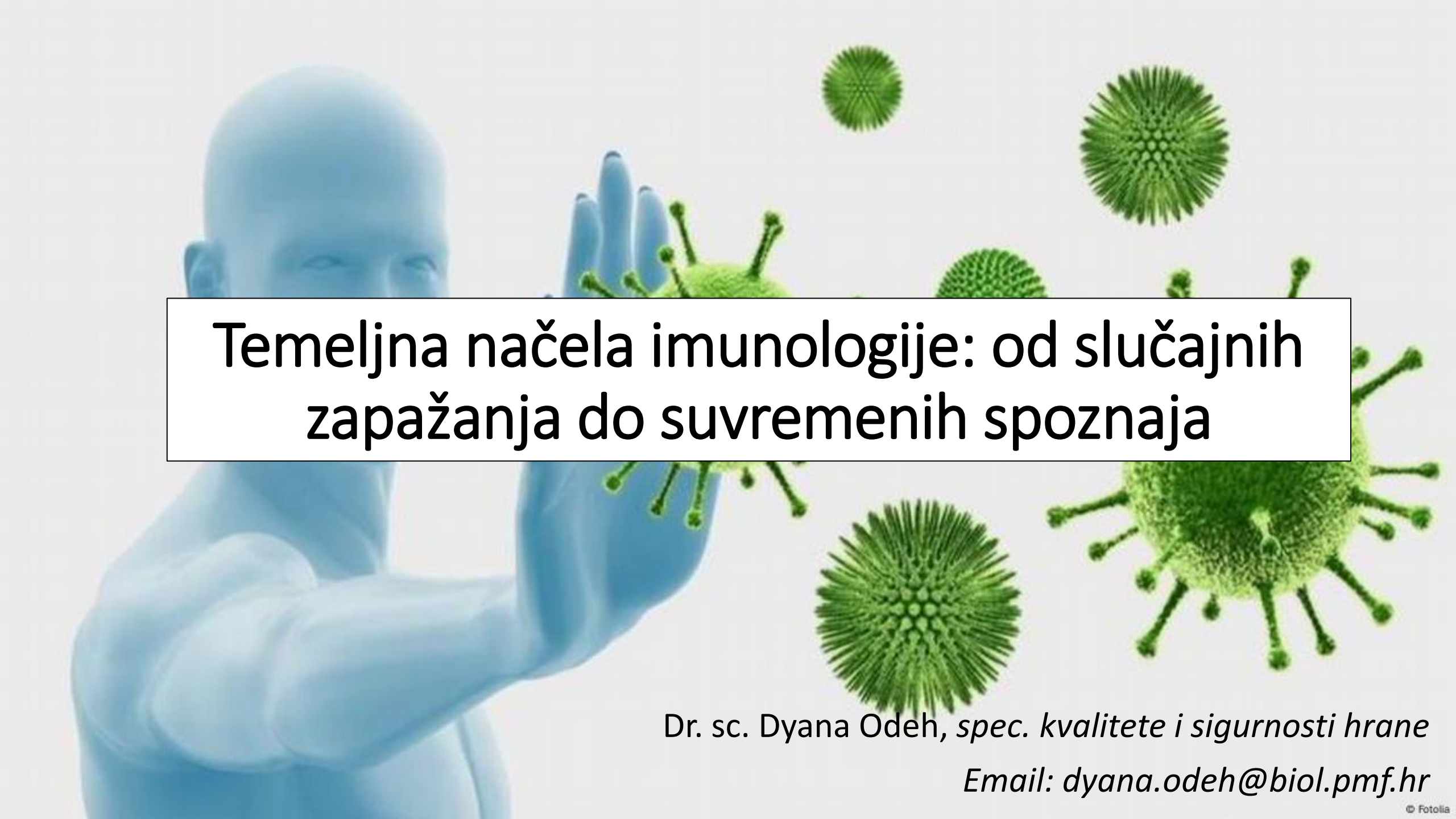


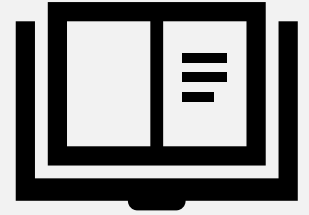


Temeljna načela imunologije: od slučajnih zapažanja do suvremenih spoznaja

Dr. sc. Dyana Odeh, *spec. kvalitete i sigurnosti hrane*

Email: dyana.odeh@biol.pmf.hr

SADRŽAJ



- Definicija
- Povijesni razvoj imunologije
- Uloga imunosnog sustava
- Sastavnice imunosnog sustava
- Nespecifična imunost
- Specifična imunost
- Osnovne značajke imunoreakcije
- Oblici imunosne aktivnosti

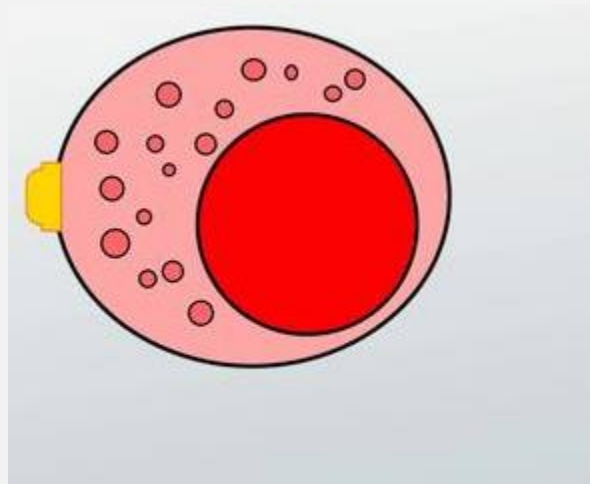


Što je imunologija?

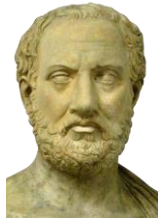
- ☐ biomedicinska znanost koja proučava otpornost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena)
- ☐ lat. *immunitas* = otpornost
- ☐ imunost u širem smislu – sve obrambene reakcije
- ☐ imunost u užem smislu – specifična imunoreakcija



Antigeni - složene organske molekule što ih imunosni sustav prepoznaje kao tuđe



Povijesni razvoj imunologije



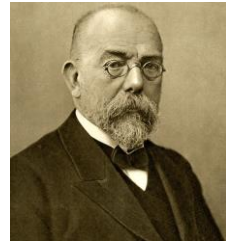
Tukidid



Edward Jenner



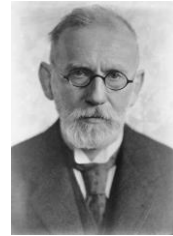
Louis Pasteur



Robert Koch



Emil von Behring i S. Kitasato



Paul Ehrlich



F.M. Burnet



Peter Brian Medawar



N.K. Jerne

5 st. pr. Kr.

- Prvo opažanje prirodne imunosti

1796.

- Prvo cijepljenje

1879 – 1885.

- Teorija o uzročnicima kokošje kolere
- Cjepiva za zarazne bolesti (bjesnoća, antraks)

1882.

- Otkriće uzročnika tuberkuloze
- Uzročnici bolesti živi mikrobi

1890.

- Antitoksini (humoralna imunost)

1907.

- Teorija pobočnih lanaca

1957.

- Teorija klonske selekcije

1960.

- Nobelova nagrada za stečenu imunološku toleranciju

1970.

- Teorija o specifičnosti imunskog sustava
- Otkriće principa proizvodnje monoklonalnih antitijela

1980. – danas

- MHC molekule, TLR receptori, dendritičke stanice
- Imunoterapija
- mRNA cjepiva

**116 Nobelovih nagrada za fiziologiju ili
medicinu – 22 u području imunologije**

Tablica 1. Dobitnici Nobelove nagrade za istraživanja na području imunologije

Godina	Nobelovac(i)	Doprinos u imunologiji
1901.	Emil von Behring	Seroterapija difterije – pasivna imunizacija.
1905.	Robert Koch	Istraživanja i otkrića vezana uz tuberkulozu — otkrivanje bakterije tuberkuloze.
1908.	Ilya Mechnikov & Paul Ehrlich	Mechnikov: važnost fagocitoze u imunoreakciji. Ehrlich: teorija o stvaranju protutijela.
1913.	Charles Richet	Otkriće anafilaksije (alergijske reakcije).
1919.	Jules Bordet	Otkriće sustava komplementa.
1930.	Karl Landsteiner	Otkriće krvnih grupa (ABO sustav).
1951.	Max Theiler	Cjepivo protiv žute groznice.
1957.	Daniel Bovet	Istraživanje histamina i antihistaminika – mehanizmi alergije.
1960.	F. Macfarlane Burnet & Peter Medawar	Istraživanje stečene imunotolerancije.
1972.	Gerald Edelman & Rodney Porter	Struktura protutijela (kemijska građa).
1977.	Rosalyn Yalow	Razvoj i primjena radioimunotesta (RIA).

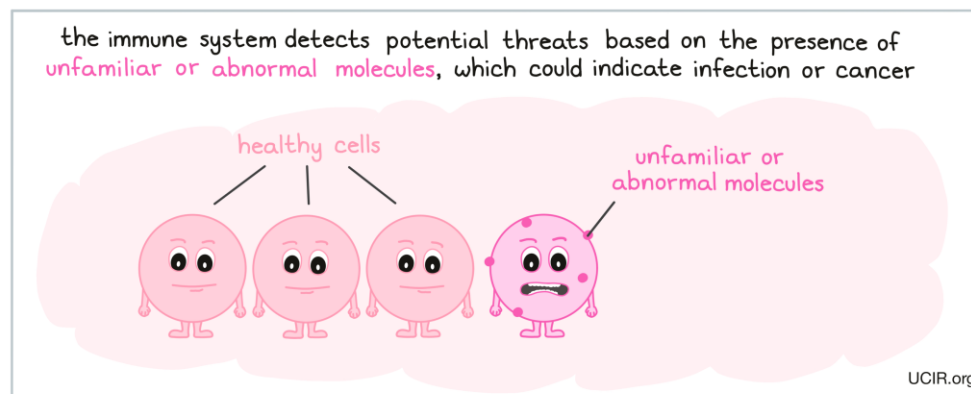
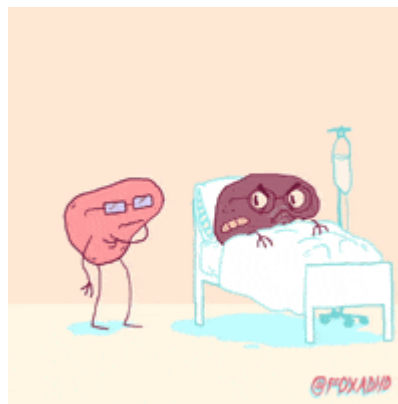
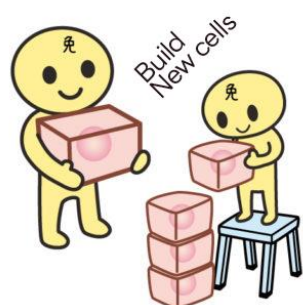
Tablica 1. Dobitnici Nobelove nagrade za istraživanja na području imunologije - nastavak

Godina	Nobelovac(i)	Doprinos u imunologiji
1980.	Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George Snell	Otkriće MHC sustava.
1984.	Niels Jerne, Georges Köhler, César Milstein	Proizvodnja monoklonskih protutijela.
1987.	Susumu Tonegawa	V(D)J rekombinacija – raznolikost protutijela.
1990.	Joseph Murray & E. Donnall Thomas	Istraživanje presadbe tkiva i organa (transplantacijska imunologija).
1996.	Peter Doherty & Rolf Zinkernagel	Istraživanje specifičnosti stanične imunosti.
2008.	Harald zur Hausen	HPV i rak vrata maternice – virusna imunologija.
2008.	Françoise Barré-Sinoussi & Luc Montagnier	Otkriće HIV-a.
2011.	Bruce Beutler, Jules Hoffmann & Ralph Steinman	Aktivacija urođenog imuniteta + dendritičke stanice.
2018.	James Allison & Tasuku Honjo	Imunoterapija raka (<i>checkpoint</i> inhibicija).
2023.	Katalin Karikó & Drew Weissman	mRNA cjepiva (COVID-19).

2025: Mary Brunkow, Fred Ramsdell i Shimon Sakaguchi – otkrića vezana s perifernom imunološkom tolerancijom

Uloge imunosnog sustava

- Obrana od infekcije → okoliš prepun različitih mikroorganizama
- Obrana od tumora → nadzor nad stanicama
- Održavanje genske i antigenske homeostaze

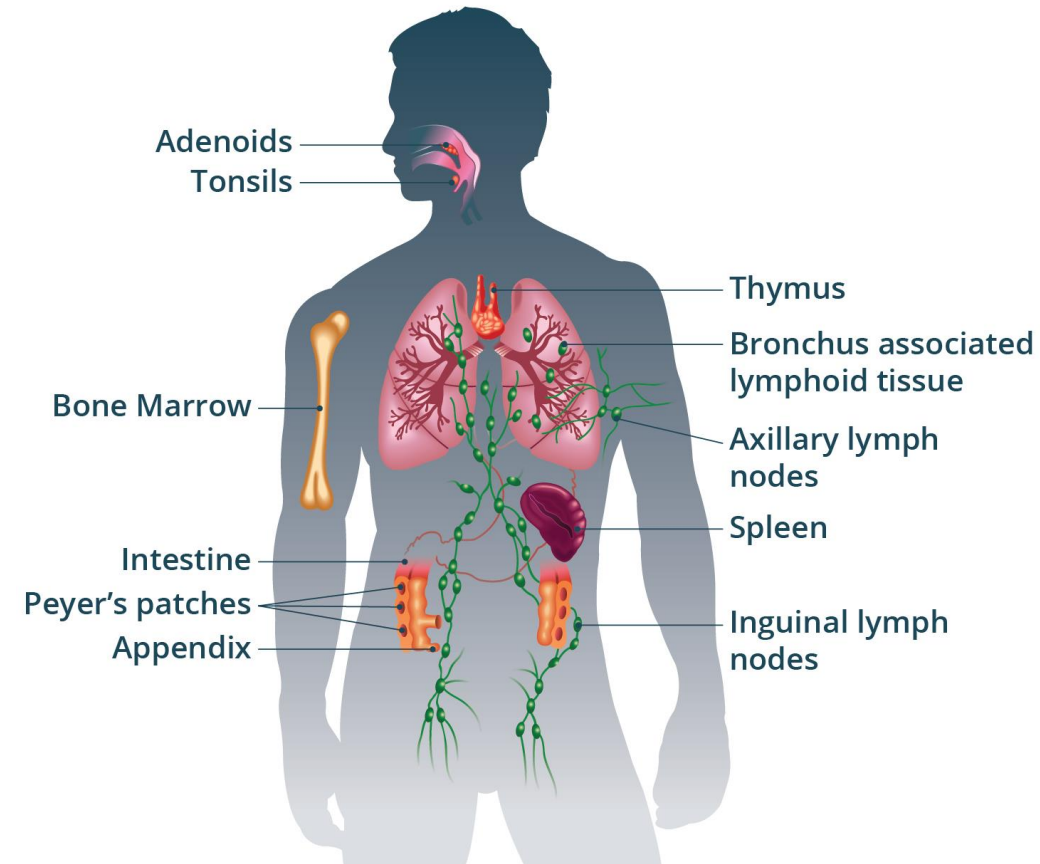
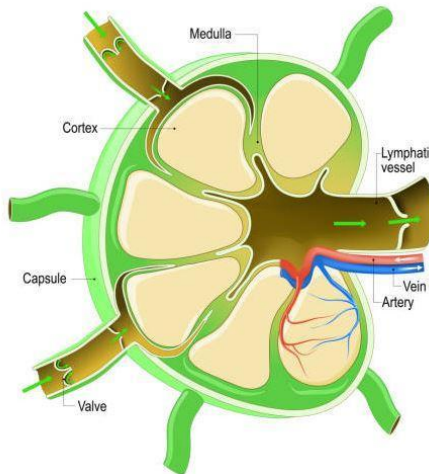
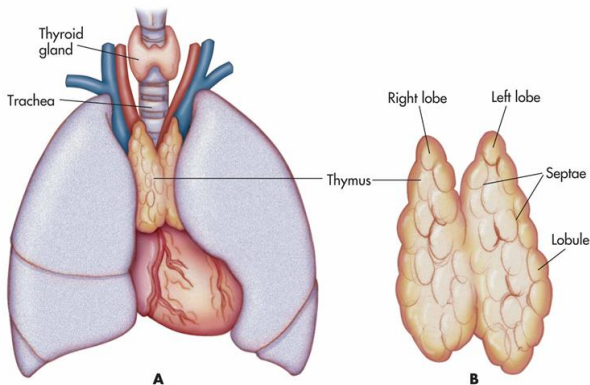


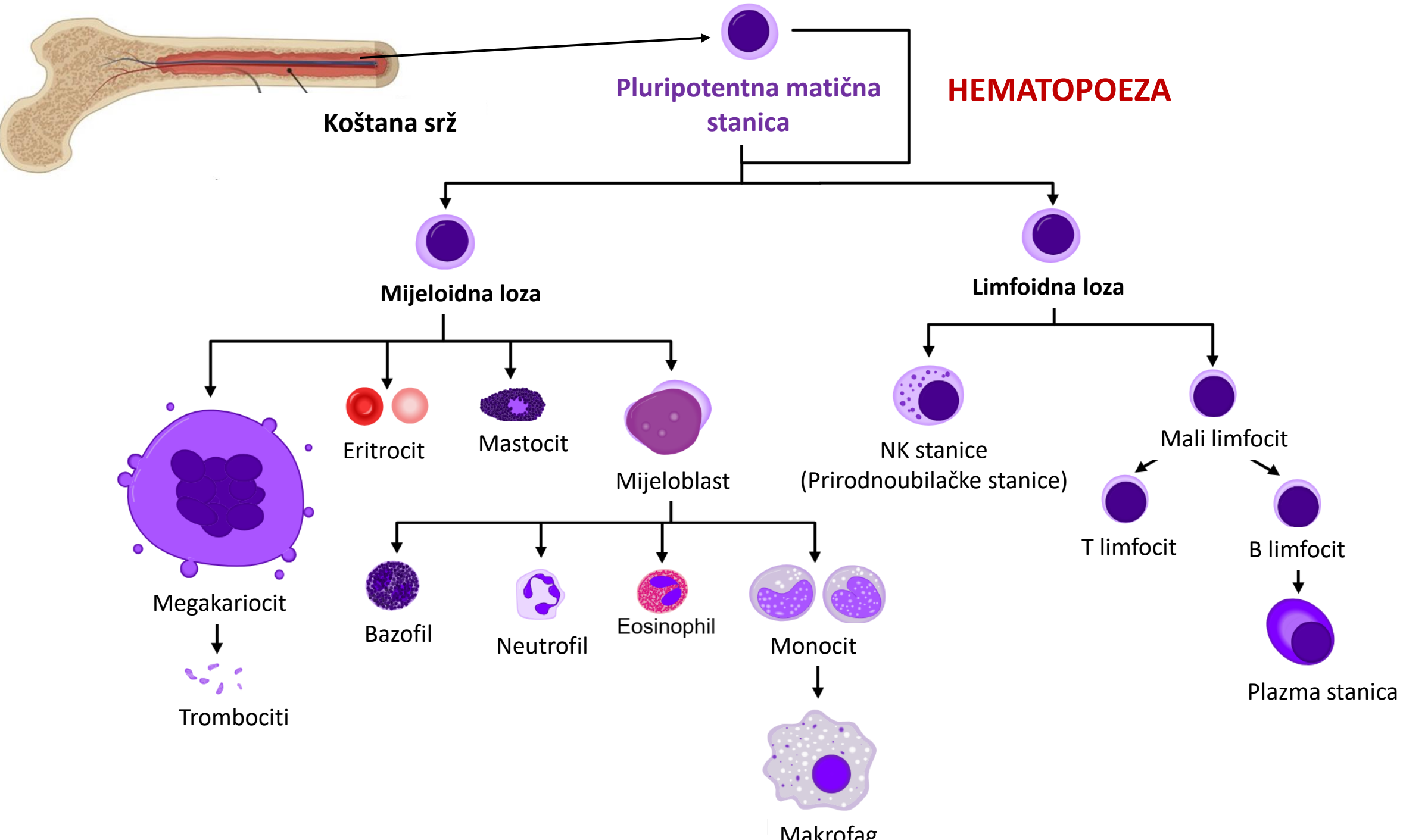
Sastavnice imunosnog sustava

- ne čini jedinstvenu anatomsku cjelinu
- sastoji se od raznovrsnih gena, molekula, stanica, tkiva i organa

ORGANI

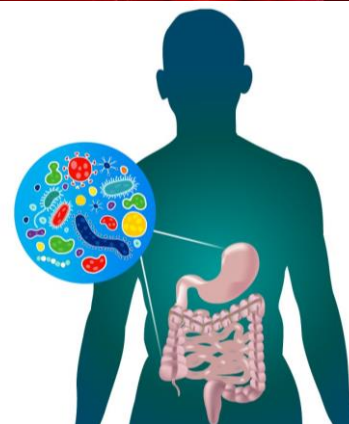
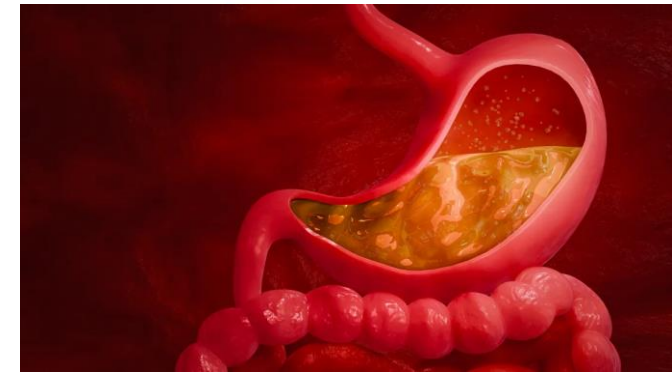
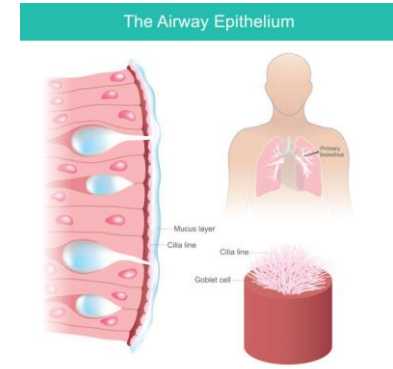
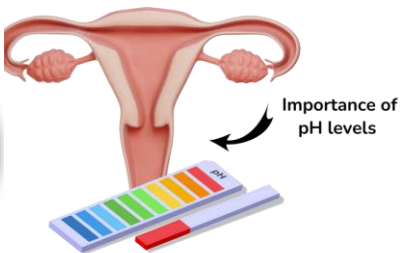
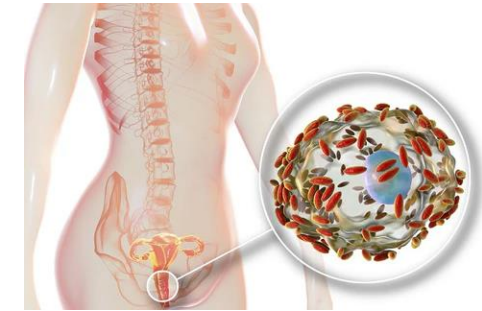
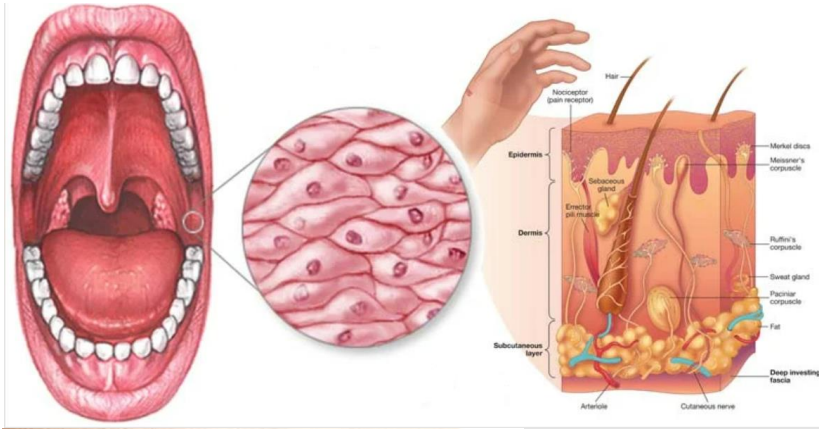
- primarni – timus i koštana srž
- sekundarni – inkapsulirani organi (slezena i limfni čvor) i limfno tkivo pridruženo sluznicama (MALT)





S
T
A
N
I
C
E

Na koji način naš organizam sprječava prodor i razmnožavanje mikroorganizama?



Nespecifična (urođena imunost)

- prvi obrambeni mehanizam protiv štetnih mikroorganizama i stranih tvari
- prisutna od rođenja
- ne ovisi o prethodnom kontaktu s određenim antigenom
- djeluje brzo i široko → napada sve antigene na sličan način



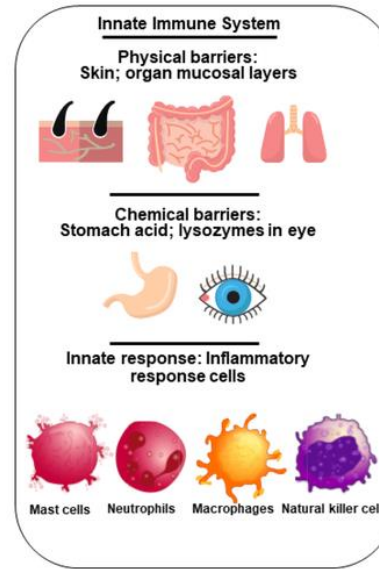
Glavne komponente nespecifične imunosti

1. Anatomske zapreke

- **koža** - sprječava ulazak mikroorganizama
- **sluznice**: izlučuju sluz koja hvata patogene
- **trepetljike u dišnom sustavu**: uklanjaju čestice

2. Fiziološke zapreke

- **pH želuca i enzimi u slini**: uništavaju mikroorganizme
- **sustav komplementa** – skup proteina u krvi koji pojačavaju fagocitozu i razaraju stanične membrane mikroba
- **interferoni** – proteini koji sprječavaju razmnožavanje virusa u zaraženim stanicama
- **upalni posrednici** – C-reaktivni protein, histamin i citokini koji potiču upalu i privlače obrambene stanice

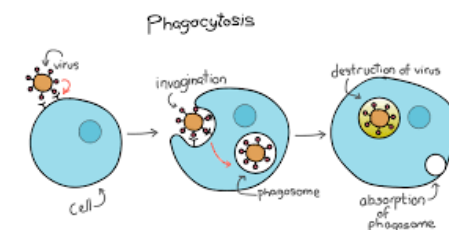


3. Stanične zapreke

- **fagociti** – proždiru i uništavaju mikroorganizme
- **prirodne ubojice (NK stanice)** – uništavaju stanice zaražene virusima ili tumorske stanice

4. Upalne zapreke

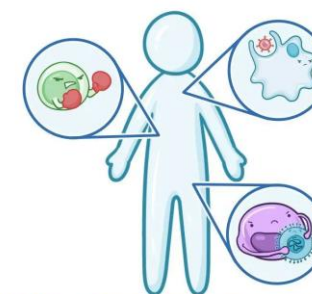
- pri ozljedi ili infekciji javlja se **povišena temperatura, crvenilo, oteklina i bol**
- povećava protok krvi, dovodi leukocite na mjesto infekcije i ubrzava zacjeljivanje



Specifična (stečena imunost)

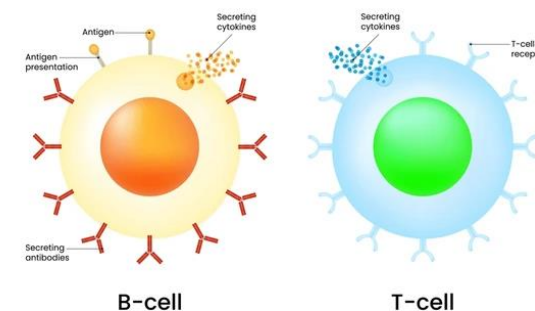
- treći obrambeni mehanizam protiv štetnih mikroorganizama i stranih tvari
- nije prisutna od rođenja
- nastaje nakon kontakta s određenim antigenom
- ciljana, snažna i dugotrajna zaštita
- glavni posrednici – limfociti T, B

ADAPTIVE IMMUNITY (ACQUIRED IMMUNITY)
PROVIDE LONG-LASTING IMMUNITY



NOT PRESENT at BIRTH & DEVELOPS OVER TIME

Cells of Adaptive Immune System



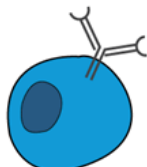
Oblici specifične imunosti

(prema izvršnim mehanizmima)

Humoralna imunost

- posredovana B limfocitima i njihovim protutijelima
- mehanizam:
 - B limfociti prepoznaju antigen → aktiviraju se i diferenciraju u plazma stanice
 - plazma stanice proizvode protutijela (imunoglobuline)
- učinkovita protiv bakterija i toksina u izvanstaničnom prostoru

“
I attack invaders
outside the cells
”



B-CELLS

“
I attack infected
cells
”



T-CELLS

Stanična imunost

- posredovana T-limfocitima
- podskupine T limfocita:
 - ***citotoksični T limfociti*** – uništavaju stanice zaražene virusima i tumorske stanice
 - ***pomagački T limfociti*** – luče citokine koji aktiviraju B-limfocite, makrofage i druge stanice
 - ***regulatorni T limfociti*** – održavaju ravnotežu imunosnog odgovora i sprječavaju autoimunost
- obrana od virusa, unutarstaničnih bakterija i tumorskih stanica

Oblici specifične imunosti

(prema načinu stjecanja)

Aktivna imunost

- stječe se aktivnošću organizma u dodiru s antigenom
- **prirodno** - nakon infekcije
- **umjetno** - nakon cijepljenja

Pasivna imunost

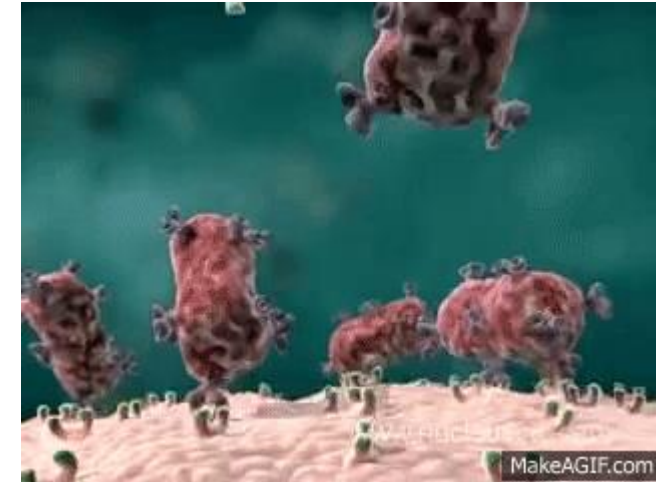
- stječe se prijenosom gotovih protutijela
- **prirodno** - od majke na dijete preko posteljice i mlijeka
- **umjetno** - davanje gotovih protutijela (npr. serum, imunoglobulini)

Adoptivna imunost

- stječe se prijenosom limfocita

Temeljne značajke imunoreakcije

- **Prepoznavanje** – prepoznavanje kemijskih biljega
- **Specifičnost** – reakcija teče prema onom antigenu koji je reakciju pokrenuo
- **Raznolikost** – omogućuje imunosni odgovor na mnogo različitih antigena
- **Imunosno pamćenje** – stječe se s prvim dodirrom s određenim antigenom
- **Klonalna ekspanzija** – povećavanje broj limfocita specifičnih za određeni antigen
- **Specijalizacija** – stvaranje učinkovitih odgovora za obranu od različitih vrsta mikroorganizama
- **Kontrakcija i homeostaza** - omogućuje oporavak imunosnog sustava nakon stimulacije antigenom
- **Nereaktivnost na vlastito** – sprječava oštećenje domaćina tijekom reakcije na strane antigene



Oblici imunosne aktivnosti

- Pojava antigena – imunoreakcija ili imunosna nereaktivnost
- **Imunoreakcija** – temelj imunosti
- **Imunosna nereaktivnost** – izostanak ili slaba izraženost imunoreakcije



Imunoreakcija

Imunološka preosjetljivost (alergija)

- reakcija protiv **tudih** antigena (alergena)
- posredovana protutijelima (rana preosjetljivost)
- posredovana stanicama (kasna preosjetljivost)



Autoimunost

- niz bolesti što ih uzrokuje imunoreakcija protiv **vlastitih** tkiva i organa
- organo-specifična autoimunost
- organo-nespecifična autoimunost
- pogreške u prepoznavanju → promjene u ciljnome tkivu i/ili u limfocitima

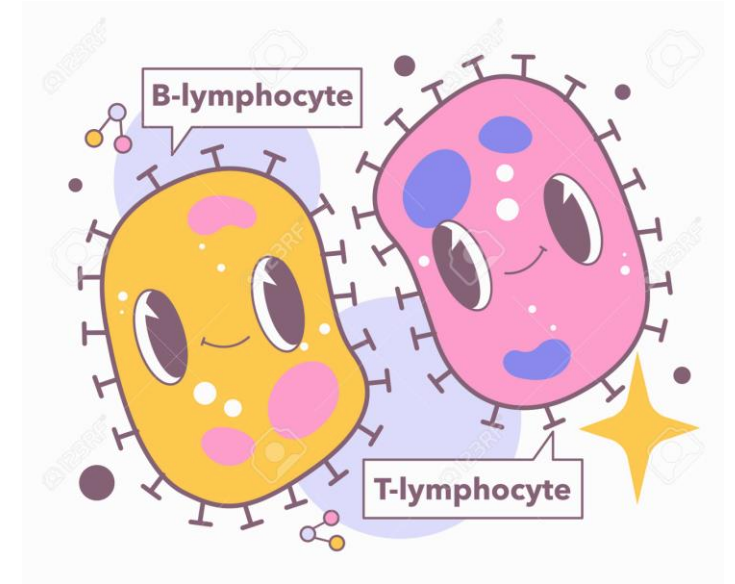
Imunosna nereaktivnost

- **Tri stanja nereaktivnosti:**

- 1) specifična imunotolerancija
- 2) imunosupresija
- 3) imunodeficijencije

Specifična imunotolerancija

- specifična nereaktivnost prema određenom antigenu
- neonatalna tolerancija, malodozna tolerancija, velikodozna tolerancija, specifična imunosupresija



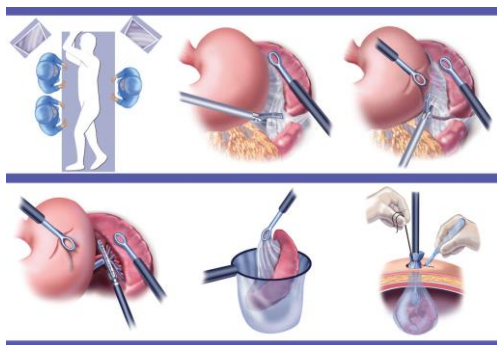
Imunosupresija

Specifična

- namjerno izazvana tolerancija antigenom ili protutijelima

Nespecifična

- potiskivanje imunoreakcije protiv svih antigena



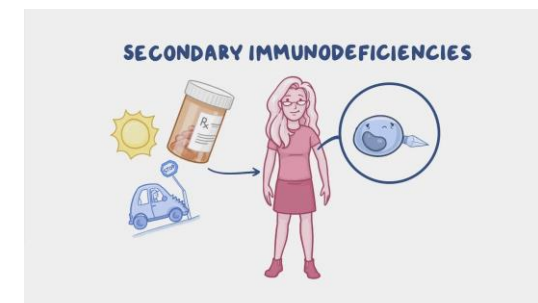
Imunodeficijencije

Primarne

- genetski uzrokovane ili prirođene bolesti
- nedostatak T limfocita, B limfocita, limfocita T i B, sustava fagocita, komplementa

Sekundarne

- stječu se tijekom života
- uzroci:
 - infekcije
 - pothranjenost
 - imunosupresivni lijekovi
 - kronične bolesti



➤ *Zašto neki ljudi ne obole od gripe, a drugi svake godine završe u krevetu?*



IMUNOST

NESPECIFIČNA (UROĐENA)

- Prva i druga linija obrane
- Nazočna od rođenja
- Neovisna o antigenu
- Djeluje protiv većeg broja različitih antigena

Štiti stvaranjem zapreka

- ANATOMSKE
- FIZIOLOŠKE
- STANIČNE
- UPALNE

- Koža
 - Mukozne membrane
 - pH
 - Mikrobicidne tvari
 - Komplement
 - C reaktivni protein
 - Fagociti
 - NK stanice
- Pamćenje: **NE**
Jačina sek. odg. : **ista**

SPECIFIČNA (STEČENA)

- Treća linija obrane
- Nije nazočna od rođenja
- Ovisna o antigenu
- Djeluje specifično protiv antigena

STANIČNA

T limfociti

HUMORALNA

B limfociti

Memorijske stanice

Plazma stanice

Protutijela

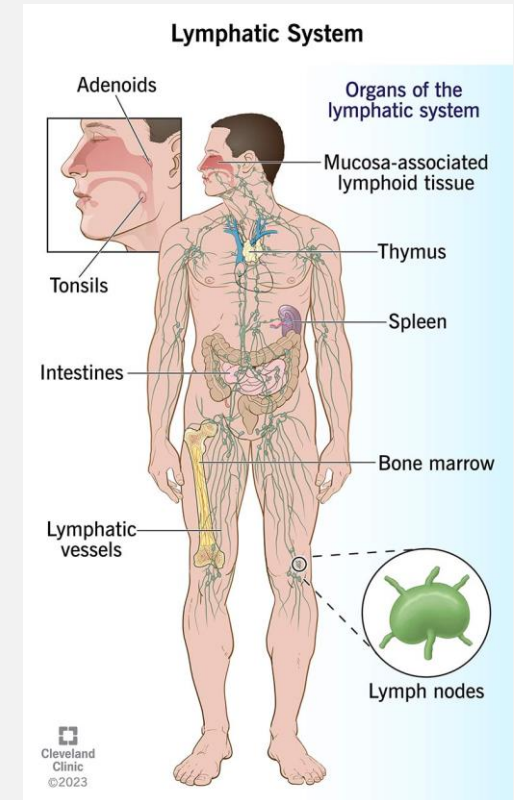
- Pamćenje: **DA**
Jačina sek. odg. : **veća**

The background of the slide features a large, dark silhouette of a human figure standing with arms slightly away from the body. The figure is centered within a large, light-yellow circular area. Surrounding this central area is a vibrant, patterned border filled with numerous colorful, stylized illustrations of various microorganisms, including bacteria, viruses, and fungi, in shades of blue, purple, pink, and green.

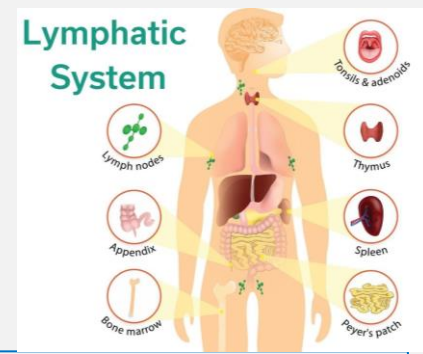
Stanice, tkiva i organi imunosnog sustava

Limfni organi i tkiva

- limfociti nastaju, sazrijevaju i obavljaju osnovnu zadaću
- nepokretne (fiksne) stanice i pokretne stanice
- organizirana cirkulacija limfe i krvi
- inkapsulirani i neinkapsulirani organi
- prema funkciji: primarni (središnji) i sekundarni (periferni) organi



Osnovna uloga primarnih i sekundarnih imunskih organa



○ Primarni organi

- osiguravaju mikrookoliš u kojem sazrijevaju matične stanice što u embrionalnom razdoblju doputuju iz žumančane vreće ili jetre, a nakon rođenja iz koštane srži
- nakon uspostavljanja imunosne zrelosti postupno **propadaju**
- timus i Fabrizioeva bursa u ptica, tj. fetalna jetra i koštana srž kao njeni analozi u sisavaca

○ Sekundarni organi

- imunociti obitavaju, recirkuliraju, međusobno surađuju i djeluju, a razgranata krvna i limfna mreža omogućava njihovu nazočnost u bilo kojem dijelu tijela
- u tkivima perifernog limfatičkog sustava imunosne stanice dolaze u dodir s različitim antigenima tijekom čitavog života te na njih odgovaraju specifično
- specijalizirani za prikupljanje i koncentriranje antigena te započinjanje specifične imunoreakcije
- slezena, limfni čorovi, limfno tkivo pridruženo s sluznicama dišnog, probavnog i mokraćno-spornog sustava, tonzile, crvuljak, Peyerove ploče, epitelne stanice sluznice

RAZLIKE PRIMARNIH I SEKUNDARNIH ORGANA

U primarnim se organima uz limfocite nalaze i epitelne stanice

Dioba limfocita u primarnih organima je neovisna o prisutnosti antigena

Dioba limfocita u perifernim organima odvija se uz prisutnost antigena

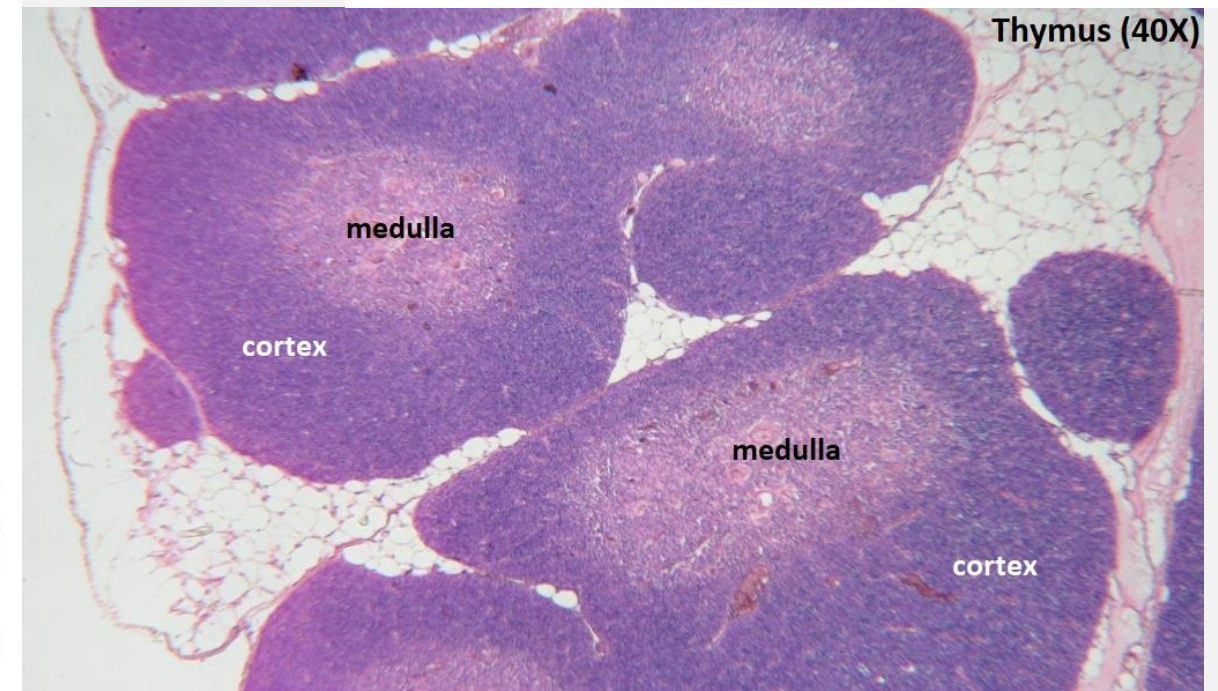
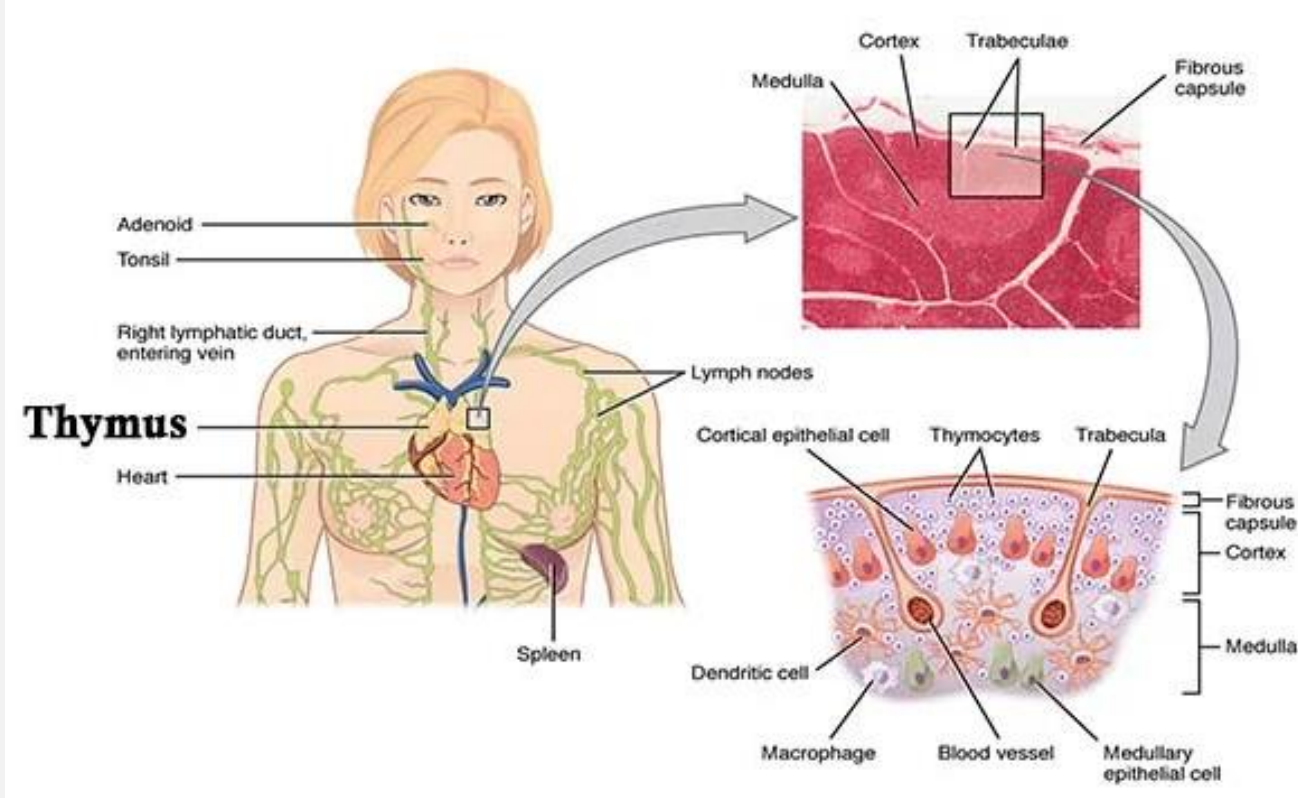
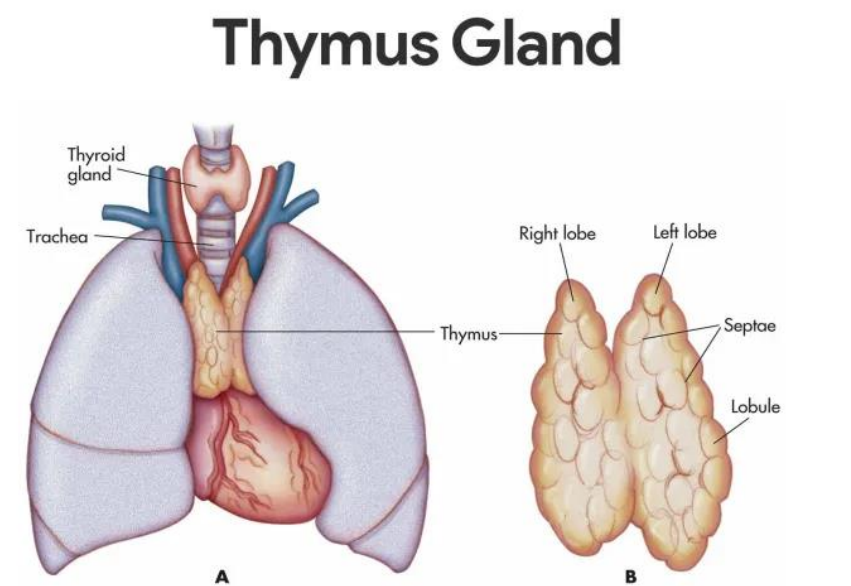
Nakon primjene antigena, promjene se vide samo u perifernim organima

Timus (prsna žlijezda)



- limfoepitelni organ u kojem sazrijevaju limfociti T
- smješten u prsnoj koži iznad srca, a iza prsne kosti (*sternuma*)
- pri rođenju djece teži 15 do 20 g, naglo raste tijekom prve dvije godine života, a kasnije sporije, nakon čega se počinje smanjivati i kržljati, no **nikada ne nestaje**
- sastoji se od dva režnja od kojih je svaki režanj fibroznim tračcima podijeljen na manje režnjeve - građene od kore i srži
- **KORA** je izraženija i zauzima **85 do 90% obujma timusa** → **nezreli timusni limfociti (timociti), epitelne stanice i makrofagi**
- **SRŽ** zauzima **10 do 15% obujma timusa** → zreli limfociti koji napuštaju timus i odlaze u krvni i limfni optok
- na granici kore i srži → dendritičke stanice
- mjesto u kojem prastanice, krećući se od kore prema srži, sazrijevaju do zrelih limfocita T
- ključan u diferencijaciji limfocita pristiglih iz koštane srži u zrele T limfocite
- u srži se nalaze i nakupine epitelnih stanica (**Hassalova tjelešca**) u kojima odumiru stanice apoptozom
- timus napušta 2-5% funkcijskih zrelih stanica, dok ostale odumiru

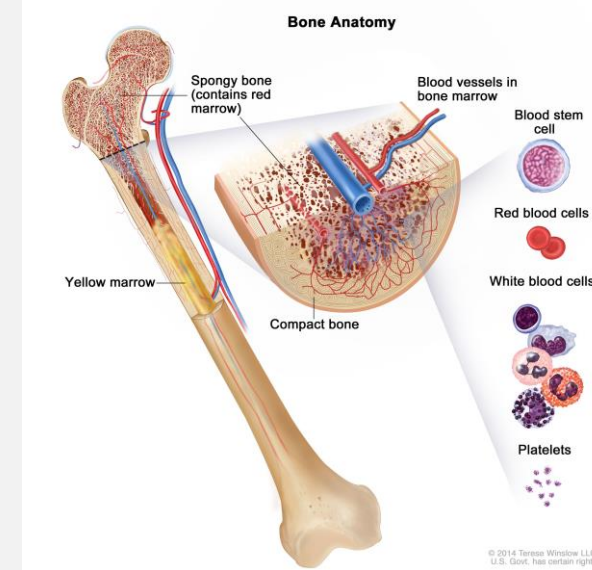
SHEMATSKI PRIKAZ TIMUSA



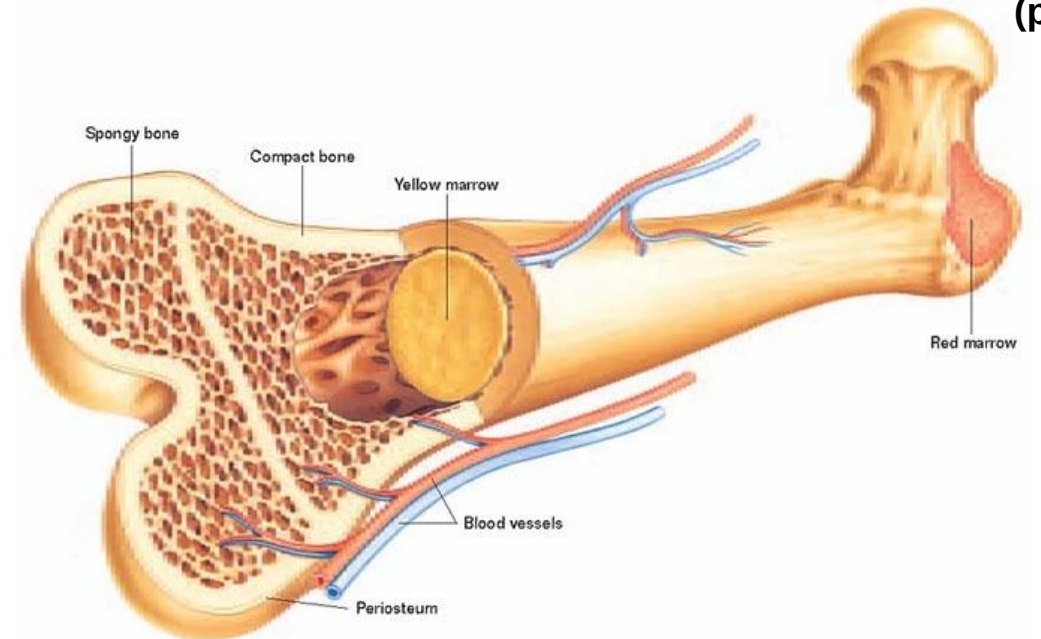
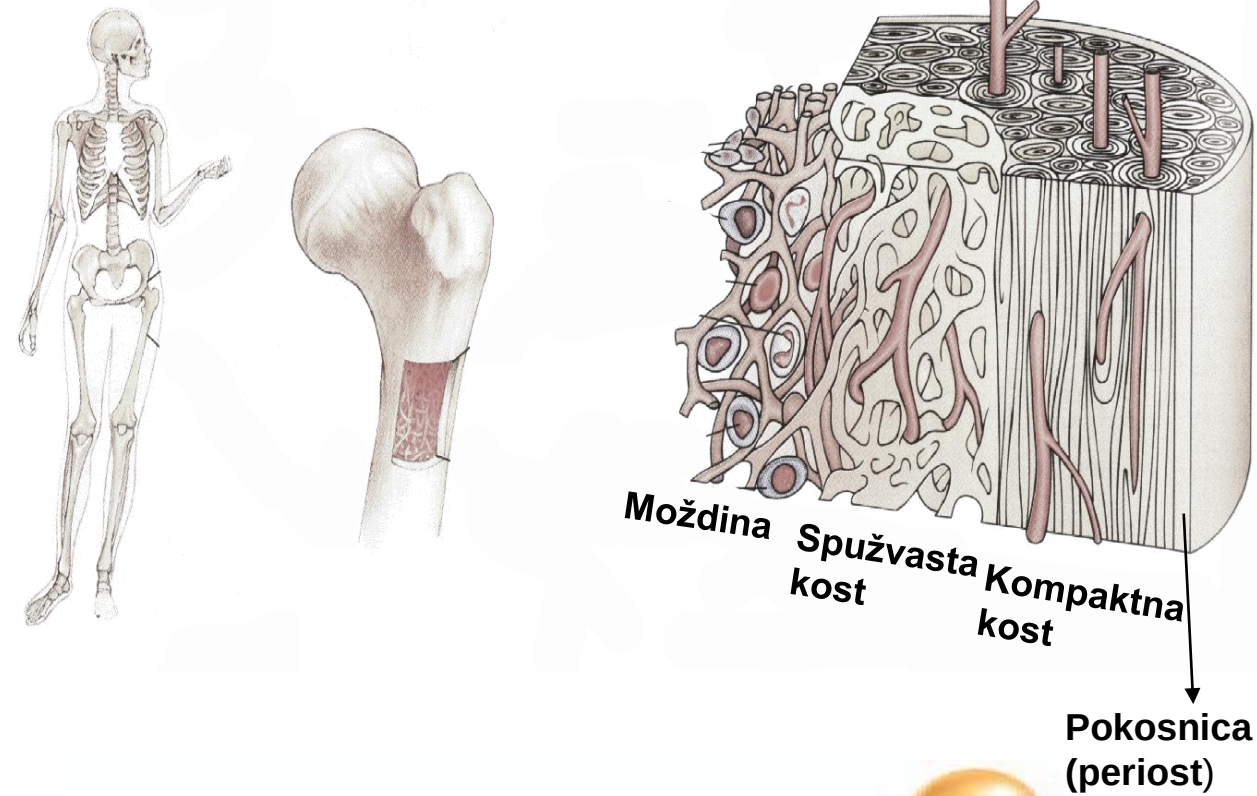
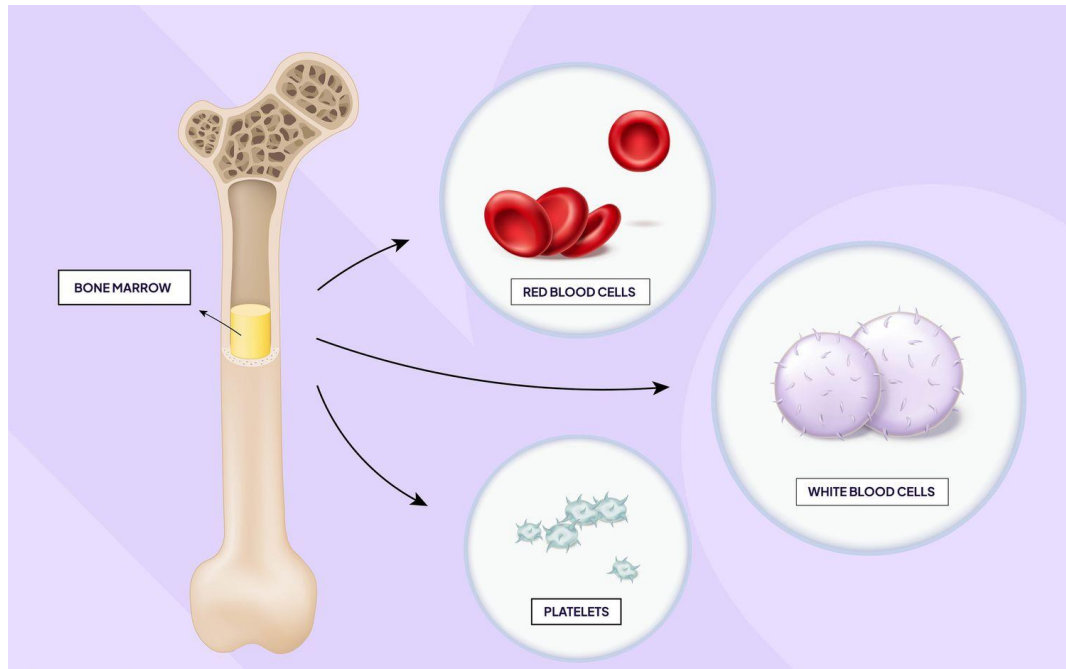
Each thymic lobule consists of an outer cortex and an inner medulla. The cortex stains dark purple due to the high concentration of lymphocytes in the cortex. The medulla stains lighter in color since lymphocytes in the medulla are less densely packed compared to lymphocytes in the cortex.

Koštana srž

- mjesto stvaranja svih krvnih stanica, uključujući prastanice limfocita
- mjesto primarnog sazrijevanja limfocita B
- srž čini retikularna osnova sastavljena od stromalnih stanica u kojima su uklopljene krvne stanice
- **stromalne stanice čine:**
 - masne stanice (adipociti)
 - menzehimalne stromalne stanice
 - endotelne stanice
 - makrofagi
- stromalne stanice proizvode **čimbenike rasta nužne za rast i diferencijaciju stanica**
- osim stromalnih stanica čimbenike za rast i diferencijaciju stanica proizvode i aktivirani T limfociti i makrofagi → mehanizam važan za pojačanu hematopoiezu i obnovu krvnih stanica tijekom zaraze i upale
- uz limfocite B sadrži i plazma stanice → **važan sekundarni limfni organ**

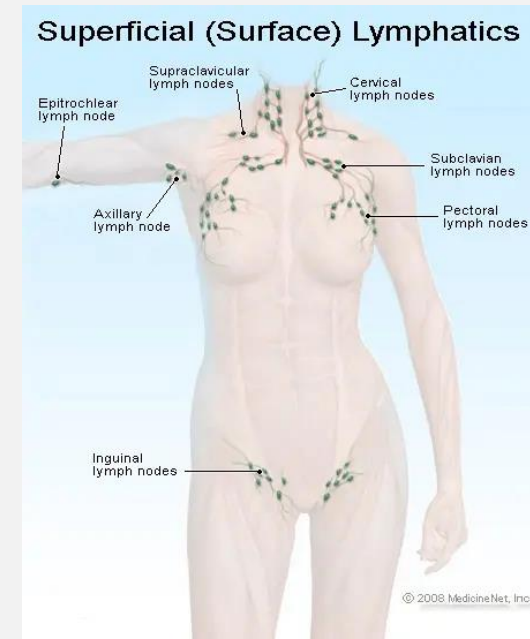


SHEMATSKI PRIKAZ KOŠTANE SRŽI



Limfni čvor

- najbolje organizirani limforetikularni organ perifernog limfatičkog sustava
- male nakupine limfnog tkiva razbacane uzduž limfnih žila → obrambeni filtri umetnuti u limfne žile - zaustavljaju antigene prije ulaska u krvni optjecaj
- filtriraju antigene pri prolasku intersticijske tekućine i limfe s periferije u *duktus toracikus*
- strateški grupirani na više mjesta u organizmu - vratu, aksili, medijastinumu, trbušnoj šupljini, preponama



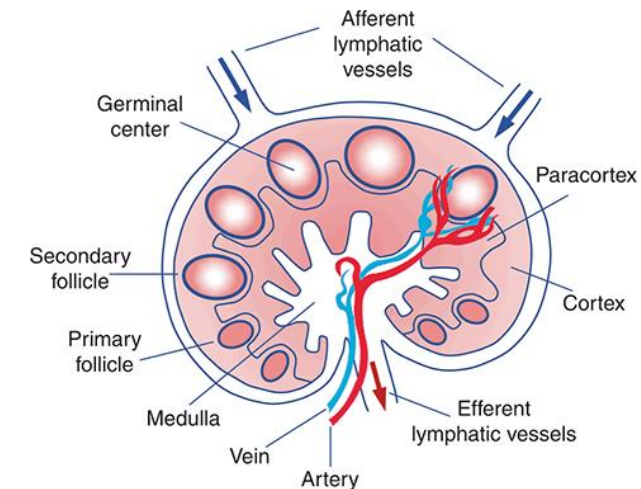
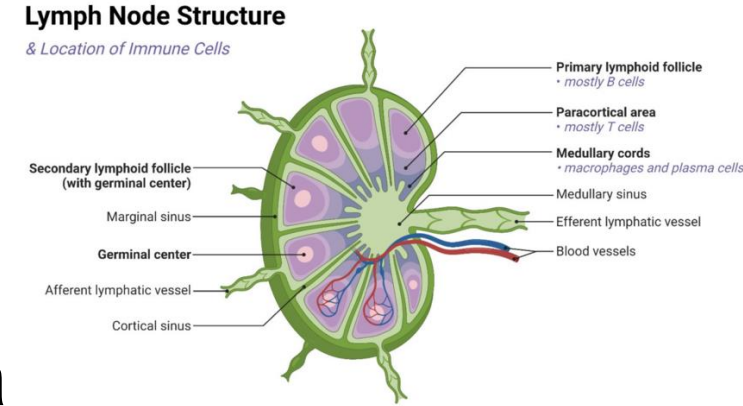
Grada limfnog čvora

1. Vanjsko područje ili kora (korteks) – bogato stanicama

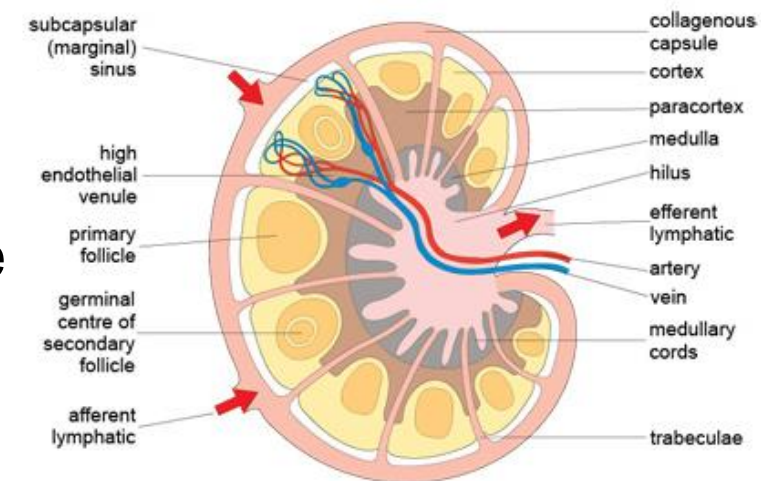
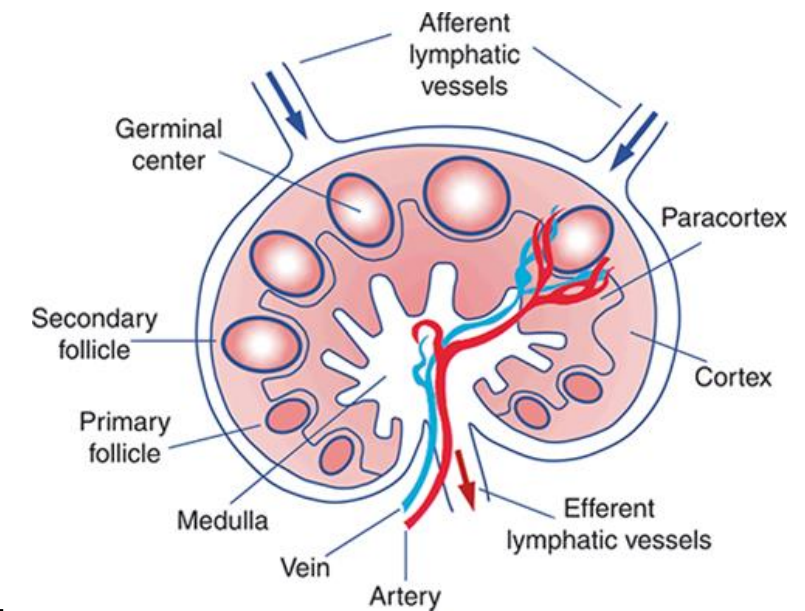
- a) supkapsularno područje
- b) parakortikalno područje – limfociti, dendritičke stanice, makrofagi

2. Unutarnje područje ili srž (medula) – siromašno stanicama

- a) medularni tračci – makrofagi i plazma stanice
- b) medularni sinusi – makrofagi



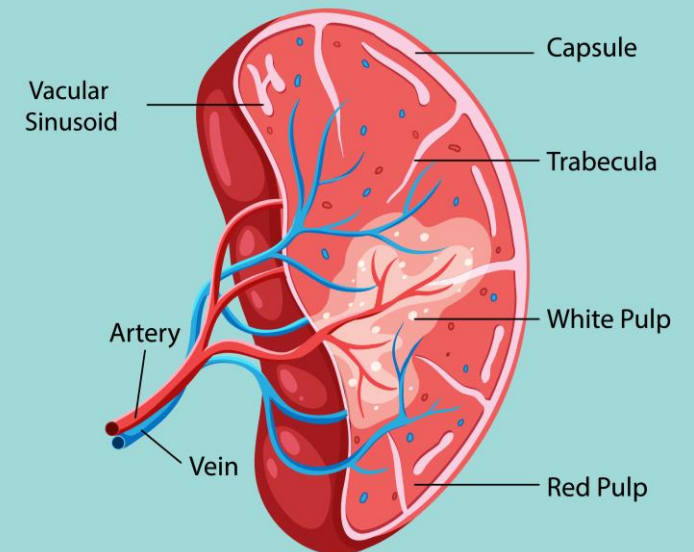
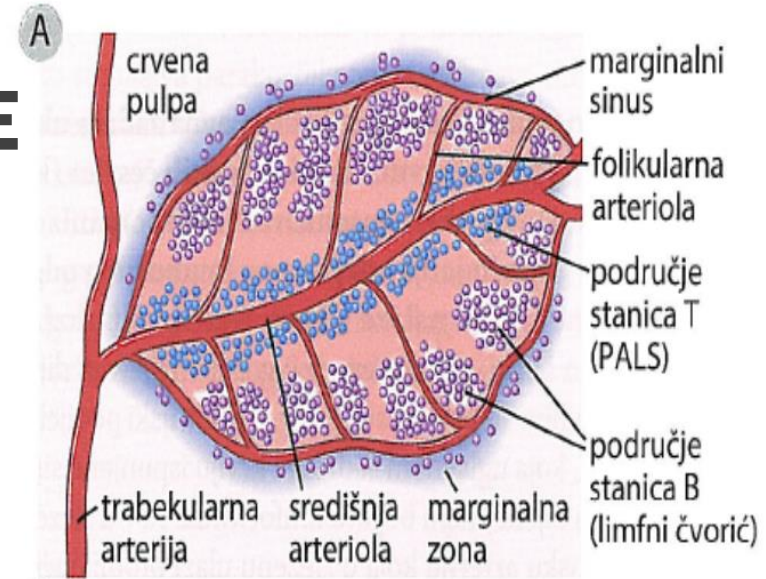
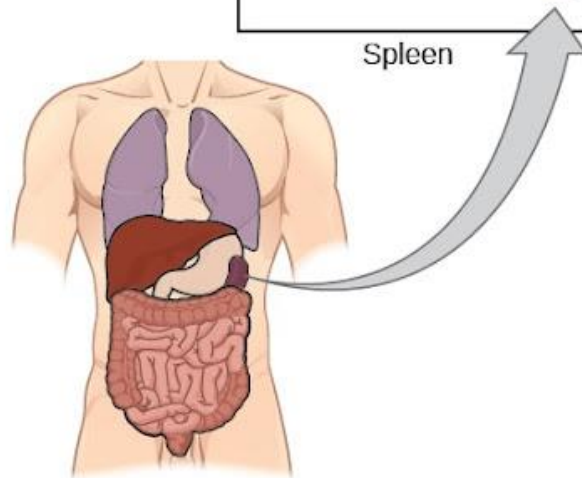
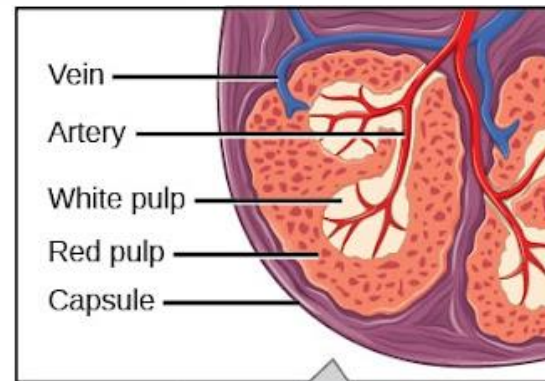
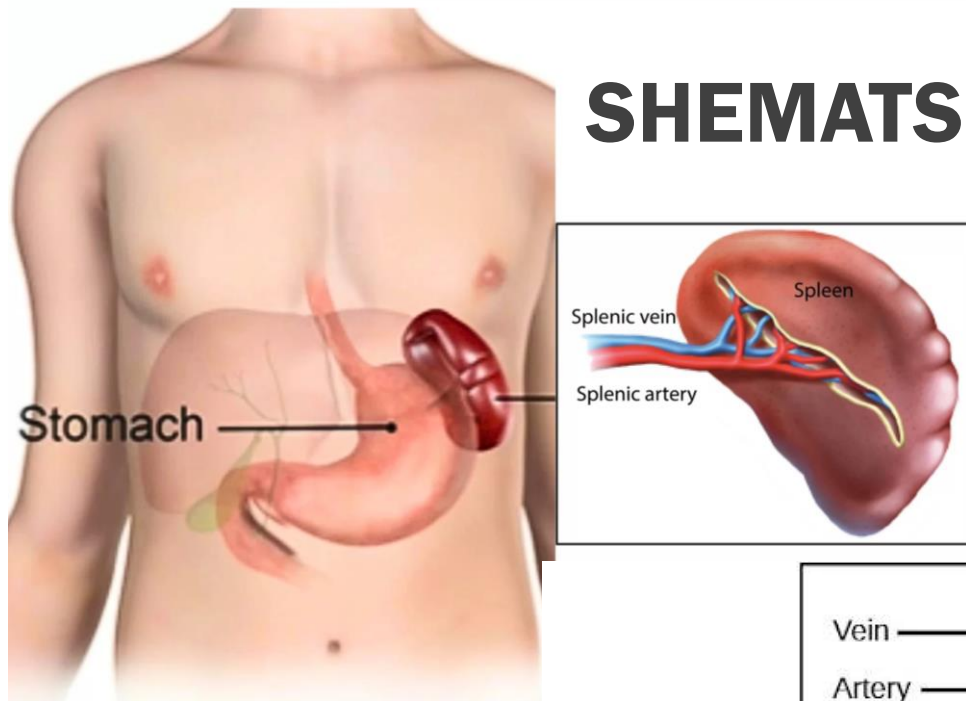
- limfne čvorove obavija vezivna čahura, a nastavci čahure protežu se u unutrašnjost dijeleći čvor u režnjiće
- vanjski dio svakog režnjića naziva se kora koja sadrži brojne limfne folikule - limfne čvoriće sa zametnim središtima ili bez njih
- razlikujemo primarne i sekundarne čvoriće
- **primarni čvorići** su nakupine limfocita bez zametnih središta
- u **sekundarnim čvorićima** unutar zametnih središta ili germinativnih centara smješteni su veliki centroblasti tj. limfociti B koji se intenzivno dijele nakon dodira s antigenom stvarajući centrocite
- u svijetlijem apikalnom dijelu središta, centrociti dolaze u dodir s folikularnim dendritičkim stanicama
- folikularne dendritičke stanice svojim nastavcima predočavaju vezane native (neprerađene) antigene centrocitima koji se diferenciraju u izvršne (efektorske) stanice → preteče plazma stanica ili memorijskih stanica



Slezena

- organ perifernog limfatičkog sustava
- nema aferentnu limfnu žilu; reagira na antigene koji dolaze direktno iz krvi → filter za krv i važan hematopoetski organ (stvaranje limfocita)
- smještena u gornjem lijevom kvadrantu trbušne šupljine
- obavijena je vezivnom čahuricom čiji se nastavci protežu u unutrašnjost i dijele slezenu u više režnjića; režnjiće ispunjava tkivo slezene → pulpa
- pulpa slezene sastavljena je od retikuloendotelnih stanica, venskih sinusa i mreže krvnih kapilara
- slezena sadrži - crvenu i bijelu pulpu
- **Crvena pulpa** - sinusi i stanični tračci s makrofagima, eritrocitima, limfocitima, trombocitima, dendritičkim stanicama i plazma stanicama
- **Bijela pulpa** (Malpighijeva tjelešca) - limfno tkivo organizirano u područja koja sadrže limfocite T i limfocite B
- limfociti T uglavnom su smješteni oko središnje arteriole, a limfociti B organizirani su u primarne (nestimulirane) folikule s nestimuliranim limfocitima B, te u sekundarne (stimulirane) folikule koji uglavnom sadrže pamteće i dendritične stanice te makrofage
- slezena obavlja i druge funkcije → rezervoar za trombocite, eritrocite i granulocite, a služi i za uklanjanje starih eritrocita

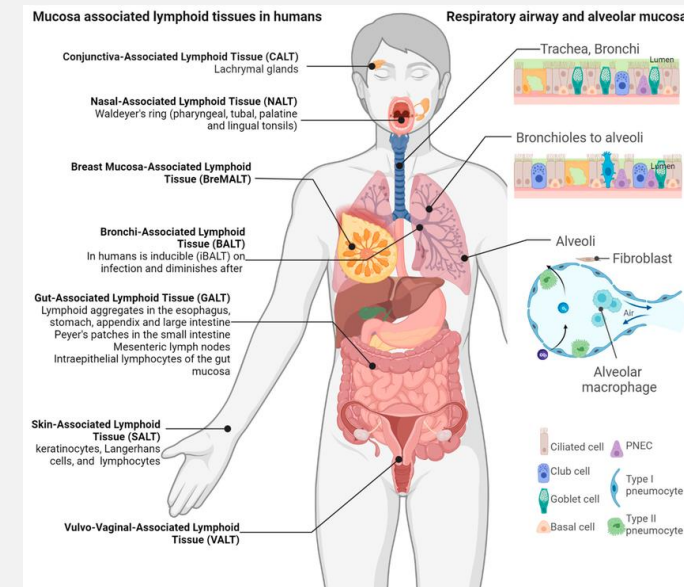
SHEMATSKI PRIKAZ SLEZENE



The spleen filters blood, removes old and damaged red blood cells, stores blood, and supports the immune system by producing and storing white blood cells and antibody

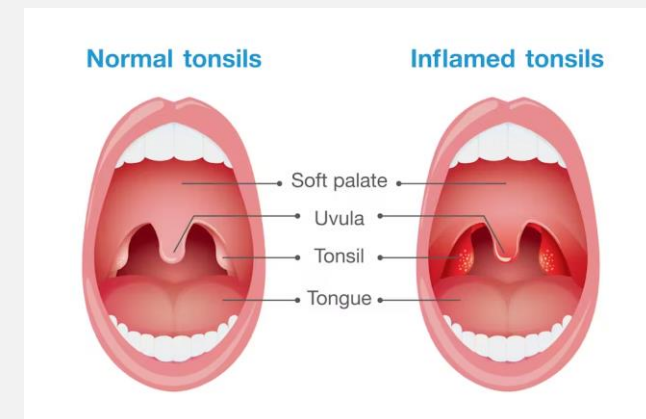
Limfna tkiva pridružena sluznicama

- nemaju ovojnicu
 - nalaze se u stijenci probavnog, dišnog i mokraćno-spolnoga sustava
 - bogata plazma stanicama i intraepitelnim limfocitima T
 - neka tkiva su dobro organizirane strukture (tonzile, Peyerove ploče), a druga se sastoje od difuznih nakupina ili pojedinačnih stanica u sluznicama
- **MALT**- limfno tkivo u sluznici dišnog te mokraćno-spolnog sustava (engl. *mucosa associated lymphoid tissue*)
 - **GALT** limfno tkivo u sluznici probavnog sustava tj. (engl. *gut associated lymphoid tissue*)
 - **BALT** - limfno tkivo pridruženo bronhima (engl. *bronchus-associated lymphoid tissue*)
 - **NALT** - limfno tkivo pridruženo nosu i grlu (engl. *nasal-associated lymphoid tissue*)
 - **SALT** - limfno tkivo pridruženo koži (engl. *skin-associated lymphoid tissue*)



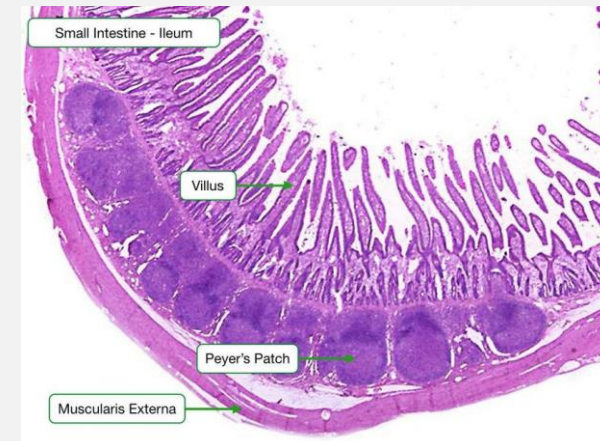
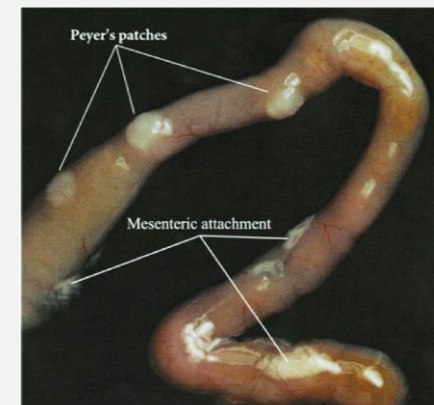
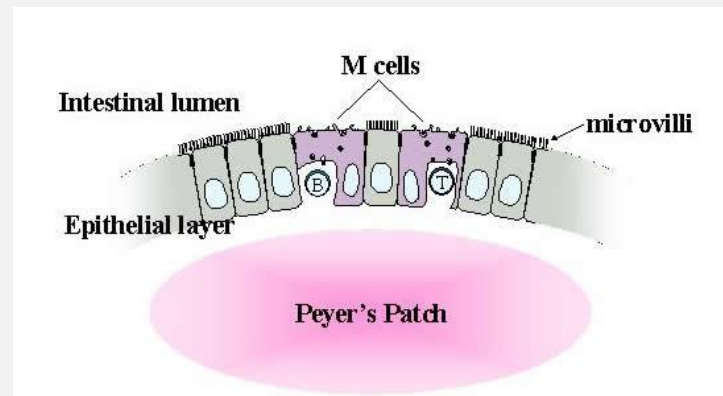
Tonzile (krajnici)

- parni ovalni limfoepitelni organi → smješteni na početku probavnog i dišnog sustava
- važni u obrani od peroralnih i aerogenih infekcija koji dopijevaju preko sluznice nosne i usne šupljine
- površina tonzila izbrazdana epitelnim kriptama ždrijelne sluznice što omogućuje bliski doticaj antigena i tonzila
- u dubini se nalaze tipični limfni čvorići sa zametnim središtima koja sadržavaju limfocite B
- oko čvorića nalaze se limfociti T, a prema epitelu limfociti B i plazma stanice koje sintetiziraju IgA



Peyerove ploče i limfno tkivo crvuljka

- nakupina limfnih stanica u submukozi tankog crijeva, koje sadržavaju limfne čvoriće
- oko 50% limfocita B u limfnim čvorićima stvara IgA
- između i iznad limfnih čvorića nalazi se zona limfocita T čija je recirkulacija omogućena postkapilarnim venulama
- epitel iznad Peyerovih ploča specijaliziran je za prijenos antigena u limfno tkivo
- slična nakupina tkiva nalazi se u submukozi crvuljka
- epitelne stanice sluznice prenose antigene iz šupljih organa (crijeva, bronhi) do limfnih struktura → specijalizirane **stanice M** (engl. *microfold cells*) koje endocitozom upijaju antigene s površine sluznice te prenose do džepova u kojima se nalaze limfociti T i B, te makrofagi



Difuzno limfno tkivo sluznica

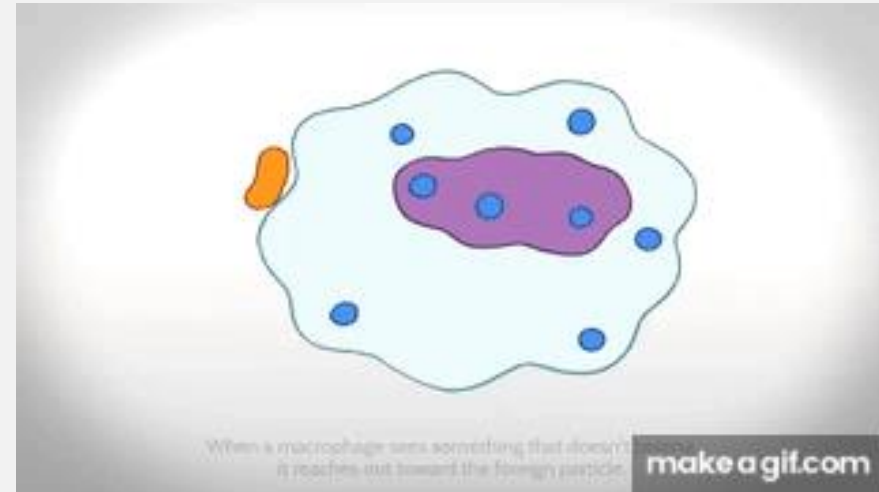
- u sluznici probavnog, dišnog i mokraćno-spolnoga sustava nalaze se difuzno razasuti limfociti T te limfociti B i plazma stanice koje izlučuju IgA
- te stanice nalaze se u lamini propriji, ali nalaze se i između epitelnih stanica (intraepitelni limfociti), te u mišićnom sloju sluznice
- u lamini propriji nalaze se pretežno aktivirani limfociti T vrste $\alpha\beta$, te oko 2/3 pomagačkih limfocita T, a 1/3 citotoksičnih limfocita T

Fagociti

- stanice koje prve dolaze u dodir s mikroorganizmima ili stranim tvarima
- mehanizam djelovanja → endocitoza, pinocitoza, te fagocitoza
- fagocitoza je mehanizam nespecifične imunosne obrane
- sve stanice nastaju u koštanoj srži
- monociti/makrofagi, Kupfferove stanice (jetra), mezangijalne stanice (bubreg), mikroglia (mozak), eozinofili i neutrofili

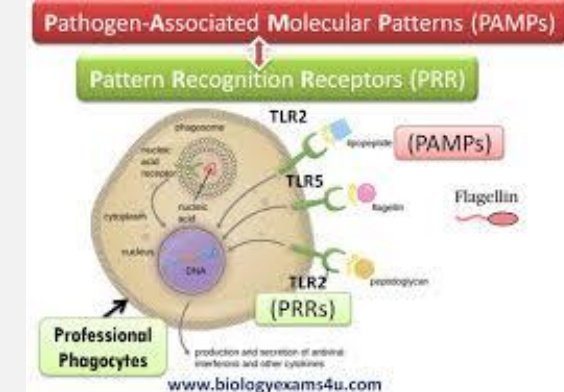
Svojstva fagocita

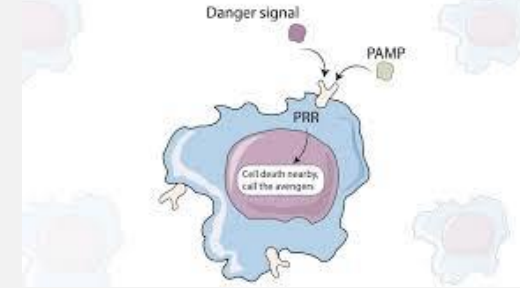
- ameboidno kretanje
- kemotaksija
- dijapedeza
- ekstravazacija
- fagocitoza



Receptori fagocita

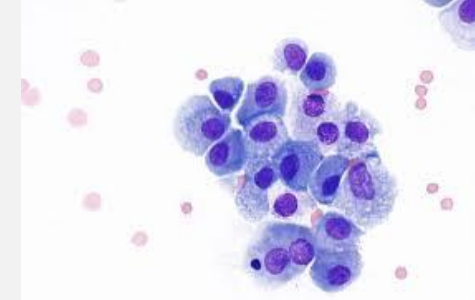
- izražavaju **dvije velike skupine receptora**:
 1. receptori za prepoznavanje obrasca (engl. *pattern recognition receptors*, PRR)
 2. opsoninski receptori
- **PRR receptori** prepoznaju molekularne obrasce patogenih mikroorganizama (engl. ***Pathogen-Associated Molecular Patterns***, PAMP)
- **PAMP** - molekule tipične za mikroorganizme - zajednički i nepromjenjivi dijelovi mikroorganizama (evolucijski konzervirane)
- primjeri PAMP: glikolipidi iz mikobakterija, manan iz stijenke plijesni, lipopolisaharid iz bakterijske stijenke





- PRR receptori:
 - a) receptori tipa lektina – vežu šećerne ostatke
 - b) receptori slični proteinu Tollu (engl. *Toll-like receptors*, TLR) – smješteni na membrani → prepoznaju izvanstanične produkte mikroorganizama ili u citosolu → mikrobni produkti nastali unutar stanice
- TLR receptori - najvažnija skupina receptora urođene imunosti → aktivacija dovodi do proizvodnje antimikrobnih peptida i proteina te lučenja proupalnih citokina
- **Opsoninski receptor** - omogućuju olakšanu fagocitozu fagocitima
 - a) receptori za Fc-ulomak imunoglobulina (FcR)
 - b) receptori za komplement (CR)
- Opsonizacija - proces promjene površine nekog patogena ili čestice kako bi ih fagociti lakše prepoznali i apsorbirali

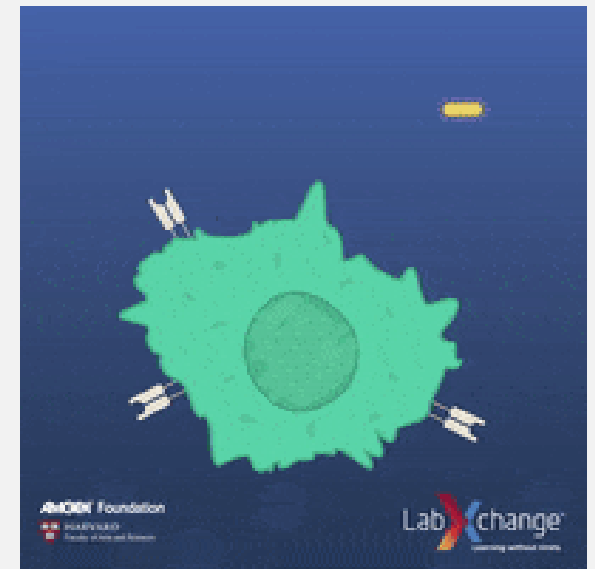
Monociti i makrofagi



- mijelopoetska prastanica → prastanica monocitne loze → promonociti → monociti koji prelaze u krv
- sazrijevanje potiču – čimbenik poticanja granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) i čimbenik poticanja monocitnih kolonija (M-CSF)
- borave u krvi jedan do četiri dana i potom odlaze u tkiva gdje postaju tkivni makrofagi
- nalaze se u različitim tkivima i seroznim šupljinama → slobodne i fiksne stanice
- **slobodni makrofagi**: peritonealna i pleuralna šupljina, koštana srž, slezena i limfni čvorovi
- **fiksni makrofagi** u tkivima: histiociti, Kupfferove stanice, mezengijalne stanice, alveolarni makrofagi

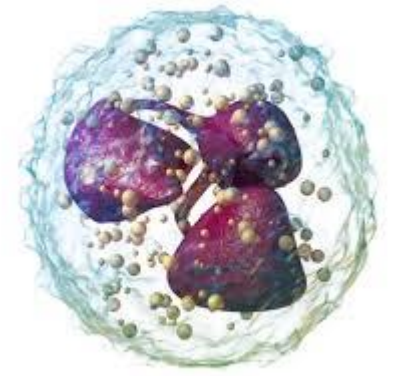
Funkcija makrofaga

- čistači tkivnih prostora - fagocitiraju apoptotičke stanice, oštećene eritrocite i brojne čestice
- glavne funkcije: kemotaksija, lučenje različitih tvari, fagocitoza, liziranje mikroorganizama i predočivanje antigena limfocitima T
- luče brojne tvari:
 - a) proupalne citokine (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12)
 - b) upalne posrednike (prostaglandine i leukotriene)
 - c) koagulacijske čimbenike (protrombin)
 - d) enzime (lizozim, elastaze i kolagenaze)
 - e) reaktivne intermedijare kisika i dušika (H_2O_2 , OH, NO, NO_2^-)
- nosioci nespecifične imunosti, ali sudjeluju i u specifičnoj imunosti



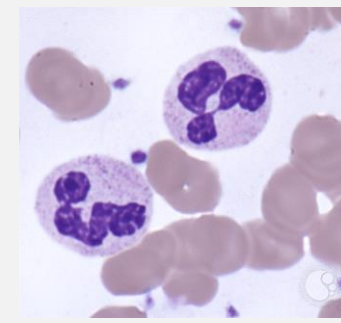
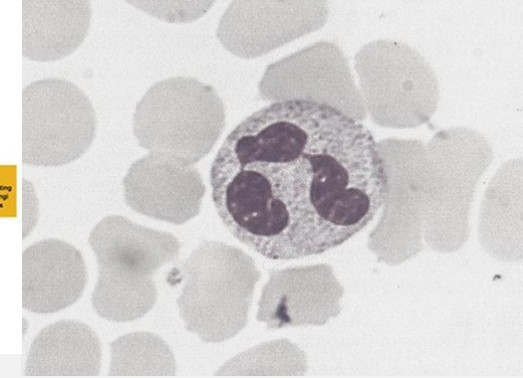
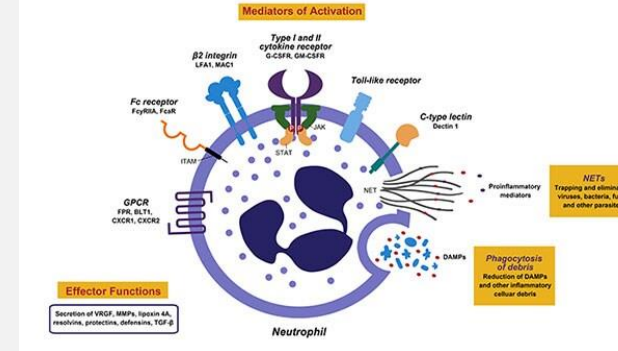
Neutrofili

- nalaze se u krvi i mnogobrojnim tkivnim prostorima
- nastaju i sazrijevaju u koštanoj srži
- sazrijevanje se odvija pod utjecajem 2 citokina – čimbenik poticanja granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF) i čimbenik poticanja granulocitnih kolonija (G-CSF)
- u krvi žive kratko (6 – 10 sati), a u tkivima oko 1 do 2 dana



Morfologija i svojstva neutrofila

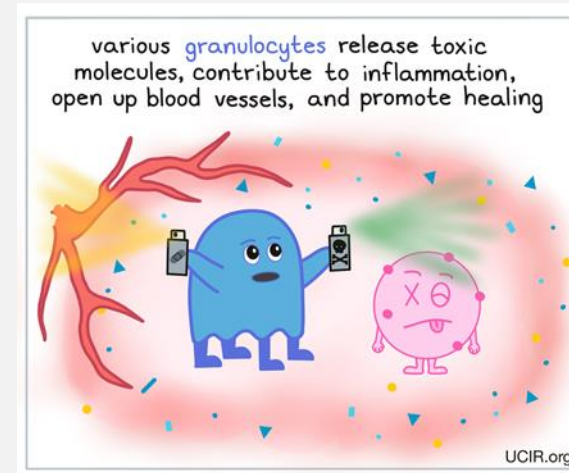
- segmentirana jezgra
- dvije vrste granula:
 - a) primarne (azurofilne) – lizosomi → mijeloperoksidaza, kisela hidrolaza, kationski proteini
 - b) sekundarne (neutrofilne, specifične) – laktoferin, lizozim, elastaze, kolagenaze
- ne sadržavaju mitohondrije; energija → citoplazmatski glikogen
- migracija, prolazak kroz krvožilne stijenke, reagiranje na kemotaktične stimulanse, fagocitoza i degranulacija
- kemotaksija - bakterijski produkti, kemokini (IL-8), receptori za komplement
- izražavaju Fc receptor, receptor za komplement, receptor za C-reaktivnu bjelančevinu



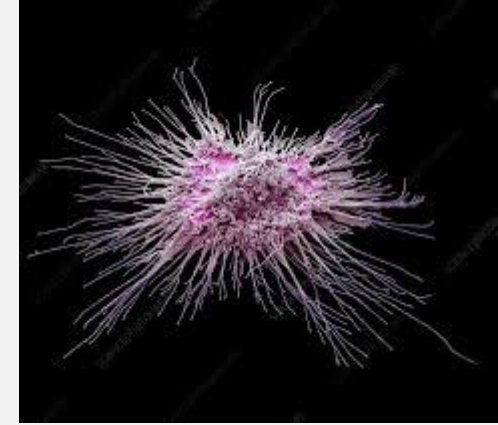
Eozinofili



- važni u obrani od većih parazita i za nastanak alergije
- sazrijevanje pomažu → IL-3 i IL-5
- u tkivima borave dulje nego neutrofili (nekoliko dana)
- nalazimo ih u sluznicama probavnog i dišnog sustava
- jezgra - dva segmenta; citoplazma - velika acidofilna zrnca
- izražavaju receptore za ulomke komplementa, Fc receptore za IgE (FcεRI) i IgG



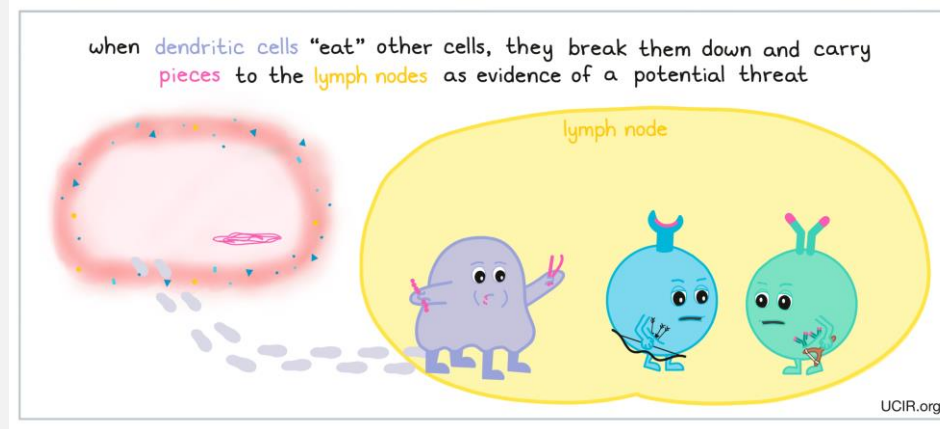
Predočne stanice (APC)



- stanice koje predočuju antigene limfocitima T
- dva mehanizma predočivanja antigena:
 - a) predočivanje prerađenih antigena (peptida) limfocitima T
 - b) predočivanje nativnih (neprerađenih) antigena limfocitima B
- stanice koje predočuju antigene limfocitima T – 2 različita načina: **egzogenim** i **endogenim** putem
- egzogeni put – uhvaćeni antigen APC vežu za MHC II i predočuju ga pomagačkim limfocitima T CD4+
- endogeni put – u citoplazmi se prerađuje uhvaćeni antigen kojeg APC vežu za MHC I i predočuju citotoksičnim limfocitima T CD8+
- APC koje predočuju antigen CD4+ stanicama – profesionalne predočne stanice
- **3 glavne skupine** profesionalnih predočnih stanica:
 1. Dendritičke stanice
 2. Makrofagi
 3. Limfociti B

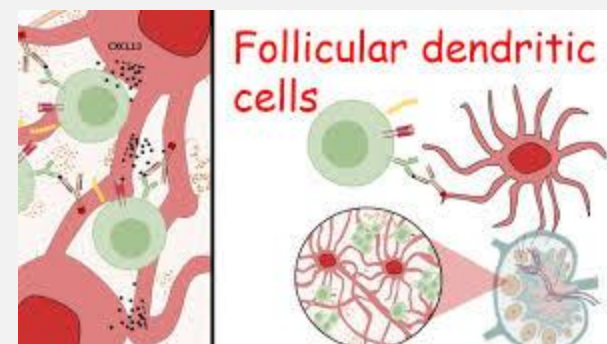
Dendritičke stanice

- duge i razgranate citoplazmatske izdanke
- nađene u svim tkivima i organima osim mozga i rožnice
- potječu od mijelopoezne prastanice koštane srži
- razlikuje se nekoliko podskupina stanica:
 - a) Langerhansove stanice – koža
 - b) intersticijske dendritičke stanice – intersticijski prostor gotovo svih tkiva
 - c) dendritičke stanice podrijetla monocita – razvijaju se tijekom upalnog procesa
 - d) plazmocitoidne dendritičke stanice
 - e) konvencionalne dendritičke stanice



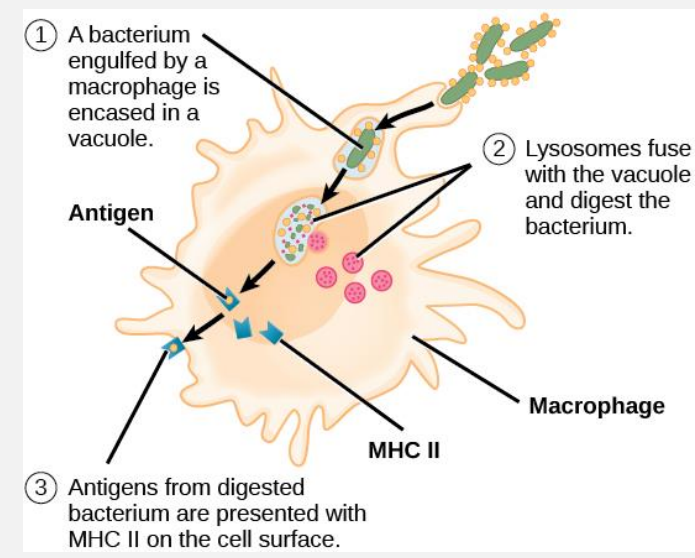
Funkcijske značajke dendritičkih stanica

- sposobnost predočivanja i egzogenih i endogenih antigenskih peptida
- egzogene antigene upijaju endocitozom odnosno pinocitozom posredovanom receptorima
→ receptor za manozu, receptori tipa lektina
- važni u predočavanju virusnih antigena → razgrađuju se u citoplazmi, a peptidi se predočuju na površini u sklopu MHC I molekula
- **Folikularne dendritičke stanice**
 - nalaze se u zametnim središtima sekundarnih limfnih folikula
 - receptori za Fc ulomak i ulomke C3-komponente komplementa
 - vežu nativni antigen, te ga neprerađenoga predočuju **limfocitima B**



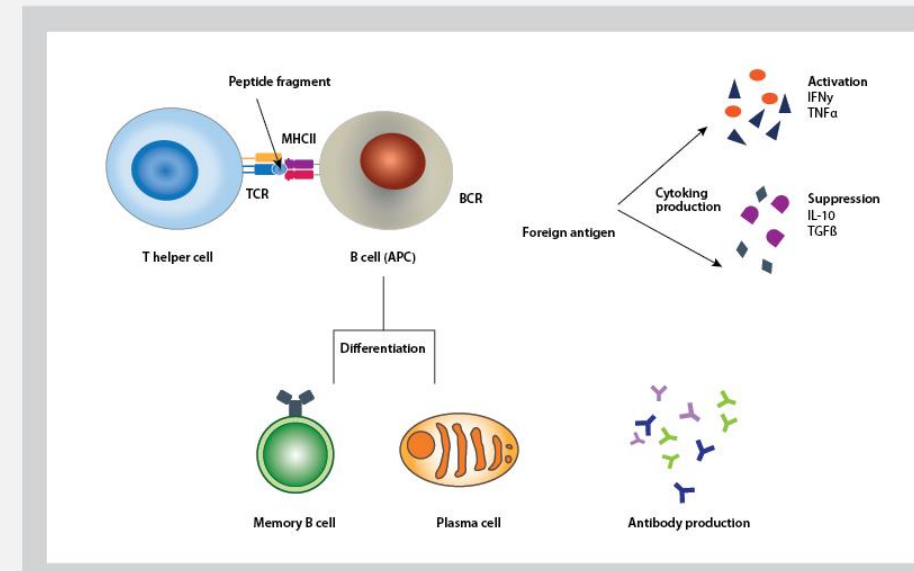
Makrofagi kao predočne stanice

- nepodraženi makrofagi ne izražavaju MHC II ni kostimulacijske molekule, pa slabo predočuju antigene limfocitima T
- ukoliko makrofag ne može sam ukloniti “uljez” - fagocitoza potiče sintezu molekula MHC II i kostimulacijskih molekula → aktivirani makrofagi tada postaju prave predočne stanice
- makrofagi u marginalnoj zoni slazene izražavaju receptore za Fc ulomak IgG i za ulomke C3-komponente komplementa → predočivanje nativnih antigena limfocitima B



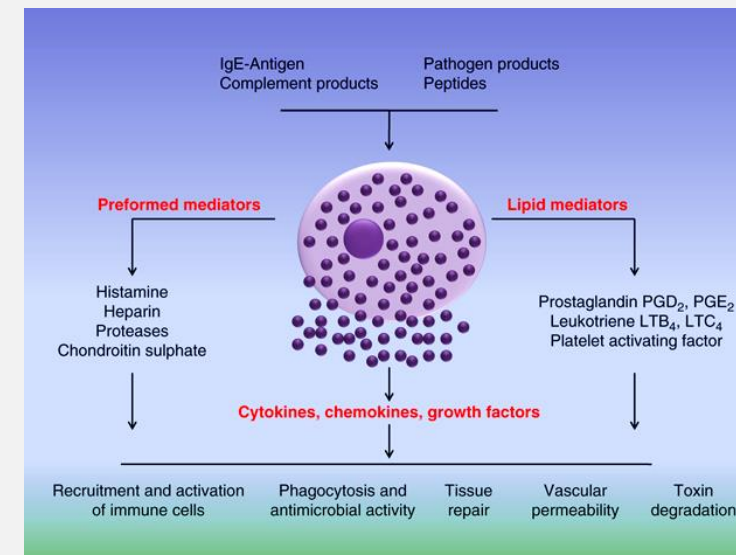
Limfociti B kao predočne stanice

- topljive antigene limfocitima T predočuju limfociti B → vežu antigen specifičnim imunoglobulinskim receptorom
- kompleks antigena i imunoglobulinskog receptora - unesen u stanicu putem endocitoze
- u endosomima antigen biva razgrađen na peptide i predočen na površini limfocita B u sklopu MHC II molekula → limfociti T prepoznaju kompleks peptida i molekula MHC II, te se aktiviraju i luče citokine koji stimuliraju limfocit B u proizvodnji protutijela



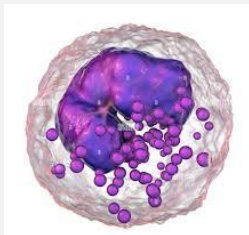
Posredničke stanice

- sudjeluju u imunoreakciji - izlučuju kemijske tvari, ali uzrokuju i oštećenje tkiva
- pojačavaju upalni proces, mijenjaju tonus glatkog mišića, povećavaju propusnost krvnih žila
- bazofili, mastociti, trombociti i enterokromafine stanice



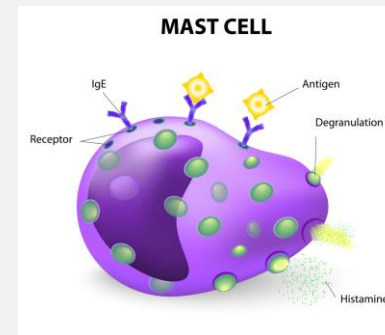
- morfološki i funkcijski slične stanice

BAZOFILI



- nastaju i sazrijevaju u koštanoj srži
- mitotički inaktivni
- citoplazma – tamno modro-ljubičasta zrnca → heparin, histamin
- enzimi - dehidrogenaza i dekarboksilaza
- malobrojne stanice krvi
- u tkivima se ne nalaze
- na membrani izražavaju receptor jakog afiniteta za Fc-ulomak IgE

MASTOCITI



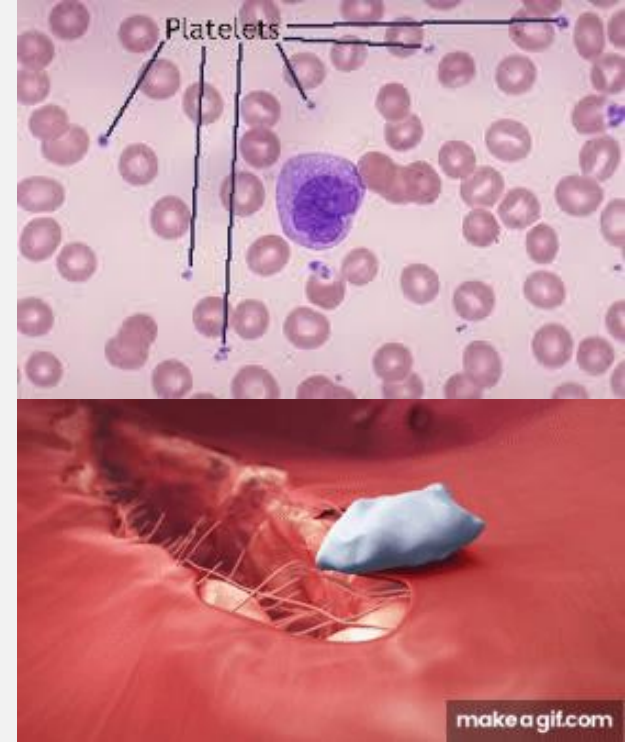
- sazrijevaju izvan koštane srži
- sposobnost diobe
- veći od bazofila
- zrnca → heparin, histamin
- izražavaju receptor jakog afiniteta za Fc-ulomak IgE
- vezivno tkivo, dlačni folikuli, masno tkivo, submukoza probavnog i dišnog sustava, puća, peritonealna šupljina, te u ovojnicama mozga i perifernih živaca

Karakteristike bazofila i mastocita

- zrnca koja sadržavaju:
 - a) vazoaktivne tvari - histamin i histaminu srodne tvari
 - b) posrednike upale - prostaglandine i leukotriene
 - c) čimbenik kemotaksije eozinofila
- oni smješteni u blizini vanjskih površina - važni u akutnoj upalnoj reakciji

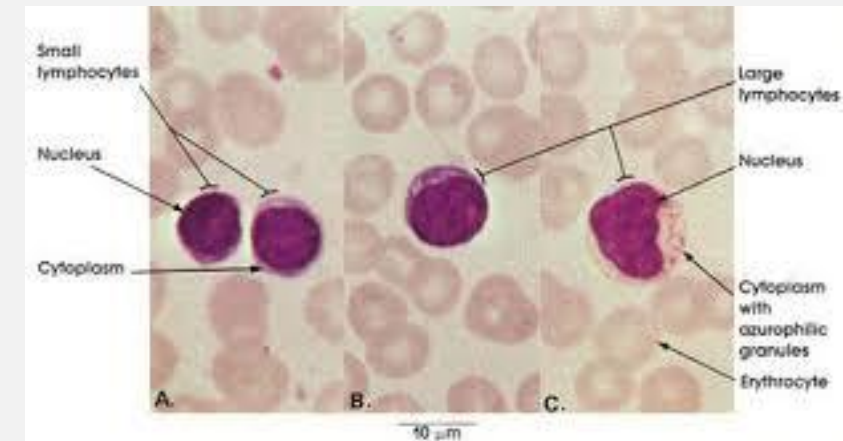
Trombociti

- nastaju iz megakariocita u koštanoj srži
- važni u hemostazi, ali imaju ulogu i u imunoreakcijama
- sadržavaju zrnca → histamin, serotonin i čimbenike koje aktiviraju komplement
- tvori se oslobađaju kada se kompleks antigena i protutijela veže za trombocite preko Fc receptora za IgG i IgE



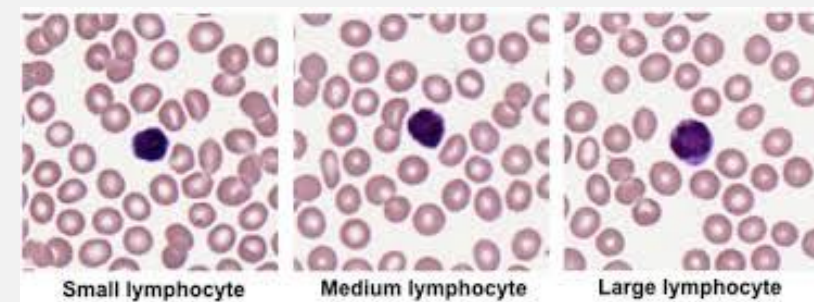
Limfociti

- naziv za sve razvojne stadije limfocita → nemaju svi izgled tipičnog limfocita
- prema fizičkim svojstvima se razlikuju prema veličini, gustoći i sposobnosti prijanjanja (adherencije)
- prema citomorfologiji razlikujemo: male limfocite, srednje velike limfocite, velike limfocite, plazma stanice i limfoblaste
- **Mali limfocit**
 - čini većinu limfocita
 - oskudna citoplazma, jezgra zauzima veći dio
 - kromatin zgusnut → stanice s malom genskom aktivnošću
 - nerazvijena endoplazmatska mrežica → slaba metabolička i proizvodna aktivnost stanice
 - svi nepodraženi limfociti T i B, kao i memorijski limfociti



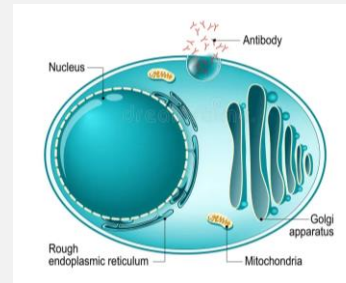
- **Srednje veliki i veliki limfociti**

- manje od 5% limfocita u perifernoj krvi
- veća količina citoplazme, rjeđi kromatin
- u velikim limfocitima se vide crvene granule → veliki granulirani limfociti pripadaju populaciji NK stanica koje imaju svojstvo citotoksičnosti



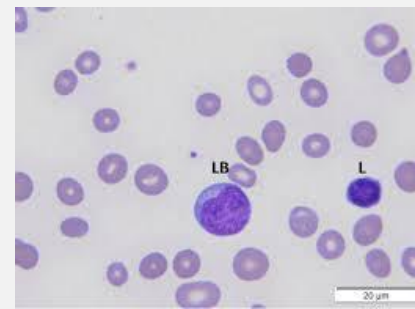
- **Plazma stanica**

- krajnje diferencirani oblik limfocita B
- velika, okrugla ili ovalna stanica (12 – 16 μm)
- ekscentričan položaj jezgre, bazofilna citoplazma, razvijena endoplazmatska mrežica i Golgijev aparat



- **Limfoblast**

- naziv za limfocit koji prolazi diobu
- nalazimo ih tijekom **primarne** diferencijacije limfocita u timusu i koštanoj srži, ali i među zrelim limfocitima podraženim antigenom tijekom **sekundarne** diferencijacija limfocita
- predstavnik je B-limfoblast (centroblast) u zametnim središtima folikula limfnog čvora



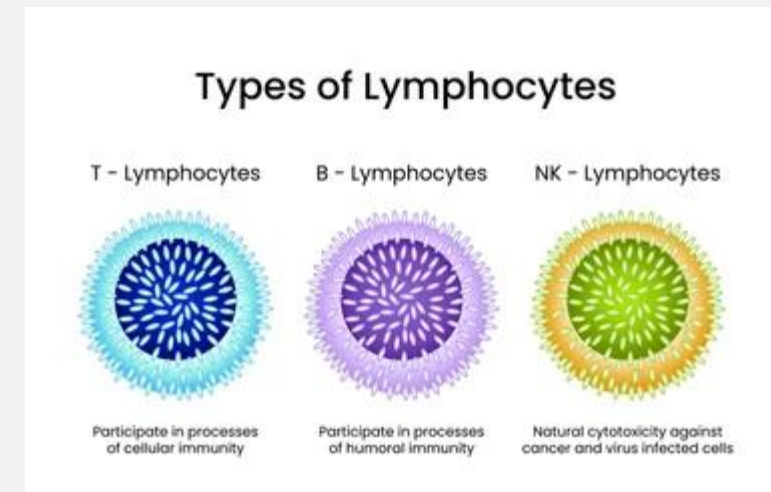
- limfociti, kao i drugi leukociti, izražavaju molekule → leukocitnim diferencijacijskim antigenima (LDA)
- LDA se još nazivaju i staničnim biljezima - membranske i citoplazmatske molekule koje imaju brojne biološke uloge → pomoću tih molekula se otkrivaju različite skupine i podskupine limfocita

Životni vijek limfocita

- **naivni ili djevičanski limfociti** - limfociti koji nisu došli u dodir s antigenom → životni vijek kratak
- efektorske (izvršne) stanice – kratkovjeke
- memorijski limfociti - dugovjeke

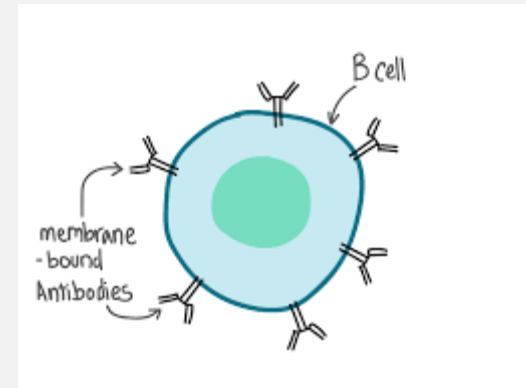
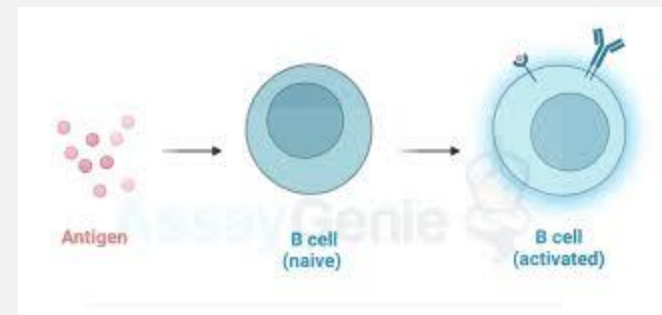
Vrste limfocita

- razlikuju se prema podrijetlu, prema vrsti receptora za antigen, izražaju membranskih biljega, smještaju u perifernim limfnim organima i načinu aktivacije, te prema svojoj funkciji u imunosnom sustavu
- mogu se svrstati u populacije (skupine) i subpopulacije (podskupine)
- **tri osnovne populacije: limfociti T, limfociti B i NK stanice**



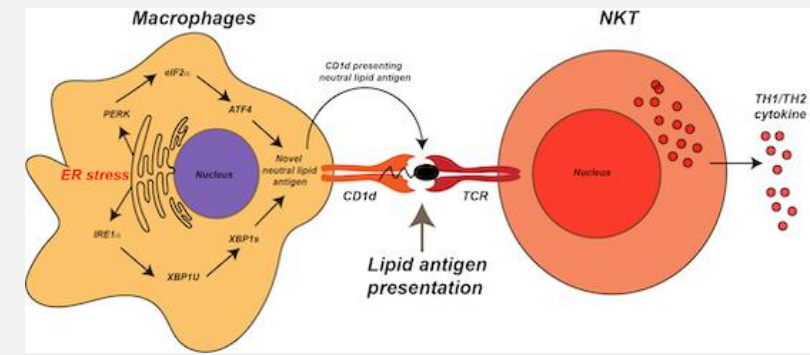
Subpopulacije B limfocita

- Razlikujemo limfocite B1 i limfocite B2
- **Limfociti B2**
 - najbrojnija skupina
 - odumiru i moraju se nadomjestiti sazrijevanjem matičnih stanica
 - nalaze se u trbušnoj i pleuralnoj šupljini
 - proizvode prirodna protutijela → nosioci humoralne imunosti
- **Limfociti B1**
 - čine samo 5-10% limfocita u krvi i perifernim organima
 - imaju sposobnost obnove
 - ograničena varijabilnost antigenskog receptora
 - stanice urođene imunosti

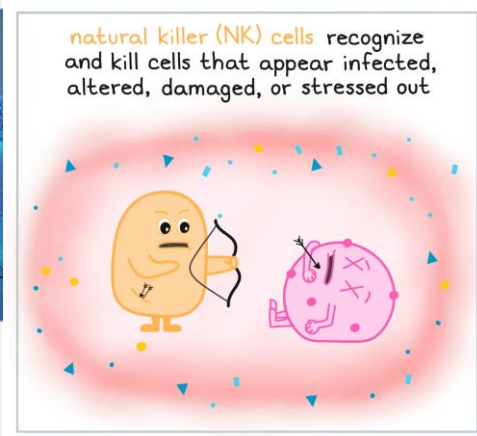
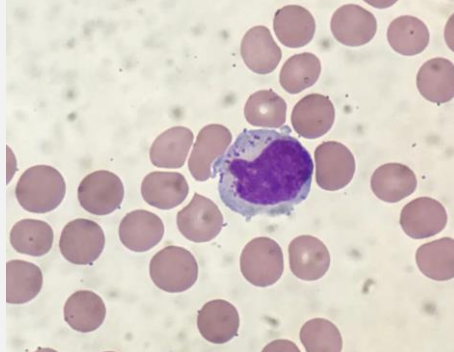


Subpopulacije T limfocita

- prema vrsti receptora za antigen: limfociti T- $\alpha\beta$ i limfociti T- $\gamma\delta$
- prema ulozi u imunosnom sustavu: stanice urođene imunosti (limfociti T- $\gamma\delta$ i NK stanice) i stanice specifične (adaptivne) imunosti (pomagački, regulatorni i citotoksični limfociti T)
- **NKT stanice** (engl. *Natural Killer T cells*)
 - posebna podvrsta limfocita koja ima osobine i T limfocita i prirodnih ubojica (NK stanica)
 - na svojoj površini imaju receptor za antigen, ali i biljege NK stanica
 - prepoznaju glikolipidne antigene vezane za molekulu CD1d na predočnim stanicama
 - spadaju u stanice urođene imunosti
 - mogu izlučivati proupalne (INF- γ , TNF) ili protupalne citokine (IL-10 i TGF- β).



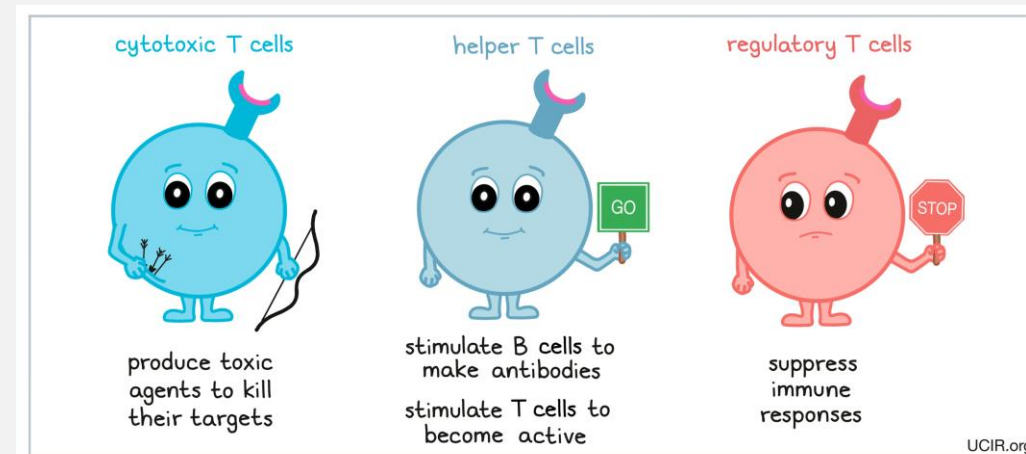
NK stanice



- ne izražavaju receptor za antigen
- ciljane (zaražene) stanice prepoznaju i liziraju u kratkom vremenu
- sadrže proteolitičke enzime važne za citotoksično djelovanje
- s limfocitima T- $\gamma\delta$ i stanicama NKT pripadaju stanicama urođene (nespecifične) imunosti
- izražavaju Fc ulomak protutijela IgG i receptor za C3b ulomak komplementa
- funkcija: izlučivanje citokina kojima reguliraju upalni odgovor na zarazu i liza promijenjenih stanica

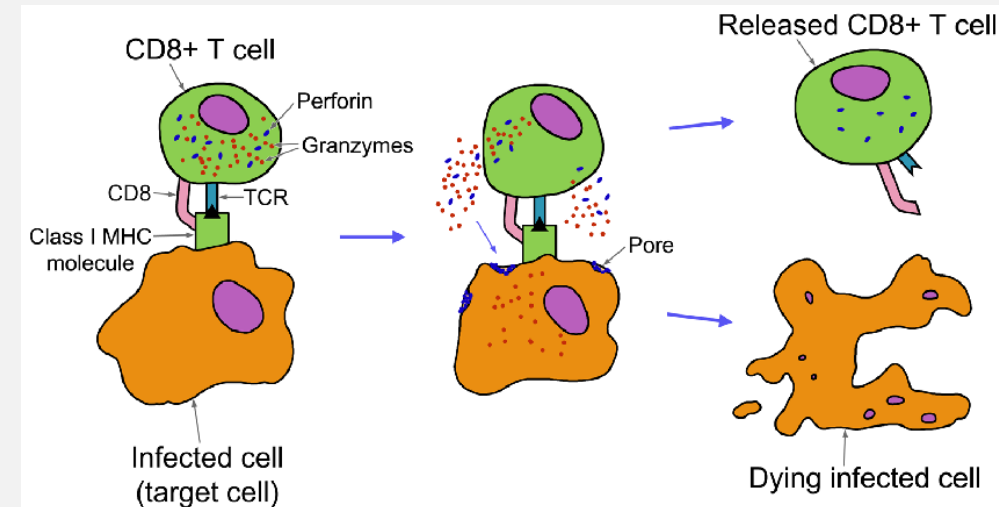
Pomagački T limfociti (T_H , engl. *helper*)

- izražavaju na membrani koreceptor CD4
- prepoznaju tuđi antigen, tj. peptid vezan za molekulu MHC II na membrani profesionalnih predočnih stanica
- nakon aktivacije proliferiraju u jednu od funkcijskih subpopulacija: T_H1 , T_H2 ili T_H17 → prepoznaju se prema unutarstaničnom transkripcijskom faktoru i vrsti citokina koji luče
- **Limfociti T_H1**
 - uloga u razvoju stanične imunosti → aktivacija makrofaga i diferencijacija citotoksičnih limfocita T
 - izlučuju $INF-\gamma$, IL-2, TNF- β
- **Limfociti T_H2**
 - pomažu diferencijaciju limfocita B i proizvodnju protutijela
 - izlučuju IL-4, IL-5, IL-6 i IL-10
- **Limfociti T_H17**
 - dovode do razvoja lokalne upale → privlačenje granulocita
 - izlučuju IL-17 i IL-22



Citotoksični T limfociti (T_{CTL} , engl. *T-cytotoxic lymphocyte*)

- izražavaju na membrani koreceptor CD8
- prepoznaju peptid vezan za molekulu MHC I na svim stanicama s jezgrom
- diferenciraju u efektorske citotoksičke limfocite T
- sazrijevanje pomaže IL-2 koji luče pomagački limfociti T_H1



Regulacijski T limfociti

- koče imunosni odgovor na vlastite i tuđe antigene → djeluju na pomagačke limfocite T ili izravno na limfocite B
- važni za održavanje tolerancije (na vlastito) te za sprječavanje autoimunosti i neželjenih reakcija na tuđe antigene
- dijelimo ih na:
 - a) prirodene – razvijaju se u timusu
 - b) inducibilne – razvijaju se na periferiji
- **prirođeni regulacijski T limfociti** (nT_{reg} , engl. *natural*)
 - učinak ostvaruju izravnim dodirom s predočnom stanicom i lučenjem imunomodulacijskih citokina
- **inducibilni regulacijski T limfociti**
 - razvijaju se nakon dodira sa specifičnim antigenom
 - dijele se u dvije skupine: T_H3 i T_R .
 - izlučuju imunosupresijske citokine TGF- β , IL-10 → inhibiraju razvoj limfocita T_H1 i T_H2
 - djeluju u sluznicama → moduliraju lokalni mukozni imunosni odgovor

