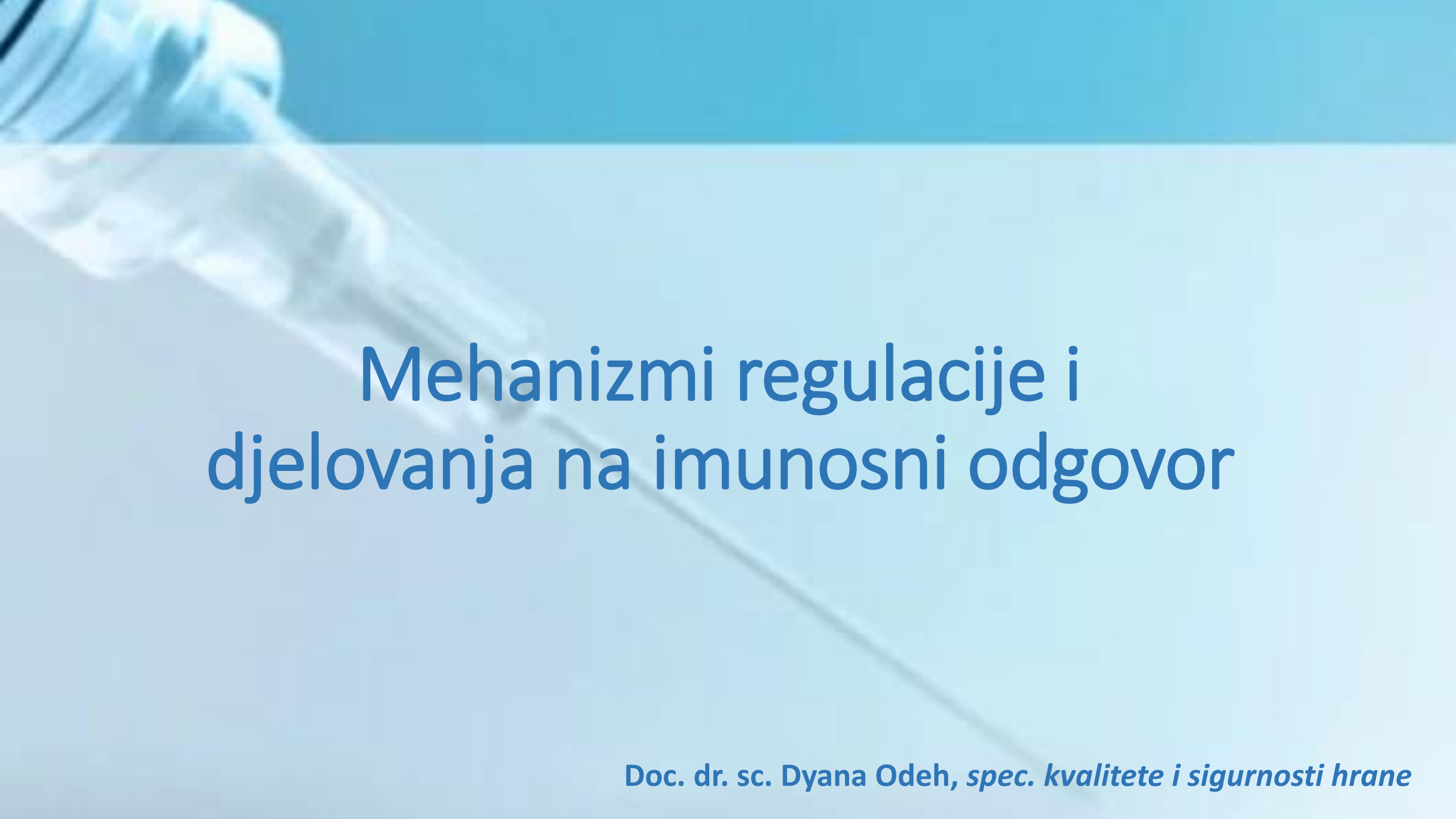


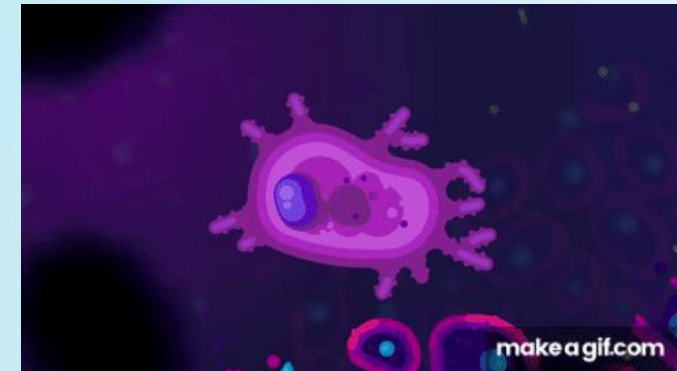


Mehanizmi regulacije i djelovanja na imunosni odgovor

Doc. dr. sc. Dyana Odeh, *spec. kvalitete i sigurnosti hrane*

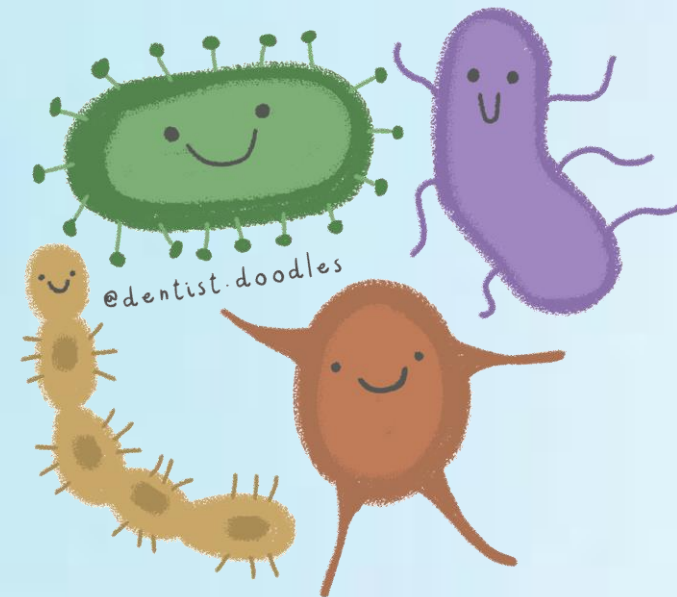
Regulacija imunoreakcije

- pojam koji se odnosi na potrebu da imunoreakcija na tuđi antigen pravodobno počne, pravodobno završi i da do završetka održava primjerenu jakost
- regulaciju imunoreakcije možemo razvrstati u nekoliko čimbenika:
 - a) određivanjem jakosti reagiranja i titar protutijela
 - b) pomagački T limfociti
 - c) neurohumoralna regulacija
 - d) genska regulacija
- regulacija imunoreakcije koncentracijom antigena ili titrom protutijela - ***negativna povratna sprega***



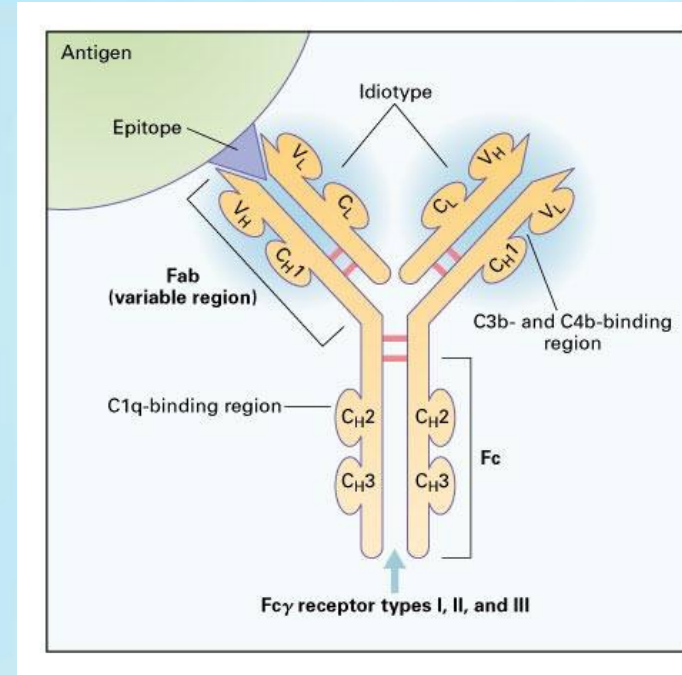
Uloga antigena u regulaciji imunoreakcije

- antigen aktivira limfocite i utječe na oblik i jakost imunskog odgovora
- stupanj specifičnosti reakcije na antigen ovisi o koncentraciji
 - **manja koncentracija antigena** → stvaranje protutijela većeg afiniteta
 - **veće koncentracije antigena** → stvaranje protutijela i malog i velikog afiniteta
- imunogeničnost antigena ovisi i o **kemijskoj građi**
 - bjelančevine izazivaju stanični i humoralni oblik imunskog odgovora
 - polisaharidi i lipidi → antigeni neovisni o timusu → odgovor neovisan o T limfocitima → proizvodnja protutijela razreda IgM → imunsko pamćenje kratko i slabo
- **put ulaza antigena** - utječe na regulaciju imunoreakcije
 - antigeni koji uđu kroz kožu jako podražuju imunski sustav
 - antigeni koji dopiju u tijelo probavnim sustavom ili izravno u krv često izazivaju nereaktivnost



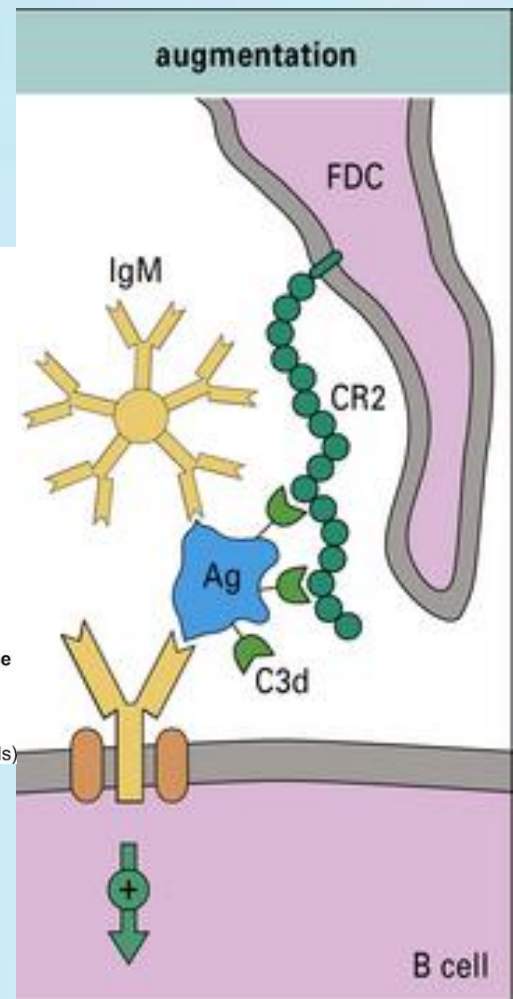
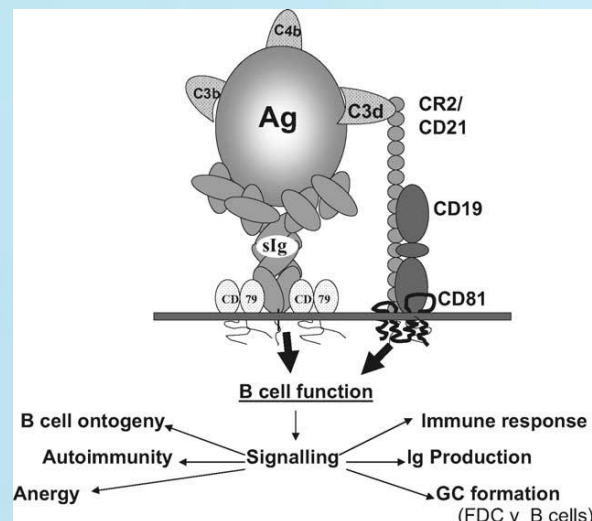
Uloga protutijela IgG u regulaciji imunoreakcije

- reguliraju humoralni imunosni odgovor
- aktivno sudjeluju u modulaciji jačine, trajanja i kvalitete imunoreakcije
- davanje protutijela IgG istodobno s antigenom slabi imunosni odgovor na antigen
- potiskuju reakciju jer se natječu s B limfocitima za isti antigen
- izazivaju specifičnu anergiju (nereaktivnost) djevičanskih B limfocita
- djeluju imunoregulacijski → povisuju afinitet novostvorenih protutijela za antigen



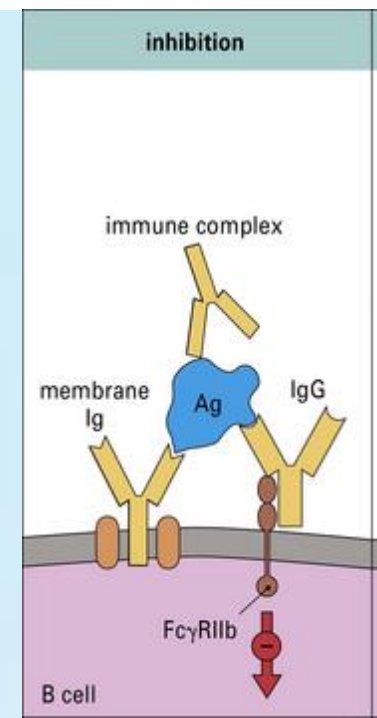
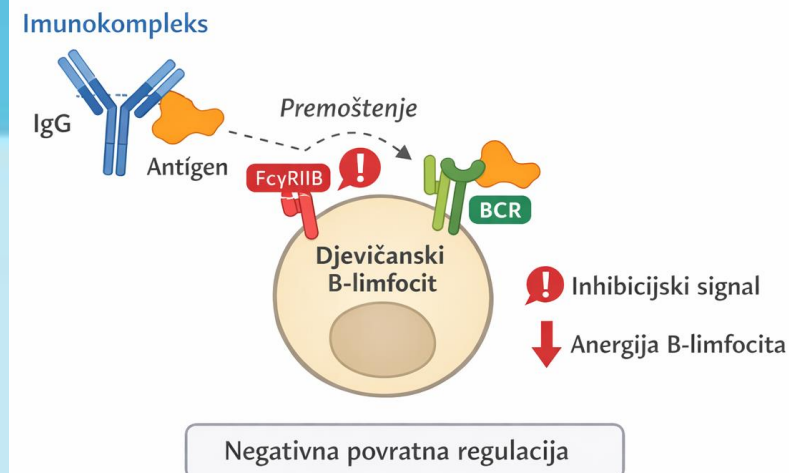
Uloga imunokompleksa u regulaciji imunoreakcije

- imunokompleksi mogu i pojačati i oslabiti imunoreakciju na antigen koji se nalazi u kompleksu
- djeluju **imunoregulacijski** - neke podvrste Fc receptora lakše vežu Fc ulomke protutijela koja se nalaze u kompleksu s antigenom nego one slobodnih protutijela
- imunokompleksi **pojačavaju imunosni odgovor** → aktivacija komplementa IgM protutijelima uzrokuje međudjelovanje C3d ulomka komplementa i molekule CD21 (CR2) na djevičanskom B limfocitu → pojačava osjetljivost B limfocita u prepoznavanju antigena



- imunokompleksi mogu **potiskivati imunosni odgovor**
- mehanizam se temelji na istodobnom vezanju:
 - a) Fc ulomka IgG protutijela na Fc receptore (FcγRIIB) djevičanskih B limfocita
 - b) antigena iz imunokompleksa na membranski imunoglobulin (BCR) istog B limfocita
- dolazi do premoštenja Fc receptora i BCR-a na površini B limfocita
- IgG protutijelo i BCR ne moraju prepoznavati isti epitop antigena
- premoštenje šalje **inhibicijski signal** u B limfocit → anergija B limfocita → ne aktiviraju se, ne proliferiraju, ne proizvode protutijela
- djeluje na imunoregulaciju mehanizmom negativne povratne sprege
- važan za sprječavanje pretjeranog i autoimunosnog odgovora

Potiskivanje B-limfocita imunokompleksom



Regulacija imunostimulirajućim stanicama

- **Regulacija pomoćnim T limfocitima**

- ostvaruje se diferenciranjem u nekoliko podvrsta pomoćnih T limfocita

- sudjeluju u regulaciji imunoreakcije na sljedeće načine:

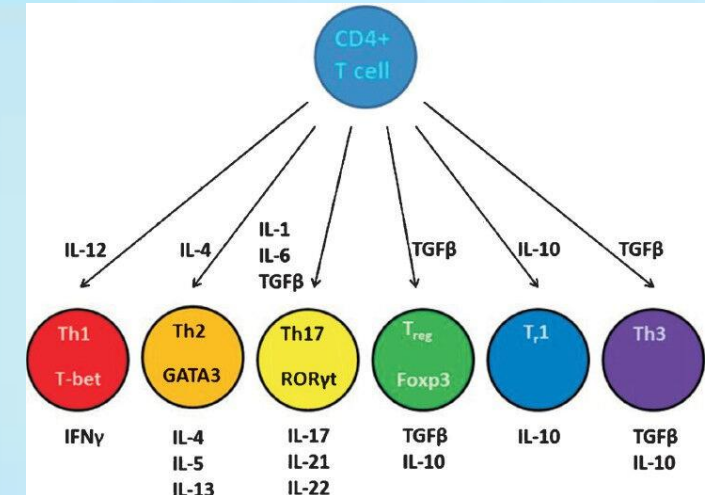
- određuju specifičnost imunostimulirajućeg odgovora
- određuju oblik izvršnih mehanizama
- potiču djelovanje makrofaga, B-limfocita, citotoksičnih T limfocita i drugih izvršnih stanica

- podraživanjem CD4+ limfocita i djelovanjem IL-2 prelaze u limfocite T_H0 koji diferenciraju u pomoćne T_H2 limfocite (potiču humoralnu imunost) ili u upalne T_H1 (potiču stanični oblik imunosti)

- imunostimulirajući odgovor nije uvijek krajnje polariziran → u pojedinoj imunoreakciji miješaju se oba odgovora

- CD4+ mogu diferencirati u još dvije podvrste efektorskih stanica → regulacijske limfocite T_H17 i stećne regulacijske limfocite T (stećeni T_{reg})

- postoje još i prirođeni regulacijski pomoćni limfociti CD4+ (prirođeni T_{reg}) koji se diferenciraju u timusu



- T_H17

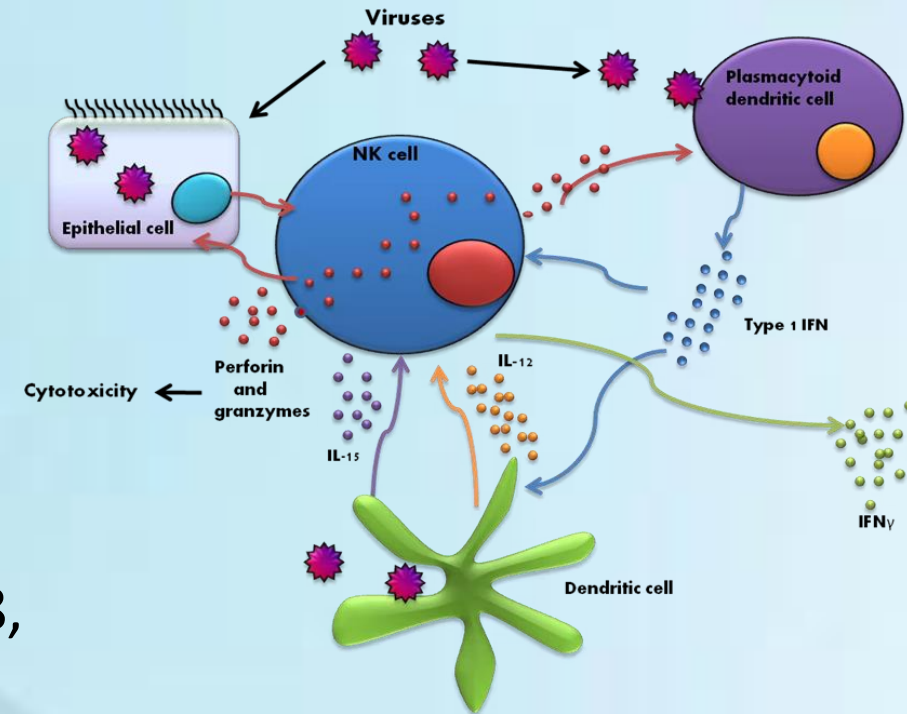
- luči IL-17
- diferencira iz djevičanskih pomagačkih T limfocita uz citokine TGF- β i IL-6
- IL-23 potiče preživljenje diferenciranih T_H17 limfocita
- glavna efektorska uloga - poticanje akutne upalne reakcije, ali posreduju i oštećenja tkiva u autoimunim bolestima

- prema načinu diferencijacije i obrascu lučenja citokina → nekoliko dodatnih regulacijskih podvrsta pomagačkih T limfocita → sprječavaju nesvrhodnu imunoreakciju

- **prirođeni T_{reg}** - diferenciraju u timusu prepoznavanjem vlastitih peptida
- **stečeni T_{reg}** - diferenciraju iz djevičanskih T_H0 limfocita na periferiji kada nema infekcije uz mnogo TGF- β , a malo IL-6 i IFN- γ , IL-12 i IL-4
- važni u održavanju imunotolerancije na vlastita tkiva
- regulaciju kočenja imunog odgovora ostvaruju lučenjem TGF- β i IL-10
- podvrste stečenih T_{reg} – T_R1 i T_H3
- **T_R1** – luče TGF- β
- **T_H3** - luče TGF- β , ali i IL-4, IL-10

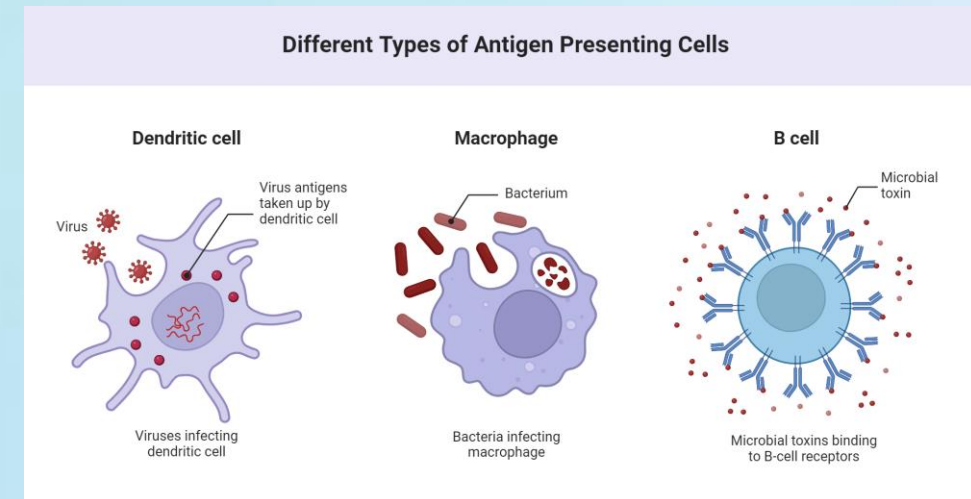
- NK stanice

- važne za nespecifičnu imunoreakciju pri infekcijama i tumorima
- luče regulacijske citokine i kemokine tijekom nespecifičnoga imunosnog odgovora
- luče IFN- γ koji aktivira makrofage, potiče preradbu antigena, izražaj MHC molekula te potiče diferencijaciju T_H1 limfocita
- NK stanice potiču brojni citokini $\rightarrow$ IL-12, IL-15, IL-18, IFN- α i IFN- β , a njihove funkcije koče IL-10 i TGF- β



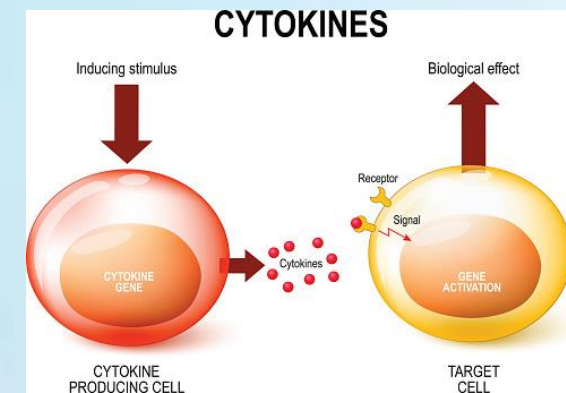
• Predočne stanice

- omogućuju aktivaciju T limfocita i time reguliraju imunosni odgovor
- djeluju na oblik i jakost imunoreakcije i svojim razlikama u preradbi tuđih antigena
- za aktivaciju citotoksičnih T limfocita su važne dendritičke stanice zbog jake kostimulacijske sposobnosti
- aktivirani makrofagi i dendritičke stanice luče citokine te pojačano izražavaju MHC-II molekule, kostimulacijske i adhezijske molekule, što pokreće specifičnu imunoreakciju
- adjuvansi potiču imunosni odgovor pojačanjem izražaja MHC molekula i kostimulacijskih molekula na predočnim stanicama
- inhibicijske molekule iz porodice CD28 → reguliraju imunoreakciju → ligandi se nalaze na predočnim stanicama → obuzdavaju prekomjerni imunosni odgovor i oštećenje tkiva
- inhibicijski receptori na limfocitima su: CTLA-4 (CD152), PD-1 (engl. *programmed death protein 1*) i BTLA (engl. *B and T lymphocyte attenuator*)

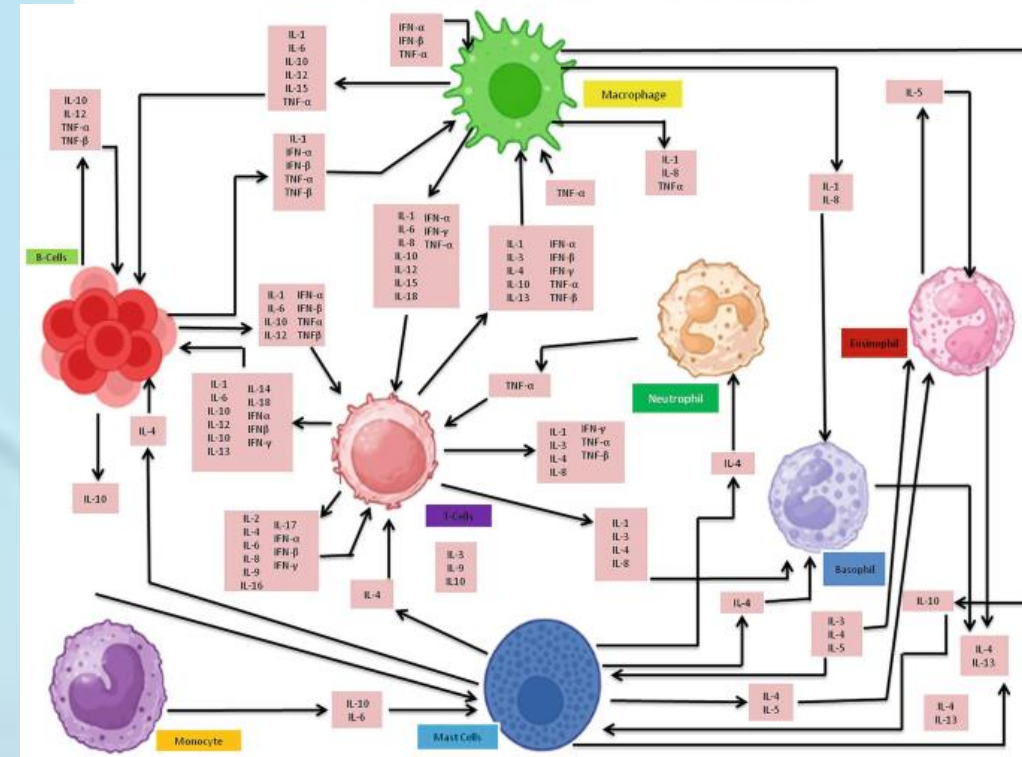
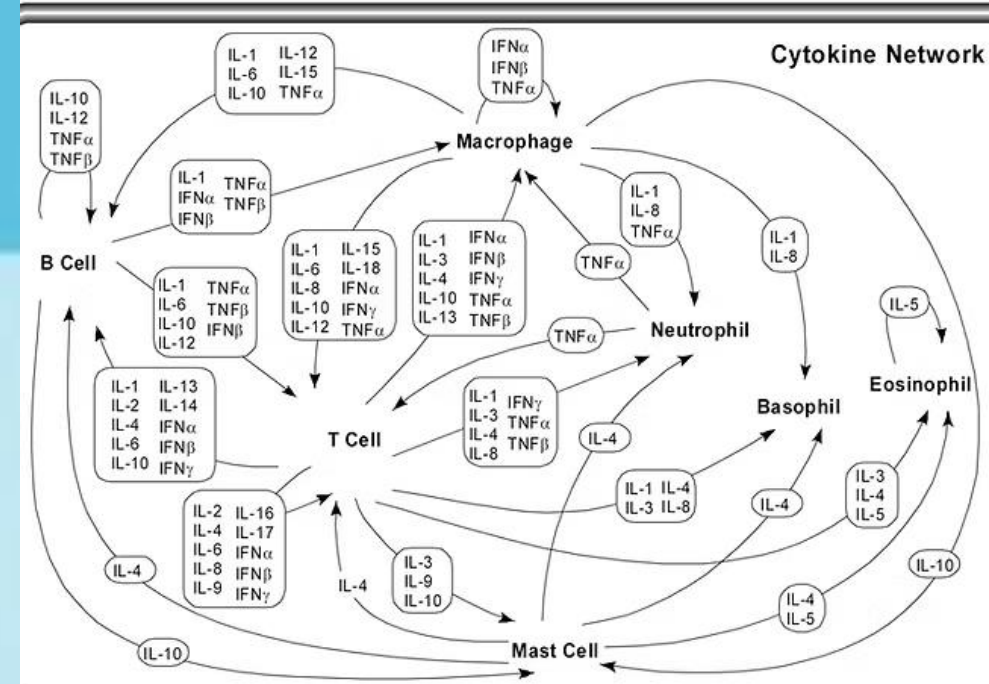


Neurohumoralna regulacija

- nadzor imunoreakcije hormonima, neurotransmitorima i citokinima
- neuroendokrina regulacija - limfociti nose na površini receptore za hormone, živčane prijenosnike i neuropeptide
- limfocitni receptori - kortikosteroidi, katekolamini, encefalini, endorfini, tvar P
- živčani sustav djeluje imunoregulacijski na limfna tkiva → nadzire lučenje imunoregulacijskih hormona
- IL-1 i IL-6 luče stanice hipofize, nadbubrežne žlezde i glije → potiču lučenje kortikosteroida



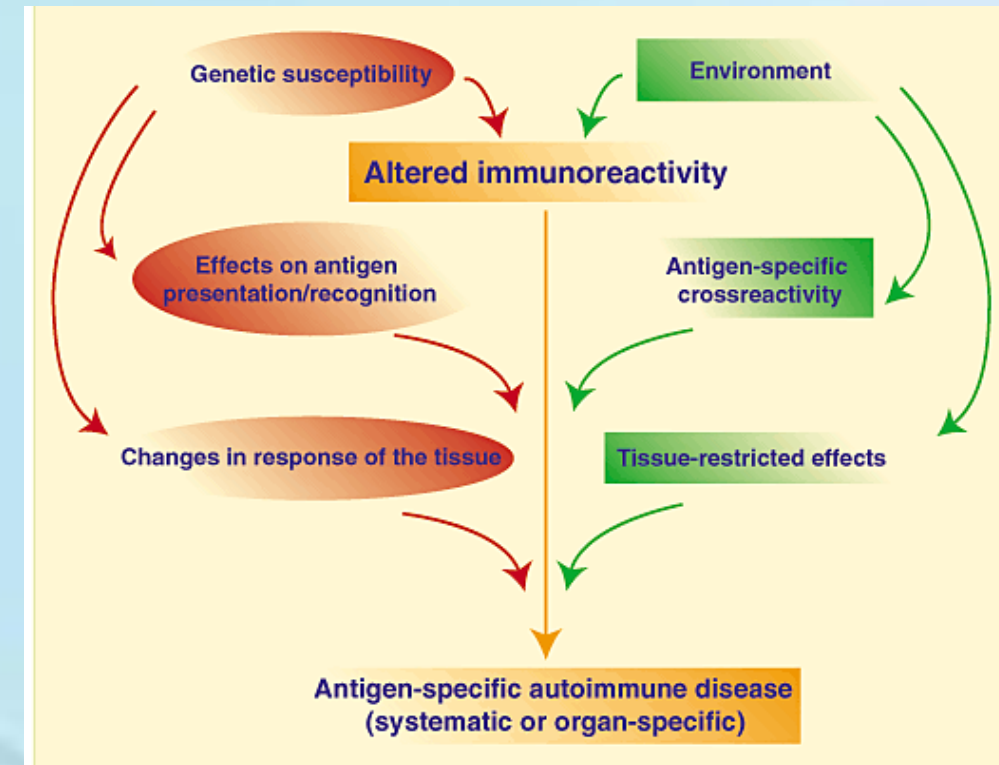
- citokini i kemokini stvaranjem regulacijske mreže ključni su za imunosnu homeostazu
- **citokinska mreža** - značajki djelovanja: luče se u naletima, djelovanje im se preklapa (redudancija), većina ih ostvaruje više učinaka na ciljanim stanicama (pleotropizam), djeluju sinergistički ili antagonistički, reguliraju lučenje drugih citokina i izražaj citokinskih receptora
- IL-4, IL-10, IL-11 i TGF- β → glavni supresijski regulatori citokinske mreže
- prostorna i vremenska homeostaza lučenja kemokina → važna za regulaciju imunoreakcije
- lučenje kemokina reguliraju različiti citokini, a kemokini i kemokinski receptori sudjeluju u usmjerivanju imunosnog odgovora prema tipu T_H1 ili T_H2



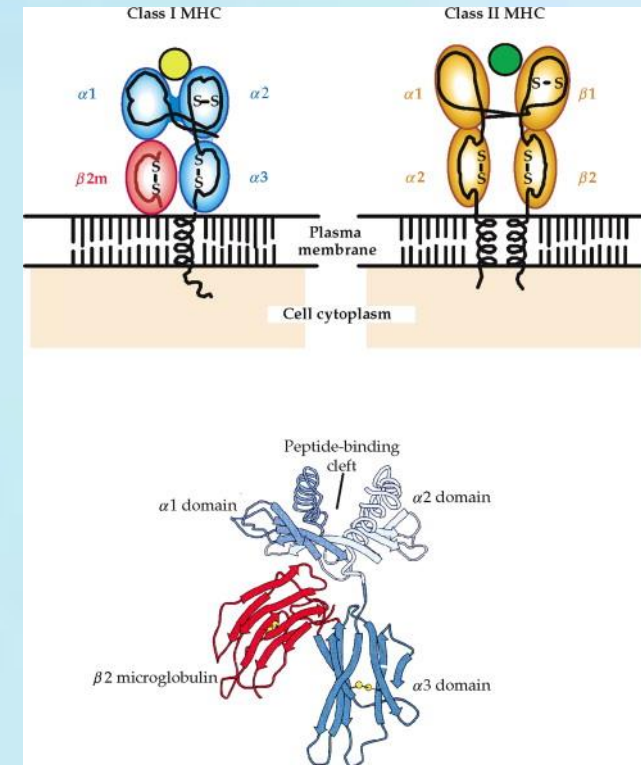
Genska zadannost imunoreakcije

- nasljedna slabija ili izostala reakcija na određene antigene
- geni MHC - kodiraju molekule MHC-I i MHC-II → glavni čimbenik genske imunoregulacije
- repertoar klonova T-limfocita odabire se na osnovi MHC molekula vlastitoga organizma
- nadzor reagiranja na pojedine antigene objašnjavaju dvije teorije: teorija odabira antigenske determinante i teorija slijepe pjege
- ***Teorija odabira antigenske determinante***
 - neki tuđi antigeni ne mogu stvoriti stabilan kompleks s određenim alelom MHC
 - antigen–MHC kompleks se ne predodčuje limfocitima T
 - ne dolazi do aktivacije klona T limfocita specifičnog za taj antigen u kontekstu tog MHC alela → izostanak imunosne reakcije
- ***Teorija slijepe pjege***
 - kompleks tuđeg antigena i određenog alela MHC stereokemijski nalikuje vlastitom tkivnom antigenskom kompleksu
 - tijekom embrionalnog razvoja takav vlastiti kompleks inducira imunološku toleranciju → dolazi do eliminacije limfocitnog klona → izostanak imunosne reakcije na tuđi antigen predodčen tim MHC alelom

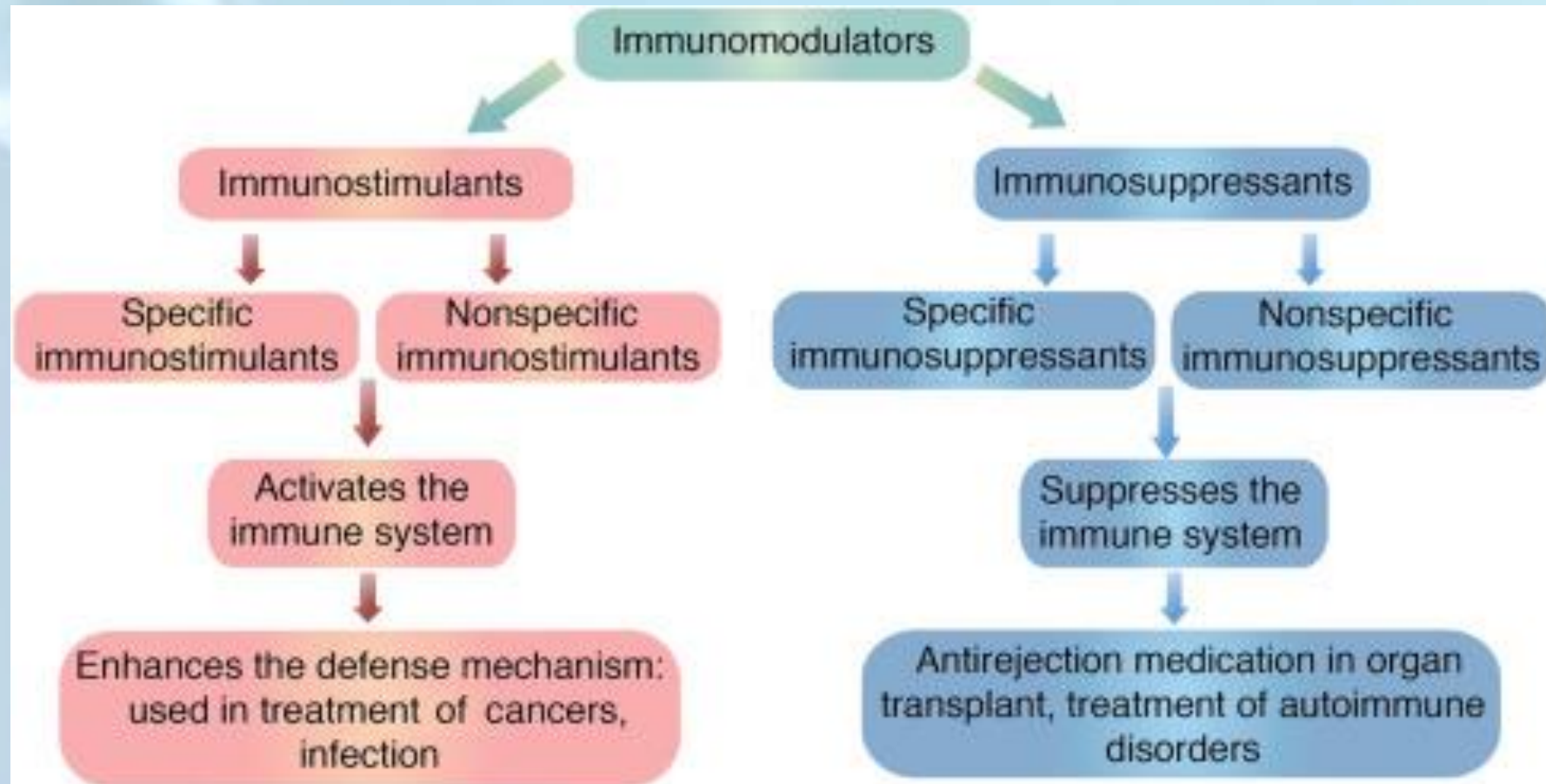
- autoimunosne bolesti imaju složenu i višefaktorsku patogenezu → određeni aleli HLA mogu omogućiti opstanak klonova sklonih autoimunosti
- ti klonovi mogu biti usmjereni protiv vlastitih antigena u određenim bolestima → djelovanjem vanjskih čimbenika dolazi do umnožavanja autoreaktivnih klonova → aktivacija tih klonova pokreće lanac autoimunih reakcija → receptori limfocita mogu biti križnoreaktivni s antigenima mikroorganizama → tijekom infekcije dolazi do oštećenja i zaraženih stanica i zdravih tkiva



- uloga MHC molekula u prepoznavanju antigena:
 - geni za limfocitne receptore malo se razlikuju među jedinkama
 - MHC molekule određuju način prepoznavanja i reagiranja T limfocita
 - spregnutost: prepoznavanje antigena samo u sklopu vlastitih MHC molekula susretnutih u timusu
 - tolerancija: nereagiranje na vlastite MHC molekule susretnute u timusu
 - osobitosti reagiranja: individualne razlike u odgovoru na pojedine tuđe antigene
- geni za imunoregulacijske čimbenike pokazuju različitosti alelnih oblika i razine izražaja

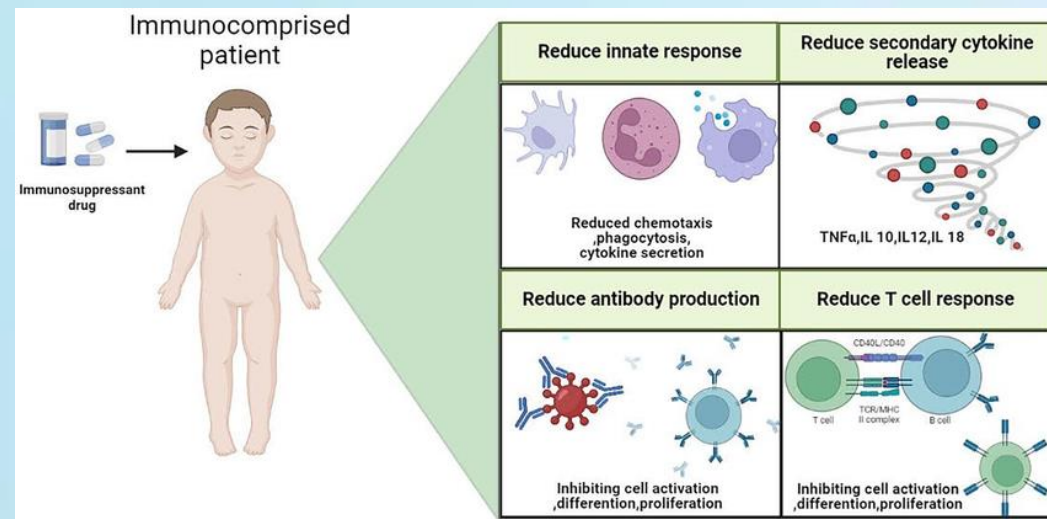


Djelovanje na imunoreakciju



Imunosupresija

- namjerno izazvano slabljenje odnosno potiskivanje imunoreakcije
- može se postići davanjem antigena, specifičnih protutijela, biološkim tvarima, citokinskim agonistima i antagonistima, citokinskim receptorima, citostaticima, imunosupresijskim tvarima, zračenjem i kirurškim uklanjanjem limfnih tkiva
- razlikujemo specifičnu i nespecifičnu imunosupresiju



Specifična imunosupresija

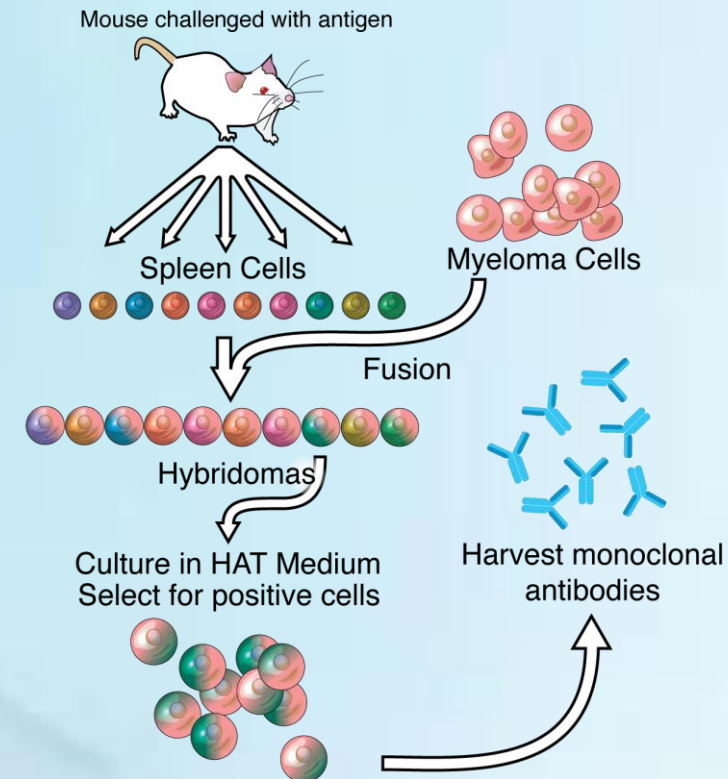
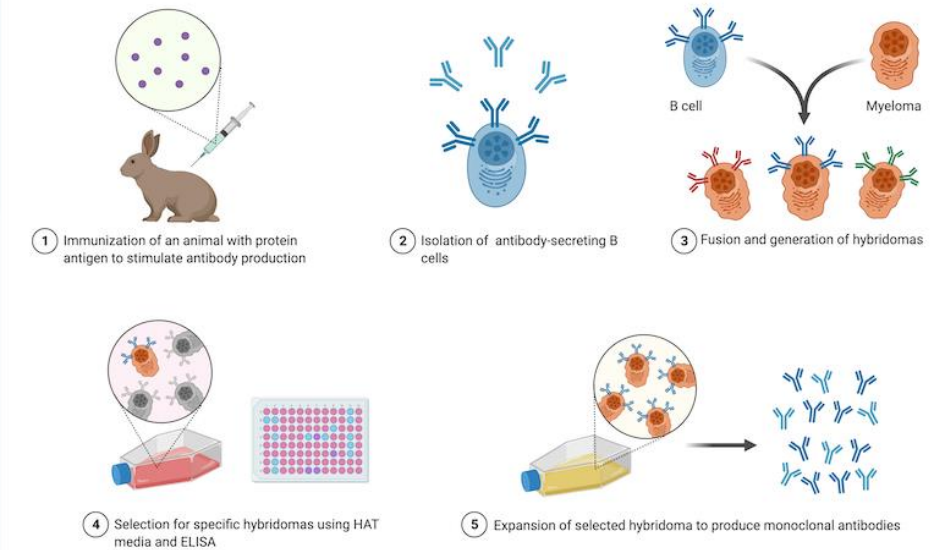
- potiskuje ili suzbija imunoreakciju na jedan ili na nekoliko antigena
- ***Imunosupresija antigenom***
 - predstavlja oblik imunosupresije u kojem se imunosni odgovor smanjuje ili u potpunosti inhibira selektivnim djelovanjem samog antigena ili njegovih derivata
 - primjena antigena u vrlo visokim ili vrlo niskim dozama (velikodozna i malodozna tolerancija)
 - u klinici se najčešće rabi za desenzibilizaciju na alergene i kod nekih autoimunih bolesti (multipla skleroza i reumatoidni artritis)
- ***Imunosupresija protutijelima razreda IgG***
 - davanje gotovih pročišćenih protutijela razreda IgG izaziva specifičnu imunosupresiju, jer se potiskuje odgovor na antigen za koji su dana protutijela specifična
 - kroz mehanizme blokade antigena, negativne povratne sprege na B limfocite, aktivacije inhibitornog Fc receptora, IgG imunoglobulini omogućuju antigen-specifičnu i kontroliranu imunosupresiju
 - imaju značajnu kliničku primjenu → u alergijama, autoimunim bolestima i imunomodulacijskoj terapiji

• *Poliklonski antilimfocitni serum*

- oblik specifične imunosupresije usmjerene na limfocite kao ključne efektorske stanice imunskog odgovora
- sadrže heterogenu smjesu protutijela → protutijela razreda IgG proizvedena u konju ili kuniću

• *Monoklonska protutijela*

- homogeni imunoglobulini specifični za jedan antigen
- proizvodnja se zasniva na stvaranju hibridoma fuzijom plazma stanice željene specifičnosti i mijelomske stanice zbog njezine besmrtnosti
- u kliničkoj praksi se rabe protutijela protiv limfocitnih biljega svih ili pojedinih podvrsta T limfocita



Nespecifična imunosupresija

- predstavlja oblik farmakološkog ili kemijskog potiskivanja reagiranja cijeloga imunosnoga sustava
- primjenjuje se češće od specifične imunosupresije u kliničkoj praksi
- glavna karakteristika nespecifične imunosupresije je sistemski učinak – djeluje na različite tipove imunosnih stanica, citokine i signalne puteve
- postiže se protuupalnim lijekovima



Protuupalni lijekovi

• Kortikosteroidi

- lijekovi koji se rabe za izazivanje nespecifične imunosupresije pri autoimunskim i alergijskim reakcijama te nakon presadbe tkiva i organa
 - često se rabi prednizon - sintetički analog kortizola
 - rezultat djelovanja je imunosupresijsko i protuupalno djelovanje
 - djeluju i antialergijski – smanjuju otpuštanje enzima i vazoaktivnih tvari
 - postoje brojni štetni učini – izazivaju osteoporozu, diabetes, starenje kože
-
- lijekovi koji uključuju salicilate, inhibitore sinteze – smanjuju upalu



Side Effects of Corticosteroids

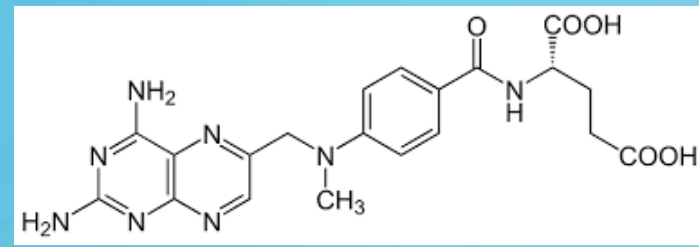


Mnemonic: CORTICOSTEROIDS

- Cushing's Syndrome
- Osteoporosis
- Reduced Growth
- Thin Skin
- Immunosuppression
- Cataracts
- mOod Changes (depression/psychosis)
- Suppressed HPA axis
- Teratogenic
- Edema
- Rise in blood pressure
- Obesity (central)
- Increase hair growth
- Diabetes
- Striae



Citostatici



- djeluju imunosupresijski ubijanjem stanica u diobi, uključujući i T-limfocite
- imaju i brojne štetne učinke → anemija, leukopenija, trombocitopenija i oštećenje crijevne sluznice
- najčešće se rabe azatioprin, mikofenolat i ciklofosfamid pri presadbi organa, autoimunskim bolestima i nekim zloćudnim tumorima limfohematopoeznog tkiva

- imunosupresijska aktivnost citostatika ovisi o fazi staničnog ciklusa → prema specifičnosti faze staničnog ciklusa citostatici se dijele u tri skupine:

1. citostatici specifični za fazu

- ubijaju samo stanice koje se nalaze u jednoj od faza staničnog ciklusa → većina ih djeluje u S fazi
- učinkoviti su samo kratko vrijeme nakon ulaska antigena u organizam kada se limfociti dijele
- najpoznatiji predstavnici su azatioprin, merkaptopurin i metotreksat

2. citostatici specifični za ciklus

- mogu ubiti i stanice koje se ne dijele, ali najviše ubijaju stanice u aktivnom ciklusu
- djeluju i prije i poslije davanja antigena, ali su učinkovitiji kada se daju poslije njega
- pripadaju ciklofosfamid i klorambucil

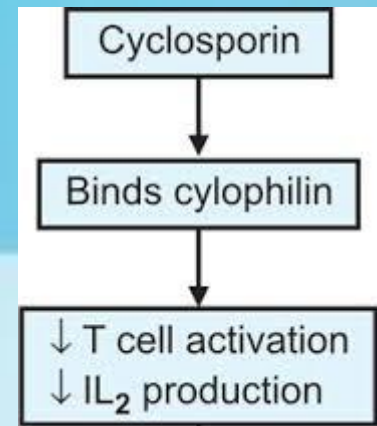
3. citostatici koji nisu specifični ni za jedan dio ciklusa

- najbolje djeluju kad se daju neposredno prije antigena
- najvažniji predstavnik → mekloreタミン



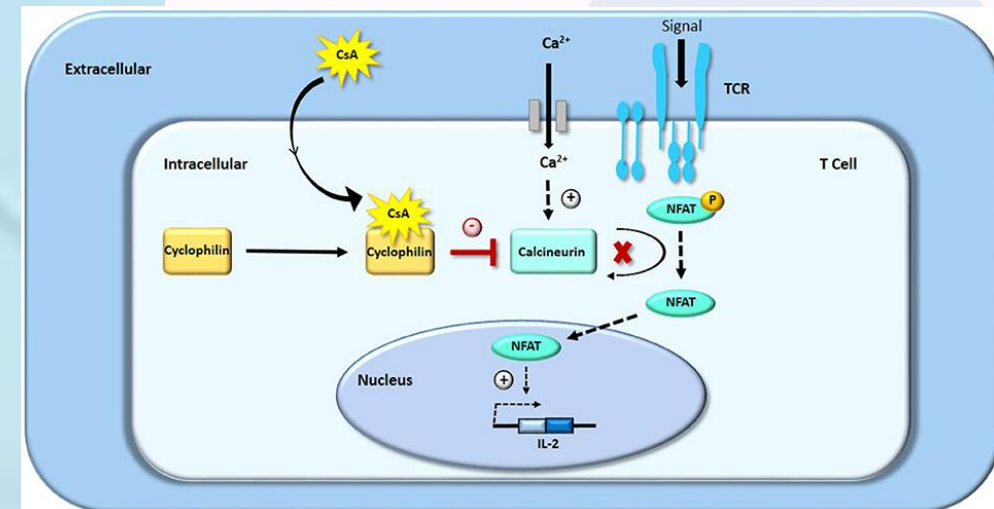
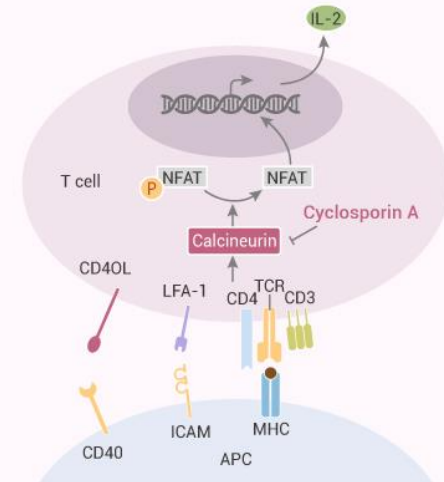
Imunosupresijski lijekovi

- koče funkcije imunskih stanica
- **ciklosporin A**
 - ciklički dekapetid
 - jako je imunosupresivan
 - štetni učinci uključuju nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hepatotoksičnost
 - često se rabi u kliničkoj praksi za suzbijanje odbacivanja alogeničnog presatka
 - imunosupresijski djeluje na T limfocite



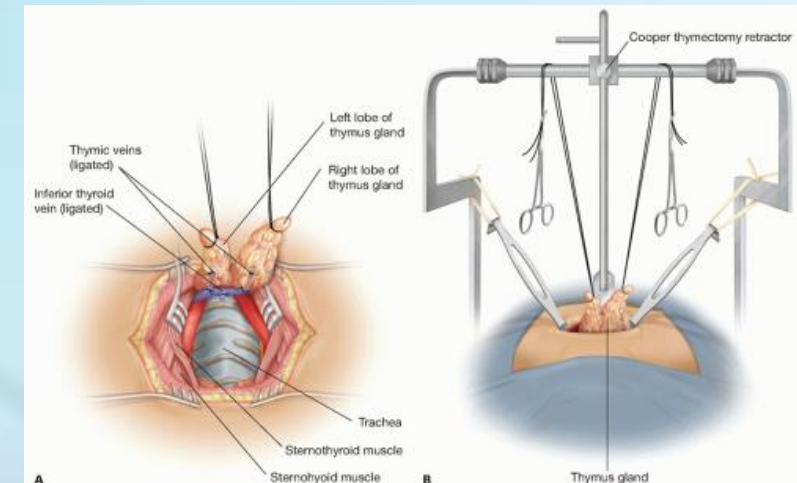
Cyclosporin A,

an Immunosuppressant,
Binds to the Cyclophilin and
Inhibits Calcineurin Phosphatase
Activity



Ostali oblici imunosupresije

- uključuju zračenje i kiruško uklanjanje limfnih tkiva
- ***zračenje***
 - primjenjuje se kao pripremna obrada primaoca nakon čega slijedi presadba zdrave koštane srži
- ***kiruško uklanjanje limfnih tkiva***
 - u praksi se provodi rijetko
 - uklanjanje timusa provodi se pri liječenju miastenije gravis i kad je timus izvor bolesti
 - uklanjanje slezena se malokad izvodi → pri nekim autoimunskim bolestima

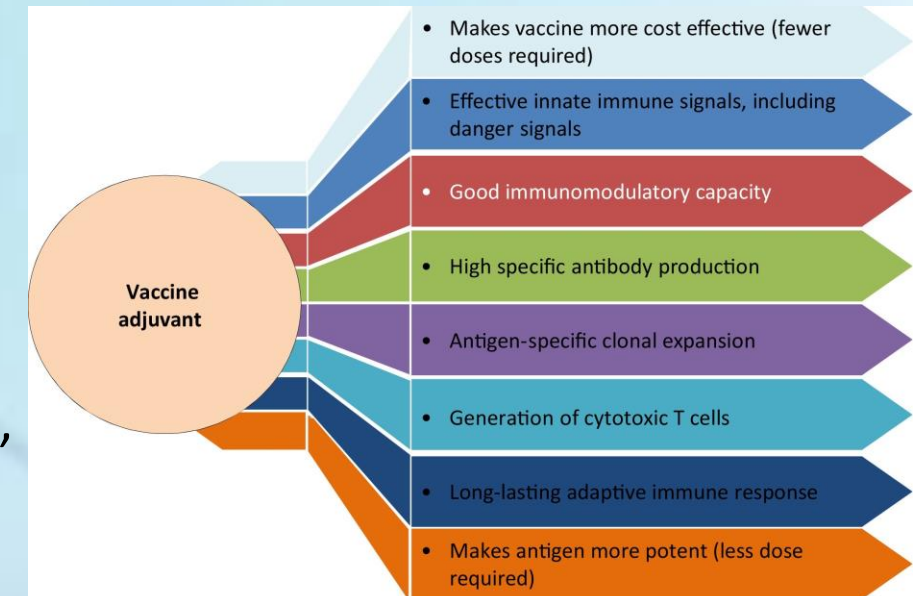


Imunostimulacija

- namjerno izazvano pojačanje imunoreakcije
- poželjna u bolesnika s oslabljenim imunoreagiranjem i u bolesnika sa zloćudnim tumorima
- može se podijeliti na:
 - a) *specifičnu* - promiče reakciju na određeni antigen
 - b) *nespecifičnu* - pojačava opći imunosni status i reakcije na sve antigene

Specifična imunostimulacija

- postizanje pojačanog reagiranja na samo određeni antigen
- prevencija infekcija (cijepljenje), terapija određenih bolesti (imunoterapija), pojačavanje odgovora kod imunodeficijenata
- oblici specifične imunostimulacije – adjuvansi i imunomodulatori
- adjuvansi i imunomodulatori - pojačavaju imunoreakciju na antigen s kojim se daju
- **adjuvansi** - daju se uz prvi pokušaj imunizacije
- pojačavaju imunoreakciju jer:
 - a) olakšavaju fagocitozu antigena u fagocitnim stanicama
 - b) produljuju vrijeme otpuštanja antigena s mjesta gdje je ušao u organizam
 - c) u predočnim stanicama pojačavaju kostimulacijske signale, lučenje citokina i reakciju s pomagačkim T limfocitima

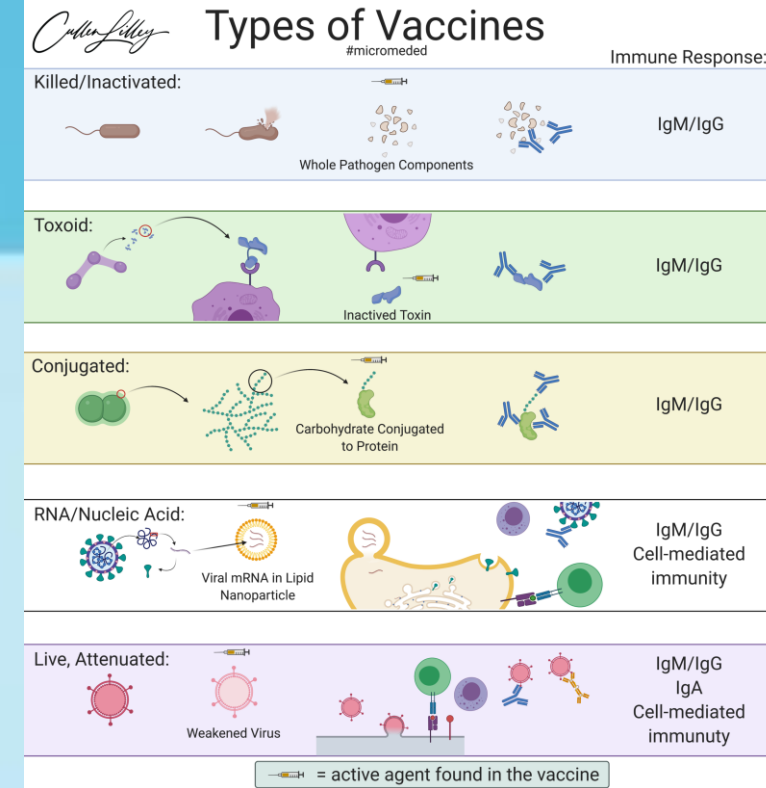


Cijepljenje – zaštita od infekcije

- **cjepivo** - pripravak zarazne klice koji zadržava njezinu antigensku specifičnost, a gubi patogenost
- **cijepljenje** - imunostimulacija specifična za antigen
- visoka imunogeničnost cjepiva se postiže njihovim mješanjem sa adjuvansima ili imunomodulatorima koji pojačavaju neke faze imunoreakcije
- cjepiva moraju zadovoljavati sljedeće uvjete:
 - a) sigurnost primjene
 - b) učinkovitu zaštitu od bolesti
 - c) dugotrajan učinak poticanja protutijela i citotoksičnih T limfocita
 - d) nisku cijenu
 - e) malo sporednih štetnih učinaka
 - f) jednostavnost čuvanja i primjene
- cjepiva se mogu sastojati od oslabljenih živih mikroorganizama, mrtvih bakterijskih i virusnih pripravaka ili bakterijskih toksina koji su različitim načinima obrade prestali biti toksični



- **živa atenuirana cjepiva** - sadrže žive, ali oslabljene (atenuirane) mikroorganizme (cjepivo za ospice, zaušnjaci, rubeola)
- **umrtvljena cjepiva** - sadrže ubijene mikroorganizme koji se ne mogu razmnožavati, ali zadržavaju antigena svojstva (cjepivo protiv dječje paralize)
- **toksoidna cjepiva** - sadrže inaktivirane bakterijske toksine (toksoide) koji više nisu toksični, ali zadržavaju antigena svojstva (cjepivo protiv tetanusa ili difterije)
- **konjugirana cjepiva** - polisaharidni antigeni su kemijski vezani za proteinski nosač, čime se pojačava imunogenost (pneumokokno i meningokokno cjepivo)
- **rekombinantna cjepiva** - cjepiva proizvedena pomoću rekombinantne DNA tehnologije, gdje se specifični geni za antigen izdvoje i umetnu u organizam poput bakterije ili kvasca kako bi proizveli ciljani protein (cjepivo za hepatitis B i HPV cjepivo)
- **vektorska cjepiva** - koriste modificirane viruse (vektore) kao nositelje genetskih uputa za proizvodnju specifičnog antigena u tijelu, čime induciraju snažan imunološki odgovor bez uzrokovanja bolesti
- **nukleinska cjepiva (mRNA i DNA)** - koriste nukleinske kiseline (mRNA ili DNA) za upute stanicama kako proizvesti specifični antigen patogena, inducirajući tako imunosni odgovor bez prisutnosti samog patogena



Nespecifična imunostimulacija

- jačanje imunoreakcije na sve antigene
- malokad se primjenjuje u medicinskoj praksi zbog nepouzdanosti
- imunostimulacijski djeluju bakterije BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) i *Corynebacterium parvum* te levamisol

