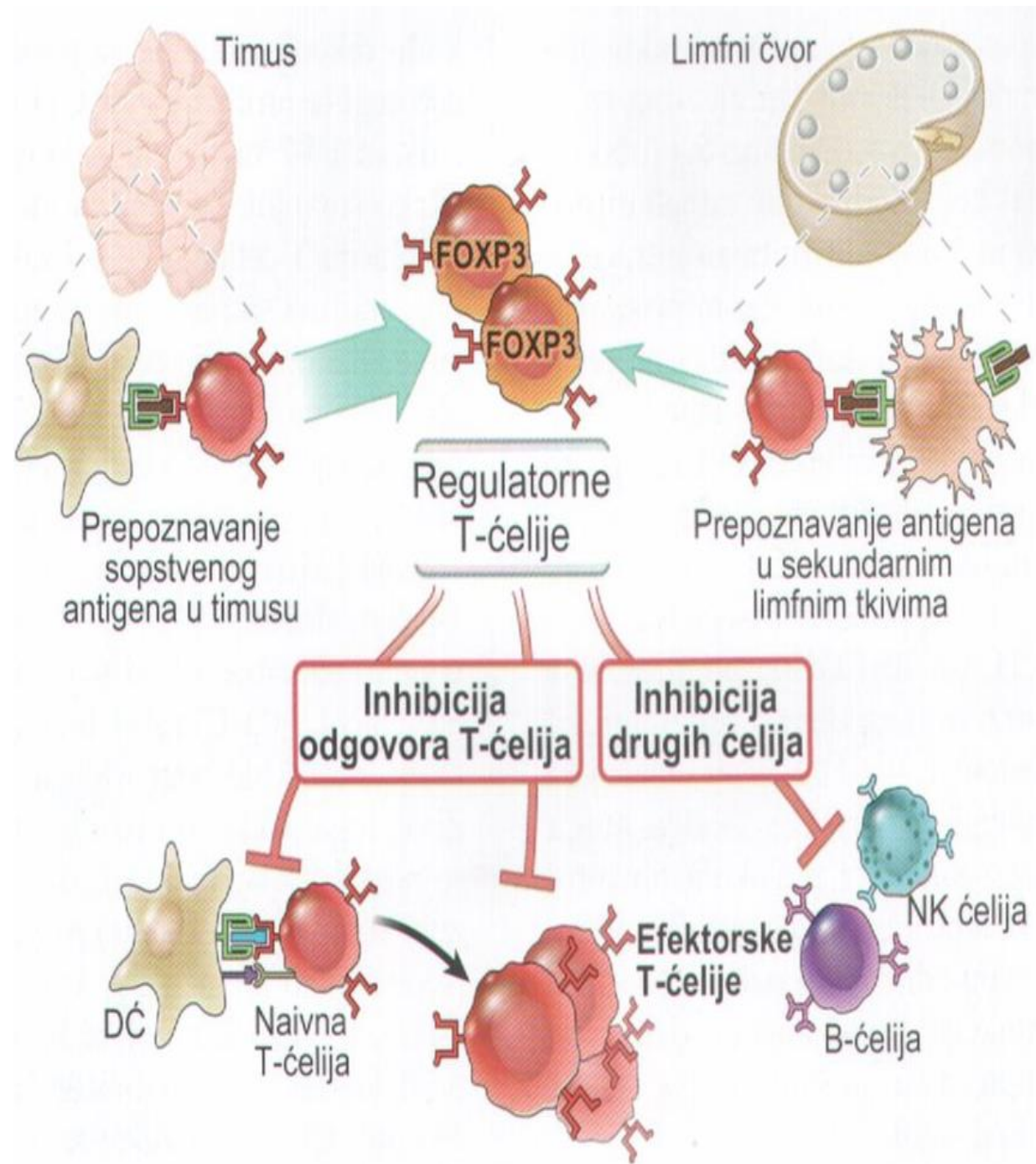
# Супресија

- настаје када, после сусрета са антигеном, неки аутореактивни Т лимфоцити постану регулаторни
- регулаторни лимфоцити могу да настану у тимусу али и у периферним лимфним органима
- већина регулаторних Т лимфоцита су  $CD4^+$  и експримирају висок ниво  $CD25$ ,  $\alpha$ -ланца рецептора за интерлеукин 2 (IL-2)
- оне такође испољавају транскрипциони фактор назван FoxP3, који је потребан за развој и функцију тих ћелија
- мутације у гену који кодира FoxP3 → системска аутоимунска болест
- преживљавање и функција ових лимфоцита зависи од IL-2

# Супресија

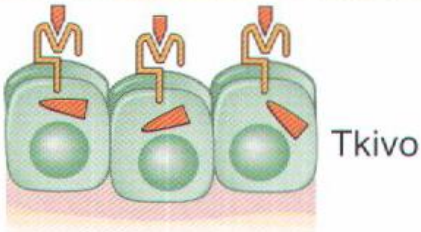

Регулаторне Т ћелије супримирају имунски одговор на неколико начина:

- продукцијом **цитокина** (TGF- $\beta$ , IL-10)
- испољавају **инхибиторни CTLA-4**
- **потрошња IL-2** (висок ниво експресије рецептора за IL-2)





# Својства протеинских антигена која утичу на избор између толеранције и активације Т лимфоцита

Karakteristika antigena	Sopstveni tolerogeni antigeni	Imunogeni strani antigeni
		 Mikroorganizam
Lokalizacija antigena	Postojanje u generativnim organima (neki sopstveni antigeni) indukuje negativnu selekciju i druge mehanizme centralne tolerancije	Postojanje u krvi i perifernim tkivima (većina antigena mikroorganizama) omogućava da se koncentrišu u perifernim limfnim organima
Kostimulacija	Nedostatak kostimulatora može da dovede do anergije T-ćelija ili apoptoze, razvoja regulatornih T-ćelija ili ih čini osetljivim na supresiju delovanjem regulatornih T-ćelija	Ekspresija kostimulatora, po pravilu indukovana mikroorganizmima, stimuliše preživljavanje i aktivaciju limfocita
Trajanje izloženosti antigenu	Dugotrajna perzistencija (tokom čitavog života); produženo angažovanje TCR može da indukuje anergiju i apoptozu	Kratkotrajno izlaganje antigenu mikroorganizama izaziva efikasan imunski odgovor

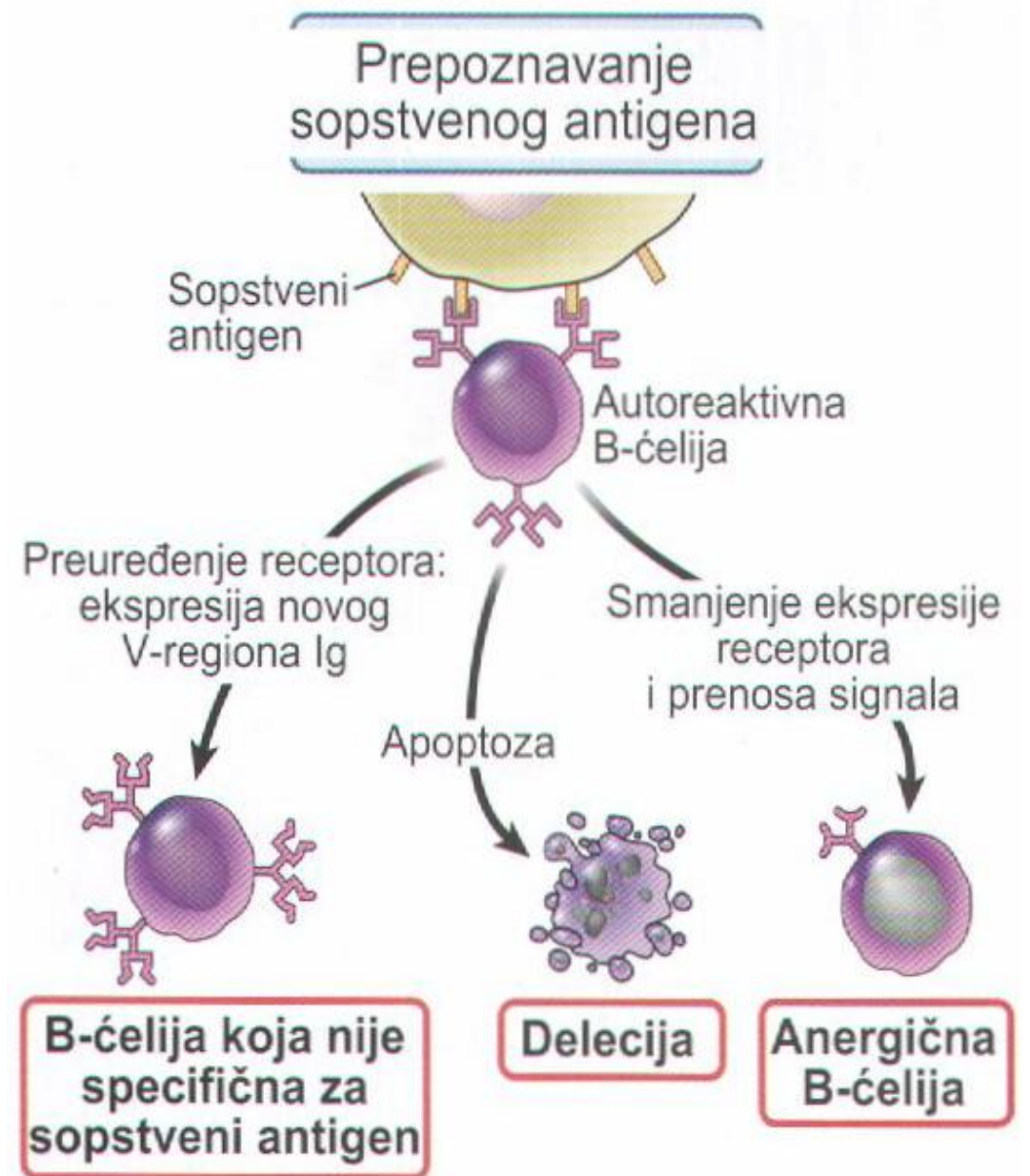
# Толеранција В лимфоцита

- сопствени **полисахариди, липиди и нуклеинске киселине** (Т-независни антигени) индукују **толеранцију** код В лимфоцита да би се спречила продукција аутоантитела
- могуће је да сопствени протеини не изазивају продукцију аутоантитела пошто су помоћнички Т лимфоцити и Б лимфоцити толерантни
- толеранција В лимфоцита на протеинске антигене је такође веома важна

# Централна толеранција В лимфоцита

Када незрели В лимфоцит реагује снажно са сопственим антигеном у **костној сржи**, те ћелије:

- подлежу **преуређењу рецептора**
- бивају убијене – негативна селекција (**делеција**)
- у случају препознавања аутоантигена ниским авидитетом постају функционално инактивне (**анергија**)

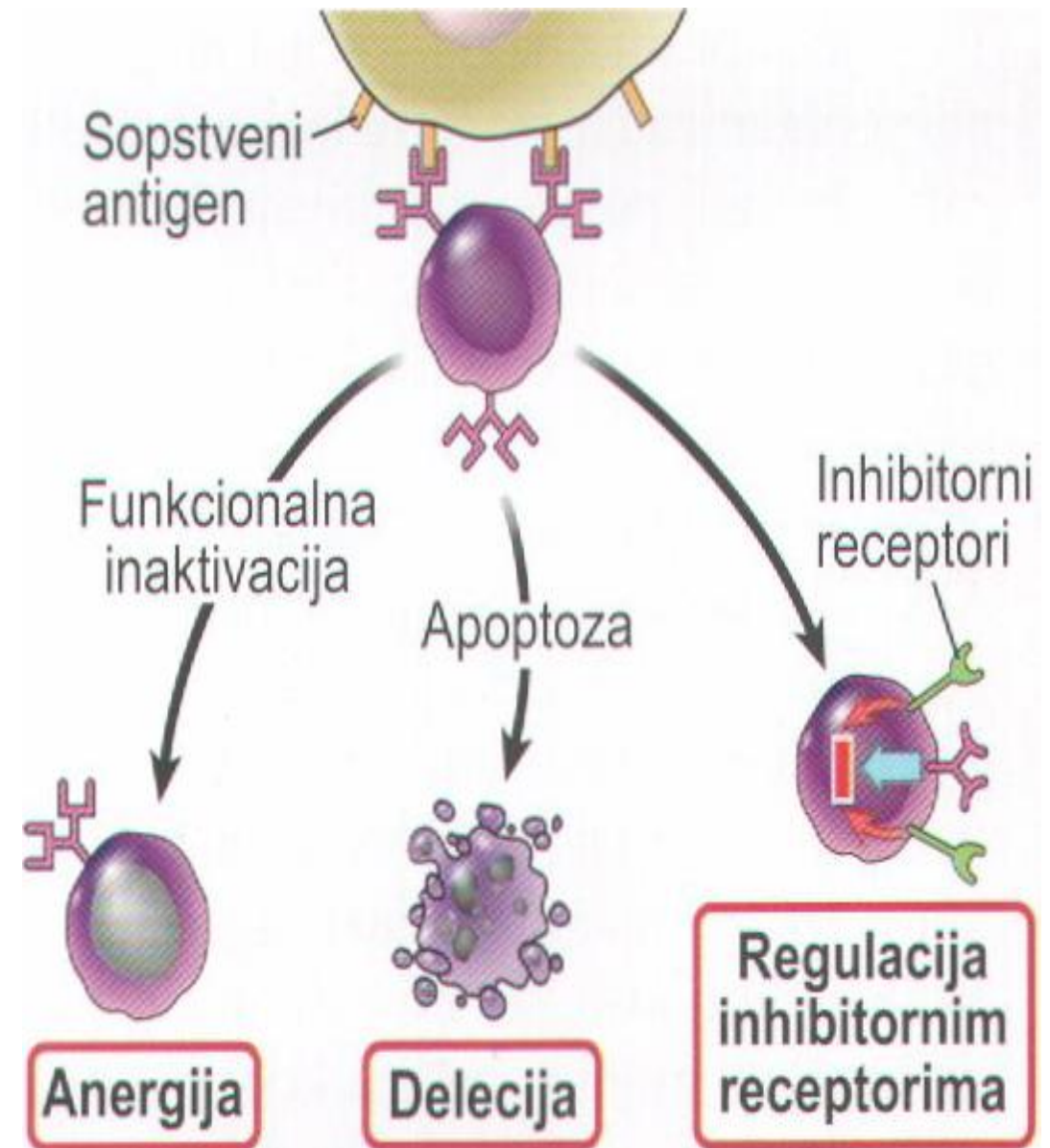




# Периферна толеранција В лимфоцита

Када зрели В лимфоцити дођу у контакт са сопственим антигенима у периферним лимфним ткивима, развија се:

- **анергија** – функционална неактивност
- **делеција** – ћелија умире процесом апоптозе
- **регулација инхибиторним рецепторима** – активација аутореактивне ћелије је сузмирана ангажовањем инхибиторних рецептора



# Аутоимуност

## АУТОИМУНОСТ

- активација аутореактивних лимфоцита, настала услед губитка толеранције на сопствене антигене
- имунски одговор на сопствене антигене

## АУТОИМУНСКА БОЛЕСТ

- болест која настаје услед оштећења ткива насталих у ефекторској фази имунског одговора на сопствени антиген



# Аутоимунске болести

Настанак аутоимунских болести зависи од:

- **генетске предиспозиције** која погодује прекиду толеранције на сопствено
- **инфекције** које могу да активирају аутореактивне лимфоците

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)

## Genetska podložnost

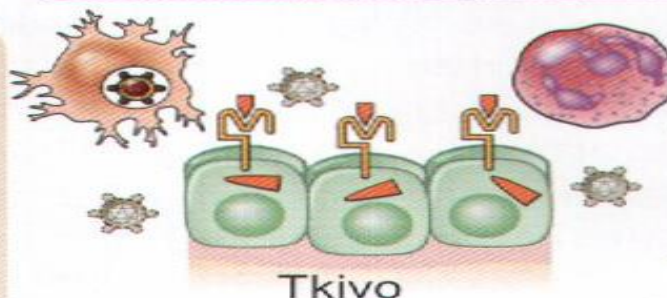
Geni  
podložnosti



Prekid  
autotolerancije

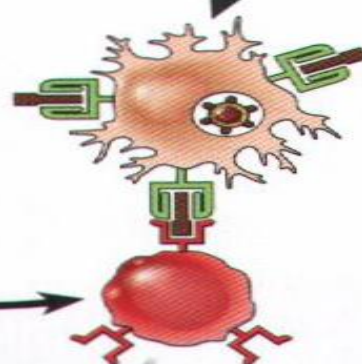


## Reakcija na faktore spoljašnje sredine

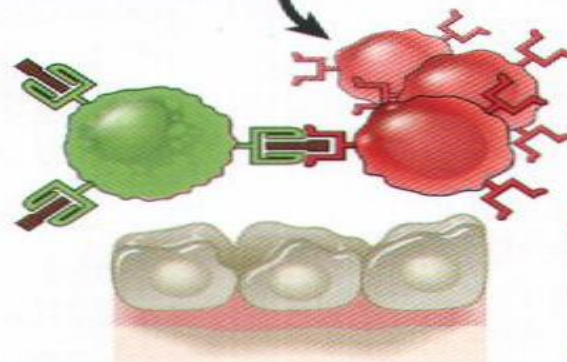


Oštećenje  
tkiva  
i zapaljenje

Aktivacija  
tkivnih APC



Aktivacija  
autoreaktivnih  
limfocita



Autoreaktivni  
efektorski  
limfociti

**Oštećenje tkiva:  
autoimunska  
bolest**

# Аутоимунске болести

- главни фактори у развоју аутоимуности су **наслеђени гени** **подложности** и **окидачи из спољне средине**, као што су **инфекције**
- **етиолошки фактори** који доводе до настанка аутоимнуских болести још увек **нису познати**
- аутоимунске болести су **хетерогене** и **мултифакторске**
- **сопствени антигени** који су покретачи и циљни молекули аутоимунских реакција често **нису познати**
- аутоимунске болести могу клинички да се испоље **дуго након** што су аутоимунске реакције започеле

# Аутоимунске болести

Аутоимунске болести настају удруженим дејством:

- генетских фактора
- фактора из спољашње средине (инфекција)

# Генетски фактори

- наслеђени ризик за већину аутоимунских болести може да се повеже са бројним генским локусима од којих највећи допринос имају **МНС гени**
- многе аутоимунске болести повезане су са одређеним **МНС аелима**
- степен повезаности алела са одређеним аутоимунским болестима приказује се **релативним ризиком**
- релативни ризик се дефинише као вероватноћа да се болест развије код особе са одређеним HLA генским алелом, у односу на вероватноћу појаве исте болести код индивидуа које не експримирају дати HLA



# Удруженост аутоимунских болести са алелима локуса главног комплекса ткивне подударности

Bolest	MHC alel	Relativni rizik
Ankilozirajući spondilitis	HLA-B27	90
Reumatoidni artritis	HLA-DRB1*01/*04/*10	4-12
Insulin-zavisni dijabetes melitus	HLA-DRB1*0301/0401	35
Pemfigus vulgaris	HLA-DR4	14

# Генетски фактори

- **полиморфизми гена** који не припадају HLA комплексу удружени су са различитим аутоимунским болестима и могу да допринесу неуспеху ауто толеранције или абнормалној активацији лимфоцита (PTPN22, NOD2, IL23R, CTLA4, CD25...)



**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 mikroorganizme?
<i>IL23R</i>	IBD, PS, AS	Komponenta receptora za IL-23; uloga u stvaranju i održavanju Th17 ćelija
<i>CTLA4</i>	T1D, RA	Poremećene inhibitorne kontrolne tačke i funkcija 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 po Mendelovim pravilima)

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
<i>AIRE</i>	Autoimunski poliendokrini sindrom (APS-1)	Smanjena ekspresija antigena perifernih tkiva u timusu dovodi do poremećene eliminacije autoreaktivnih T-ćelija
<i>CTLA4</i>	Autozomno-dominantni sindrom poremećaja imunske regulacije	Poremećene inhibitorne kontrolne tačke i funkcija regulatornih T-ćelija, rezultuje gubitkom homeostaze B i T-ćelija
<i>FOXP3</i>	Poremećaj imunske regulacije, poliendokrinopatija i enteropatija vezana za X-hromozom (IPEX)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
<i>FAS</i>	Autoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS)	Poremećena apoptoza autoreaktivnih T i B-ćelija na periferiji

Улога гена који не припадају МНС локусу у аутоимуности

# Генетски фактори

- неке ретке аутоимунске болести, које се наслеђују по Менделовим правилима, изазване су мутацијама у појединачним генима које имају висок продорност и изазивају аутоимуност код свих који наследе те мутације (AIRE, CTLA4, FOXP3, FAS)



**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 mikroorganizme?
<i>IL23R</i>	IBD, PS, AS	Komponenta receptora za IL-23; uloga u stvaranju i održavanju Th17 ćelija
<i>CTLA4</i>	T1D, RA	Poremećene inhibitorne kontrolne tačke i funkcija 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 po Mendelovim pravilima)

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
<i>AIRE</i>	Autoimunski poliendokrini sindrom (APS-1)	Smanjena ekspresija antigena perifernih tkiva u timusu dovodi do poremećene eliminacije autoreaktivnih T-ćelija
<i>CTLA4</i>	Autozomno-dominantni sindrom poremećaja imunske regulacije	Poremećene inhibitorne kontrolne tačke i funkcija regulatornih T-ćelija, rezultuje gubitkom homeostaze B i T-ćelija
<i>FOXP3</i>	Poremećaj imunske regulacije, poliendokrinopatija i enteropatija vezana za X-hromozom (IPEX)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
<i>FAS</i>	Autoimunski limfoproliferativni sindrom (ALPS)	Poremećena apoptoza autoreaktivnih T i B-ćelija na periferiji

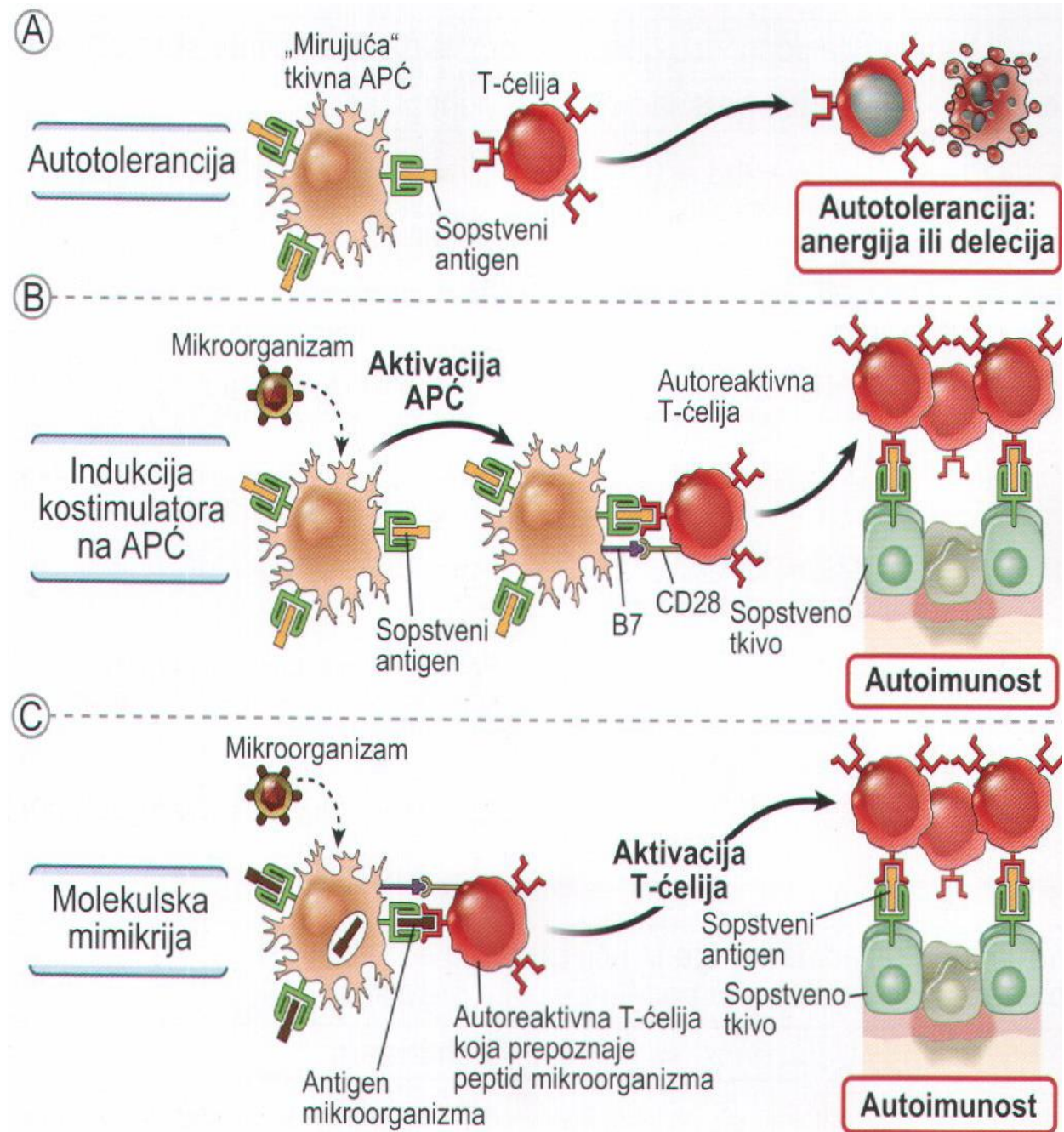
Улога гена који не припадају МНС локусу у аутоимуности



# Улога инфекције и других фактора средине

Претпоставља се да до **активације аутореактивних лимфоцита** у току **инфекције** може доћи на неколико начина:

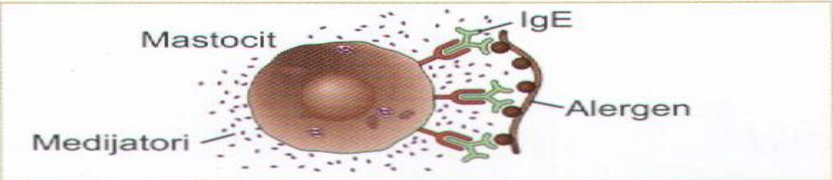

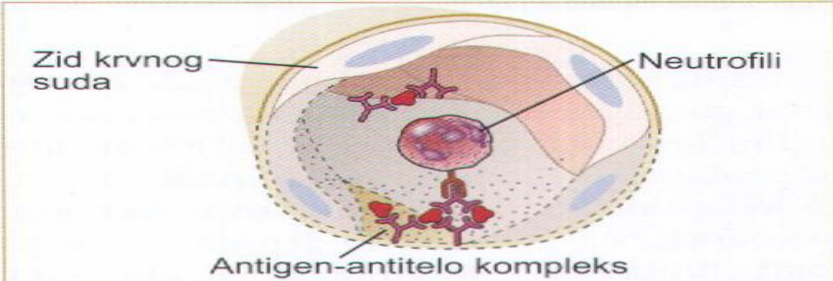

- прекидом толеранције на сопствено услед активације локалних антиген презентујућих ћелија (експримирају више **костимулаторних молекула** и **цитокина**)
- **молекулска мимикрија**
- промена **хемијске структуре** сопствених протеина
- ослобађањем **секвестрираних антигена**



# Реакције преосетљивости

- **патолошке имунске реакције** – **претерани** или **непримерени** имунски одговор
- основна карактеристика реакција преосетљивости је да оне по типу ћелија и молекула укључених у патогенезу, или по **интензитету**, не одговарају узрочнику који их је изазвао (**хиперсензитивне реакције**)
- могу да настану у два случаја:
  - имунски одговор на **стрaне антигене** може да буде поремећен (**квалитативно неадекватан**) или неконтролисан (**квантитативно измењен**), а да резултат буде **оштећење ткива**
  - имунски одговор може бити усмерен према **сопственим антигенима** - **аутоимуност**



Tip preosetljivosti	Imunopatogenetski mehanizmi	Mehanizmi oštećenja tkiva i nastanka bolesti
<p>Rana preosetljivost (I tip)</p>	<p>Th2 ćelije, IgE antitela, mastociti, eozinofili</p> 	<p>Medijatori mastocita (vazoaktivni amini, lipidni medijatori, citokini)</p> <p>Zapaljenje posredovano citokinima (eozinofili, neutrofili, limfociti)</p>
<p>Bolesti izazvane antitelima (II tip)</p>	<p>IgM i IgG antitela protiv antigena na površini ćelija ili antigena ekstracelularnog matriksa</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita (neutrofila i makrofaga) posredovana komplementom i Fc receptorima</p> <p>Opsonizacija i fagocitoza ćelija</p> <p>Poremećaji u funkcionisanju ćelija (npr. signalizacija receptora za hormone i neurotransmitere)</p>
<p>Bolesti posredovane imunskim kompleksima (III tip)</p>	<p>Imunski kompleksi cirkulišućih antigena i IgM ili IgG antitela istaloženi na bazalnoj membrani krvnih sudova</p> 	<p>Mobilizacija i aktivacija leukocita posredovana komplementom i Fc receptorima i oštećenje tkiva usled smanjenog protoka krvi</p>
<p>Bolesti posredovane T-ćelijama (IV tip)</p>	<p>1. CD4<sup>+</sup> T-ćelije (zapaljenje posredovano citokinima) 2. CD8<sup>+</sup> CTL (citoliza posredovana T-ćelijama)</p> 	<p>1. Aktivacija makrofaga, zapaljenje posredovano citokinima</p> <p>2. Direktno ubijanje ciljnih ćelija, zapaljenje posredovano citokinima</p>

Болести изазване антителима (II тип преосетљивости) и имунокомплексима (III тип преосетљивости)

Антитела могу да изазову болест:

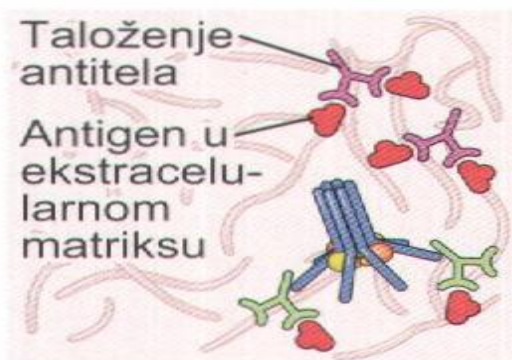
- везујући се за **циљне антигене на ћелијама и ткивима** (компонентама екстраћелијског матрикса). Ове болести су обично **специфичне** за одређено ткиво или орган
- формирајући **комплексе антитело-антиген** (имунокомплекси) који се таложе у крвним судовима на местима турбуленције (гранања крвних судова) или високог притиска (гломерули и синовија). Ове болести су обично **системске**: васкулитис, нефритис и артритис.



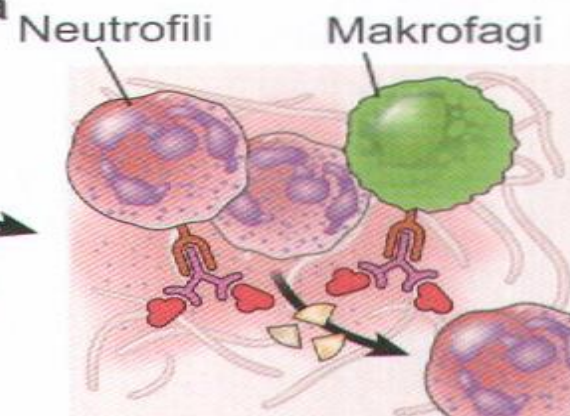
## Mehanizmi taloženja antitela

## Efektorski mehanizmi oštećenja tkiva

### Ⓐ Oštećenja izazvana antitkivnim antitelima

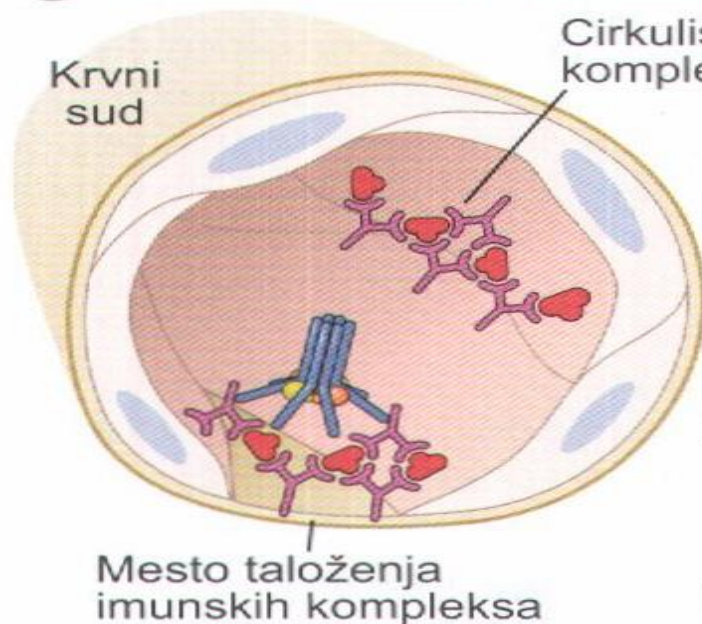


Mobilizacija  
i aktivacija ćelija  
zapaljenja  
posredovana  
komplementom  
i Fc receptorima

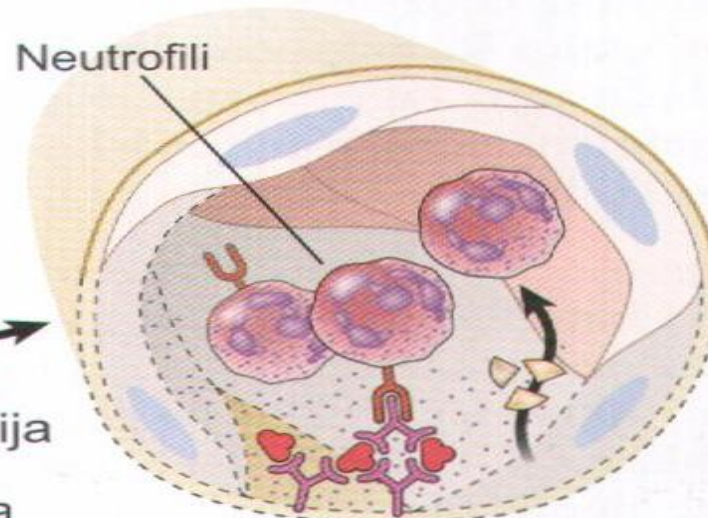


**Oštećenje tkiva**

### Ⓑ Oštećenje tkiva posredovano imunskim kompleksima



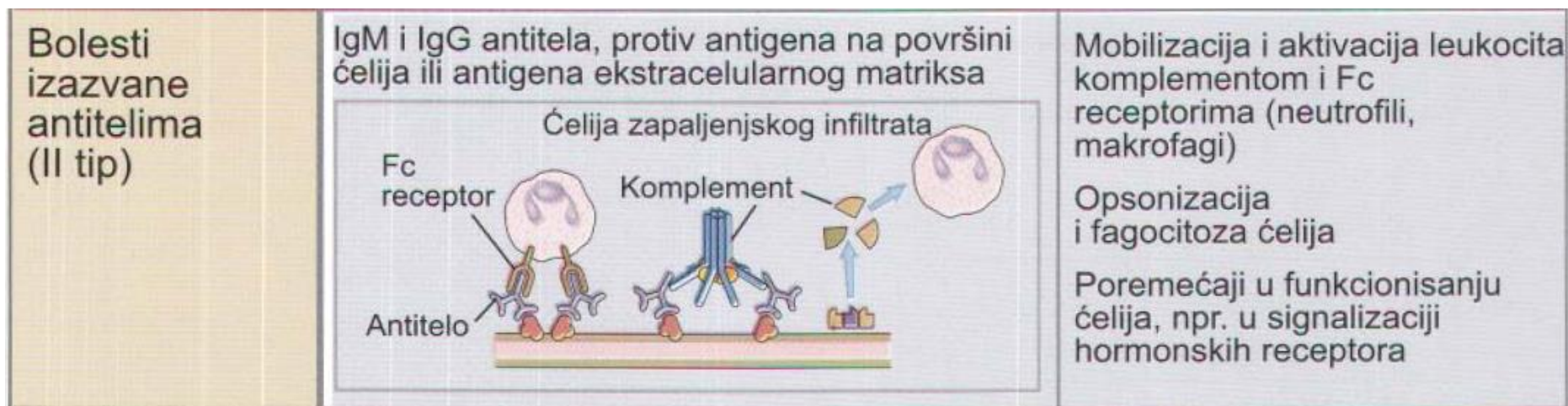
Mobilizacija  
i aktivacija ćelija  
zapaljenja  
posredovana  
komplementom  
i Fc receptorima



**Vaskulitis**

## II тип преосетљивости

- лимфоцити се активирају **антигенима који су експримирани на ћелијској мембрани** → активирани **Б лимфоцити** синтетишу антитела (**IgG** и/или **IgM**) која се везују за мембранске рецепторе → отпочиње **ефекторска фаза одговора** (активација система комплемента, фагоцитоза, ADCC реакција)



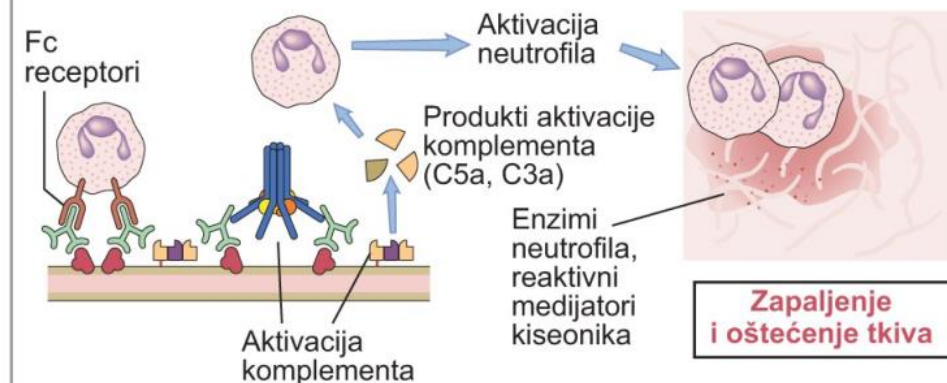


# II тип преосетљивости

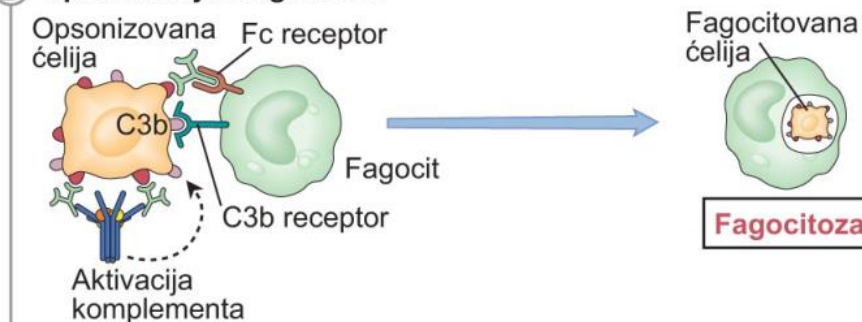
Bolest	Ciljni antigen	Mehanizmi bolesti	Kliničke i patološke manifestacije
Autoimunska hemolitička anemija	Membranski proteini eritrocita (Rh, antigeni krvnih grupa, I antigen)	Opsonizacija i fagocitoza eritrocita	Hemoliza, anemija
Autoimunska (idiopatska) trombocitopenijska purpura	Membranski proteini trombocita (gpllb:IIIa integrin)	Opsonizacija i fagocitoza trombocita	Krvavljenje
Pemfigus vulgaris	Proteini međućelijskih spojnica ćelija epiderma (epidermalni kadherin)	Aktivacija proteaza antitelima, poremećaj adhezije između ćelija	Vezikule (bule) na koži
Goodpastureov sindrom	Nekolageni protein u bazalnoj membrani glomerula bubrega i alveola pluća	Zapaljenje izazvano aktivacijom komplementa i Fc receptorima	Nefritis, plućne hemoragije
Akutna reumatska groznica	Antigen ćelijskog zida streptokoka: antitela unakrsno reaguju sa antigenom miokarda	Zapaljenje, aktivacija makrofaga	Miokarditis, artritis
Mijastenija gravis	Acetilholinski receptor	Antitela inhibiraju vezivanje acetilholina, smanjuju ekspresiju receptora	Mišićna slabost, paralize
Gravesova bolest (hipertireoidizam)	Receptor tireostimulirajućeg hormona (TSH)	Stimulacija TSH receptora izazvana antitelima	Hipertireoidizam
Perniciozna anemija	Unutrašnji faktor parijetalnih ćelija želuca	Neutralizacija unutrašnjeg faktora, smanjena apsorpcija vitamina B12	Poremećaj eritropoeze, anemija

# II тип preosetljivosti

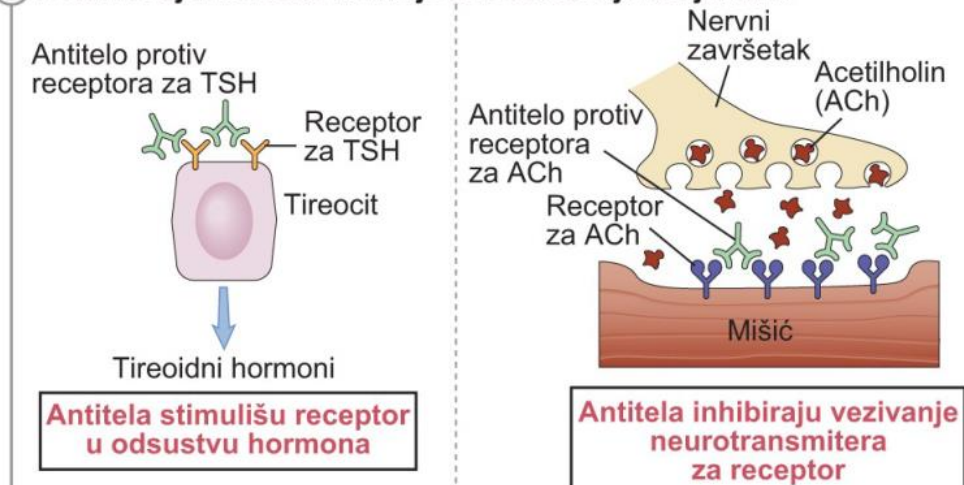
## A Zapaljenje posredovano komplementom i Fc receptorima



## B Opsonizacija i fagocitoza



## C Poremećaj fiziološke funkcije bez oštećenja ćelija/tkiva



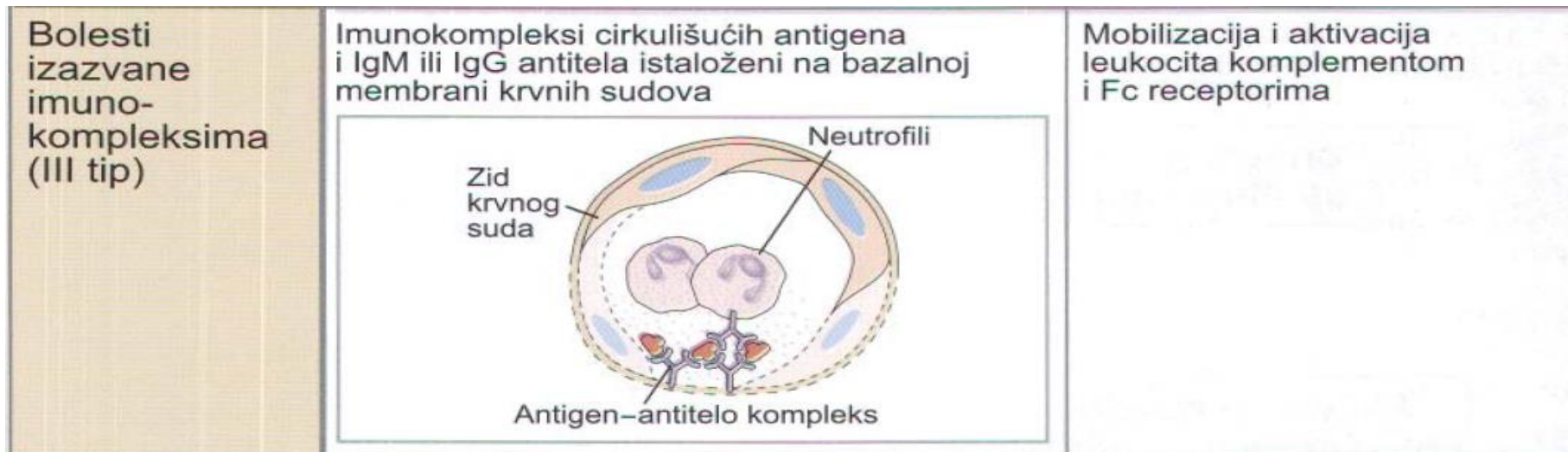


# III тип преосетљивости

- болести изазване имунским комплексима настају као последица прекомерног стварања **имунских комплекса**, који из циркулације не могу бити уклоњени, па се **таложе у ткивима**.
- пошто се комплекси првенствено депонују у **малим артеријама**, **гломерулима** и **синовији зглобова**, патолошке и клиничке манифестације ових болести су **васкулитис**, **нефритис** и **артритис**.
- ове болести су обично **системске**.

# III тип преосетљивости

- свој патогени ефекат антиген-антитело комплекси испољавају после таложења у ткивима
- после таложења у ткивима имунски комплекси покрећу бројне **ефекторске механизме**, услед чије активације може настати оштећење ткива



# III тип преосетљивости

Bolest izazvana imunokompleksima	Specifičnost antitela	Kliničko-patološke manifestacije
Sistemiški eritemski lupus	DNK, nukleoproteini, drugo	Nefritis, artritis, vaskulitis
Poliarteritis nodoza	U nekim slučajevima antigeni mikroorganizama (npr. površinski antigen hepatitis B virusa); u većini slučajeva nepoznati antigeni	Vaskulitis
Poststreptokokni glomerulonefritis	Antigen(i) ćelijskog zida streptokoka	Nefritis
Serumska bolest (klinička i eksperimentalna)	Raznovrsni proteinski antigeni	Sistemiški vaskulitis, nefritis, artritis
Artusova reakcija (eksperimentalna)	Raznovrsni proteinski antigeni	Kutani vaskulitis

# Терапија болести изазваних антителима и имунским комплексима

- кортикостероиди
- плазмафереза - поступак којим се из крви болесника издваја само плазма, док му се крвне ћелије враћају
- интравенски имуноглобулини (IVIG)
- цитостатици
- анти-CD20
- блокада CD40 или CD40L
- индукција толеранције



# IV тип преосетљивости

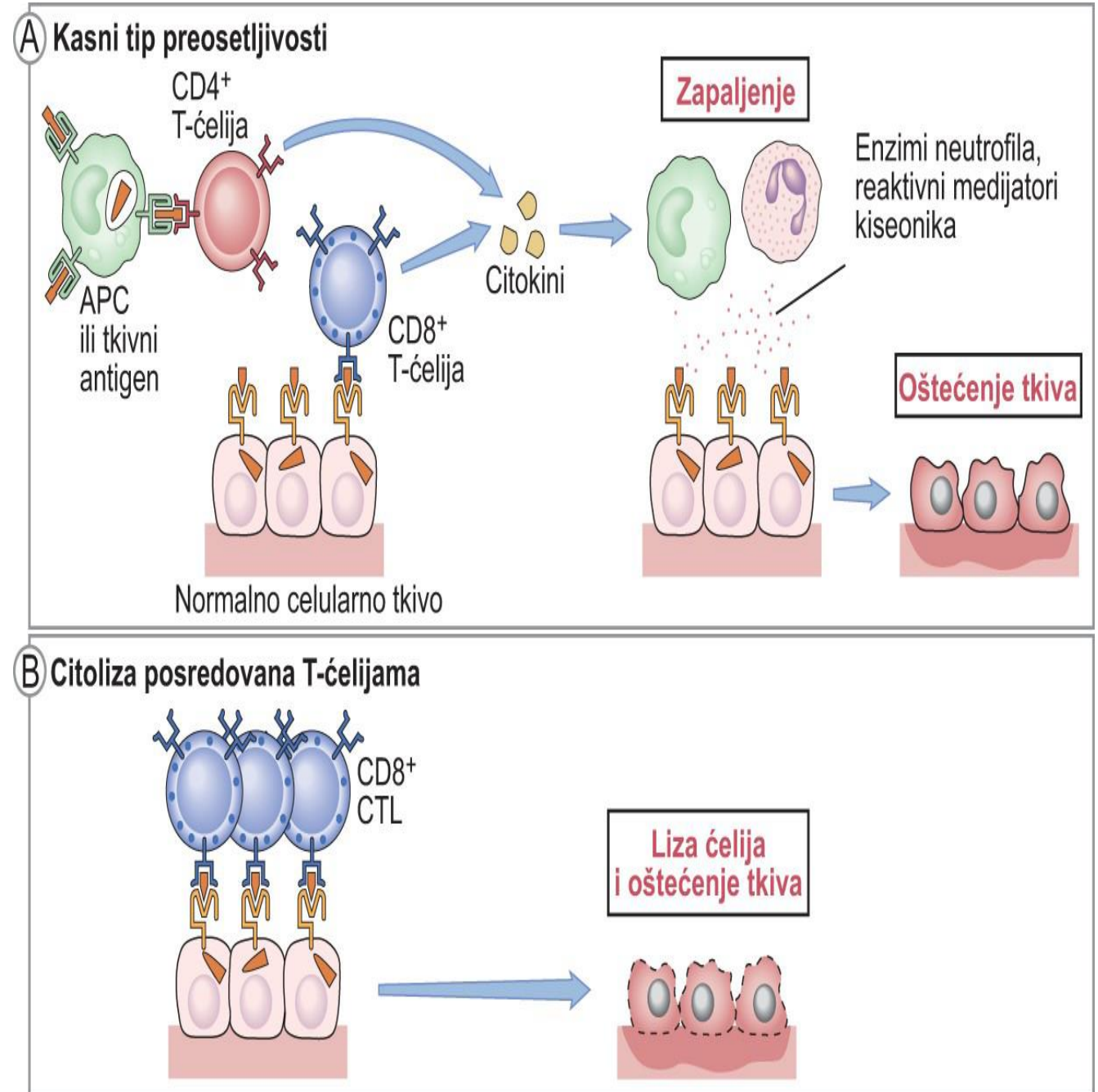
- је посредован **Т лимфоцитима** а не антителима
- може се јавити као последица **аутоимунског процеса** или **претераног, перзистентног одговора** на антигене околине
- аутоимунске реакције су обично усмерене против ћелијских антигена који имају ограничену ткивну дистрибуцију (обично нису системске)

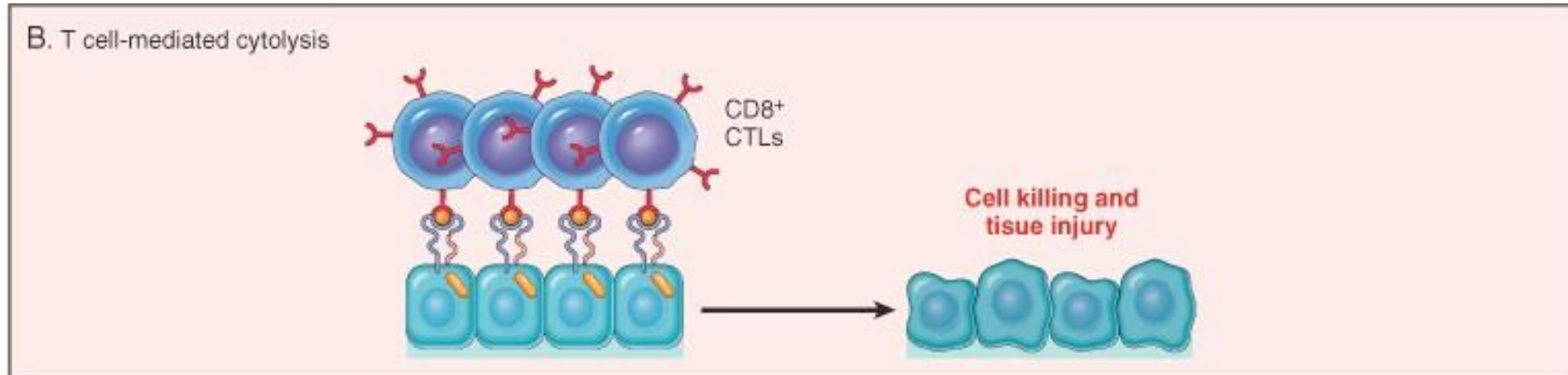
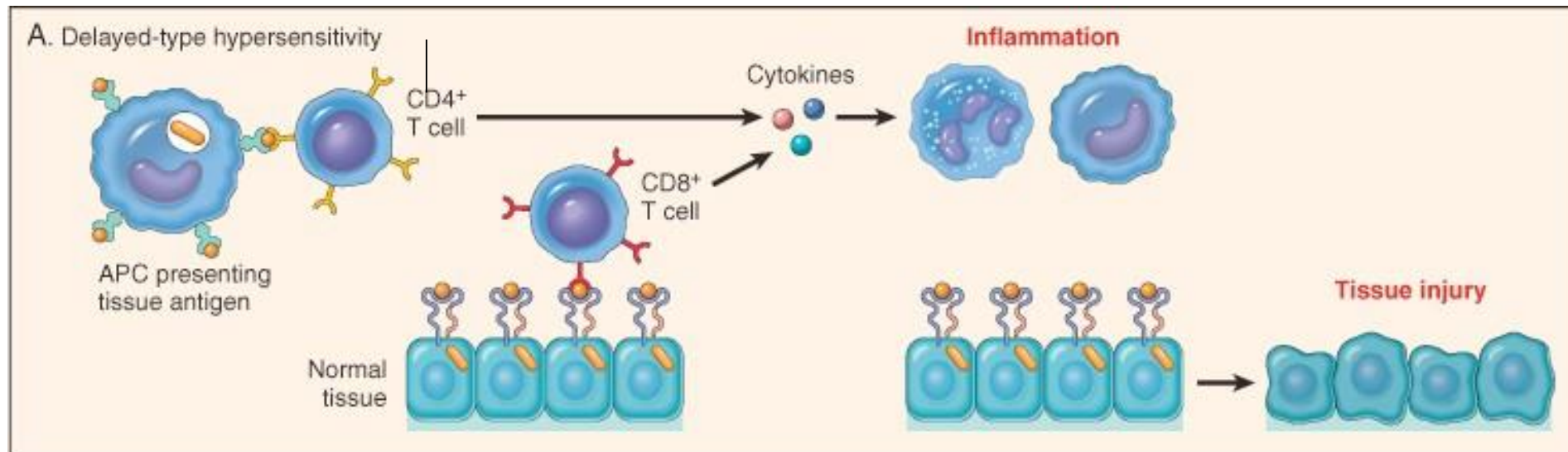
Реакције IV типа преосетљивости:

- контактна преосетљивост
- туберкулински облик
- грануломатозни облик

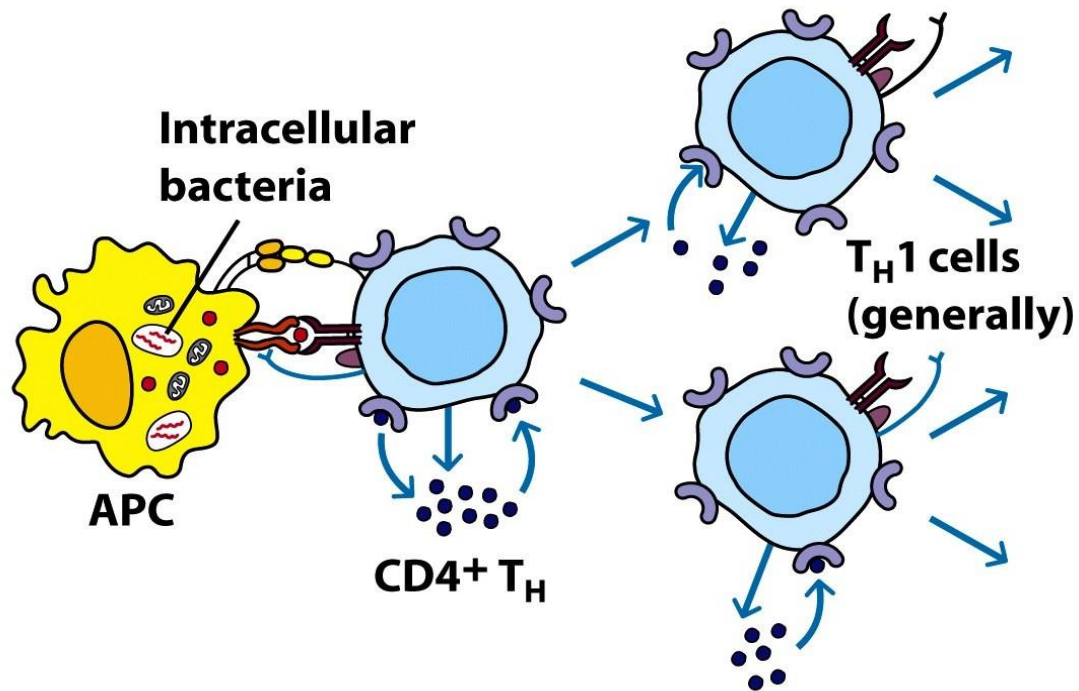
# IV тип преосетљивости

- у различитим болестима посредованим Т ћелијама оштећење ткива изазвано је запаљењем под утицајем цитокина које углавном продукују CD4+ Т лимфоцити или убијањем ћелија домаћина помоћу CD8+ цитотоксичних Т лимфоцита.





## Sensitization phase

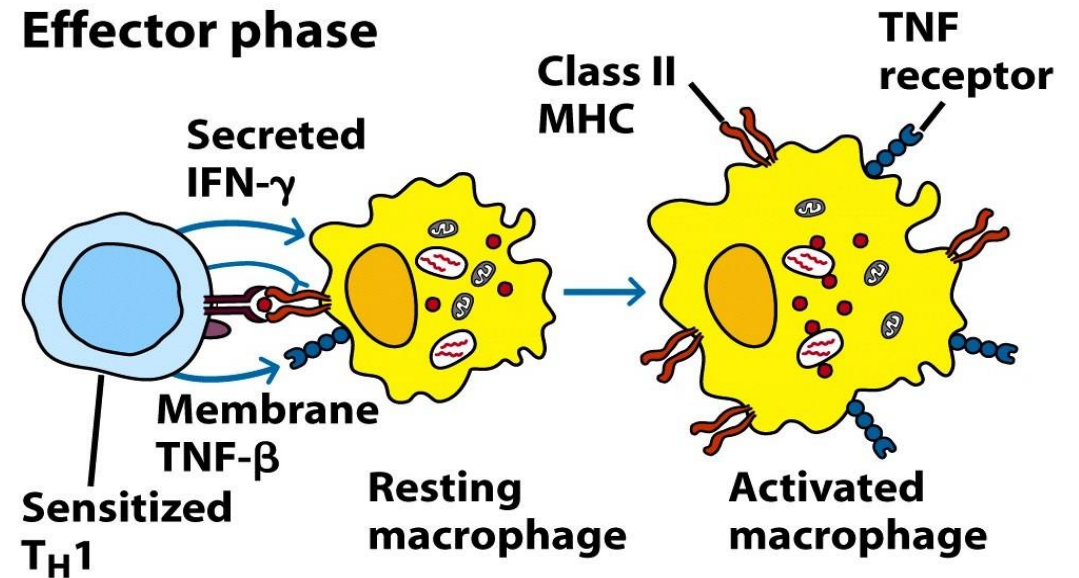


**Antigen-presenting cells: Macrophages  
Langerhans cells**

**DTH-mediating cells:  
T<sub>H</sub>1 cells generally  
CD8 cells occasionally**

Figure 15-17a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

## Effector phase



**T<sub>H</sub>1 secretions:**  
Cytokines: IFN-γ, TNF-β,  
IL-2,  
IL-3, GM-CSF, MIF  
Chemokines: IL-8/CXCL8,  
MCP-1/CCL2

**Effects of macrophage activation:**  
↑ Class II MHC molecules  
↑ TNF receptors  
↑ Oxygen radicals  
↑ Nitric oxide

Figure 15-17b  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company



Bolest	Specifičnost patogenih T-ćelija	Kliničko-patološke manifestacije
Multipla skleroza	Proteini mijelina	Demijelinizacija u centralnom nervnom sistemu, senzorna i motorna disfunkcija
Reumatoidni artritis	Nepoznati antigeni u zglobovima	Zapaljenje sinovije i erozija hrskavice i kosti u zglobovima
Insulin-zavisni diabetes melitus (tip 1)	Antigeni pankreasnih ostrvaca	Poremećen metabolizam glukoze, bolest krvnih sudova
Kronova bolest	Nepoznata, ? uloga mikroorganizama creva	Zapaljenje zida creva; bol u trbuhu, proliv, krvarenja
Kontaktna preosetljivost (npr. reakcija na otrovni bršljan)	Modifikovani proteini kože	Reakcija kasne preosetljivosti u koži, ospa
Hronične infekcije (npr. tuberkuloza)	Proteini mikroorganizama	Hronično (npr. granulomatozno) zapaljenje
Virusni hepatitis (HBV, HCV)	Proteini kodirani virusima	Ubijanje hepatocita posredovano CTL, disfunkcija jetre; fibroza
Bolesti posredovane superantigenima (toksični šok sindrom)	Poliklonska (superantigeni mikroorganizama aktiviraju mnogo T-ćelija raznih specifičnosti)	Groznica, šok izazvan sistemskim oslobađanjem inflamatornih citokina

# Терапија болести изазваних Т ћелијама

- кортикостероиди
- антагонисти цитокина (TNF- $\alpha$ ) и њихових рецептора
- имуносупресиви (циклоспорин, рапамицин.....)
- блокада костимулатора (B7)
- индукција толеранције

ХВАЛА НА ПАЖЊИ

