

VPRAŠANJA IZ ZADNJE URE:

1. Kakšne so funkcije imunskih celic?

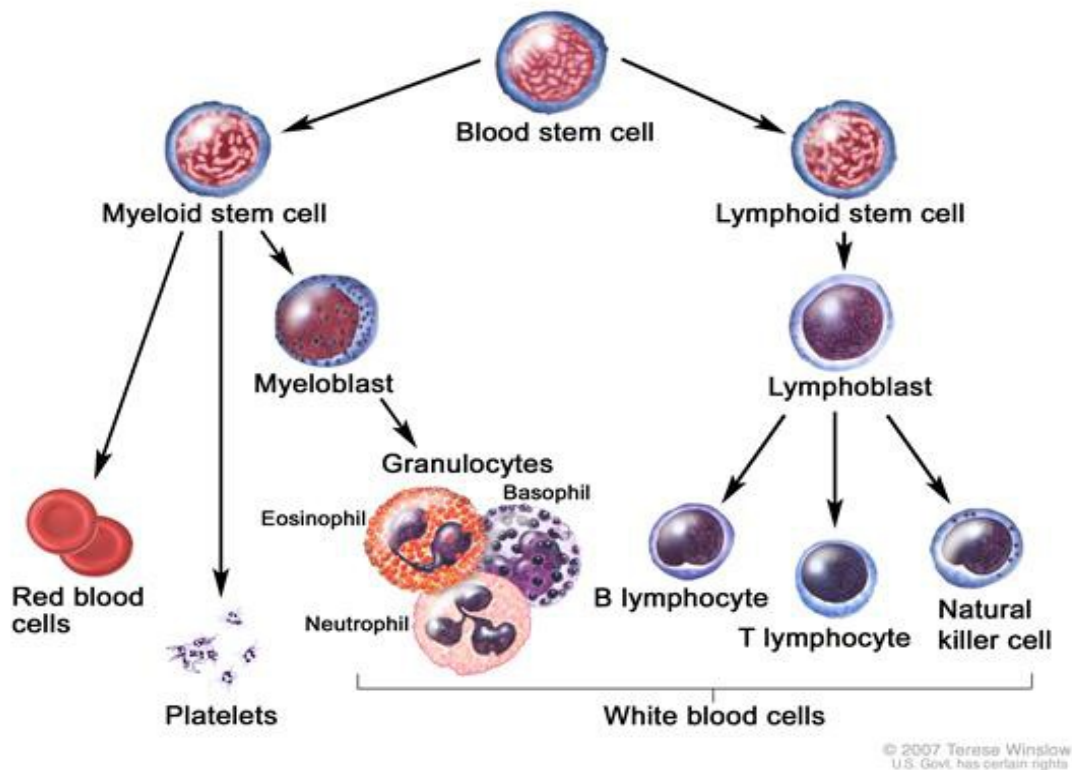
- **Monociti** – fagocitoza, aktivacija baktericidnih mehanizmov, so inducibilne APC, predhodniki MΦ
APC - ima **FcR** (veže protitelesa z Ag), **MHC** (predstavlja peptidne dele Ag), **CD80** in **CD86** (za vezavo s CD28 na limfocitih T), **PRR** (veže Ag; signalna receptorja sta TLR in NOD, receptorji za neposredno vezavo in fagocitozo Ag pa so scavenger receptorji, MBL in MMR).
- **Makrofagi** – so zrela oblika monocita; fagocitoza, odstranjevanje snovi tujega (mikrobi) in lasnega (ostareli eritrociti) izvora, receptorsko posredovana fagocitoza (čistilni, lektinski in TLR), opsonizacija tujkov s Ab in sestavinami komplementa (olajšajo in pospešijo fagocitozo), ima provnetne faktorje, so APC
APC (fagocit) - ima FcR, MHC, CD80 in CD86, PRR
- **DC** – APC: imajo FcR, MHC, CD80 in CD86, PRR
nezrele: z Fc receptorjem privzame Ag vezan na Ab, ga fagocitira in razkosa na manjše peptide, jih izrazi na površini z MHC molekulami (I ali II)
zrele: pridobi CCR7 in potuje v 2° limfatične organe in Ag pokaže limfocitom T
 - **mieloidne** - so najštevilčnejše DC; profesionalne, klasične APC (IL-12) izražajo IL-2 in IL-8; najdemo jih v epidermisu, mukusu, zraven območij z limf. T
 - **limfoidne** - protivirusna obramba, NISO APC (npr. plazmacitoidne)
 - **plazmacitoidne** – so limfoidnega izvora; proizvajajo IFN α , IFN β – protivirusni interferoni (pomembna obramba pred virusi!) prisotne ob limfocitih T v 2° in 3° limfatičnih organih
 - **folikularne** – verjetno mezenhimskega izvora; lovijo imunske komplekse, sodelujejo pri dozorevanju limfocitov B, so APC; prisotne v 2° in 3° limfatičnih organih
- **Nevtrofilci** - fagocitoza (mikrobov, anorganskih snovi), aktivacija baktericidnih mehanizmov
(2/3 dni vsebuje zrnca s toksičnimi snovmi za MO; 1° in 2°), ima FcR so najštevilčnejši med mieloidnimi celicami in so 1. na mestu vnetja
- **Bazofilci** – sodelujejo v alergijskih reakcijah (v sodelovanju z mastociti – degranulacija in sprostitvev histamina, heparina ...), z IgE posredovano vnetje, tudi I.O. na parazitske črve; imajo FcR; krožijo (v krvnem obtoku)
- **Eozinofilci** – ubijajo s Ab obdane velike parazite – črve, ki se jih ne da fagocitirati (lahko tudi fagocitirajo in ubijejo MO), z izpraznitvijo citotoksičnih granul (MBP, EDN, EPOO);
imajo FcR
MBP = Major basic protein
EDN = Eosinophil-Derived Neurotoxin
EPO = eozinofilna peroksidaza

- **Mastociti** – ali tkivni bazofilci (so v tkivu); pospešujejo akutno vnetje (I.O. na parazite), alergijske reakcije (IgE + Fcε, degranulacija ob prisotnosti alergena – neželeni simptomi alergij: histamin ...)
- **Trombociti (krvne ploščice)** – niso levkociti, so fragmenti megakariocitov; shranjeni v vranici
krčijo tkivni strdek, sodelujejo pri vnetju, I.O., strjevanju krvi ...
- **Limfociti B** – nosilci specifične, pridobljene, humoralne imunosti; po pretvorbi v **plazmatke** tvorijo Ab, lahko pa se diferencirajo v (dolgožive) **spominske celice**, so APC (zreli limfociti B); izražajo molekule HLA I (A,B,C) in MHC II (MHC-DP,MHC-DQ in MHC-DR), BCR vrste IgM in IgD;
- **Limfociti T** – celica pridobljene imunosti, nosilec celične imunosti; preverja površine celic (če imajo MHC) in se aktivira, ko je TCR skladen z Ag; poznamo več vrst: CD4+ (Th - pomagalka), CD8+ (citotoksične);
- **CD4+** = sprožajo Th1 (celični provnetni odziv; IL-2 in INF-γ) in Th2 (protitelesni odziv; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), pa tudi Th0 in Th17
- **CD8+** = celice ubijalke, prepoznavajo MHC molekule in so citotoksične (CTL - poljub smrti s perforinom (Ca²⁺), grancimi in granulizinom) = celice NK (LGL)
- **CLA+** = spominski limfociti T: si zapomnijo Ag, lahko so CD4+ ali CD8+, označujemo jih s CLA+ (kutani limf. Ag - je njihov receptor za prehod v tkivo)
- **Treg** = celice zaviralke: zavirajo imunski sistem, označujemo jih s Treg
- **NK (LGL - veliki granulirani limfociti)** – celice prirojene imunosti; prepoznavajo in uničijo z V. in glivami okužene ter tumorske celice (apoptoza), uničijo tarče prekrte z IgG (ADCC), regulirajo hemopoezo in so pomembne za I.O. (sproščajo IFNγ, IL-1, GM-CSF); izražajo CD16 (veže se na z IgG označene celice, za ubijanje po mehanizmu ADCC) in CD56, pa tudi CD8+ - prepoznava vse celice, ki nimajo na površini izraženih molekul MHC
- **NKT** – izraža nekaj molekul značilnih za limfocite T (CD3 z αβ TCR) in tiste za celice NK; ima FcR (za vezavo protiteles), prepoznava glikolipidne Ag, promovira NK celico z INF-γ za ubijanje tarčnih celic, prepoznava glikolipidne Ag, vezane na CD1d na APC in ostale Ag, ki so jih vezala protitelesa

2. Nastanek imunskih celic:

Nastanejo iz pluripotentne krvotvorne (hematopoetske) matične celice, v kostnem mozgu.

Iz KMC najprej nastanejo mieloidni in limfoidni predniki, iz njih pa se razvijejo levkociti.



1. Kje dozorevajo imunske celice? (pomembni so limfociti)

limfociti B – v fetalnih jetrih, kostnem mozgu (nastajajo vse življenje)

limfociti T – v timusu (priželjcu)

NK – v kostnem mozgu (verjetno)

DC – nezrele privzamejo Ag, potujejo v bezgavke, dozoriijo in aktivirajo limfocite T

monociti – na mestu vnetja dozoriijo v makrofage

mastociti – v tkivih

...

2. Kaj počnejo nevtrofilci?

To so kratkožive celice (propadejo po 2-3 dneh) in prve pridejo na mesto vnetja, kjer fagocitirajo (mikrobe, nekatere anorganskih snovi), aktivirajo baktericidne mehanizme (vsebujejo 1° granule: kisle hidrolaze, mieloperoksidaze, lizocim, antibiotični proteini (defenzin, seprocidini, BPI ...) in 2° granule: laktoferin in kolagenaza). Vsebujejo torej specifična zrnca z različnimi toksini oz. strupi, ki ubijejo MO ...

3. Kateri so osrednji in kateri periferni limfatični organi in tkiva?

OSREDNJI: kostni mozeg, timus (priželjcu)

PERIFERNI: bezgavke (visceralne, podkožne), vranica, kostni mozeg (za limfocite B, ki

tam dozorevajo), MALT (s sluznicami povezana limfoidna tkiva: ULT, BALT, GALT - tonzili (mandlji), Peyerjeve zaplate ...)

4. Razlika med prirojeno in pridobljeno imunostjo?

Prirojeni I.O. nastopi takoj, pridobljeni pa šele po 96 urah.

Prirojena: podedovana, evolucijsko ohranjena, značilna za vse rastline in živali, omogoča začetno razlikovanje med lastnim in tujim (varnim in nevarnim), omogoča hiter in nespecifičen odziv na nevarnost, a pri tem lahko pride tudi do poškodb zdravega tkiva (ni specifičnosti samo za poškodovano tkivo), nima imunskega spomina. Ves čas so prisotni antigensko nespecifični oz. široko specifični efektorji: nevtrofilci, makrofagi ter komplement (odstranitev patogenov). Mehanizmi pridobljene imunosti so fagocitoza, endocitoza, vnetje, komplement, celice NK (citotoksične), ubijanje z nespecifičnimi baktericidi in preprečevanje dostopa (anatomske ovire).

Pridobljena (ali adaptivna I.): se ne deduje, se razvije pri vsakemu posamezniku posebej, značilna le za vretenčarje?, nastane zakasnjeno (1° odziv nastane po 96h), ob ponovnem stiku (2°) z Ag pa deluje hitreje, bolj specifično, bolj učinkovito.

Ni tveganja za poškodbo zdravega tkiva (deluje specifično), omogoča tudi nastanek imunskega spomina. Najpomembnejše celice adaptivne I. so limfociti. Mehanizmi: gre za humoralno imunost (protitelesno) in za celično imunost (limfociti T); tudi fagocitoza, endocitoza ...

+ V peptide predelani Ag (vezani na molekulo MHC na APC) se prenesejo iz tkiv v 2° limfatične organe, kjer jih prepoznajo antigensko specifični receptorji za limfocite T (TCR) in limfocite B (BCR) – limfociti T in B se diferencirajo v efektorske celice, ki odstranijo patogene. Nastanejo tudi Ag-specifične spominske celice T in B.

Limfociti B → pretvorba v plazmatke → Ab

PRIDOBLJENA IMUNOST

Limfociti T → CD4+ (pomagalke), CD8+ (citotoksične)

5. Katere so glavne celice v pridobljeni imunosti?

Limfociti (T in B) in APC.

6. Katere so glavne celice v prirojeni imunosti?

MΦ, nezrele DC, bazofilci, eozinofilci, mastociti, celice NK, monociti, nevtrofilci, plazmacitoidne DC.

7. Kaj je + in kaj – selekcija v timusu? Kaj pa v kostnem mozgu?

V TIMUSU:

Selekcija je nujen proces za normalno delovanje IS, saj dokončno oblikuje operativni

repertoar limfocitov T (izražen v perifernem obtoku). Izvaja se po tem, ko v timusu limfociti T naključno preuredijo svoje genske segmente za receptorje TCR (v lokusih TCR α in TCR β). To preurejanje je namreč naključno in lahko pride tudi do nastanka nizko afinitetnih (neuporabnih) ali avtoreaktivnih limfocitov T. S selekcijo IS odstrani take neprimerne limfocite T.

Zaradi neučinkovite somatske rekombinacije genov TCR in zaradi procesov selekcije večina celic T propade in iz timusa pride manj kot 5% vseh timocitov. Po selekciji so limfociti T zreli.

+ **selekcija**: poteka v steni timusa; preverja se afiniteta limfocitov T do molekul MHC (naših lastnih Ag). Vez ne sme biti niti prešibka, niti premočna, da prestanejo selekcijo. Pozitivno izbrani dvojno pozitivni (CD4+CD8+) timociti začnejo izražati kemokinski receptor (CCR7) in se pretvorijo v enojno pozitivne celice (CD4+CD8- /CD4-CD8+); CCR7 povzroči njihov premik v timusno sredico.

limfocit T + MHC-Ag (v steni timusa) \square kompleks (ne premočna in ne prešibka vez)

- **selekcija**: v sredici timusa; pride do nadaljnje selekcije enojno pozitivnih timocitov. Pri tem pomagajo stromalne celice (timusne epiteljske celice), ki izražajo AIRE (autoimmune regulatory; gen, ki je odgovoren za predstavljanje telesu lastnih Ag). Limf. T v tej fazi NE SME vezati lastnega Ag, sicer jih odstranijo DC in M ϕ (z apoptozo) in tako preprečijo dozorevanje avtoreaktivnih klonov limfocitov T.

limfocit T + MHC z lastnim Ag tkiv (AIRE) \square reaktivne odstranijo DC in makrofagi

V KOSTNEM MOZGU:

Tu poteka selekcija oz. dozorevanje limfocitov B. Po tem, ko pride do somatskih hipermutacij imunoglobulinskih receptorjev BCR (sIg) in njihovega preurejanja, PIR (preklapljanja izotipskih razredov itd.) je na vrsti selekcija tistih klonov limfocitov B, ki niso avtoreaktivni. Potrebna je le negativna selekcija, saj limfociti B ne smejo vezati lastnih Ag.

- **selekcija**: v kostnem mozgu; BCR ne sme vezati telesu lastnih Ag. Tistim limfocitom B, ki v tem primeru tvorijo imunski kompleks, je dana še ena priložnost – da (v določenem času) ponovno preuredijo svoje BCR (lažje preurejajo težke (najprej) kot lahke verige). Če jih tudi v drugem poskusu ne uspe pripraviti BCR, ki NE veže lastnih Ag, umrejo ali pa postanejo anergični.

Tudi če limfociti B v periferiji prepoznajo svoje lastne Ag, nanje ne morejo odreagirati – so anergični (ne izražajo IgM, samo IgD).

BCR + telesu lastni Ag \square klonska delecija preveč reaktivnih

+ Da lahko nato preživijo, morajo limfociti vsake toliko (prek BCT, TCR) dobiti signal iz svojega mikrokolja (to jim zagotavljajo predvsem DC).

+ Dozorevanje timocitov vključuje nastanek Treg in izražanje receptorja 1 za sfingozin-1-fosfat (S1P1) Zrele celice Th izražajo S1P1 – lahko pridejo v krvni obtok.

8. Mehanizmi delovanja pridobljene imunosti?

Humoralna (protitelesna) imunost, celična imunost, endocitoza, fagocitoza, imunski spomin

9. Mehanizmi delovanja naravne imunosti?

Fagocitoza, endocitoza, vnetje, komplement, delovanje celic NK, nespecifičnih baktericidov, preprečenje dostopa z anatomskimi ovirami ...

10. Razlike v senzorjih (receptorjih) med prirojeno in pridobljeno imunostjo?

PRIROJENI: so zarodno kodirani, nepolimorfni. Prepoznavajo ponavljajoče se strukturne enote različnih patogenov. Njegove funkcije so:

- sporočanje vnetne reakcije
- sprožanje in spodbujanje fagocitoze
- aktivacija efektorskih I.celic
- indukcija proizvodnje in sproščanja citokinov in kemokinov

MBL = topni lektinski receptor, ki se veže na manozne ostanke

MMR = makrofagni manozni receptor = lektin, odvisen od Ca^{2+} ionov, ki se veže na določene sladkorne molekule, izražene na površini bakterij.

TLR = Tollu podobni receptorji – prepoznavajo različne strukturne elemente večine mikrobov (PAMP). Signale sprožijo prek NF κ B (jedrnega transkripcijskega dejavnika) → proizvodnja provnetnih citokinov in kemokinov ter kostimulatornih molekul na APC.

DC-SIGN = nezrele DC prisotne v mukoznih tkivih, izražajo lektinske receptorje DC-SIGN (olajšajo prenos virusov v limfocite T) .Virusi se vežejo nanje – dozorevanje DC in migracija v bezgavke **NOD-1, NOD-2** = znotrajcelični PRR (peptidoglikani, izraženi na površini določenih bakterij se vežejo na NOD-1. Sta citozolna proteina in znotrajcelična receptorja B. infekcij.Aktivacijske signale sprožijo prek NF κ B z istimi efekti..

PRIDOBLJENA: Ag-specifični receptorji

- lahko razlikujejo tudi med zelo podobnimi molekulskimi strukturami
- izjemna raznolikost vezavnih mest za Ag (zaradi naključnega preurejanja genskih segmentov, ki jih kodirajo – V, D, J, C)
- klonaska porazdeljenost (vsak posamezen limfocit oz. limfocitni klon ima izražene istovrstne receptorje (TCR,BCR) z 1x Ag-specifičnostjo – je unikat)

- **limfociti B** = BCR - transmembranski receptorji IgM na nezrelih in IgM, IgD na zrelih celicah = imunoglobulinske molekule, zgrajene iz kovalentno povezanih lahkih in težkih verig.

- **limfociti T** = TCR (T-celični receptor), ki je iz med seboj kovalentno povezanih transmembranskih verig α in β + v manjšem obsegu γ in δ

11. Kakšne so razlike v senzorjih/receptorjih za prirojeno/pridobljeno imunost?

PRIROJENA: niso polimorfni, so bolj splošni, so vrojeni

PRR; TLR, MBR – manozo vezoči receptorji, MMR, NOD-1, NOD-2, DC-SIGN

PRIDOB�JENA: zelo polimorfni, enkratna antigenska specifičnost, pridobljeni
TCR, BCR

12. CRP in drugi proteini akutne faze:

Nastajajo večinoma v jetrih. Stanje, ko tej proteini pospešeno nastajajo, je reakcija akutne faze. V diagnostiki pogosto ugotavljajo stanje akutne faze z določanjem sedimentacije rdečih krvničk. Nekateri od teh proteinov se vežejo na eritrocite in jim tako znižajo čas sedimentacije.

CRP:

C-reaktivni protein sodi med pentraksine? in je pri zdravih ljudeh v krvi prisoten v zelo nizkih koncentracijah. Je pokazatelj bakterijske infekcije (nastajanje CRP sproži npr. LPS) in pomemben člen obrambe pred le-timi. Ne sodeluje pa npr. pri virusnih okužbah (po tem jih lahko ločimo). Pripne fosfolipin na površino bakterije, ki deluje kot opsonin in hkrati aktivira komplement.

DRUGI PROTEINI AKUTNE FAZE VNETJA:

- CRP
- SAP: serumski amiloid A (serumski amiloidni protein)
- antitripsin α_1
- nekateri dejavniki strjevanja krvi: fibrinogen, protrombin, faktor VIII, plazminogen ...
- sestavine komplementa
- ceruloplazmin
- haptoglobin
- SP-A, SP-D ?

+ Manozno vezavni lektin veže manozne ostanke na površino bakterije, ki deluje kot opsonin in hkrati aktivira komplement.

Kolektini in fikolini so oligomeri. Na koncu monomernih enot imajo izražena področja lektinov vrste C. Delujejo kot opsonini. -

13. Značilnosti vnetja

Rdečica, bolečina, oteklina, povišana T, začasna izguba funkcije tkiva.

Vnetne procese sproščajo citokini in kemokini, ki jih proizvajajo makrofagi, nevtrofilci in lokalno aktivirani komplement. Topni vnetni dejavniki vplivajo na lokalno žilje: vazodilatacija, povečana permeabilnost žil, povečan pretok krvi, izstopanje tekočine v tkivo → toplota, rdečica, otekanje, bolečina, začasna izguba funkcije tkiva.

14. Na kakšen način prehajajo imunske celice iz žilja na mesto vnetja?

Običajno (normalne razmere) se nevtrofilci le šibko vežejo (prek CD15 sladkornih ligandov) na epitelij žil (O.H. mesta selektinov E) – to jih le upočasnjuje (kotaljenje), ne omogoča pa sidranja.

Ob vnetju se pojavi kemokin CXCL8 (IL-8), ki se veže na svoje receptorje (CCR1, CCR2), izražene na nevtrofilcih v krvi. To sproži aktivacijo integrinskih molekul LFA-1 in CR3 (Mac-1). Nato je potreben še citokin TNF α , da se na površini endotelija žil izrazijo še ligandi za te integrinske molekule (adhezijske molekule: ICAM-1 in ICAM-2).

Močne interakcije med ICAM-1 in integrini omogočajo sidranje in migracijo nevtrofilcev iz krvi v tkivo (diapedeza), kamor jih pritegnejo kemokini. Pri prehodu naj bi sodelovale tudi molekule CD31 in tkivne metaloproteinaze.

15. Katere so prve celice na mestu vnetja?

Nevtrofilci.

Sledijo jim monociti, ki na mestu vnetja dozoriijo v makrofage. Antigensko specifični efektorski limfociti se vključijo kasneje, ko jih aktivirajo APC.

16. Komplement in načini aktivacije:

Komplement je kompleksen sistem serumskih proteinov (cca 20), ki jih lahko aktivirajo patogeni ali nanje vezani opsonini. Njegovo aktivnost nadzirajo regulatorni proteini (da ne škodi tkivu itd).

Osnovne funkcije: kemotaksa (sposobne so privabiti imunske celice na mesto vnetja), opsonizacija in celična aktivacija, liza tarčnih celic, spodbujanje pridobljenih imunskih odzivov.

Obstajajo 3 poti aktivacije komplementa. Pri vseh treh nastane konvertaza C3, ki pretvori komponente C3 v C3b in C3a – omogočita nastanek efektorskih funkcij komplementa.

Receptorje za sestavino komplementa C3 najdemo na levkocitih.

C3a je peptidni mediator lokalnega vnetja.

C3b se lahko neposredno veže na bakterije – opsonizacija, fagocitoza; ali pa še naprej sodeluje v kaskadi reakcij komponent komplementa:

Ko se C3b veže na C3 konvertazo, nastane C5 konvertaza, ki povzroči nastanek komponent C5a in C5b. C5b sproži pozne dogodke (reakcije s C6, 7, 8), ki povežejo končne sestavine komplementa (C9) v kompleks → nastanejo pore v membrani patogenov (ireverzibilna poškodba), smrt.

KLASIČNA POT: vezava Ab (IgM, IgG) na Ag oz. nastanek imunskega kompleksa.

ALTERNATIVNA POT: Ab niso potrebna – začne ko kovalentna vezava komponente C3b na -OH in aminske sk. na površinah različnih patogenov (MO):

LEKTINSKA POT: Ab niso potrebna. Sprožijo jo MO s sladkornimi ostanki na površini, ki predstavljajo vezavna mesta (N-acetilglukozamin, manoza) za MBP (in MASP?).

Alternativna in lektinska pot omogočata delovanje prirojene imunosti, **klasična** pa predstavlja povezavo komplementa s pridobljeno imunostjo.

17. Opiši artusovo reakcijo.

Gre za mehanizem preobčutljivosti tipa III. Zgodi se v roku 1-2h od stika z Ag.

Nastane, ko posameznikom z že prisotnimi Ab (IgG) injiciramo oz. lokalno vnesemo Ag. Imunski kompleks, ki nastane, aktivira komplement. C5a poveže in senzitivira mastocite, tako pride do odziva imunskih kompleksov. Aktivacija Fc γ RIII na mastocitih povzroči

njihovo degranulacijo. Prihaja do lokalnega vnetja, sprostijo se proteini, pride do povečane fagocitoze in do mašenja žil.

18. OPSONINI – naštej označevalce (opsonine) in kakšne so njihove funkcije?

To so nekatere sestavine komplementa (C3b, C4b, iC3b), protitelesa (IgG, IgM), molekule iz družin kolektinov in fikolinov (MLB) ter pentraksinov (CRP; nastajajo večinoma v jetrih, večinoma delujejo kot opsonini) ...

V glavnem so to molekule, ki se vežejo na patogene in jih tako naredijo dovzetnejše za fagocitozo → proces opsonizacije pospeši fagocitozo in aktivira fagocite.

Opsonini so: C3b, C4b, iC3b, MMR, MBL, SAP (površinsko aktiven protein), SP-A, IgG > IgM

Najpomembnejši so: IgG, C3b

19. Kako se aktivirajo mastociti? Kako pride do njihove degranulacije?

Rabijo Ab: Ag se pritrujejo na IgE na površini mastocitov, se aktivirajo → degranulacija

GRANULE: histamin + drugi provnetne sestavine

Dražljaj za aktivacijo mastocitov je pogosto alergen, ki pa se mora predhodno povezati z molekulami protiteles IgE, vezanimi na površinske receptorje mastocitov (FcεR). Do degranulacije (izpraznitve granul) pride zelo hitro. Sprosti se histamin, ki povzroča neželene simptome alergij in še drugi provnetni dejavniki, ki pospešujejo akutno vnetje in so pomembni za učinkovito obrambo pred paraziti.

PRIDOBLJENA IMUNOST:

20. Receptorji, ki so pomembni:

prepoznavajo Ag: limf. T (TCR), limf. B (BCR)

TCR = Ag specifični receptorji limfocitov T

BCR = Ag specifični receptorji limfocitov B.

TCR : 90-95% - α, β

5-10% - γ, δ (delno v epiteliju kože)

21. TCR – so zgrajeni iz različnih verig. Katere prevladujejo?

α:β prevladujejo (90%)

γ:δ pa so v manjšini – delno v epiteliju kože (intraepitelijski limfociti)

SCID - Pomanjkljivost v izražanju molekul HLA razreda I:

Ker ni molekul HLA razreda I na timusnem epiteliju, obstaja v bolnikih pomanjkanje CD8+ limfocitov T z α:β TCR, imajo pa CD8+ limfocite T z γ:δ TCR, katerih razvoj ni odvisen od timusa. Osebe s to pomanjkljivostjo pa presenetljivo nimajo povečane dovzetnosti za virusne okužbe.

22. Funkcije keratinocitov kot imunskih celic

So senzorji nevarnosti, saj prepoznajo tuje in nevarne dejavnike, npr. PAMP in DAMP. Za njihovo prepoznavanje uporabljajo površinsko izražene TLR (te se vežejo na ustrezne PAMP). Po vezavi na patogene se aktivira provnetna signalna pot in posledično preostali prirojeni in pridobljeni mehanizem imunosti (npr. proizvodnja protimikrobnih peptidov, citokinov, kemokinov).

Izražajo tudi molekule iz genske družine NLR in sicer NLRP3. Te proteini lahko prepoznajo PAMP, prisotno v citoplazmi (npr. LPS, flagelin) in UV svetlobo, nato pa sprožijo ustrezno provnetno signalizacijo. To vodi do tvorbe multimernega kompleksa, ki na koncu aktivira kaspazo 1 – ta povzroči pretvorbo pro-IL-1 β v njegovo biološko obliko IL-1 β .

PAM = molekularni vzorci na površinah patogenov

DAMP = molekularni vzorci povezani z nevarnostjo (npr. iritanti, toksini)

NLR = nucleotide-binding domain; leucine-rich repeat-containing gene family

pro-IL-1 β = pro-interlevkina-1 β

23. Kaj so Langerhansove celice?

So rezidenčne celice prirojene imunosti v epidermisu (poleg dermalnih DC in mastocitov). Aktivirane LC dozorevajo in potujejo iz kožnega tkiva v bližnje bezgavke, pri čemer prenašajo privzete Ag (v obliki peptidov vezanih na molekule MHC) – ponudijo jim v prepoznavo TCR na naivnih in spominskih limfocitih T.

= Aktivirane LC prenašajo antigene, vezane na ustrezne molekule MHC in jih dajejo v prepoznavo TCR.

24. Katere so APC?

Mieloidne DC, monociti/makrofagi, limfociti B, timusne epiteljske celice, folikularne DC.

Zakaj so pomembne?

Pomembne so, ker predstavljajo Ag TCR na naivnih in spominskih limfocitih T (torej, za aktivacijo limfocitov T).

Katera je najučinkovitejša? Kako nastaja?

DC (mieloidnega izvora).

Nastaja v kostnem mozgu, iz mieloidnega predhodnika, ki nastane iz pluripotentne krvotvorne (hematopoetske) matične celice.

Kakšne APC so v tkivu in kakšne ko se aktivirajo?

V tkivu so nezrele DC in se aktivirajo ob vezavi Ag, ki ga privzamejo v tkivu. Tako začnejo dozorevati in potujejo v lokalne bezgavke (CCR7). Tam prispejo kot zrele DC in lahko predstavijo ta Ag limfocitom T. Zrele DC se torej nahajajo v področnih bezgavkah in predstavljajo Ag.

25. Receptor, ki omogoča prehod iz žil v tkivo?

CCR-7 – kemokin.

Naivni limfociti T izražajo kemokinske receptorje CCR-7 in L-selektin in omogočajo prehod iz HEV (high endothelial VENULES) v Peyerjeve zaplate in od tu v črevesne stene

□ TKIVO.

T-celicam DC predstavljajo antigene, ki jih iz lumna črevesja transportirajo celice M. Po aktivaciji in pred popolnim dozoretjem v efektorske celice, limfociti T zapustijo Peyerjeve zaplate prek limfnega žilja, potujejo skozi mezenterične bezgavke in vstopijo v torakalni limfni vod, od tu v krvni obtok, iz katerega nato aktivirani efektorski limfociti T vstopajo v črevesno steno.

26. Ko dozori DC – katere molekule začnejo pospešeno izražati, ko se aktivirajo?

Kostimulatorne molekule (CD80, CD86, CD83) in molekule HLA.

27. DC – kateri so njihovi topni dejavniki proti virusom?

IFN α , IFN β - nastajata v plazmocitoidnih DC.

Citokini □ TNF- α močno vzpodbuja lokalne vnetne procese, ki omejujejo obseg infekcije. IL-12 aktivira celice NK, ki tudi delujejo na z virusi okužene celice (apoptoza). ZELO UČINKOVITI RASTNI DEJAVNIKI: IFN- α in INF- β vzpodbujata odpornost na virusno replikacijo v neokuženih celicah tako, da aktivirata gene, ki uničijo virusno mRNA, povečata izražanje molekul MHC razreda I (na telesnih jedrnih celicah), s čimer se poveča odpornost na delovanje celic NK na neokužena tkiva in prezentacija Ag postane učinkovitejša.

28. Kateri so 3 signali za popolno aktivacijo limfocitov T?

- signal o aktivaciji (MHC II na APC + TCR na limfocitih T)

- signal za preživetje – izražanje kostimulatornih molekul (APC (CD80,CD83) + CD28 na limf. T)

- signal o diferenciaciji (tvorba topnih citokinov)

1. specifično prepoznavanje med APC in limfocitom T
2. izražanje in interakcije med kostimulatornimi molekulami
3. APC proizvaja ustrezne citokine za aktivacijo limfocitov T (IL-6, IL-12, TGF- β).

29. Interakcija med katerimi molekulami aktivira signal 2, ki so nujno potrebne za aktivacijo limfocitov T?

Kostimulatorne molekule, ki so izražene na APC (aktiviranih DC, M ϕ , zreli limfociti B ... - CD80/86) se povežejo s celicami T (prek molekul CD28).

30. Kaj je imunska sinapsa? Katere reakcije potekajo na obrobju, katere v sredini?

Imunska sinapsa je stik med limfocitom T in APC, ko APC predstavi antigen limfocitom T. Zgrajena je iz perifernega in osrednjega območja. Na perifernem območju potekajo interakcije med adhezijskimi molekulami, v sredi pa med kostimulatornimi molekulami.

OBROBJE: ICAM-1 (CD54) : LFA-1

SREDINA: B7-1, B7-2 (CD80/86) : CD28

MHC II : TCR (+ CD8)
CD48 : CD2

Na obrobju so adhezijske in integrinske celice (ICAM-1; LFA-1), v sredini pa je mesto aktivacije.

31. Katere so osnovne funkcije celic T pomagalk in CD8 limfocitov T?

Celice T pomagalk oz. limfocite T CD4+ delimo v 2 funkcijsko različne podvrsti, glede na vrsto citokinov, ki jih izločata:

Th1 – provnetni citokini (IL-2, IFN- γ) – če prevladujejo, imamo akutno ali kronično stanje vnetja

Th2 – protivnetni citokini (IL-4, IL-6, IL-10) – če prevladujejo, imamo tumorsko tkivo

Delovanje celic pomagalk Th1 in Th2 je nasprotno.

CD8+ so citotoksični limfociti T.

- zelo tesno se povežejo s tarčnimi celicami (vezava Fas na FasL) in oddajo t.i. "poljub smrti", zapustijo tarčno celico in poiščejo novo – sprožijo apoptozo (zaradi delovanja kaspaz)

- s sproščanjem litičnih granul, ki vsebujejo perforin in grancime in granulizin – povzročijo apoptozo in delujejo protimikrobno.

32. Katere celice prepoznajo CD4+, CD8+?

CD4+ prepoznajo celice, ki izražajo HLA II, CD8+ pa tiste, ki izražajo HLA I.

33. CD8+ (efektorske) so citotoksične – na kakšen način ubijajo tarče?

S pomočjo citotoksičnih snovi – perforin, grancimi ali s "poljubom smrti" - vezava Fas na FasL.

Perforin je litični protein, ki tvori pore v membrah tarčnih celic.

Grancimi so serija serinskih proteaz, ki razgradi številne substrate v citoplazmi celice, kar povzroči hitro apoptozo napadene celice. Za vstop v celico potrebujejo perforin in (naredi pore).

34. Kakšne podvrste limfocitov Th poznamo? Funkcija?

Th1 - izločanje provnetnih citokinov (IL-2, IFN- γ , TNF- β) - spodbujanje celičnega IO aktivirajo M ϕ , (spodbujajo proizvodnjo IgG2a v limfocitih B), aktivirajo CD8 limfocite T,

mastocite in eozinofilce (preobčutljivostne reakcije!)

Th2- izločanje protivnetnih snovi (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) - spodbujanje humoralnega IO

aktivirajo limfocite B (in spodbujajo vseh Ig, razen IgG2a), omejujejo delovanje Th1 prek IL-4

in IL-10 (preprečujejo proizvodnjo IFN- γ in omejijo patološke preobčutljivosti

Th17 - izločajo citokine (IL-17), ki lahko vzpodbudijo ali pa zavrejo tumorsko rast; spodbujajo tudi

epitelijske celice k izdelovanju kemokinov, ki v vnetno mesto pritegnejo

nevtrofilce,
makrofage,... (kemotaksa?)

35. Periferna regulacija imunskega sistema - T regulatorni in kakšna je njihova funkcija?

Periferna toleranca (regulacija) nastane potem, ko limfociti T in B že dozore in pridejo v periferni krvni obtok oz. v periferne limfatične organe. Potrebna je, ker določeni avtoreaktivni kloni preživijo negativno selekcijo v osrednjih limfoidnih organih oz. postanejo avtoreaktivni na periferiji. Vzdržujejo jo številni mehanizmi, npr.:

- sekvestracija telesu lastnih Ag (skriti fizično (bariera) ali funkcionalno (odsotnost APC) pred avtoreaktivnimi imunskimi celicami)
- okolje imunsko privilegiranih tkiv in organov (da se celice T ne bi vezale na lastne Ag, preprečuje Fas z vezavo na FaSL (apoptoza) ali pa nevnetni citokini (TGF- β , IL-10))
- imunska homeostaza (celice, molekule, topni dejavniki ...)
- imunska regulacija \square T regulatorni ...

T-celične odzive na lastne antigene nadzirajo in uravnavajo naravne celice Treg in inducirane regulatorne celice (Tr1, Th3, Treg).

Treg: naravno prisotni kloni Treg nastanejo v timusu med – selekcijo \square preprečujejo podaljšan imunski odziv in druga kronična, potencialno nevarna imunopatološka stanja.

OSREDNJA

Tr1: regulatorne celice, ki nastanejo na periferiji. Za njihov nastanek so določene vrste tolerogenih APC ter citokini, delujejo na osnovi izločanja supresivnih topnih biogenih dejavnikov. + določene vrste CD8+limfocitov, ki delujejo imunosupresivno.

PERIFERNA TOLERANCA!!

36. Funkcija molekul HLA (MHC) – katere vrste peptidov predstavljajo HLA I, katere HLA II? Kje se nahajajo HLA I, kje HLA II?

NAHAJALIŠČE:

HLA I – na vseh celicah z jedrom

HLA II – na APC

FUNKCIJA in VRSTE VEZANIH PEPTIDOV:

Na HLA molekule se veže antigen (predelan v peptid), ki ga izraža APC.

- antigeni HLA razreda I: A, B, C – vežejo in predstavljajo znotrajcelične antigene (od 8-10 AK).

- antigeni HLA razreda II: DR, DQ, DP – vežejo in predstavljajo zunajcelične Ag (najmanj 13 AK).

Funkcija je vezava peptidov antigenov. HLA I predstavljajo gene za CD4+, HLA II za lim. B.

INTERAKCIJE:

Med molekulami HLA I in peptidom: vodikove vezi, ionske interakcije.

Med molekulami HLA II in peptidom: vodikove vezi vzdolž njegove celotne dolžine.

37. OKUŽBE: različni povzročitelji okužb, na kakšen način se V., B. izogibajo prepoznavanju I.S.?

VIRUSI:

- inhibicija humoralnega IO
- inflamatornega odziva
- blokiranje prepoznavanja Ag in spreminjanje Ag
- imunosupresija gostiteljeve celice.

BAKTERIJE:

- + bakterijski LPS se sializira in s tem postane podoben sesalskim oligosaharidom → pospešuje hitro odstranjevanje sestavin komplementa;
- + sprememba antigenskih lastnosti
- + gen, ki kodira pilin, se homologno rekombinira, pri čemer nastanejo različne variante tega proteina.
- + izločajo toksine, ki zavirajo kemotakso;
- + MO imajo ovojnice, ki preprečujejo vezavo na fagocite;
- + izločajo katalazo, ki cepi H₂O₂
- + več MO lahko uide iz fagosoma in se začne deliti v citoplazmi → ubijejo fagocitno celico (nekroza, apoptoza)

PARAZITI:

- antigenska varianca, zaščitijo se pred okolico, dejavniki IS ne morejo do njih
- V MAKROFAGIH: vakuole vpete v membrano preprečujejo zlitje z lizosomom gostiteljeve celice → encimi jih ne morejo uničiti; parazit uide iz fagosomov in se delijo v citoplazmi; paraziti se delijo znotraj fagosomov.

Molekulska mimikrija: nekateri patogeni izražajo proteinske in ogljikohidratne Ag, ki so zelo podobni gostiteljevim lastnim molekulam. Tako lahko premagajo toleranco na lastno in aktivirajo avtoagresivne limfocitne klone – pride tudi do nevarnosti avtoimunskih bolezni.

38. Aktivacija limfocitov B?

Vezava Ag na ustrezen BCR, aktivacijski signal potuje do celičnega jedra reagirajočega limfocita B in sproži internalizacijo Ag → ta se znotraj celice razgradi v antigenske peptide. Ag peptidi se vežejo na molekule HLA razreda II, ki jih prepoznajo specifični kloni CD4+ celic Th2. Ti sprožijo diferenciacijo limfocitov B v plazmatke, ki proizvajajo antigen-specifična protitelesa.

So APC, ker ko se na BCR vežejo Ag, pride do internalizacije, predelave, se peptidi na HLA vežejo na površini in jih predstavijo limfocitom T - aktivacija z limf.B, prehod v plazmatko in izdelava Ab.

39. Katera podvrsta limfocitov T je pomembna za prehod limfocitov B v plazmatke?

Th2 (CD4+, ki spodbuja humoralno imunost, izloča protivnetne citokine itd.)

40. Koliko razredov Ab imamo ljudje?

Katere od teh lahko aktivirajo komplement po klasični poti in katere ne?

9 razredov - IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgE, IgD, IgM

Komplement po klasični poti aktivirajo IgM vezani na tarčne Ag (ta imunski kompleks močno aktivira komplement po klasični poti), IgG1 in IgG3, IgG2 pa ga aktivira zelo šibko.

AKTIVIRAJO: aktivirani IgM > IgG1, IgG3 >>> IgG2

NE AKTIVIRAJO: IgG4, IgA, IgE, IgD, neaktivni IgM

41. Podrazredi IgA in v katerih oblikah obstajajo?

IgA1, IgA2; oblike dimerov na sluznicah (sekretorni IgA) in monomerov v krvi (serumski IgA).

Poznamo **serumski** IgA, ki je značilen za 2° humoralni imunski odziv.

Najpomembnejšo vlogo imajo protitelesa IgA v njihovi **sekretorni** obliki, saj nudijo zaščito sluznic respiratornega GI in reproduktivnega trakta.

42. Kako IgA prehajajo iz epiteljskih celic v črevesje in kakšna je tam njihova funkcija?

Večino protiteles IgA proizvajajo plazmatke, ki se nahajajo tik pod epitelijem črevesja, respiratornega trakta, žlez slinavk in sluznic. Dimeri IgA nastanejo tako, da 2 protitelesi med seboj poveže povezovalna veriga J (joining). Ti se vežejo na receptorje poli-Ig, se v posebnih veziklih prenesejo preko epiteljskih celic na njihov apikalni del, kjer se receptor razcepi → nastane dimer IgA, na katerega je vezana sekretorna komponenta + del receptorja, ki ni funkcionalen in se reciklira. Ogljikovi hidrati na sekretorni komponenti se vežejo na mukus ter s tem pritrdijo protitelesa na površino sluznice.

43. Funkcija IgA? Zakaj je pomembno, da so tako zgrajeni? Zakaj je vmesni del iz transportnega proteina (v dimeru)?

Značilna so za 2° humoralni imunski odziv. Imunski kompleksi z IgA opsonizirajo Ag in aktivirajo fagocitozo z vezavo na celične receptorje. Nudijo zaščito sluznic. IgA1 prevladujejo v serumu, IgA2 pa v kolonu. Del iz transportnega proteina v dimeru je zaostanek transportnega proteina, ki prenese IgA prek celic epitelija - omogoča vezavo cinka (Zn)!

Sekretorna komponenta ščiti molekulo pred razgradnjo zaradi prisotnosti proteolitičnih encimov in O.H. na njej se vežejo na mukus in s tem pritrdijo Ab na površino sluznice!

44. Kaj je afiniteta Ab?

Je mera za jakost (energijo, moč) vezi med paratopom Ab in epitopom Ag.

Je fizikalno-kemijska količina: izmerimo jo lahko samo ob uporabi posamičnega monovalentnega fragmenta Fab in "monovalentnega" haptena (+ še drugi pogoji – masni zakon).

Predpostavke za veljavnost - masni zakon:

- Ab mora biti monovalentno, prepoznavajoče samo 1 epitop na Ag

- oba reagenta morata biti homogena glede na vezavna mesta (čistota!)

- oba reagenta morata biti v raztopini
- ravnotežje mora biti doseženo brez nespecifičnih vezav na reakcijsko posodo

45. Na osnovi katerega fizikalnega zakona lahko izračunamo afiniteto?

Zakon o delovanju mas. Za to so zahtevani določeni pogoji:

- protitelo mora biti monovalentno in prepoznavati samo en epitop na Ag, oba reagenta morata biti homogena glede na vezavna mesta, morata biti v raztopini in ravnotežje mora biti doseženo brez nespecifičnih vezav na reakcijsko posodo.

46. CEPIVA: razlika med mrtvimi (inaktiviranimi) in živimi (atenuiranimi), prednosti in slabosti enih in drugih

RAZLIKE:

MRTVO: sproži nastanek serumskih IgA, sekretornih pa ne (okuženec ima večjo možnost biti zdrav prenašalec – vektor). Ob vbizganju ostane (za določen čas) na mestu vbizganja – mesto vnosa mrtvega cepiva je pomembno! So manj učinkovita od živih cepiv. So manj zahtevna za shranjevanje. Praviloma je potrebno dajati večkrat, da bi dosegla zadostno raven Ab (več odmerkov, revakcinacija, booster). Cepivo mora biti dovolj imunogeno, zato mrtvim cepivom pogosto dodajamo adjuvanse (alume) (da vzpodbudimo njihovo imunogenost), ki pa so pogosto alergeni.

ŽIVO: poleg nastanka serumskih IgA sproži tudi proizvodnjo sekretornih IgA. Mesto vbizganja ni pomembno (intramuskularno je enako učinkovito kot podkožno). So učinkovitejša od mrtvih (na splošno). Hraniti jih moramo na hladnem, da ostanejo stabilna. Za dolgotrajno imunost zadostuje že enkratni odmerek cepiva.

Prva faza IO je podobna tisti po dejanski okužbi z virusom. Običajno so to protivirusna cepiva.

PREDNOSTI: Živa so bolj učinkovita - omogočajo daljšo izpostavljenost Ag, kar omogoča

razvoj boljše imunosti. Povzročijo nastanek sekretornih IN serumskih IgA.

Učinkovit

je že en odmerek cepiva. Lahko inducira tudi proizvodnjo sekretornih Ab

(sIgA) –

zagotavlja zaščito na mestu vstopa virusa v telo.

Mrtva cepiva so primerna tudi za nekatere imunsko pomanjkljive osebe.

SLABOSTI: Živa lahko uidejo izpod nadzora in povzročijo bolezen. Hraniti jih moramo na hladnem,

da ostanejo stabilna. Niso primerna za imunsko pomanjkljive osebe (kontraindikacije)

Mrtvim moramo pogosto dodajati adjuvanse (da vzpodbudimo njihovo imunogenost), ti

pa so lahko alergeni. Ne omogočajo nastanka sekretornih IgA. Pogosto jih moramo dati

večkrat, da dosežemo zadostno raven Ab. Potrebne so revakvacije (boosterji).

Ne more inducirati nastanka nazalnih in duodenalnih sIgA.

Ker mrtvi MO v cepivu ne morejo zagotavljati dolgotrajnega antigenskega stimulusa, se jih nadomešča z njihovimi očiščenimi naravnimi ali rekombinantno pridobljenimi sestavinami oz. strukturnimi podenotami.

47. Kakšna je funkcija adjuvansov?

Adjuvansi so številne telesu tuje in endogene snovi, ki pospešujejo tvorbo specifičnih protiteles po aplikaciji cepiva. V klinični praksi se pogosto uporabljajo aluminijeve in kalcijeve soli.

Aluminijeve soli imajo predvsem skladiščni efekt, saj povzročajo nastanek majhnih granulomov, ki vsebujejo Ag.

Novejše oblike adjuvantov (npr. liposomov in imunostimulirajočih kompleksov - ISCOM) pa dosežejo enak efekt s tem, da je antigen ujet v njih samih in se tako dostavi antigene predstavljajočim celicam (APC).

FUNKCIJA: da skoncentrirajo vnesene Ag v cepivu na mesto, kjer jih bodo lahko prepoznali limfociti T (skladiščni efekt). Spodbujajo tudi proizvodnjo citokinov, ki vplivajo na funkcije limfocitov.

48. Kateri tip TLR je ključen za prepoznavo LPS?

TLR-4

49. Kaj so superantigeni? Kaj povzročajo?

So razred Ag (virusne, bakterijske spojine), ki povežejo APC in limfocite T oz. se vežejo na TCR na tak način, da zaobidejo specifično prepoznavanje Ag, tako poliklonsko aktivirajo limfocite T in sledi sistemsko izločanje citokinov (to pa je toksično). Povzročajo torej nespecifično aktivacijo limfocitov T, kar povzroči njihovo aktivacijo in povečano izločanje citokinov. Superantigene lahko naredijo patogeni mikrobi, kot obrambo pred gostiteljevim IS.

(?? to so antigeni, ki povzročijo polimerizacijo in koncentracijo protiteles do te mere, da se imunski odziv konča z nekrozo tkiva ali smrtjo – zaradi sistemskega izločanja citokinov???)

50. Katere celice aktivirajo z bakterijami okužene makrofage?

Limfociti Th1.

51. Opiši mehanizem in navedi primere vseh 4h tipov preobčutljivostnih reakcij.

TIP 1: Mehanizem takojšne ali reaginske ali protitelesno posredovane reakcije: alergen poveže receptorje FcRe (IgRε) preko IgE, sledi degranulacija mastocitov.

Primeri: anafilaktični šok, astma, koprivnica, celiakija, sezonski rinokonjunktivitis, laringitis; alergije na hrano, zdravila, pike insektov ..

TIP 2: Mehanizem citotoksične reakcije. Antigenske molekule so izražene na membrani celice ali na bazalni membrani. Vezava Ab (vrste IgM ali IgG) aktivira komplement. Nastopita vnetje in citoliza, pri čemer lahko lizo celic na katere so vezana Ab, povzročijo tudi celice NK.

Primeri: izoimunske reakcije (transfuzija), agranulacitoza, revmatoidni artritis.

TIP 3: Mehanizem z imunskimi kompleksi posredovane reakcije. Presežena je sposobnost odstranjevanja imunskih kompleksov, zato se ti odlagajo v tkiva. Sledi aktivacija komplementa, frustriranih fagocitov, bazofilcev in trombocitov.

Primeri: avtoimunske bolezni (sistemski lupus seritematozus), artusova reakcija, glomerulonefritis, vaskulitis ...

TIP4: Mehanizem pozne ali celične posredovane preobčutljivosti. Predstavitev Ag CD4+ celicam Th in njihova aktivacija - faza senzibilizacije. Senzibilizirani limfociti T nato ob ponovnem stiku z Ag, sproščajo citokine, ki preko aktivacije makrofagov povzročajo lokalno vnetje.

Reakcija poteče v roku 24-72h.

Primeri: alergijski kontaktni dermatitis, granulomatoze, avtoimunske bolezni: Cronhova, 1°biliarna ciroza, celiakija; zavrnitev transplantanta, tuberkulinski test ...

52. Kaj je molekulska mimikrija pri nastanku avtoimunskih bolezni?

Da bakterije / virusi izražajo na svoji površini podobne molekule, kot jih normalne celice v organizmu (ogljikohidratne in proteinske antigene, podobne človeškim normalno prisotnim molekulam). Lahko povzročijo reakcije na te molekule, s čimer so ogrožene tudi lastne celice.

Z molekulske mimikrije naj bi (npr. enterični virusi) bili sposobni streti imunsko toleranco na lastno, kar ima za posledico navzkrižno antigensko aktivacijo avtoaktivnih limfocitov T.

53. Prirojene (1°) imunske pomanjkljivosti

(SCID; pomanjkljivosti v zvezi z Ab – agamaglobulinemija – manjka Ig-frakcija; XLA; hiper IgM; CVID; motnje v delovanju komplementa; pomanjkljivost v delovanju fagocitov ...)

So posledica mutacij v različnih genih, ki so ključni za nastanek ali nadzor imunskih odzivov.

XLA (s kromosomom X povezana agamaglobulinemija) □ okvarjena je tirozinska kinaza, ki jo označujemo z Btk in njen zapis se nahaja na kromosomu X. Izrazi se tako, da limfociti B ne morejo dozoreti in se razvijati, posledično pa pride do pomanjkanja Ig. Ženske prenašalke imajo hkrati prisoten normalen in defekten gen (zato same ne zbolijo), pri moških pa je odvisno, katerega od genov podeduje. Gre za pomanjkanje Ab, kar povzroči dovzetnost za B. in V. okužbe.

Zdravi se s pasivnim dodajanjem Ig. Ugotavlja se z imunsko elektroforezo.

Sindrom hiper IgM – bolniki imajo normalen razvoj limfocitov T in B ter normalne ali visoke nivoje protiteles vrste IgM, tvorijo pa zelo majhne količine omenjenih Ab za tiste Ag, za katere je potrebna pomoč limfocitov. Ostali izotipi protiteles (IgA, IgE, IgD) nastajajo le v sledovih – velika dojemljivost bolnikov za okužbe z zunajceličnimi patogeni. Pri bolnikih običajno limfociti B niso sposobni preklapljati med izotipi protiteles. Možnih vzrokov za nastanek je 5:

- mutacije kromosoma X (za CD40L ali CD154)

Bolniki z na kromosom X vezanim sindromom hiper Ig M imajo tudi motnje oziroma napake v celično posredovani imunosti. Zaradi mutacije v genu za CD40L, namreč aktivirani limfociti T ne morejo aktivirati makrofagov za znotrajcelično ubijanje patogenov, s katerimi so okuženi.

- mutaciji: v genu za CD40 na kromosomu 20 in v genu za NEMO (podenoto kinaze γ – IKK γ)

- mutacija v genu za encimsko AID (aktivacijo inducirano citidinsko deaminazo)

- defekt preklopu izotipov (a normalna somatska hipermutacija limfocitov B in normalna funkcija AID; vzrok še iščejo)

CVID (splošna variabilna imunska pomanjkljivost – pretežno humoralna imunska pomanjkljivost, pri kateri so obenem prizadeti nivoji IgM, IgG in IgA (težave pri preklapljanju izotipov), okvarjene so tudi funkcije limfocitov T in B. Bolniki so dojemljivi za ponovitve okužb in nenormalne protitelesne odzive. Pri nekaterih se razvijejo gastrointestinalne (pomanjkanje IgA) in avtoimunske bolezni. Stanje ni tako hudo, običajno ga odkrijejo šele v odrasli dobi.

Motnje v delovanju komplekta:

Napake v delovanju zgodnjih komponent alternativne poti in C3 povzročajo večjo občutljivost za okužbo z zunajceličnimi patogeni – piogenimi B, kot so stafilokoki, streptokoki, gonokoki).

Napake v delovanju zgodnjih komponent klasične poti pa prizadenejo predvsem nastajanje imunskih kompleksov in odstranjevanje apoptotičnih celic – bolezen imunskih kompleksov.

Pomanjkljivost na nivoju lektina, ki veže manozo (MBL) je povezana z bakterijskimi okužbami, zlasti v otroštvu.

Okvare komponent, ki napadejo membrano pa so povezane le z občutljivostjo na okužbo z neiserijami, ki povzročajo meningitis in gonorejo.

Pomanjkljivost v delovanju fagocitov – povzročijo vztrajanje bakterijskih okužb.

Okvare levkocitnih integrinov in defekti selektinskega liganda sialil-Lewis preprečujejo adhezijo fagocitov in njihov pomik iz žilja v mesto okužbe.

Pri kronični granulomatozni bolezni ter okvarah glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze (G6PD) in mieloperoksidaze je defekten ROS (respiratorni oksidativni izbruh). Pri kronični granulomatozni bolezni okužba vztraja zato, ker je okvarjena aktivacija makrofagov, to pa vodi v kronično stimulacijo CD4 limfocitov T in zato v nastajanje granulomov.

Pri Chedak-Hidashijevem sindromu pa gre za okvaro na nivoju zlivanja veziklov v makrofagih.

SCID (resne kombinirane imunske pomanjkljivosti) – okvara v razvoju limfocitov T (bolniki

so občutljivi na številne okužbe) – bolniki ne morejo proizvesti od limfocitov T odvisnih specifičnih Ab, vzpostaviti celičnih imunskih odzivov in zato tudi ne IO-a. Okvare v preverjanju genov za antigenske receptorje; okvare signalizacije preko TCR; genetske okvare funkcije timusa.

- **XSCID** (s kromosomom X povezana SCID)
(okvara γc verige IL-2R → okvara IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21; limfociti T in celice NK se ne razvijajo normalno; število limfocitov B je normalno, njihova funkcija pa ne)
- **pomanjkljivost ADA in PNP** (adenozinske deaminaze in purinske nukleotidne fosforilaze)
(kopičenje nukleotidnih metabolitov, ki so še posebej toksični za razvijajoče se limfocite T, prizadete so tudi celice B – ADA)
- **defekti v genih RAG-1 ali RAG-2**
(zastoj razvoja limfocitov; sindrom Omenn; dojemljivost za oportunistične okužbe, klinični znaki
GvHD; bolniki nimajo limf. B, njihov močno okrnjen repertoar limf. T pa je avtoreaktiven)
- okvara encimov za popravilo in rekombinacijo DNA
- **Bloomov sindrom**
(mutacije DNA helikaze – encima, ki odvijajo dvojno vijačno DNA)
- **AT (ataxia telangiectasia) – sindrom Louis-Bar**
(dedna degenerativna bolezen; mutiran protein ATM – Ataxia Telangiectasia Mutated)
- **okvare signalizacije preko TCR**
(odsotnost verig CD3γ, majhne količine mutantnih verig CD3ε, defektne oblike citozolske tirozinske kinaze ZAP-70, mutacije tirozinske fosfataze CD45)
- **Wiskott-Aldrichov sindrom (WAS)**
(mutacija na kromosomu X; prizadeti trombociti, funkcije limf. T, defektno citotoksično delovanje celic NK in nesposobnost tvorbe protiteles zoper B. s kapsulo)
- **DiGeorgeov sindrom**
(epitelij timusa se ne more razviti; delekcija 24 genov na 1 kopiji kromosoma 22; okvara celičnega in humoralnega IO)
- **sindrom golih limfocitov (bare lymphocyte syndrome)**
(odsotnost HLA II na površini; dozori zelo malo limfocitov CD4+; CD8+ so normalni)
- **pomanjkljivost v izražanju molekul HLA razreda I**
(mutacije TAP1, TAP2; pomanjkanje CD8+ s podenoto α:β na TCR)
- **s kromosomom X povezani limfoproliferativni sindrom**
(mutacija SH2D1A; dečki – obsežne okužbe z EBV, tudi limfomi, smrt – vnetje, nekroza jeter)
- **hemofagocitni sindrom**
(Mφ fagocitirajo krvne celice, tudi eritrocite; pro-vnetni citokini- nekroza in odpoved organov)
- **družinska hemofagocitna limfohistiocitoza (FHL)**
(pomanjkljivost perforina, okvara NK, progresivno vnetje, smrtno; imunosupresija nujna)
- **Griscelijev sindrom**
(mutacija majhne GTP-aze Rab27a – nadzira gibanje veziklov v celici)
- **Chediak-Higashijev sindrom**
(mutacija CHS1 – motnje limfocitov, nevtrofilcev, NK; hude, ponavljajoče infekcije; lahko

se
razvije hemofagocitna limfohistiocitoza)

54. PRESADITVE: kako izvedemo navzkrižni preizkus pred presaditvijo ledvice? Pomen ditiotreitola? Kaj z njim naredimo?

Najprej naredimo standardni navzkrižni preizkus (limfociti darovalca + serum prejemnika).

Nato enak poskus z dodatkom ditiotreitola - ta je močan reducent, ki prekine disulfidne vezi v IgM protitelesih.

Če je bila reakcija v 1. delu pozitivna in v 2. negativna pomeni, da so bila zato kriva protitelesa IgM in ne IgG (ki so pomembna pri presaditvah), zato lahko transplantacijo izvedemo.

Izvedemo standardni navzkrižni preizkus (mikrolimfocitotoksična reakcija), kjer uporabljamo limfocite darovalca in serumski vzorec izbranega prejemnika (2,5 ure). Potem izvedemo navzkrižni preizkus z ditiotretiolom (mikrolimfocitotoksična reakcija), kjer uporabimo limfocite darovalca, serumski vzorec izbranega prejemnika in ditiotretiol (2,5 ure).

Ditiotretiol je močen reducent, ki cepi disulfidne vezi – reducira pentamerno molekulo IgM. Če je standardni test -, z ditiotretiolom pa +, lahko presaditev izvedemo. Pozitiven test je rezultat vezave izključno protiteles IgM, za zavračanje pa so v glavnem pomembna le specifična Ab IgG.

55. Kaj je to akutna bolezen presadka zoper gostitelja?

aGvHD

V roku 3 mesecev (100 dni) telo začne zavračati presajeni organ (KMC) ...

To je bolezen, ki se pojavi v prvih 100 dneh po posegu, lahko je blage narave (I-II) ali življenjsko nevarna (III-IV) za bolnika.

Sprožita jo poškodba prejemnikovih tkiv in aktivacija njegovih imunskih celic ($M\phi$) po kondicioniranju. Sledi aktivacija darovalčevih imunskih celic (limfocitov T), ki napadejo prejemnikovo tkivo.

Simptomi: kožni izpuščaj (vnetje; 1.dlani, podplati), vnetje ustne sluznice, krči, navzea, diareja, zlatenica.

56. Kaj pa kronična bolezen presadka zoper gostitelja?

cGvHD

Pojavi se kadarkoli v ali po obdobju 3 mesecev od presaditve KMC. Pogosteje se pojavi pri prebolelih aGvHD bolnikih. Lahko blaga ali huda oblika, dolgotrajna bolezen, zdraviti čim prej. Pri transplantiranih bolnikih jo lahko sproži že sončna opekline.

Simptomi: kožni izpuščaj, sprememba barve/teksture; suhe, razdražene oči; bolečina, suhost ali občutljivost v ustih; REDKEJE še tanjšanje las, krhkost, lomljivost, spremenjena struktura nohtov, suha, občutljiva vaginalna sluznica, slabost, bruhanje, diareja, izguba apetita, telesne teže ...)

57. Kakšni so načini prepoznavanja za nastanek zavrnitvene reakcije?

Neposredno/posredno prepoznavanje?

NEPOSREDNO: limfociti T prejemnika prepoznavajo tuje molekule MHC, izražene na APC darovalca (potem, ko prispejo v bezgavke) → neposreden napad na presadek → akutna zavrnitev

POSREDNO: prejemnikove APC privzamejo in predelajo (alogeneske proteine) molekule MHC darovalca in ter nastale peptide vezane na molekule MHC ponujajo v prepoznavo lastnim limfocitom → vnetna reakcija, humoralna alosenzibilizacija → kronično zavračanje presadka zoper gostitelja.

58. V katerem delu HLA je največji polimorfizem?

V vezavnem mestu za Ag
aleli HLA?

→ razlike med

59. Kje nastajajo molekule HLA?

V ER (kot vsi proteini).

Sintetizirajo se na citosolni strani ER in se prenesejo v lumen, tam se vežejo s predelanim peptidom in potujejo do membrane, na površino celice.

60. Zakaj HLA II ne morejo vezat peptidov znotrajceličnega izvora?

Invariantna veriga (tvori kompleks s HLA II) ima vezan en majhen delček CLIP - ta ima zelo veliko afiniteto do vezave na vezavno mesto v vse molekule HLA razreda II.

Vezavno mesto za peptide je v teh molekulah zato zasedeno (dokler ne pride do površja celic, do membrane), zato se nanje znotrajcelični peptidi ne morejo vezat.

61. Kako pridejo peptidi znotrajceličnega izvora v lumen ER?

Preko TAP (Transporter associated with antigen processing).

62. Imunske pomanjkljivosti – 1°, 2° ? Katere sodijo med 2°? Kakšen je njihov vzrok?

1° so zelo redke in so prirojene (SCID; CVID, sindrom hiper IgM, motnje v delovanju komplementa, pomanjkljivost v delovanju fagocitov, XLA)

2° so pridobljene, običajno so posledica stradanja, bolezni/okužb (zelo znan patogen, ki povzroča 2° imunsko pomanjkljivost je HIV (povzročja AIDS)), neželenih vplivov določenih vrst zdravljenja...

Lakota, neustrezna prehrana je najbolj pogost vzrok, okužba s HIV pa najekstremnejši primer (AIDS – sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti).

PRIMERI: AIDS, rakave bolezni, sarkoidoza (granulomatозна retikuloza), avtoimunske bolezni, presnovne motnje (pomanjkanje nekaterih kationov, uremija, obsežne opekline, malnutricija), kronične okužbe (B, V, G, P), posledice zdravljenja (presaditev kostnega mozga, zdravila, obsevanje), izgubljanje imunoglobulinov in limfocitov (nefrotski sindrom in enteropatije z izgubljanjem beljakovin).

63. ČRVI – katere celice delujejo proti črvom? Kakšna sistemska obramba je tudi pomembna?

Eozinofilci, tudi bazofilci.

- reagirajo na črve, označene z IgE in jih uničujejo od zunaj z degranulacijo toksičnih molekul.

EOZINOFILCI □ sposobni so napasti shistosomske ličinke, saj velikih parazitov (črvov) fagocitne celice ne morejo odstraniti. Ko se na črve vežejo Ab (predvsem IgE), se nanje pritrdijo eozinofilci. Sledi neposredna izločitev vsebine granul (je toksična) proti tarči, s čimer jo ubijejo.

Pomembna je tudi humoralna oz. protitelesna obramba.

Pomembna vloga dejavnikov naravne imunosti pri prepoznavanju parazitov. (Toll-like-receptorji, kolektini, C-lektini).

64. GLIVE: katere vrste celic so najpomembnejše za obrambo proti glivam?

Nevtrofilci, makrofagi, monociti □ degranulacija in sproščanje toksične vsebine granul na velike hife ali pa fagocitoza kvasovk.

+ CD4+ limfociti T (Th1)

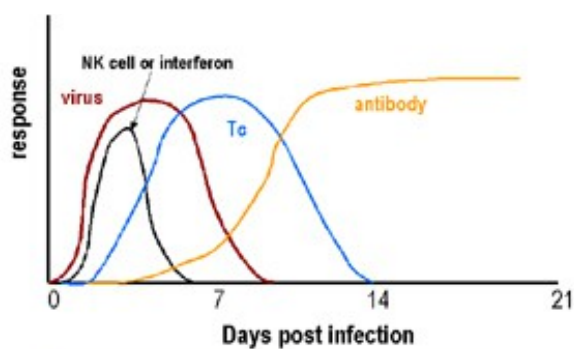
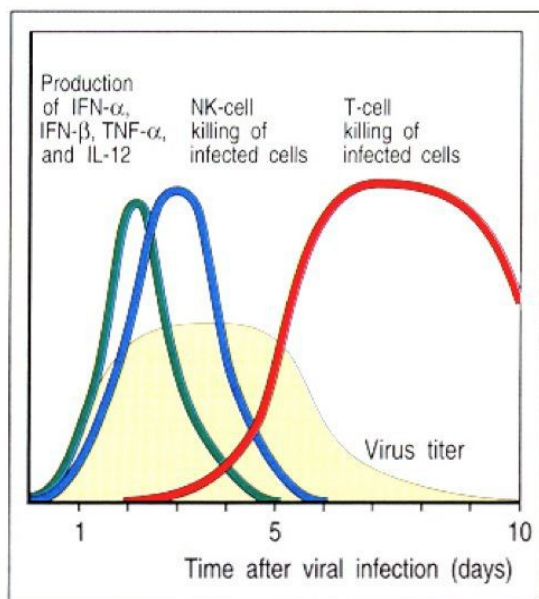
65. Od kisika odvisne in neodvisne oblike ubijanja znotrajceličnih patogenov? Kje potekajo?

V makrofagih. Od kisika odvisno je ubijanje z ROS (superoksidni anion, hidroksilni radikali, singletni kisik, H₂O₂), NO, H₂O, HClO. Od kisika neodvisno pa ubijanje z izločanjem citoplazem-

skih zrn (1°: protimikrobne snovi – lizocimi; 2°: laktoferin, defenzin; 3° gelatinaza, acetiltransferaza, lizocimi ...).

66. VIRUSI: nariši potek I.O. proti virusom (graf). Do kje nas pripelje prirojena imunost?

(V. so znotrajcelični paraziti; okužene celice predstavijo V. Ag v MHC I na površini celic; prepoznajo jih plazmacitoidne DC, začnejo izločati IFN- α , IFN- β ; pritegnejo celice NK, ki s citotoksičnimi granulami ubijajo okužene celice, to pa ne zadostuje – za dokončno odstranitev virusne okužbe so potrebni citotoksični limfociti T CD8+ – prepoznajo te celice in jih uničijo)



Typical response to an acute virus infection

Citokini (INF- α , INF- β , TNF- α , IL-12) + celice NK = omejuje replikacijo virusov, ne morejo pa jih v celoti odpraviti → do tu nas pripelje prirojeni IO.

Antigensko specifični kloni CD8+ citotoksičnih limfocitov T so zmožni odstraniti viruse.

67. TIPIZACIJA GENOV IN ANTIGENOV HLA:

Kaj je mikrolimfocitotoksična reakcija?

CDC mikrolimfocitotoksična reakcija je ena od metod ugotavljanja tkivne skladnosti, pred presaditvjo. Gre za serološko tipizacijo genov in antigenov HLA.

Določa se molekule HLA razreda I na površini mononuklearnih celic, izoliranih iz periferne krvi, z uporabo zbirke poliklonskih in monoklonskih protiteles ter kunčjega seruma kot komplementa.

Če v serumu prejemnika ni donorsko specifičnih HLA protiteles, ne pride do reakcije.

Če pa so taka Ab prisotna, pride do aktivacije komplementa. Po dodatku raztopine eozina (barvilo), vidimo po reakciji, da so celice mrtve (pride do lize celic oz. se v njih akumulira barvilo – mrtve so prepustne za eozin)

CDC (complement dependent cell toxicity) = od komplementa odvisna citotoksičnost

68. VAJE: postopki: elektroforeza (kar smo obravnavali na predavanjih tudi)

Elektroforeza je proces ločevanja nabitih molekul v električnem polju. Lahko je preparativna ali analitska. Imunska elektroforeza se uporablja npr. pri ugotavljanju imunske pomanjkljivosti – XLA (s kromosomom X povezana agamaglobulinemija).

V en žepček damo vzorec seruma pacienta (s ponavljajočimi se okužbami), v drugi pa serum zdravega (normalnega) posameznika. Z elektroforezo ločimo serumske komponente in dodamo kunčji serum, ki z difuzijo doseže ločene komponente seruma in tvori imunske precipitate. Preverimo, kateri precipitati v pacientovem serumu nastanejo in kateri ne (odsotnost lis oz. precipitativni pomeni odsotnost protiteles določenega izotipa).

69. Funkcijski testi – kaj so, čemu služijo, naštej:

So testi za preverjanje tkivne skladnosti.

- Enosmerna in dvosmerna reakcija v kulturi pomešanih limfocitov

(preverjamo skladnost v antigenih HLA razreda II)

- določanje frekvenc predhodnikov celic T pomagalk

(vrednotimo aloreaktivnost prejemnika in darovalca, glede na v HLA II in celo v minor histokompatibilnostnih antigenih (IL-12))

- določanje frekvenc predhodnikov citotoksičnih limfocitov T

(preverjamo aloantigenski potencial molekul HLA I (citotoksičnost – radioaktivni izotop Cr 51))

- test ELISPOT

(določamo št. specifično reaktivnih CD4+ in CD8+ limfocitov T – sproščeni citokini, tehnika ELISA)

- analiza tetra- ali pentamerov

(kvantitativno določamo specifične klonove CD8+ limfocitov T (pretočna citometrija))

70. Na kakšen način lahko preverimo ujemanje med dvema receptorjema in vitro?

odgovor ??

Enosmerna in dvosmerna reakcija v kulturi pomešanih limfocitov □ preverjamo skladnost v antigenih HLA razreda II; določanje frekvenc predhodnikov celic T pomagalk in citotoksičnih limfocitov T, ELISPOT, analiza tetra- ali pentamerov.

71. S katero snovjo napolnimo tarče, ki jih pol CTL razgradijo?

Napolnimo z Na ⁵¹CrO □ dodamo citotoksične limfocite T □ ubite celice sprostijo radioaktiven krom.

72. ELISPOT:

ELISPOT je funkcijski test za ugotavljanje tkivne skladnosti.

Določamo št. specifično reaktivnih CD4+ in CD8+ limfocitov T (sproščeni citokini – tehnika ELISA). Opazujemo pikice, ki nastanejo, ko imamo kulturo limfocitov in jo pomešamo z antigenom. Pride do aktivacije klonov (sprošča se IFN-γ) in prenosa s plošče s protitelesi – se veže, to speremo, sproščena Ab odstranimo, seštejemo pikice, ki

so nastale in določimo obseg reakcije, v katerih celicah se je zgodila.

- Pikice, ki nastanejo, ko imamo kulturo limfocitov in jih pomešamo z Ag, pride do aktivacije klonov (IFN- γ), prenos s plošče s protitelesi – se veže, speremo, 2° Ab, seštejemo pikice, ki so nastale (določimo obseg reakcije, v katerih celicah)

+ je za mikrokulture. Naredimo enosmerne reakcije limfocitov (uporaba dražilnih in neobdelanih), inkubiramo, damo na ploščico. Jih pomešamo z Ag, pride do aktivacije klonov (IFN- γ). Ploščico s protitelesi prenesemo. V kulturah, kjer je prišlo do aktivacije, se vežejo citokini na Ab. Pol pa seštejemo pikice, ki so nastale in tako določimo obseg reakcije.

73. Kaj so/kako lahko pripravimo celice za adaptivni prenos pri raku?

TILF – tumor infiltrirajoči limfociti!

Gre za pripravo efektorskih antigensko-specifičnih limfocitov T in vitro → adaptivna celična imunska terapija. Izvajamo adaptivni prenos antigensko-specifičnih I. celic, še posebej CD8+ citotoksičnih limfocitov T, induciranih tako in vivo kakor in vitro ter nato namnožitev ex vivo. Te celice so tumor infiltrirajoči limfociti.

74. Katere citokine proizvajajo in izločajo Th1, Th2 limfociti T – ali delujejo komplementarno ali kontra drug drugemu?

Th1 - IL-2, IFN- γ ...

Th2 - IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ...

Delujejo kontra en drugemu (Th1 provnetno, Th2 pa protivnetno)

75. Kaj jeIDO?

Indolaminska 2,3 dioksidgenaza (razgrajuje triptofan, ki je nujen za delovanje limfocitov T) - to izkoriščajo bakterije, MO, tumorsko okolje → preprečuje delovanje limfocitov T, zato preživijo.

Indolamin-2,3-dioksidgenaza je encim, ki pomembno vpliva na metabolizem esencialne AK triptofana → razgradnja v kinurenin. Limfociti T vsebujejo posebno kontrolno zanko, ki je občutljiva na nivo triptofana → če ga v mikrookolju zmanjka, pride do ustavitve celične proliferacije.

Patogeni mikroorganizmi so razvili številne mehanizme, med katere sodi tudi aktivacija IDO v okuženi celici, s katerimi se izognejo imunskemu napadu gostitelja. Njegovo delovanje močno vzpodbujata IFN- γ in bakterijski LPS. Njegova aktivacija ima še posebej neugodne posledice med infekcijami in tumorogenezo.

76. ČREVO: kaj so Peyerjeve zaplate? Celice M v črevesju?

So s sluznicami povezana 2° limfoidna tkiva. Tu pride do imunskih odzivov na Ag, ki so uspeli preiti skozi sluznične bariere. Črevesni, s folikli povezani epitelij, vsebuje celice M, preko njih se transportirajo Ag.

77. TRANSPLANTACIJA: Kako izvedemo presajalne teste? Kaj iščemo tam? Zavrnitvene reakcije? Kaj je vzrok za akutno, hiperakutno, kronično ... ?

Serume bolnikov dodajamo k zbirki dobro tipiziranih mononuklearnih celic → ugotavljamo splošni odstotek reaktivnosti posameznega seruma ter specifičnost protitelesne alosenzibilizacije zoper posamezne molekule HLA razreda I ali II → prepovedana neujemanja.

Iščemo neujemanja (jih ne sme biti).

VZROKI ZA ZAVRNITEV:

Hiperakutna: napaka laboratorija! Ko npr. spregledajo zavrnitveno reakcijo ... prisotna so specifična Ab (ant-HLA, -OAB) in pride do aktivacije komplementa po njihovi vezavi na žilni endotelij presejalnega organa → vodi do nekroze.

Značilnosti: hitra vazokonstrikcija, žilni edem, krvni strdki ali vaskulitis, nekroza.

Akutna celična zavrnitev: zaostale darovalčeve APC, predvsem DC, aktivirajo prejemnikove limfocite T, ki nato napadejo žilni endotelij presadka. Sproži se mehanizem reakcije zapoznele preobčutljivosti (DTH) → povzroči poškodbo tkiva. Vpleteni so makrofagi, nevtrofilci, eozinofilci, limfociti B in celice NK. Pomembno je sproščanje določenih citokinov in pa morebitne virusne infekcije, ki lahko poškodujejo tkivo.

Kronična: počasna celična in protitelesna aloreaktivnost. Najverjetneje perzistenten potek DTH → ishemijske/reperfuzijske poškodbe tkiva, virusne infekcije in nefrotoksično delovanje ciklosporina A (CsA)!

Značilnosti: vaskulopatija, glomerularna fibrozainatrofija, lahko tudi zamašitev določenih žil zaradi proliferacije celic gladkega mišičja v intimi arterij → progresivna izguba ledvične funkcije.

78. Bolezen kronične zavrnitve presadka?

Pojavi se lahko kadarkoli, v 3 ali po 3 mesecih po presaditvi krvotvornih matičnih celic. Bolezen lahko poteka v blagi ali celo življenje ogrožajoči obliki. Sproži jo lahko že sončna opekline.

79. Naštej granulocite in opiši njihovo vlogo v prirojeni imunosti.

Granulociti so polimorfonuklearne celice: **nevtrofilci** (fagociti, sproščajo citokine in kemokine, ki sprožijo vnetne procese), **eozinofilci** (infekcije s paraziti; lahko fagocitirajo in ubijajo MO), **bazofilci** (izločajo topne vazoaktivne dejavnike in sodelujejo pri alergijskih reakcijah in IO na črve; vsebujejo heparin in histamin).

80. Katere citokine izločajo plazmocitoidne DC in proti katerimi povzročitelji bolezni so uspešne? (to je blo dodatno vprašanje na enem izpitu)

Proizvajajo IFN α , IFN β . Uspešne so v obrambi proti virusom.

81. Kaj je HLA 1, kje nastaja, kako je sestavljen, funkcija:

HLA-1 ali humani levkocitni antigen razreda 1 (A, B, C), je membranski glikoproteinski kompleks, ki je izražen na površini vseh celic z jedrom (in trombocitih).

Nastaja v: Endoplazmatskem retikulumu (kot vsi proteini). Kodiran je na krajšem kraku kromosoma.

Sestava: imajo 2 sidrni mesti, so zelo raznolike molekule; peptidi so sestavljeni iz 8-10 AK.

Funkcija: vežejo znotrajcelične antigene (tuje proteine predelane v peptide od 8-10 AK) in jih predstavijo na svoji površini, da jih limfociti T (s TCR receptorji) lahko prepoznajo (odgovorni so torej za sporočanje limfocitom T).

((vežejo Ag, predelan v peptid, ki ga nato APC prenesejo v bezgavke, tam ga prepoznajo TCR in BCR ter se aktivirajo ustrezni limfociti T in B.))

Če ta kompleks prepoznajo CTL (citotoksični limfociti T), pride do lize celic.

V ER (endoplazmatskem retikulumu) pride do združitve HLA I in razrezanega peptida, nato se prek TAP kanalčkov ta kompleks izrazi na površini APC.

82. V kakšni obliki se nahajajo IgA v črevesni sluznici in kakšno funkcijo imajo?

Nahajajo se v obliki dimerov, povezanih s povezovalno verigo. Lahko nevtralizirajo toksine, ko potujejo preko epitelijskih celic, lahko vežejo določene antigenske strukture in lahko prenašajo toksine v lumen in s tem ščitijo naše telo – čistijo subepitelijski prostor.

83. Mastociti – kje nastajajo, kje se nahajajo, kako se degranulirajo?

Nastajajo v kostnem mozgu, ga nezreli zapustijo, se naselijo v tkivu in tam dozoriijo.

Nahajajo se v tkivih.

Za aktivacijo potrebujejo dražljaj: to je alergen, vezan na Ab IgE, ki se nahajajo na njihovi površini (nanje so vezani prek receptorja Fc (FcεR)) – ob aktivaciji pride do degranulacije – izpraznitev granul je zelo hitra. Njihove granule vsebujejo heparin, histamin in druge provnetne citokine, ki povzročajo simptome alergij. Pomembni so tudi v odzivu na parazite, ker pospešujejo akutno vnetje.

2. RAZLAGA: IgE nastane v odgovor na alergen - senzibilizacija; FcεR prepozna IgE; ko se ponovno pokaže povzročitelj vnetja (alergen), spet veže IgE, aktivira mastocite, ki se degranulirajo – alergije (tudi anafilaktični šok).

84. Dozorevanje DC - katere lastnosti pridobijo, da lahko aktivirajo limfocite T?

Plazmacitoidne DC?

Pridobijo – povečano izražanje kostimulatornih molekul in molekul HLA + CCR7 (kemokin)

Plazmacitoidne DC - IFN-alfa in beta

BISTVO = RAZUMEVANJE PROCESOV, PRINCIPI

Aktivirani makrofagi idr.:

TNF-α – omeji obseg infekcije z vzpodbujanjem lokalnih vnetnih procesov.

IL-12 – aktivira celice NK

Celice NK: izražajo več različnih aktivacijskih receptorjev, ki prepoznavajo sladkorne ligande

na površinah telesnih celic. Vsesplošno uničenje tarč pa jih preprečujejo inhibitorni receptorji, ki so vezani na praktično vseh telesnih celicah.

ADCC – posredno citotoksično delovanje celic NK – antigeni (celice) potrebujejo opsonizacijo s Ab, katere celice NK prepoznaj in uničijo. Neposredno citotoksično delovanje celic NK – celice ne potrebujejo aktivacije, receptorji prepoznajo nepravilnosti na površini. Receptorji naravne citotoksičnosti aktivirajo celice NK.

Od limfocitov T odvisna aktivacija B – IL- 4, IL-5, IL-6, IL-10, INF- γ = vzpodbujajo diferenciacijo v plazmatke in vplivajo na to, kateri protitelesni izotip bodo proizvajale (to se zgodi po interakciji limfocitov B s CD4+ limfociti.

Neodvisno: s hkratnim navzkrižnim povezovanjem antigensko-spec. BCR se lahko začne proizvodnja protiteles vrste IgM.

STARI IZPITI - IMUNOLOGIJA

1. Katere celice so APC celice in katere je najučinkovitejša? Kako nastaja?
2. Našteti primarne in sekundarne limfatične organe in tkiva.
3. Katera protitelesa majo podrazrede? (za obkrožit)
4. Razlike med pridobljenim in prirojenim imunskim odzivom.
5. Klasična pot pri komplementu. Kaj ga aktivira in kateri kationi so potrebni?
6. Pri DC celicah - kateri so topni dejavniki proti virusom? (za obkrožit)
7. Interakcije med katerimi molekulami aktivira signal 2, ki so nujno potrebne za aktivacijo lim. T ?
7. Kako IgA prehajajo iz epiteljskih celic v črevesje in kakšna je tam njihova funkcija?
8. Katere celice aktivirajo z bakterijami okužene makrofage?
9. Bonus: opiši Artusovo reakcijo.

- našteji celice IS mieloidnega izvora.

- katere od naštetih interleukinov ne izločajo Th2? (IL-2)
- katere so efektorske naloge protiteles poleg prepoznavne antigena in kateri del protitelesa je odgovoren za te efektorske naloge?
- kaj je afiniteta protiteles?
- aktivacija alternativne poti in kateri kationi so za to potrebni?
- katere molekule so izražene na obrobem delu im. sinapse? (za obkrožit)
- mehanizem preobčutljivosti II in primeri.
- vloga keratinocitov pri im.odzivu.
- kaj je molekulska mimikrija in kako vpliva na avtoimunost?
- bonus: zakaj CTL ne ubijejo same sebe?

1. mastociti (kje nastajajo, kje se nahajajo, kako se degranulirajo) ?
- 2.IDO
3. ACCD (kaj je, katere celice)
4. receptor na DC za vezavo HIV (odg: DC-SIGN)
5. mehanizem in primeri preobčutljivosti IV
6. lektinska pot (kako se aktivira itd.)
7. katere celice vežejo MIC-A in MIC-B?
8. Dozorevanje DC - katere lastnosti pridobijo, da lahko aktivirajo limfocite T -plazmacitoidne DC?
(odg:IFN-alfa in beta)
9. hiperakutna zavrnitev alogeni presajenih organov.

1. Naštej granulocite in napiši njihovo vlogo v prirojeni imunosti
2. Kaj je HLA 1, kje nastaja, kako je sestavljen, funkcija
3. Kaj je značilno za klasično pot komplementa? (za obkrožit)
4. Katere provnetne citokine proizvajajo Th1? (za obkrožit)
5. Kateri receptor izražajo DC ko potujejo v bezgavke? (za obkrožit)
6. Kateri trije pogoji so za aktivacijo limfocitov T

7. Katere citokine izločajo plazmocitoidne DC in proti katerimi povzročitelji bolezni so uspešne?

(to je blo dodatno vprašanje)

8. V kakšni obliki se nahajajo IgA v črevesni sluznici in kakšno funkcijo imajo

9. Naštej APC in kakšno vlogo imajo

10. Naštej vsaj tri periferne limfatične organe