

NESPECIFIČNA OTPORNOST - REZISTENCIJA

**Prof. dr Ivana Hrnjaković Cvjetković
Institut za javno zdravlje Vojvodine**

Rezistencija

- **OTPORNOST NA ŠTETNE MIKROORGANIZME I NJIHOVE PRODUKTE**
- **UROĐENA ODBRANA**
- **Svojstvena organizmu bez prethodnog dodira sa tim uzročnicima**

REZISTENCIJA

- **PRVA LINIJA ODBRANE**
- **Mikroorganizmi koji savladaju mehanizme nespecifične odbrane postaju meta SPECIFIČNE OTPORNOSTI - IMUNITETA**

ISPOLJAVANJE REZISTENCije

- **1.LOKALNO ISPOLJAVANJE**
- **MEHANIČKE BARIJERE**
- **FIZIČKO DELOVANJE**
- **HEMIJSKO DELOVANJE**
- **ANTAGONISTIČKO DELOVANJE
NORMALNE FLORE**

ISPOLJAVANJE REZISTENCIJE

- **2. SISTEMSKO
ISPOLJAVANJE**
- **2.a Ćelijska odbrana**
- **2.b Humoralna odbrana**

LOKALNO ISPOLJAVANJE

- **1.Mehaničke barijere**
- **1.1 KOŽA (orožale ćelije u površinskom sloju kože)**
- **1.2 SLUZNICA (mukozni gel prekriva epitel)**
- **2.Fizičko delovanje**
- **2.1 DESKVAMACIJA ćelija kože i sluznica**
- **2.2 MIKROCILIJARNI EPITEL u resp. trak. I DLAČICE U NOSU**
- **2.3 KIJANJE,KAŠLJANJE I GUTANJE**
- **2.4 STRUJANJE TEČNOSTI**

LOKALNO ISPOLJAVANJE

- **3. HEMIJSKO DELOVANJE**
- **3.1 Kiseo pH znoja i loja** .U pubertetu povećan sadržaj mlečne i masnih kiselina u sekretu lojnih i znojnih žlezda čini kožu otpornijom.
- **3.2 Prekrivač od sluzi na sluznicama**
- **3.3 Kiselost želudačnog soka**

LOKALNO ISPOLJAVANJE

- **3. HEMIJSKO DELOVANJE**
- **3.4 Enzimi želuca i creva**
- **3.5 Lizozim u suzama, sluzi, sekretu nosa, disajnog sistema i sistema za varenje (cepa mukopeptide u ovojnici bakterija)**
- **3.6 Lektoperooksidaza u mleku i slinama, lipaza u mleku, spermin i Zn u spermi, laktoferin**

LOKALNO ISPOLJAVANJE

- **4.ANTAGONIZAM NORMALNE FLORE**
- **Normalna flora održava pH nepovoljnim za razvoj bakterija**
- **Produkuje toksične supstance**
- **Konkuriše za hranjive supstance**
- **Konkuriše za receptorska mesta na ćelijama**

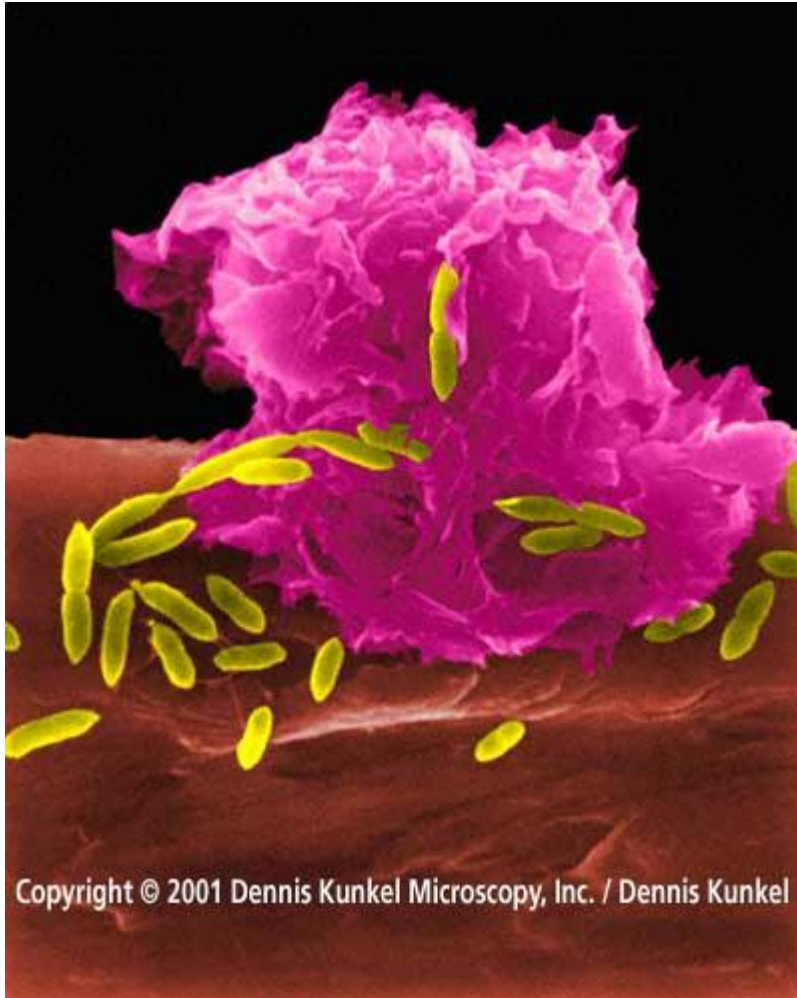
SISTEMSKO ISPOLJAVANJE

- **ĆELIJSKA ODBRANA**
- **HUMORALNA ODBRANA**
(suptancije iz međućelijske
tečnosti i plazme)

SISTEMSKO ISPOLJAVANJE ĆELIJSKA ODBRANA

- **FAGOCITOZA**
 - Mononuklearni fagociti (monociti i makrofagi)
 - Polimorfonuklearni leukociti
 - Endotelne, epitelne ćelije i fibroblasti
- Ubijanje ćelija u direktnom kontaktu bez prethodne senzibilizacije **Lo LIMFOCITI**

MAKROFAG



**MAKROFAG
FAGOCITUJE E. COLLI**

MONONUKLEARNI FAGOCITI

PROMONOCIT	MONOCIT	MAKROFAG
T		Jedro i velika citoplazma bogata lizozomima
U kosnoj srži	U krvi cirkuliše nekoliko časova	U tkivima žive mesecima. Fiksiraju se za retikuloendotelne ćelije

ULOGE MAKROFAGA

- **1.FAGOCITOZA** i ubijanje fagocitovanih mikroorganizama
- **2.SEKRETORNA FUNKCIJA**
Produkcija citokina, solubilnih proteina medijatora urođene i stečene imunosti.
interleukin 1 IL-1
tumor nekroza faktora TNF
hemokini
interleukin 12 IL-12

ULOGA MAKROFAGA

- 3. Luče faktore rasta i enzime za obnavljanje oštećenih tkiva i zamenjivanje oštećenih tkiva vezivnim

ULOGA MAKROFAGA U STEČENOJ IMUNOSTI

- **PREZENTUJU T LIMFOCITIMA
OBRAĐENE ANTIGENE APC – ćelije**
(antigen razložen do peptida vezuju za HLA antigene i kompleks peptida i HLA antigena prezentuju na površini T limfocitu koji peptid vezuje svojim receptorom za antigen formirajući trimolekularni kompleks)

RECEPTORI NA MAKROFAGIMA

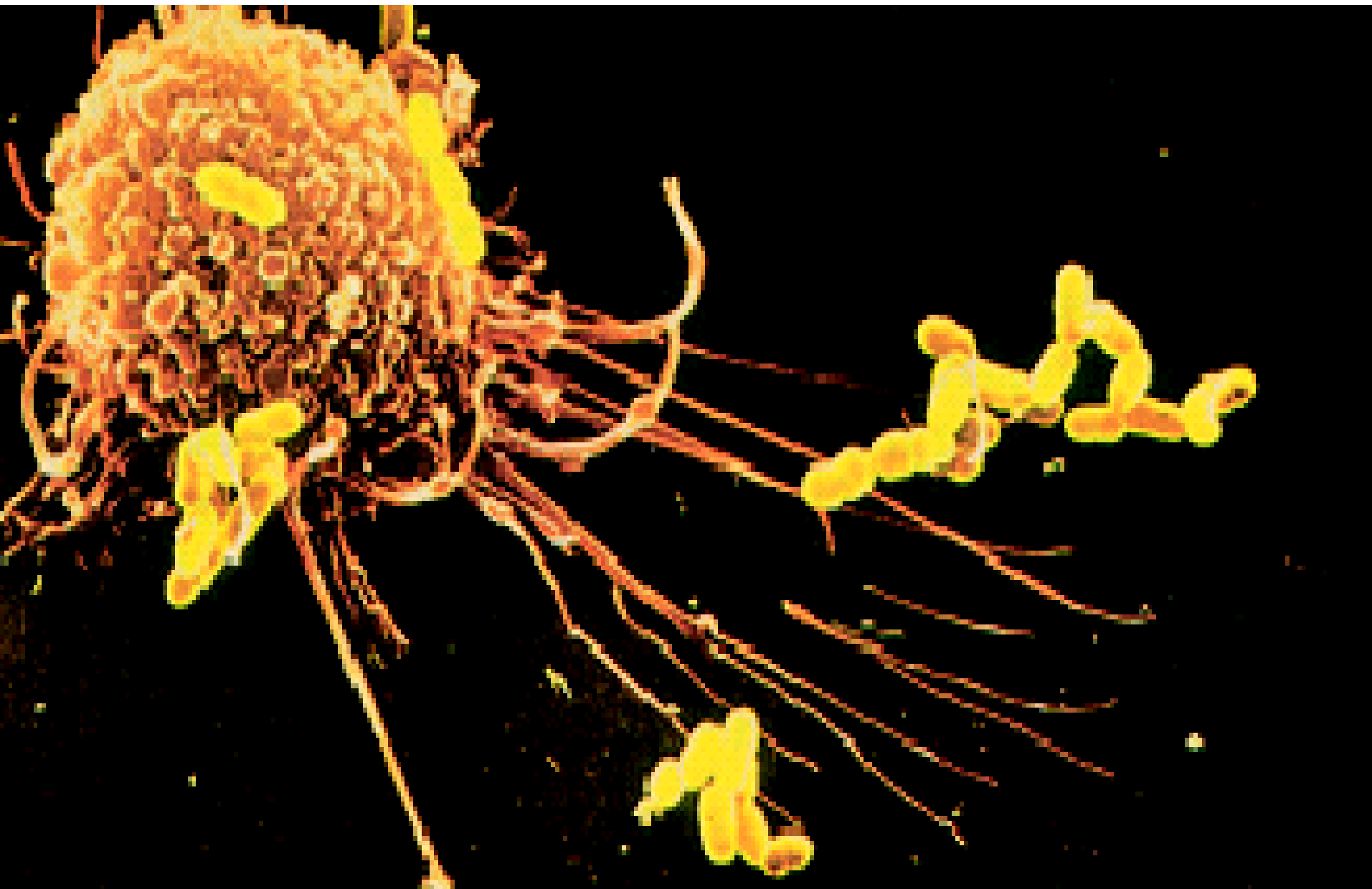
- **Receptori za peptide** mikroorganizama ali ne i ćelije domaćina, za manozu
- **Integrini** grupa adhezivnih molekula – integrišu spoljašnje signale u promene citoskeleta u ćeliji
- **Receptor za interferon IFN- γ** . IFN- γ je moćan aktivator mikrobicidnih funkcija fagocita
- **Receptori za produkte aktivacije komplemanta i za antitela**

RECEPTORI NA MAKROFAGIMA

- **Receptori za produkte aktivacije komplementa i za antitela čvrsto vezuju mikroorganizme i obložene komponentama komplementa ili antitelima. Oblaganje mikroorganizama se zove OPSONIZACIJA.**
- **Fagocitoza opsonizovanih mikroorganizama je efikasnija i zove se OPSONIČKA ADHERENCA**



FIGURE 17-1 (a) Electronmicrograph of macrophage (pink) attacking *Escherichia coli* (green). The bacteria are phagocytized as described in part b and breakdown products secreted. The monocyte (purple) has been recruited to the vicinity of the encounter by soluble factors secreted by the macrophage. The red sphere is an erythrocyte. (b) Schematic diagram of the steps in phagocytosis of a bacterium.



Macrophage Interacting with Bacteria

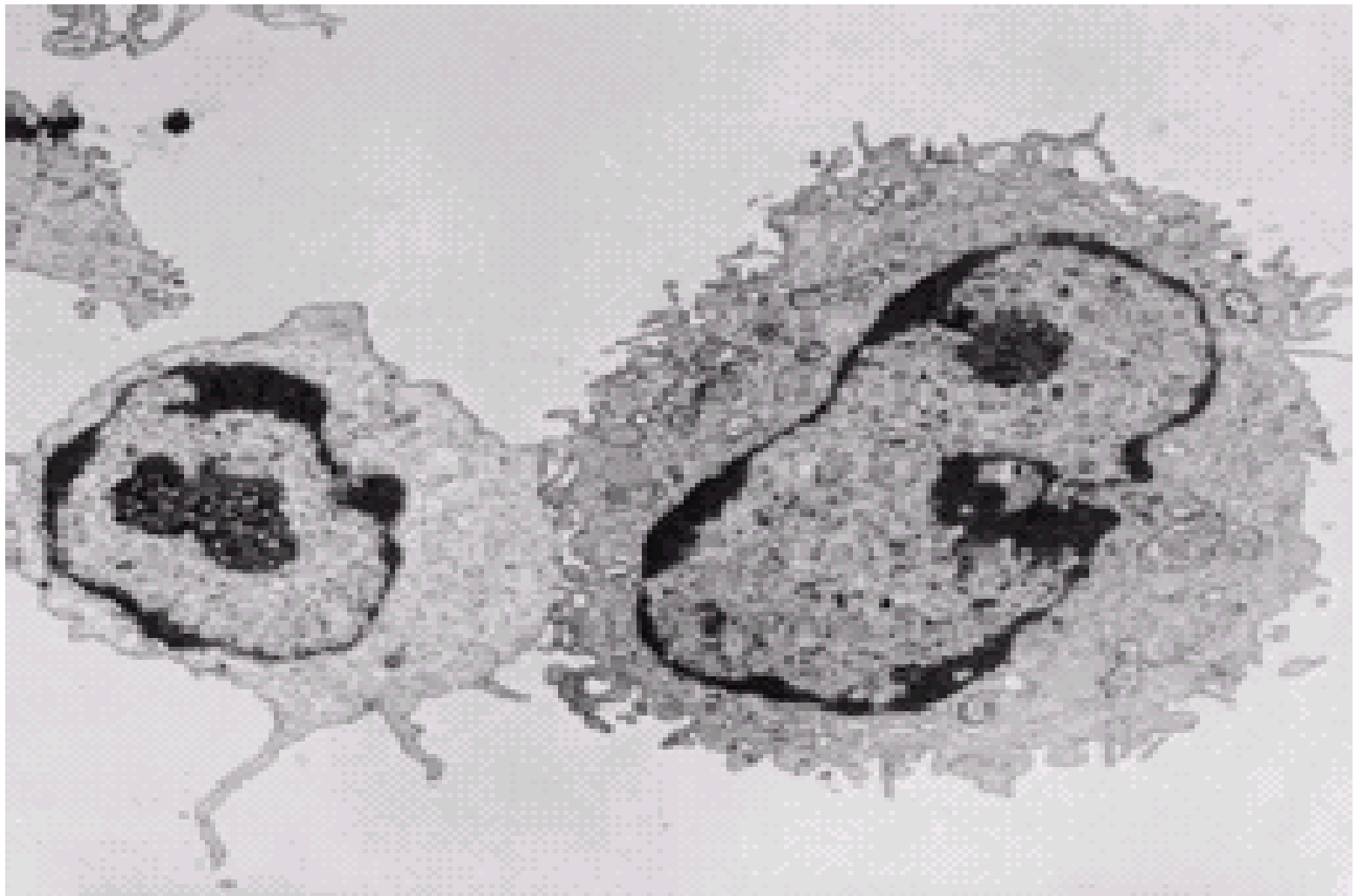


FIGURE 1-6 Electron micrograph of an antigen-presenting macrophage (right) associating with a T lymphocyte. [From A. S. Rosenthal et al., 1982, in *Phagocytosis—Past and Future*, Academic Press, p. 239.]

FAZE FAGOCITOZE

- **1. HEMOTAKSIJA**
- **POZITIVNA i NEGATIVNA**
(hemotaktički mogu da deluju:komponente komplementa, bakterijski produkti,citokini,raspadni produkti ćelija, oštećene i mrtve ćelije, tumorske ćelije)

FAZE FAGOCITOZE

- **2.PREPOZNAVANJE**

neutrofili i makrofagi prepoznaju mikroorganizme površinskim receptorima specifičnim za produkte tih mikroorganizama, kojih nema na ćelijama domaćina

PRIMERI RECEPTORA NA FAGOCITIMA

receptori za lipopolisaharide bakterija
receptori za manozu

FAZE FAGOCITOZE

- **3.INGESTIJA (PROŽDIRANJE)**
unošenje mikroorganizma u
citoplazmu fagocita

FAZE FAGOCITOZE

- Izduživanje membrane oko prepoznatog mikroorganizma
- Fagocitni mehurić (vezikula ograničena membranom) FAGOZOM
- Sudbina fagocitovane čestice razaranje, uskladištenje, razmnožavanje

FAZE FAGOCITOZE

- **4.DIGESTIJA (RAZGRADNJA)**

- **Fagozom se stapa sa lizozomom
FAGOLIZOZOMI**

Dok je mikroorganizam vezan za receptor i ingestiran receptori sprovode signale koji aktiviraju nekoliko enzima

FAZE FAGOCITOZE

- **ENZIMI FAGOCITA**
- **FAGOCITNA OKSIDAZA** prevodi molekularni kiseonik u superoksid anjon i slobodne radikale –ubijaju mikroorganizme
- **INDUCIBILNA SINTETAZA AZOT MONOKSIDA** stvara azot monoksid ubija mi.
- **LIZOSOMALNE PROTEAZE** razlažu proteine mikroorganizama

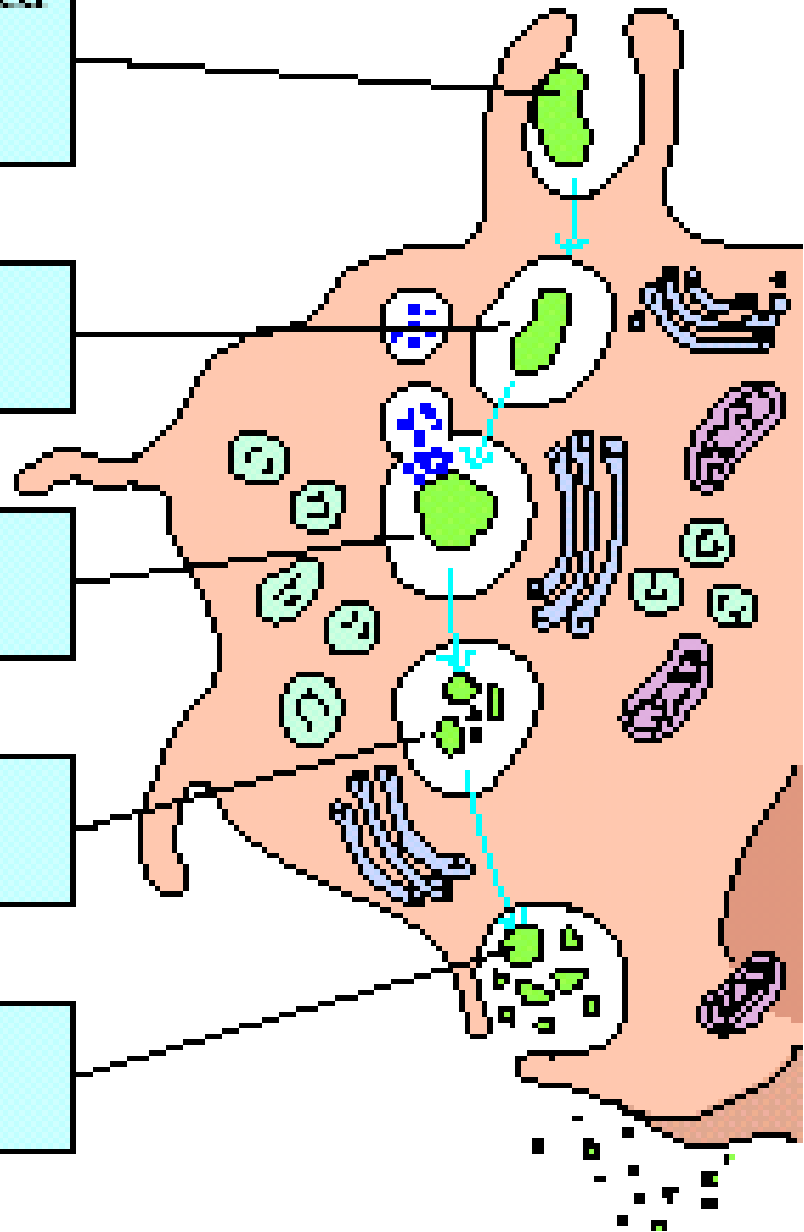
1 Bacterium becomes attached to membrane evaginations called pseudopodia

2 Bacterium is ingested, forming phagosome

3 Phagosome fuses with lysosome

4 Lysosomal enzymes digest captured material

5 Digestion products are released from cell



Uloga fagocita u zapaljenskoj reakciji

- **NEUTROFILI** prvi odgovaraju na infekciju , fagocituju mikroorganizme u krvi i ekstravaskularnim prostorima i umiru u roku od nekoliko sati
- **MAKROFAGI** preživljavaju dugo u tkivima

Uloga fagocita u zapaljenskoj reakciji

- Na prodor mikroorganizama u tkiva makrofagi odgovaraju produkcijom CITOKINA i to TNF , IL-1 i HEMOKINA koji će svojim delovanjem dovesti do migracije leukocita iz krvi na ekstravaskularno mesto infekcije za nekoliko minuta od početka infekcije**

Uloga fagocita u zapaljenskoj reakciji

- **Nakupljenje leukocita na mestu infekcije zajedno sa pratećom vazodilatacijom i povećanim vaskularnim permeabilitetom je ZAPALJENJE INFLAMACIJA**

Lo limfociti

- **Nemaju markere ni T ni B limfocita**
- **Ne ispoljavaju klonske receptore za antigen**
- **Izlučuju interleukin 1 i IFN- γ (IFN- γ aktivira makrofage)**

Receptori na Lo limfocitima

- **Receptor za C3b komponentu komplementa**
- **Receptor za Fc fragment antitela**
- **Receptore za molekule na ćelijama domaćina**

Lo limfociti

- **Razlike u odnosu na makrofage**
- **Nemaju u citoplazmi enzime peroksidazu i nespecifičnu esterazu**
- **Nemaju sposobnost fagocitoze**

Lo limfociti

- **Nemaju osobinu da recirkulišu**
- **Morfološki pripadaju grupi velikih granuliranih limfocita**
- **Lo LIMFOCITI SU POSEBNA POPULACIJA ĆELIJA SA SEBI SVOJSTVENIM ANTIGENSKIM DETERMINANTAMA NA POVRŠINI**

Funkcija Lo limfocita

- **1.KONTAKTNA DESTRUKCIJA
ĆELIJE METE**
- **2.ANTITELO ZAVISNA
ĆELIJSKA CITOTOKSIČNOST**

Kontaktna destrukcija

- **Bez prethodne senzibilizacije u direktnom kontaktu ubijaju:**
- **Tumorske ćelije**
- **Ćelije zaražene virusima**
- **Intraćelijske parazite**

Kontaktna destrukcija

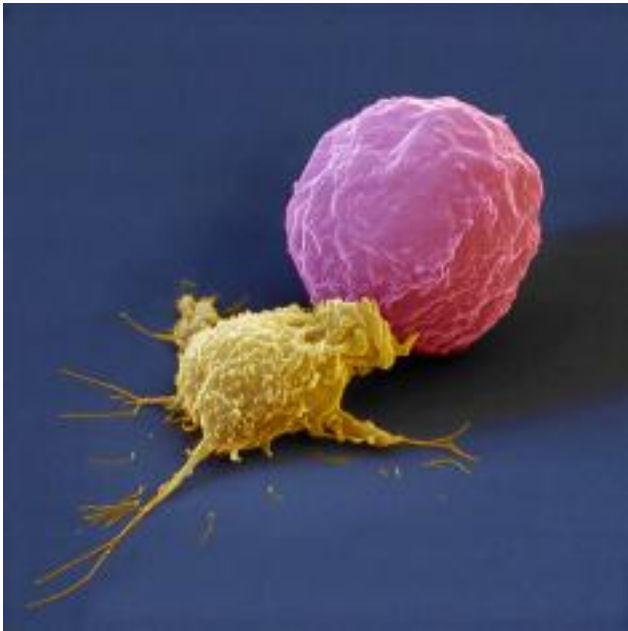
- Lo (nisu prethodno senzibilisani) + ćelija meta DIREKTNI KONTAKT



- KONTAKTNA DESTRUKCIJA CILJNE ĆELIJE

- T LIMFOCITI KONTAKTNU DESTRUKCIJU vrše posle prethodne senzibilizacije

NK ČELIJE VRŠE KONTAKTNU DESTRUKCIJU



**NK ČELIJA (ŽUTA Č.) NAPADA
ČELIJU TUMORA (PINK ČELIJA)**

KONTAKTNA DESTRUKCIJA inficiranih ćelija

- Aktivacija Lo ćelija
- Oslobađanje proteina iz citoplazmatskih granula Lo ćelija. Proteini su usmereni prema inficiranim ćelijama, menjaju propustljivost membrana. Drugi proteini ulaze u ćelije i aktiviraju enzime koji indukuju apoptozu smrt ćelije inficiranih intracelularnim mikroorganizmima.

FUNKCIJA Lo limfocita i citokini

- Aktivirani Lo luče inteferon IFN- γ
- IFN- γ aktiviše makrofage da efikasnije vrše fagocitozu
- Makrofagi produkuju IL-12 koji aktivira Lo da luče IFN- γ koji ponovo aktivira makrofage da ubijaju fagocitovane mikroorganizme

ANTITELO ZAVISNA ĆELIJSKA CITOTOKSIČNOST

- CILJNA ĆELIJA OBLOŽENA ANTITELIMA
- Lo limfociti se vezuju za za ciljnu ćeliju obloženu antitelima preko svoga receptora za Fc fragment antitela



- **RAZARANJE ĆELIJE**

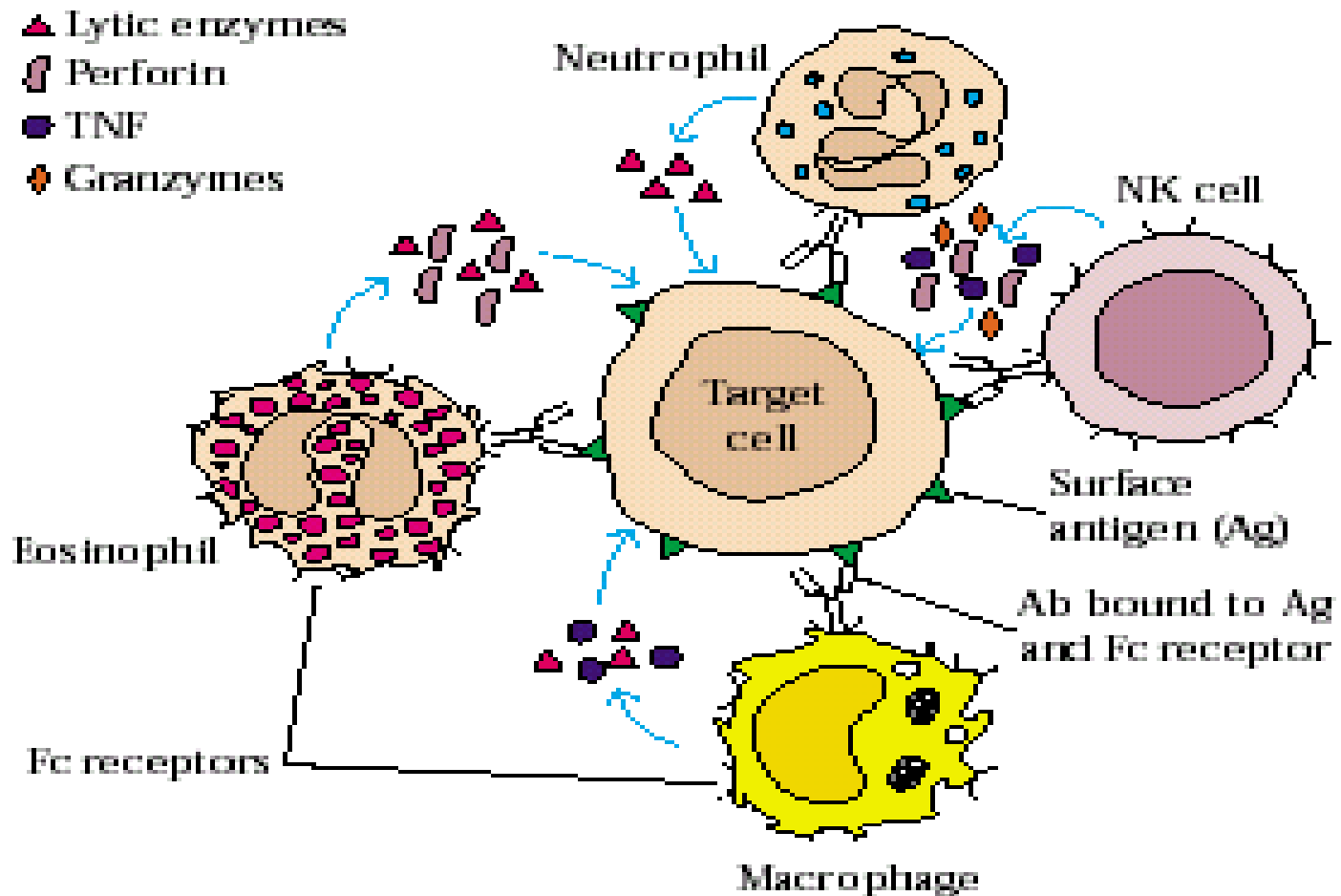


FIGURE 14-15 Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC). Nonspecific cytotoxic cells are directed to specific target cells by binding to the Fc region of antibody bound to surface antigens on the target cells. Various substances (e.g., lytic enzymes, TNF, perforin, granzymes) secreted by the nonspecific cytotoxic cells then mediate target-cell destruction.

NK i K ćelije

- RANIJE
- **NK ĆELIJE** vrše nespecifično ubijanje kontaktnom destrukcijom
- **K ĆELIJE** ubijaju ciljne ćelije antitelo zavisnom ćelijskom citotoksičnošću
- **DANAS SE SMATRA DA ISTE LO ĆELIJE MOGU DA VRŠE OBE AKTIVNOSTI**

HUMORALNA ODBRANA

- **KOMPLEMENT**
- **B LIZIN** :protein ,izaziva smrt G + bakterija
- **LIZOZIM**:izlučuju fagociti, enzim razgrađuje ćelijski zid bakterija
- **INTERFERON**:protein , deluje antivirusno, antiproliferativno i imunoregulatorno

HUMORALNA ODBRANA

INTERFERON:protein , deluje antivirusno, antiproliferativno i imunoregulatorno

TIPOVI:

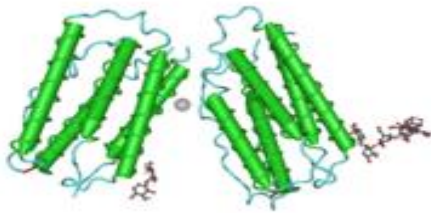
INTERFERON α luče leukociti, deluje antivirusno i aktivira NK

INTERFERON β luče fibroblasti, makrofagi i epitelne ćelije, deluje antivirusno

INTERFERON ω

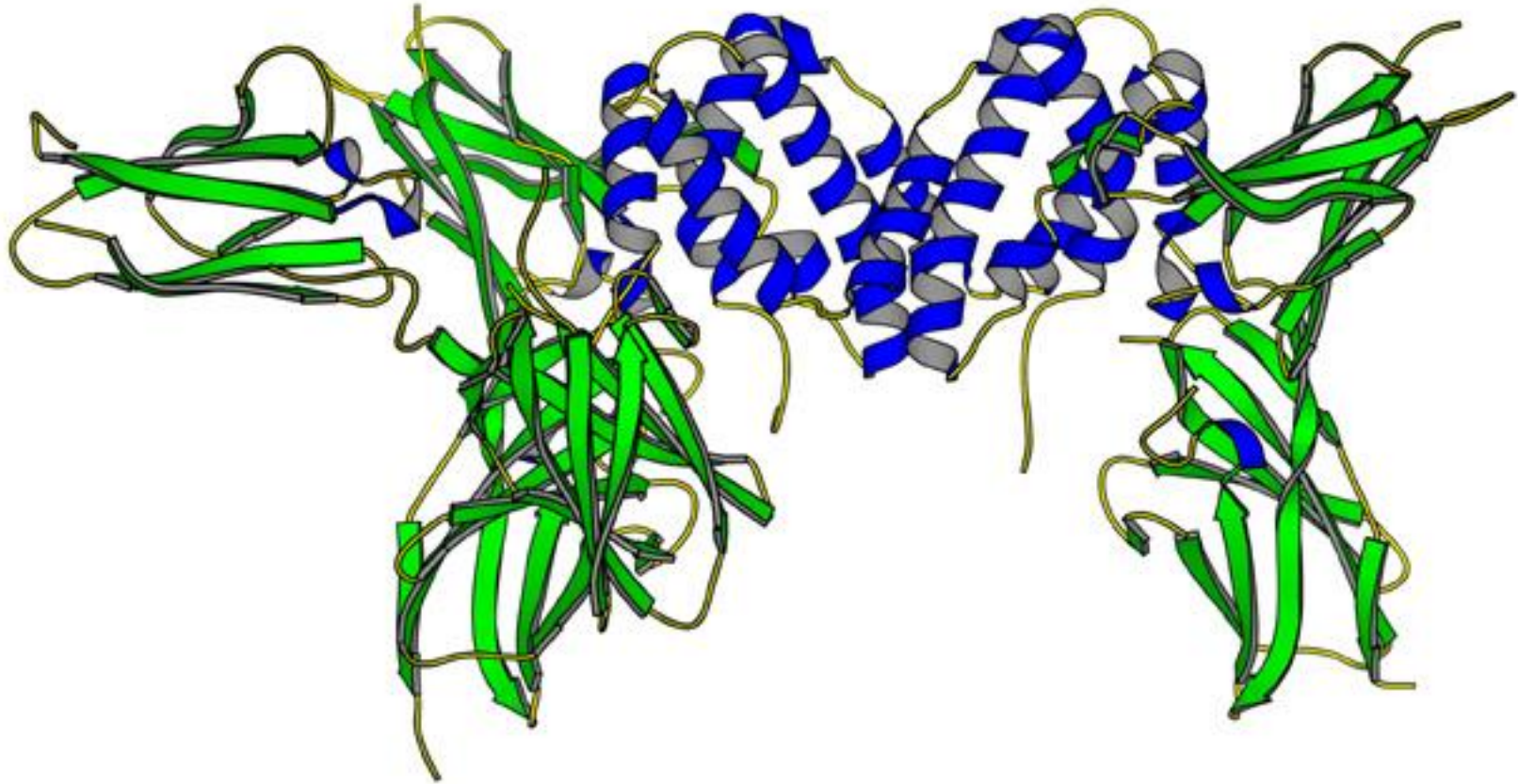
INTERFERON γ luče T limfociti, dejstvo mu je imunoregulatorno

Humani interferon beta



Antivirusni interferon

INTERFERON GAMA



Imunoregulatorna funkcija

HUMORALNA ODBRANA

C REAKTIVNI PROTEIN:može da podstakne aktivaciju komplementa i da pojača fagocitozu

NORM ANTITELA U SERUMU:to su antitela normalno prisutna u serumu protiv antigena na eritrocitima iste ili druge vrste bez prethodnog kontakta sa tim antigenom. Mogu unakrsno da se vezuju sa mikroorganizmima bez prethodne senziilizacije.

FAKTORI KOJI UTIČU NA REZISTENCIJU

- **1.OTPORNOST VRSTE** (genetska karakteristika zasnovana na nepostojanju receptora)
- **2.STAROST** (rezist. je prisutna odmah po rođenju)
- **3.POL** (ne u ljudi)
- **4.NASLEĐE**
- **5.HORMONI** (kortizon smanjuje otpornost)
- **6.ISHRANA** (duža neishranjenost nepovoljno)
- **7.TEMPERATURA**
- **8.ANTAGONIZAM NORMALNE FLORE**