

Imunodeficijencije

# Imunodeficijencije

Bolesti izazvane neadekvatnim (nedovoljnim) imunskim odgovorom

Nastaju usled poremećaja u razvoju i funkcionisanju pojedinih komponenti imunskog sistema

Dovode do povećane osetljivosti na infekcije i povećane incidence nekih vrsta malignih tumora

Tip imunodeficijencije	Najčešće infektivne posledice
Deficijencije B-ćelija	
Deficijencije T-ćelija	
Deficijencije urođene imunosti	

# Imunodeficijencije

- Kongenitalne (primarne, urođene)
- Stečene (sekundarne)

Kongenitalne (primarne, urođene)  
imunodeficijencije

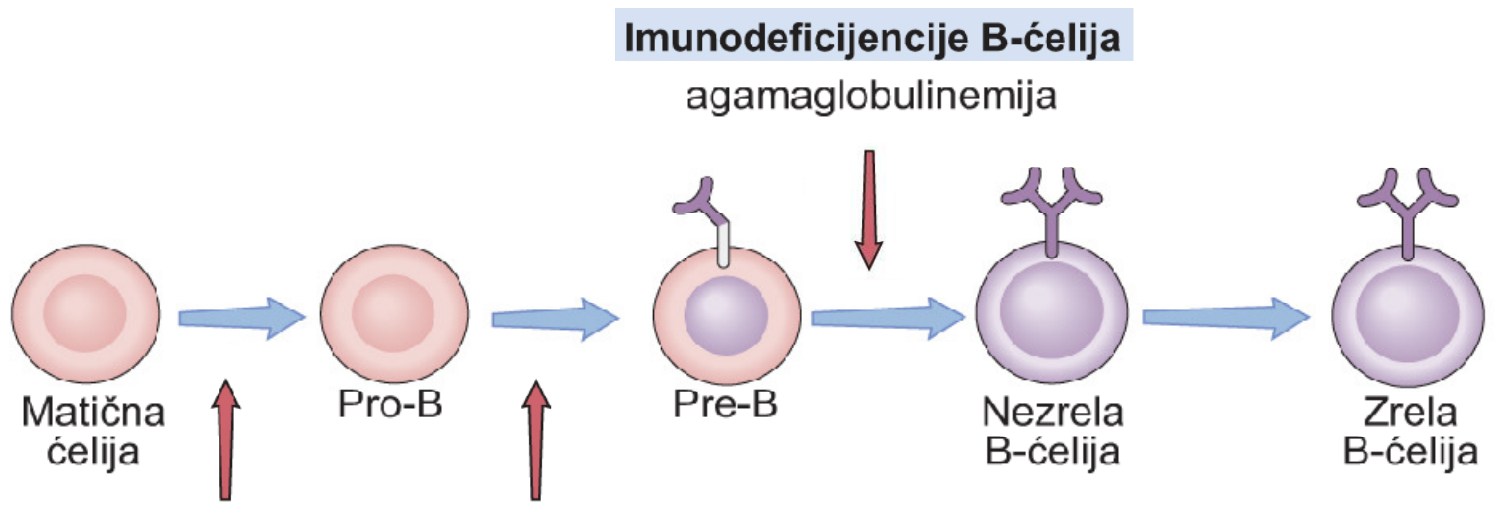
# Kongenitalne imunodeficijencije

Nastaju usled genskih poremećaja koji dovode do prekida u sazrevanju ili funkcionisanju različitih komponenti imunskog sistema

- Poremećaji u sazrevanju limfocita
- Poremećaji aktivacije i funkcije limfocita
- Poremećaji urođene imunosti
- Druge bolesti udružene sa poremećajima imunskog sistema

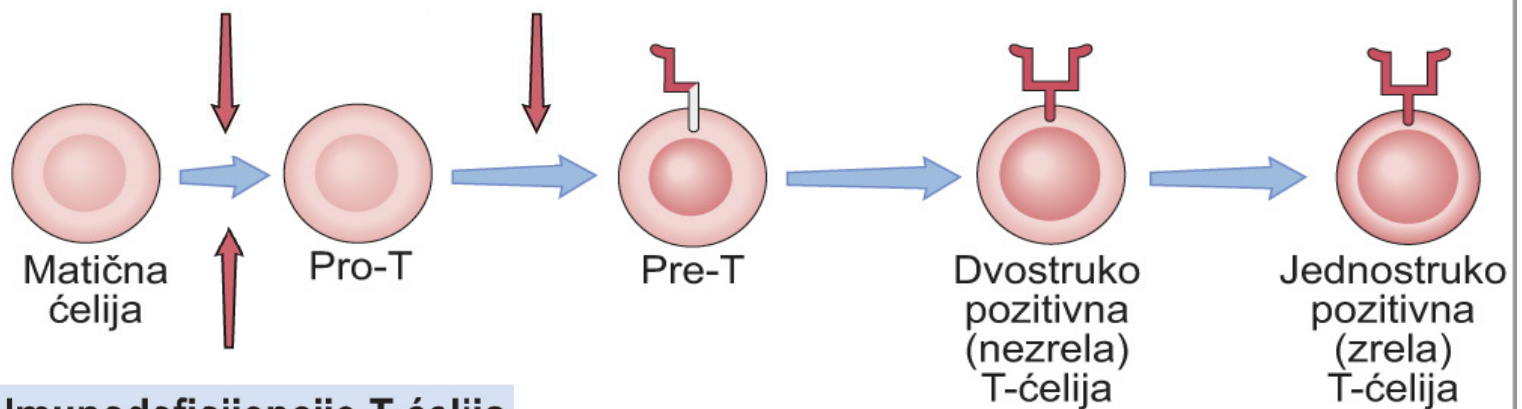
Primarne imunodeficijencije izazvane poremećajima u sazrevanju limfocita

**Sazrevanje B-ćelija**



**Teške kombinovane imunodeficijencije (SCID)**

**Sazrevanje T-ćelija**



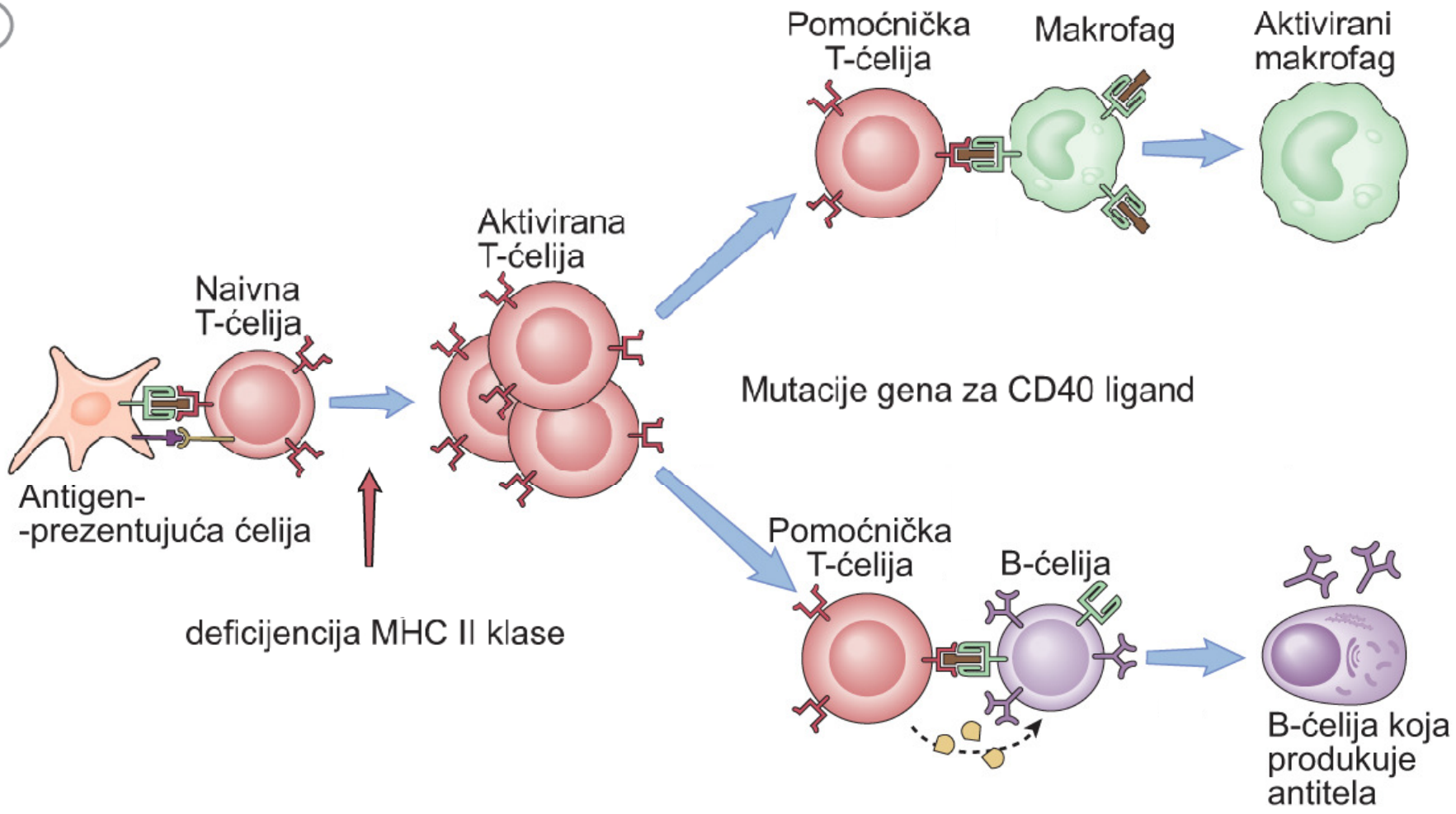
**Imunodeficijencije T-ćelija**

Nedostatak timusa  
(Di Georgeov sindrom)

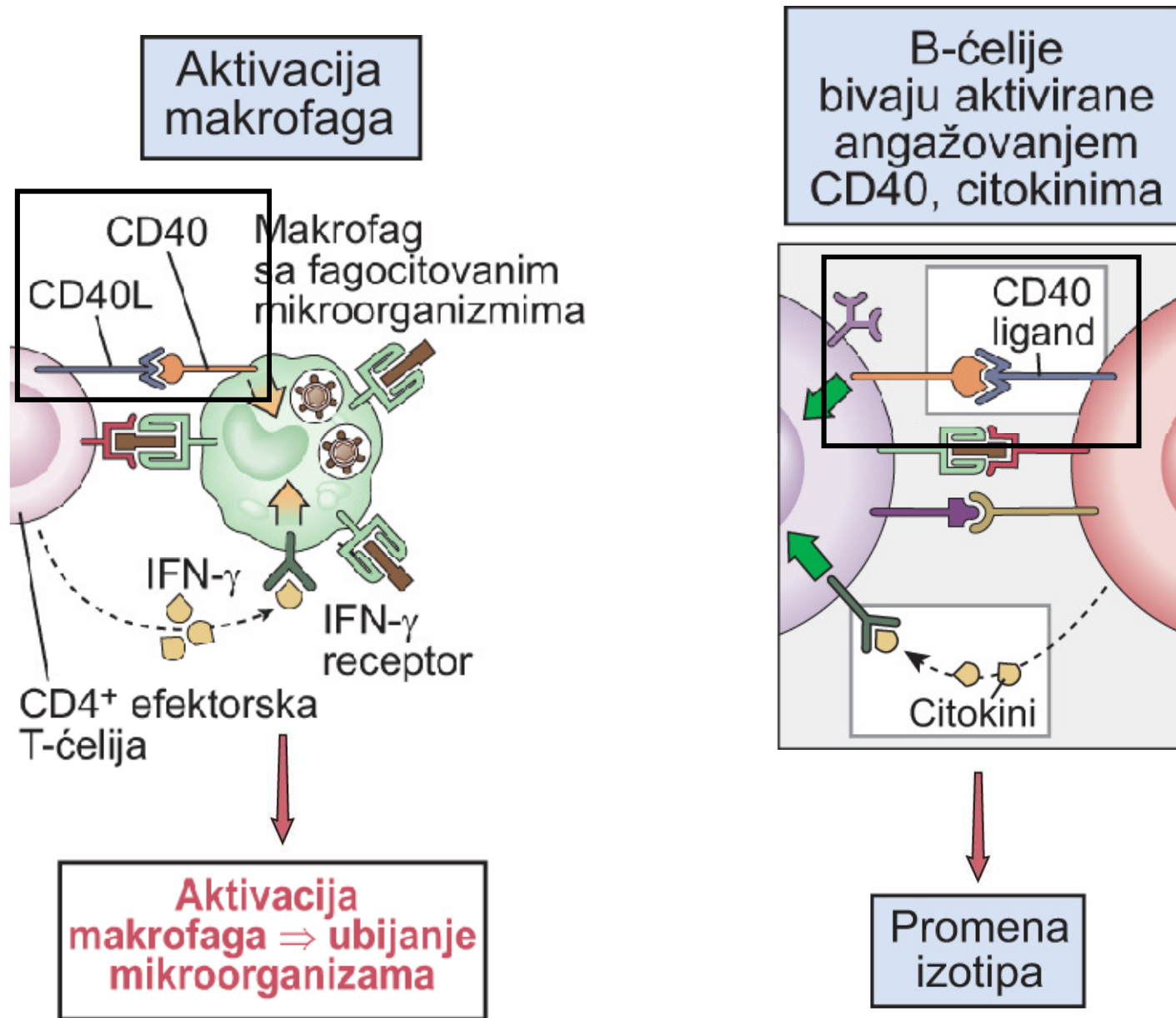


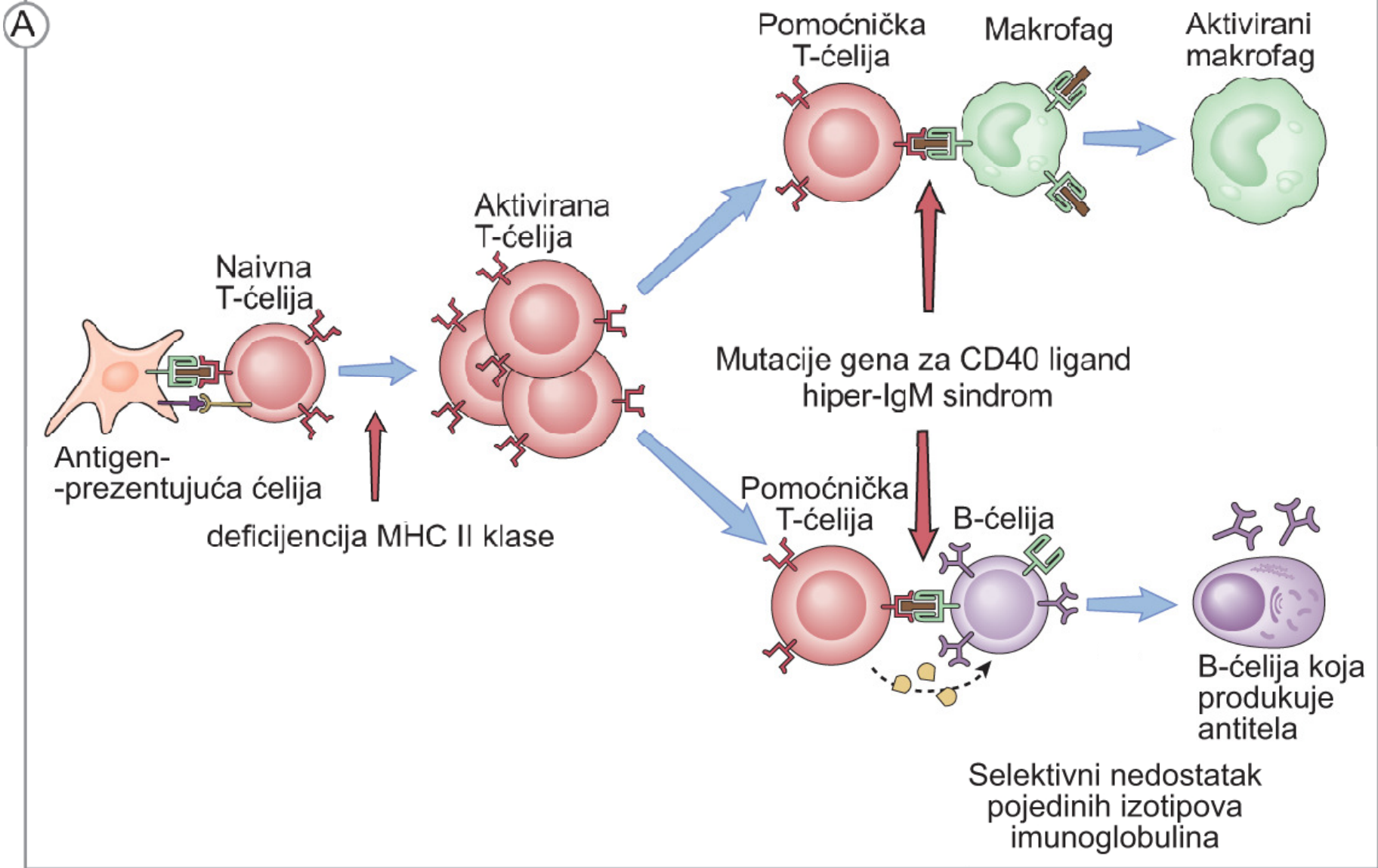
Primarne imunodeficijencije izazvane  
poremećaji aktivacije i funkcije limfocita

A



# Funkcija CD40L u imunskom odgovoru





Primarne imunodeficijencije izazvane  
poremećajima urođene imunosti

# Primarne imunodeficijencije izazvane poremećajima urođene imunosti

Bolest	Funkcionalni poremećaj
--------	------------------------

## Primarne imunodeficijencije izazvane poremećajima urođene imunosti

Bolest	Funkcionalni poremećaj
Hronična granulomatozna bolest	Poremećaj produkcije reaktivnih medijatora kiseonika od strane fagocita
Deficijencija adhezivnih molekula tip-1	Odsustvo ili deficitarna ekspresija $\beta 2$ integrina koja dovodi do slabljenja funkcija leukocita zavisnih od adhezije
Deficijencija adhezivnih molekula tip-2	Odsustvo ili deficitarna ekspresija na leukocitima liganda za endotelne selektine E i P, što onemogućava migraciju leukocita u tkiva

## Primarne imunodeficijencije izazvane poremećajima urođene imunosti

Bolest	Funkcionalni poremećaj
Hronična granulomatozna bolest	Poremećaj produkcije reaktivnih medijatora kiseonika od strane fagocita
Deficijencija adhezivnih molekula tip-1	Odsustvo ili deficitarna ekspresija $\beta 2$ integrina koja dovodi do slabljenja funkcija leukocita zavisnih od adhezije
Deficijencija adhezivnih molekula tip-2	Odsustvo ili deficitarna ekspresija na leukocitima liganda za endotelne selektine E i P, što onemogućava migraciju leukocita u tkiva
Deficijencija C3 komponente komplementa	Poremećaj u aktivaciji komplementa



Stečene (sekundarne)  
imunodeficijencije

# Stečene imunodeficijencije

Nastaju usled poremećaja imunskog sistema koji se stiču tokom života:

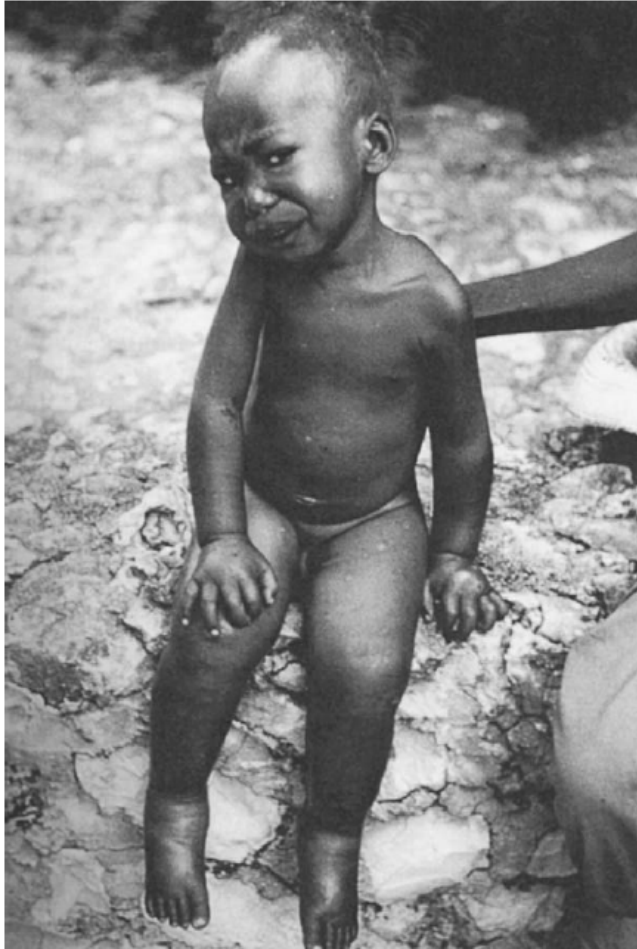
- u sklopu nekih drugih bolesti i stanja
  - tumora
  - infekcija
  - neadekvatne ishrane (malnutricije)
- kao komplikacija terapije drugih bolesti i stanja (tzv. jatrogene imunodeficijencije)
  - tumora
  - autoimunskih i zapaljenskih bolesti
  - transplantacije

# Stečene imunodeficijencije (primeri)

Uzrok	Mehanizam
-------	-----------

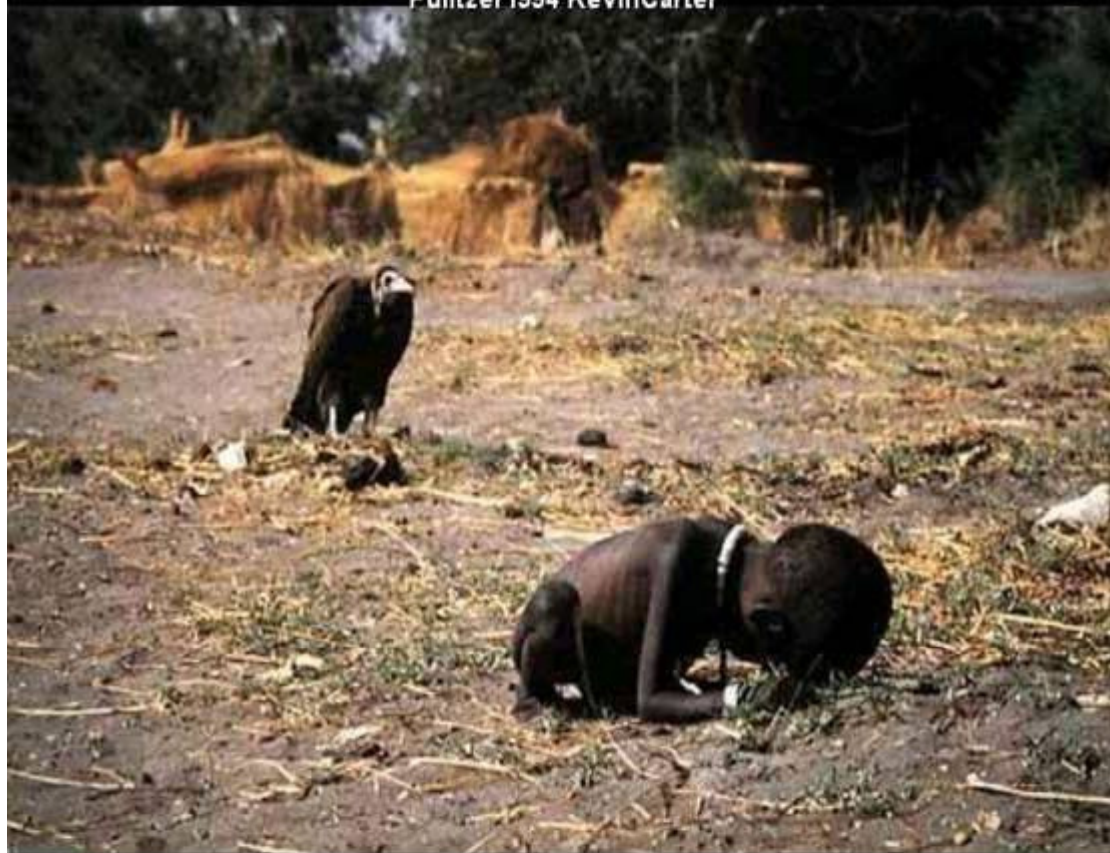
## Stečene imunodeficijencije (primeri)

Uzrok	Mehanizam
Infekcija virusom humane imunodeficijencije	Smanjenje broja pomoćničkih CD4 <sup>+</sup> T-ćelija
Proteinsko-kalorijska malnutricija	Metabolički poremećaji koji dovode do inhibicije sazrevanja i funkcije limfocita



- Svaki sedmi čovek gladuje.
- 800.000 ljudi je hronično pothranjeno.
- 24.000 ljudi umire svakog dana od gladi ili bolesti prouzokovane pothranjenošću
- 2 milijarde ljudi pate od nedostatka vitamina i oligoelemenata
- 60% uzroka smrti dece u zemljama u razvoju povezano je sa pothranjenošću

Pulitzer1994 KevinCarter



The PHOTO in the mail is the "Pulitzer prize" winning photo taken in 1994 during the Sudan famine. The picture depicts a famine stricken child crawling towards an United Nations food camp, located a kilometer away.

>The vulture is waiting for the child to die so that it can eat it. This picture shocked the whole world. No one knows what happened to the child, including the photographer Kevin Carter who left the place as soon as the photograph was taken.

>Three months later he committed suicide due to depression.

## Stečene imunodeficijencije (primeri)

Uzrok	Mehanizam
Infekcija virusom humane imunodeficijencije	Smanjenje broja pomoćničkih CD4 <sup>+</sup> T-ćelija
Proteinsko-kalorijska malnutricija	Metabolički poremećaji koji dovode do inhibicije sazrevanja i funkcije limfocita
Lečenje tumora zračenjem i hemioterapijom	Smanjen broj prekursora svih leukocita u kostnoj srži

## Stečene imunodeficijencije (primeri)

Uzrok	Mehanizam
Infekcija virusom humane imunodeficijencije	Smanjenje broja pomoćničkih CD4 <sup>+</sup> T-ćelija
Proteinsko-kalorijska malnutricija	Metabolički poremećaji koji dovode do inhibicije sazrevanja i funkcije limfocita
Lečenje tumora zračenjem i hemioterapijom	Smanjen broj prekursora svih leukocita u kostnoj srži
Metastaze tumora u kostnu srž	Smanjenje prostora za razvoj leukocita



## Stečene imunodeficijencije (primeri)

Uzrok	Mehanizam
Infekcija virusom humane imunodeficijencije	Smanjenje broja pomoćničkih CD4 <sup>+</sup> T-ćelija
Proteinsko-kalorijska malnutricija	Metabolički poremećaji koji dovode do inhibicije sazrevanja i funkcije limfocita
Lečenje tumora zračenjem i hemioterapijom	Smanjen broj prekursora svih leukocita u kostnoj srži
Metastaze tumora u kostnu srž	Smanjenje prostora za razvoj leukocita
Uklanjanje slezine	Smanjenje fagocitoze mikroorganizama

# Imunodeficijencije (terapija)

## Kongenitalne (primarne)

- Imunoglobulini (kod poremećaja humoralne imunosti)
- Transplantacija kostne srži (oprez GVHD!!!)
- Genska terapija
- Profilaksa infekcija

## Stečene (sekundarne)

- Lečenje primarnog uzroka
- Profilaksa infekcija

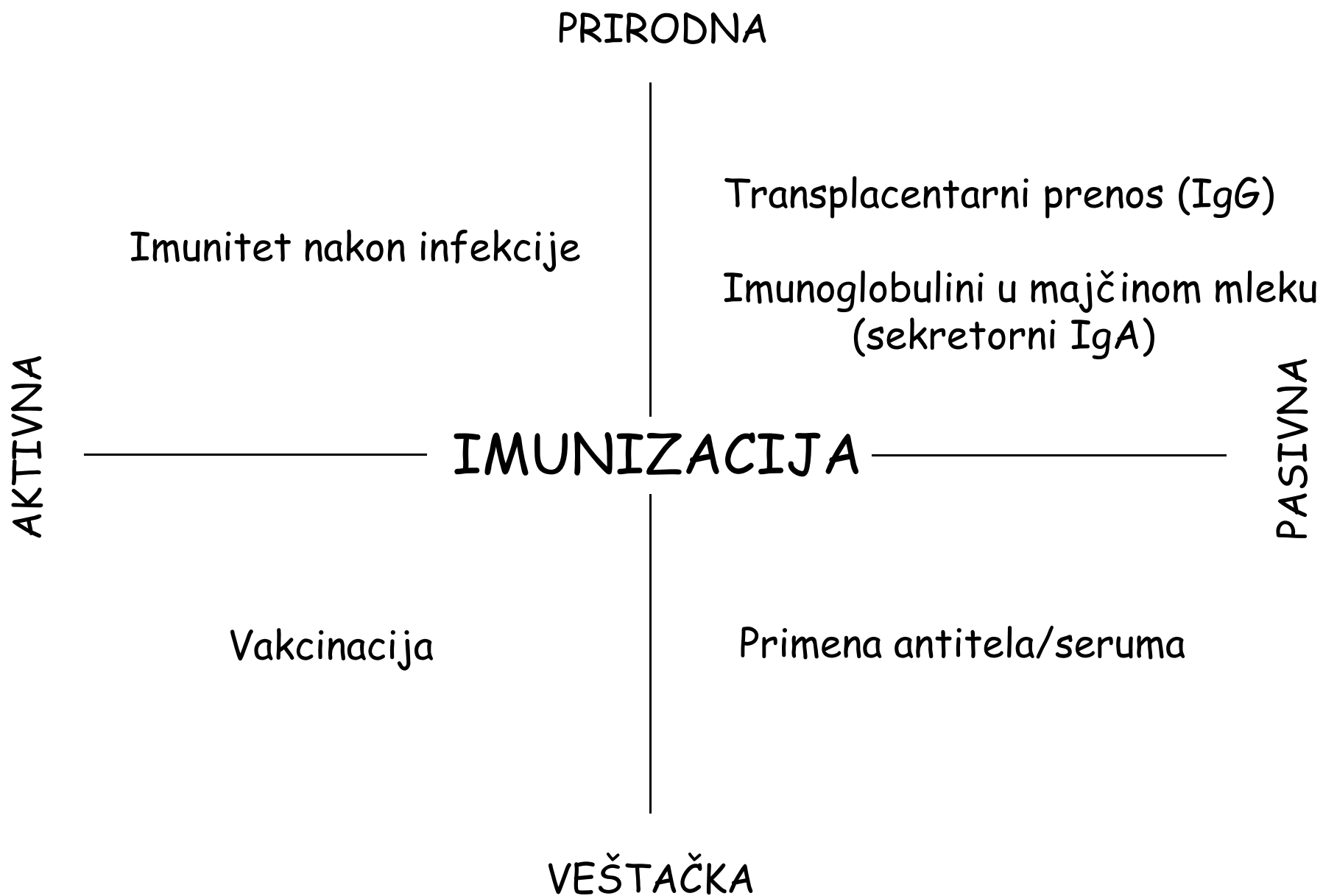
1. Kongenitalne imunodeficijencije su posledica
  2. Stečene imunodeficijencije su posledica
  3. U teškoj kombinovanoj imunodeficijenciji dolazi do
  4. U agamaglobulinemiji dolazi do
  5. DiGeorgeov sindrom je
  6. U hiper-IgM sindromu dolazi do
  7. U sindromu golih limfocita dolazi do
  8. Hronična granulomatozna bolest izazvana je
  9. AIDS je posledica
  10. Patogenetski supstrat AIDS-a uključuje
- a. mutacijom gena za enzim fagocitnu oksidazu
  - b. progresivno propadanje CD4<sup>+</sup> T-limfocita
  - c. HIV infekcije
  - d. imunodeficijencija T-limfocita
  - e. poremećaja aktivacije B-ćelija i makrofaga zbog mutacije CD40 liganda
  - f. poremećaja sazrevanja T- i B-limfocita
  - g. selektivnog poremećaja u sazrevanju B-limfocita
  - h. infekcija, pothranjenosti, terapije tumora
  - i. genskih poremećaja
  - j. poremećaja u sazrevanju i aktivaciji T-ćelija zbog izostanka ekspresije MHC molekula II klase

1. i    2. h    3. f    4. g    5. d    6. e    7. j    8. a    9. c    10. b

# Principi imunoprofilakse infektivnih bolesti

# Principi imunoprofilakse infektivnih bolevsti

- Vrste imunizacije
- Pasivna veštačka imunizacija
- Pristupi u pravljenju vakcina
- Mehanizam delovanja i osobine pojedinih tipova vakcina



# Pasivna veštačka imunizacija (davanje antitela/seruma)

U profilaktičke i terapijske svrhe

Trenutno dejstvo

Kratkotrajan imunitet (nedelje, meseci)

## Antitela-Imunoglobulini (Ig)

Humani imunoglobulini (od dobrovoljnih davaoca)

- humani serumski (gama)globulin (sa Ig različitih specifičnosti)

npr. za imunodeficijencije...

- specifični imunoglobulini (sa visokim titrom specifičnih Ig)

npr. za hepatitis B, tetanus, besnilo...

Životinjski serumi (konjski serum)

npr. za zmijske otrove, botulizam, difteriju...

serumska bolest!!!

# Aktivna veštačka imunizacija (Vakcinacija)

Prvenstveno u profilaktičke svrhe

Potrebno vreme za indukciju odgovora (nedelje)

Davanje

- pre izlaganja patogenu (izuzetak vakcina protiv besnila!)
- po izlaganju patogenu (u kombinaciji sa specifičnim Ig)

Adjuvans

- povećava imunogenost

Dugotrajan imunitet

- za većinu vakcina potrebne revakcinacije

Kolektivni imunitet (*engl.* herd immunity)



# Osobine kvalitetnih vakcina

**Sigurnost**

Vakcina ne sme da dovede do oboljevanja i težih neželjenih dejstava

**Efikasnost zaštite**

Vakcina mora da štiti od oboljevanja usled infekcije patogenom

**Dugotrajnost zaštite**

Zaštita mora da traje godinama nakon vakcinacije

**Indukcija nastanka neutrališućih antitela**

Važno za sprečavanje uspostavljanja infekcija i neutralizaciju štetnog dejstva toksina

**Indukcija nastanka specifičnih T-limfocita**

Intracelularni patogeni se mnogo efikasnije eliminišu pomoću citotoksičnih T-limfocita

**Praktičnost**

Niska cena, stabilna, lako se primenjuje...

# Tipovi vakcina

## **Žive (atenuisane) vakcine**

- koje sadrže žive, atenuisane (oslabljenje) infektivne agense

## **Mrtve (inaktivisane) vakcine**

- koje sadrže cele, ubijene infektivne agense

## **Subjedinčne (antigenske) vakcine**

- koje sadrže delove/produkte infektivnih agenasa  
dobijene izolacijom i prečišćavanjem  
dobijene sintetički putem (genetski inženjering)

## **Konjugovane vakcine**

- koje sadrže T-nezavisan antigen vezan za T-zavisan antigen

## **Kombinovane (polivalentne) vakcine**

- koje sadrže više antigena jednog ili više različitih patogena

## **Vakcine u razvoju**

# Žive (atenuisane) vakcine

## Princip

Imunizacija atenuisanim (oslabljenim) patogenom

## Primer

Većina virusnih vakcina (protiv poliomijelitisa (oralna-Sejbinova), zauški, morbila, rubele, varicele) i pojedine bakterijske (BCG)...

## Prednosti

Sveobuhvatan imunski odgovor (humoralni-At i celularni-CTL)

Dugotrajan imunitet (daju se u jednoj ili dve doze)

## Ograničenja

Rizik kod davanja imunokompromitovanim osobama

Nestabilnost (termolabilne)

BCG (ograničena efikasnost)

# Mrtve (inaktivisane) vakcine

## Princip

Imunizacija ubijenim (inaktivisanim) infektivnim agansom

## Primer

Vakcine protiv pertusisa, tifusa, poliomijelitisa (Salkova), influence...

## Prednosti

Veća stabilnost

Nema opasnosti od oboljevanja (bezbednost)

## Ograničenja

Slaba imunogenost (indukuju prevashodno At)

Kraći imunitet (neophodno višekratno davanje)

# Subjedinične vakcine

## Princip

Imunizacija strukturnim delom (proteinom ili polisaharidom) patogena ili njegovim produktom (toksoidom)

## Primer

Vakcine protiv pertusisa (tzv. acelularna), tetanusa i difterije (toksoid), influence (Hemaglutinini i Neuraminidaza), hepatitisa B (HBsAg) i humanih papiloma virusa (L1 protein) - tzv. *virus-like particles* (VLP), polisaharidne vakcine protiv pneumokoka i meningokoka...

## Prednosti

Kao kod inaktivisanih vakcina (bezbednost veća)

## Ograničenja

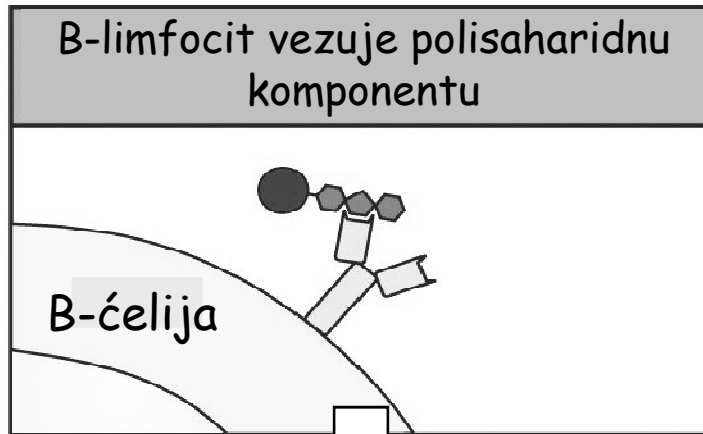
Kao kod inaktivisanih vakcina (imunogenost manja)

# Konjugovane vakcine

## Princip

Imunizacija polisaharidom patogena (slab imunogen kod dece) vezanim (konjugovanim) za protein drugog patogena (koji je dobar imunogen)

# Princip imunizacije konjugovanim vakcinama



# Konjugovane vakcine

## Princip

Imunizacija polisaharidom patogena (slab imunogen kod dece) vezanim (konjugovanim) za protein drugog patogena (koji je dobar imunogen)

## Primer

Vakcine protiv pneumokoka, hemofilusa tip B i meningokoka (polisaharid kapsule vezan za toksoid difterije)

## Prednosti

Kao kod inaktivisanih vakcina

Dobar imunski odgovor na polisaharidne antigene kapsule

Efikasna zaštita kod dece (u prve dve godine života) i splenektomisanih

## Ograničenja

Kao kod inaktivisanih vakcina

Relativno visoka cena



# Kombinovane (polivalentne) vakcine

## Princip

Istovremena imunizacija sa više različitih serotipova jednog patogena (atenuisanih sojeva ili antigena) ili više različitih patogena

## Primer

Vakcine protiv tetanusa, difterije i pertusisa (DTP, „Di-Te-Per“), malih boginja, zauški i rubele (MMR), polisaharidna ili konjugovana vakcina protiv pneumokoka...

## Prednosti

Zadržavaju sve dobre osobine pojedinačnih vakcina

Dobar imunski odgovor na svaku pojedinačnu komponentu u vakcini

Praktičnost (manje davanja, manji broj dolazaka kod lekara...)

## Ograničenja

Kao kod pojedinačnih vakcina

# Vakcine u razvoju

(Hibridne vakcine sa korišćenjem virusnih vektora)

## Princip

Imunizacija sa virusnim „vektorima“ (npr. virusom vakcinije) u koji su ubačeni geni za imunodominantne peptide različitih patogena

## Primer

U fazi kliničkih ispitivanja za nekoliko infekcija (npr. HIV)

## Prednosti

Indukcija celularnog (CTL) i humoralnog odgovora

Mogućnost pravljenja polivalentnih vakcina

## Ograničenja

Nemogućnost ponovnog davanja

# Vakcine u razvoju (DNK vakcine)

## Princip

Imunizacija bakterijskim plazmidom sa DNK za antigene patogena

## Primer

U fazi kliničkih ispitivanja za nekoliko infekcija

## Prednosti

Indukcija celularnog (CTL) i humoralnog odgovora

Jednostavna manipulacija i mogućnost izrade polivalentnih vakcina

## Ograničenja

Mehanizam dejstva i mogući neželjeni efekti još neispitani

1. Primer veštačke aktivne imunizacije je
  2. Primer veštačke pasivne imunizacije je
  3. Primer prirodne aktivne imunizacije je
  4. Primer prirodne pasivne imunizacije je
  5. Živa atenuisana vakcina protiv poliomijelitisa
  6. Subjedinične vakcine sadrže
  7. Inaktivisane vakcine sadrže
  8. Kombinovane vakcine sadrže
  9. Konjugovana vakcina indukuje stvaranje
  10. Primena adjuvansa povećava
- a. antigene više vrsta infektivnih agenasa
  - b. imunost na tetanus nakon ubrizgavanja tetanusnog toksoida
  - c. imunost na tetanus nakon ubrizgavanja antitetanusnih imunoglobulina
  - d. cele ubijene mikroorganizme
  - e. indukuje stvaranje mukoznog IgA
  - f. delove infektivnih agenasa ili njihovih produkata
  - g. visokoafinitetnih antitela na polisaharide
  - h. imunost nakon preležane zarazne bolesti
  - i. imunogenost antigena u vakcini
  - j. transplacentalni prenos IgG

1. b 2. c 3. h 4. j 5. e 6. f 7. d 8. a 9. g 10. h